



UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA – UNEB
PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS – PPGFARMA

JÉSSICA DA SILVA NASCIMENTO

AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTI INFLAMATÓRIOS
NÃO ESTEROIDAIIS (AINES) E TRIPTANOS POR
PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM ENXAQUECA EM
UMA CLÍNICA ESCOLA MULTIPROFISSIONAL

Salvador

2024

JÉSSICA DA SILVA NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTI INFLAMATÓRIOS NÃO
ESTEROIDAIIS (AINES) E TRIPTANOS EM PACIENTES
DIAGNOSTICADOS COM ENXAQUECA EM UMA CLÍNICA ESCOLA
MULTIPROFISSIONAL**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação *Stricto Sensu* Em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Acássia Benjamim Leal Pires

Linha de Pesquisa: II – Avaliação de Fármacos, Biomarcadores, Produtos Naturais e Sintéticos

Salvador

2024

FICHA CATALOGRÁFICA
Sistema de Bibliotecas da UNEB
Bibliotecária: Célia Maria da Costa CRB: 5/918

N244a Nascimento, Jéssica da Silva

Avaliação da utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (aines) e triptanos por pacientes diagnosticados com enxaqueca em uma clínica escola multiprofissional / Jéssica da Silva Nascimento . – Salvador, 2024.

92 f. : il.

Orientadora: Acássia Benjamim Leal Pires.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado da Bahia. Departamento Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação Stricto Senso em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, Campus I. 2024.

Contém referências e anexos.

1. Cefaleia – Tratamento. 2. Enxaqueca - Tratamento. 3. Anti-inflamatórios não esteroides. 4. Triptanos. I. Pires, Acássia Benjamim Leal. II. Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Campus I. III. Título.

CDD: 616.8491

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTI INFLAMATÓRIOS NÃO
ESTEROIDAIIS (AINES) E TRIPTANOS EM PACIENTES
DIAGNOSTICADOS COM ENXAQUECA EM UMA CLÍNICA ESCOLA
MULTIPROFISSIONAL**

JÉSSICA DA SILVA NASCIMENTO

Linha de Pesquisa: II – Avaliação de Fármacos, Biomarcadores, Produtos Naturais e Sintéticos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), em 25 de Janeiro de 2025, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, pela Universidade do Estado da Bahia (UNEB), conforme avaliação da Banca Examinadora:

Professor(a) Dra. Acássia Benjamim Leal Pires

Instituição de atuação: Universidade do Estado da Bahia–UNEB (Orientadora)

Doutorado em Genética e Biologia Molecular

Instituição que obteve o título de Doutor: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP- SP)

Professor(a) Dr(a). Emília Katiane Embiruçu PPGFARMA/UNEB (Membro Interno)

Doutorado em 2009

Instituição que obteve o título de Doutor: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Professor(a) Dr(a). Humberto Fonseca de Freitas Universidade Estadual de Feira de Santana - UEFS (Membro Externo)

Doutorado em 2016

Instituição que obteve o título de Doutor: Universidade Estadual de Feira de Santana
(PPGBiotec - UEFS)

Dedicatória

*À minha mãe **Rosemi da Silva Nascimento**, cujo coração generoso e apoio incansável deram vida aos meus sonhos.*

*À minha avó **Isabel Santana da Silva** (in memoriam), cujo apoio incondicional e amor eterno continuam a guiar os meus passos.*

AGRADECIMENTOS

Chegar ao fim deste ciclo da minha vida acadêmica é uma conquista imensa, que simboliza não só esforço, mas também desafios superados e momentos de crescimento profundo. Cada etapa dessa jornada foi marcada por aprendizados valiosos e, ao olhar para trás, só posso sentir uma imensa gratidão por todos que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse até aqui. E é com muito amor e reconhecimento que quero expressar minha eterna gratidão.

Primeiramente, agradeço a **Deus**, que esteve ao meu lado em cada passo dessa caminhada. Sou infinitamente grata por sua presença constante, por me dar forças nos momentos de fraqueza e por me guiar nos momentos de incerteza. Sua infinita bondade me sustentou e me deu a coragem necessária para superar as dificuldades, e é por meio de seu amor que hoje consigo celebrar esta vitória.

À minha **MÃE MARAVILHOSA, ROSEMI**, não existem palavras que possam traduzir o quanto sou grata por tudo o que você fez, faz e sempre fará por mim. Você é meu alicerce, minha força e a maior inspiração de perseverança e amor que eu poderia ter. Sua fé em mim nunca vacilou, e seu apoio, sempre incondicional, foi o que me deu o ânimo para seguir em frente, mesmo nos dias mais difíceis. Você, com seu jeitinho único, me ensina todos os dias o verdadeiro significado de coragem, dedicação e amor.

Ao meu **Pai Arquibaldo**, meus **Irmãos Arthur e Ranny Eloisa** e a toda minha **Família**, meu coração transborda de gratidão. O apoio de vocês, com palavras de carinho, gestos de compreensão e presença constante, foi fundamental para que eu pudesse conquistar este momento. Cada um de vocês, de maneira única, contribuiu para que eu jamais perdesse o foco e seguisse em frente. A força que encontrei em vocês me ajudou a manter a motivação e a confiança ao longo dessa jornada.

À toda a equipe da **Farmácia FPPB**, e especialmente ao meu **Chefe Markley**, minha sincera gratidão. Obrigado por sempre acreditar no meu potencial, por confiar no meu trabalho e, acima de tudo, por me incentivar a seguir meu caminho com dedicação e excelência. Sua sabedoria e apoio foram essenciais para que eu conseguisse equilibrar minha vida profissional com os desafios do mestrado, e sou muito grato pela oportunidade de crescimento que me foi dado.

À minha **orientadora, Profa. Dra. Acássia**, minha eterna gratidão. Você foi muito mais do que uma mentora para mim. Com sua paciência, sabedoria e comprometimento, me guiou em cada passo deste processo. Sua dedicação ao meu desenvolvimento acadêmico foi decisiva para que eu pudesse dar o melhor de mim, sempre me desafiando a ir além. Sou imensamente grata por sua confiança e por ter acreditado no meu potencial. Você deixou uma marca profunda em minha vida, não apenas como professora, mas como uma grande fonte de inspiração.

Quero também expressar minha gratidão às minhas queridas **Farmacêuticas Jamile, Mari e Ivana**. Vocês são, além de colegas de turma, amigas de vida, e foram essenciais para que eu pudesse enfrentar as dificuldades desta jornada. Cada palavra de apoio, cada gesto de carinho, cada momento de troca e aprendizado com vocês foi uma grande contribuição para o meu crescimento, e sou imensamente grata por tê-las ao meu lado.

A todos vocês, meu mais profundo **obrigado**. Cada um, com seu carinho, seu apoio, suas palavras e gestos, fez parte dessa caminhada e foi essencial para que eu chegasse até aqui. Este mestrado não é apenas o resultado do meu esforço, mas também o reflexo do amor e apoio incondicionais de todos vocês. Cada contribuição foi única e insubstituível, e é com o coração cheio de gratidão que encerro este ciclo, pronto para os próximos desafios que a vida me reserva.

RESUMO

AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTI INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS (AINES) E TRIPTANOS EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM ENXAQUECA EM UMA CLÍNICA ESCOLA MULTIPROFISSIONAL

NASCIMENTO, J. S. Avaliação da utilização de anti inflamatórios não esteroidais (AINES) e triptanos em pacientes diagnosticados com enxaqueca em uma clínica escola (dissertação). Salvador: Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, 2025; 95p.

Introdução: A enxaqueca é um distúrbio neurológico caracterizado por crises de cefaleia intensa, podendo ser classificada em enxaqueca com ou sem aura. O tratamento inclui anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e triptanos, que atuam nos receptores serotoninérgicos para aliviar os sintomas. No entanto, a eficácia desses medicamentos varia entre os pacientes, exigindo abordagens personalizadas. Fatores genéticos e metabólicos influenciam a resposta ao tratamento, com polimorfismos nas enzimas do citocromo P450 impactando a metabolização dos fármacos. Pacientes com enxaqueca crônica e comorbidades tendem a ter menor resposta aos tratamentos convencionais. A farmacogenética surge como uma estratégia promissora para personalizar a terapia e melhorar os resultados clínicos. **Objetivos:** Avaliar a utilização de AINES e triptanos em pacientes enxaquecosos atendidos em uma clínica escola e analisar fatores associados à resposta a esses medicamentos. **Materiais e Métodos:** O Projeto Livre da Enxaqueca oferece tratamento gratuito e multidisciplinar a pacientes com enxaqueca. O foco é o Gerenciamento da Terapia Medicamentosa (GTM), priorizando o uso de AINES e, caso ineficazes, triptanos ou medicações profiláticas. Entre fevereiro e novembro de 2023, foram analisados prontuários de pacientes atendidos nesta clínica que utilizam AINES e triptanos. Foram pesquisados nessa amostra fatores que podem influenciar o metabolismo desses fármacos, entre eles a presença de comorbidades e medicamentos utilizados para outros fins. Em paralelo, foi conduzida uma revisão sistemática, cujo protocolo foi registrado na plataforma PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) para analisar a influência

genética na resposta aos triptanos, considerando estudos observacionais etiológicos nas bases científicas PubMed, Web of Science e Embase, a qual foi submetida à revista *Brain and Behavior* (Editora Wiley, até o momento em análise). **Resultados e Discussão:** A análise dos prontuários do projeto "Livre de Enxaqueca" revelou um perfil homogêneo dos pacientes, composto exclusivamente por mulheres, com histórico de enxaqueca desde a adolescência. A frequência das crises variou entre 1 e mais de 4 episódios por mês, e 62,65% dos pacientes apresentavam comorbidades, como ansiedade, depressão, diabetes e hipertensão. O IMC médio indicou sobrepeso, sugerindo uma possível relação entre excesso de peso e a intensidade das crises. A hipertensão foi a comorbidade mais frequente (32,3%), seguida por transtornos de ansiedade (29%) e endometriose (16,1%). Já a dipirona foi o medicamento mais utilizado (80,6%) na diminuição das crises e também a principal causadora das reações alérgicas, relatadas por 26,47% dos pacientes. O uso contínuo de medicamentos como Losartana, Metformina e Fluoxetina foi frequente, destacando a necessidade de monitoramento para evitar interações adversas. Foram listadas e discutidas as possíveis influências dos medicamentos de uso contínuo e das comorbidades na eficiência dos AINEs e triptanos utilizados por esses pacientes. Destacou-se as possíveis interações entre AINEs e anti-hipertensivos e o risco da síndrome serotoninérgica quando se utilizam triptanos e antidepressivos. Quanto à revisão sistemática realizada, observou-se que há poucas evidências da influência de genes associados à baixa resposta ao uso de triptanos em pacientes com migrânea. Foi encontrada uma associação significativa porém pequena, para variantes dos genes SLC6A4, 5-HT1B, e COMT e a resposta aos triptanos, enquanto variantes dos genes CALCA e PRDM16 apresentaram evidências moderadas, e variantes dos genes GRIA1 e SCN1A apresentaram evidência limitada de não resposta. Isso indica a necessidade de mais pesquisas na área de farmacogenética que validem estudos de associação. **Conclusões:** Esse estudo conseguiu caracterizar o perfil dos pacientes atendidos na clínica escola entre Março 2023 a Setembro de 2024. O atendimento nessa clínica multiprofissional incluiu intervenções não farmacológicas e a manutenção do uso de AINEs em pacientes, após orientações, enquanto a utilização de triptanos foi menos expressiva. A revisão sistemática conduzida não encontrou evidências fortes que assegurem a utilização de testes genéticos pontuais para avaliar o risco de não resposta aos triptanos, porém estão sendo avaliados a utilização de pontuações de risco genético para esse fim.

Palavras-chave: Anti inflamatório; AINEs; Triptanos; Enxaqueca; Cefaleia; Tratamento.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RESPONSE TO NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDS) AND TRIPTANS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH MIGRAINE AT A MULTIPROFESSIONAL SCHOOL CLINIC

Exemplo: NASCIMENTO, J. S. Evaluation of the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and triptans in patients diagnosed with migraine at a school clinic (Dissertation). Salvador: Department of Life Sciences (DCV), State University of Bahia, 2025; 95p.

Introduction: Migraine is a neurological disorder characterized by intense headache attacks and can be classified as migraine with or without aura. Treatment includes non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and triptans, which act on serotonergic receptors to relieve symptoms. However, the effectiveness of these drugs varies between patients, requiring personalized approaches. Genetic and metabolic factors influence the response to treatment, with polymorphisms in cytochrome P450 enzymes impacting the metabolism of drugs. Patients with chronic migraine and comorbidities tend to have a lower response to conventional treatments. Pharmacogenetics has emerged as a promising strategy to personalize therapy and improve clinical outcomes. **Objectives:** To evaluate the use of NSAIDs and triptans in migraine patients treated at a school clinic and to analyze factors associated with the response to these drugs. **Materials and Methods:** The Migraine Free Project offers free, multidisciplinary treatment to migraine patients. The focus is on Medication Therapy Management (MTM), prioritizing the use of NSAIDs and, if ineffective, triptans or prophylactic medications. Between February and November 2023, medical records of patients seen at this clinic using NSAIDs and triptans were analyzed. Factors that may influence the metabolism of these drugs were investigated in this sample, including the presence of comorbidities and medications used for other purposes. At the same time, a systematic review was carried out, whose protocol was registered on the PROSPERO platform (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) to analyze the genetic influence on the response to triptans, considering etiological observational studies on the scientific databases PubMed, Web of Science and Embase, which was submitted to the

journal *Brain and Behavior* (Wiley Publishing, so far under analysis). **Results and Discussion:** The analysis of the medical records of the “Migraine Free” project revealed a homogeneous patient profile, composed exclusively of women, with a history of migraine since adolescence. The frequency of attacks ranged from 1 to more than 4 episodes per month, and 62.65% of patients had comorbidities such as anxiety, depression, diabetes and hypertension. The average BMI indicated overweight, suggesting a possible relationship between excess weight and the intensity of seizures. Hypertension was the most frequent comorbidity (32.3%), followed by anxiety disorders (29%) and endometriosis (16.1%). Dipyron was the drug most often used (80.6%) to reduce crises and also the main cause of allergic reactions, reported by 26.47% of patients. The continuous use of drugs such as Losartan, Metformin and Fluoxetine was frequent, highlighting the need for monitoring to avoid adverse interactions. The possible influences of continuous medication and comorbidities on the effectiveness of the NSAIDs and triptans used by these patients were listed and discussed. The possible interactions between NSAIDs and antihypertensives and the risk of serotonergic syndrome when using triptans and antidepressants were highlighted. The systematic review found little evidence of the influence of genes associated with poor response to the use of triptans in patients with migraine. A significant but small association was found for variants of the SLC6A4, 5-HT1B, and COMT genes and response to triptans, while variants of the CALCA and PRDM16 genes showed moderate evidence, and variants of the GRIA1 and SCN1A genes showed limited evidence of non-response. This indicates the need for more research in the area of pharmacogenetics to validate association studies. **Conclusion:** This study was able to characterize the profile of patients seen at the school clinic between March 2023 and September 2024. The care provided in this multi-professional clinic included non-pharmacological interventions and the continued use of NSAIDs in patients after guidance, while the use of triptans was less significant. The systematic review conducted did not find strong evidence to support the use of specific genetic tests to assess the risk of non-response to triptans, but the use of genetic risk scores for this purpose is being evaluated.

Keywords: Anti-inflammatory; NSAIDs; Triptans; Migraine; Headache; Treatment.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAS - Ácido Acetilsalicílico

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides

CGRP - Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina

COMT - Catecol-O-metiltransferase

COX - Ciclo-oxigenase (COX)

EHF - Enxaqueca hemipléica familiar

GTM - Gerenciamento da Terapia Medicamentosa

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

ICHD-3 - Classification of Headache Disorders

IMC - Índice de Massa Corporal

MA - Enxaqueca com aura

MC - Enxaqueca crônica

MO - Enxaqueca sem aura

MTHFR - Metilenotetrahidrofolato redutase

OMS – Organização Mundial da Saúde (do inglês, *World Health Organization*)

SNVs - Variantes de nucleotídeo único

SUS – Sistema Único de Saúde

TAG/TAS - Transtornos de ansiedade

UNEB - Universidade do Estado da Bahia

UNIME - União Metropolitana de Educação e Cultura

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1. Perfil Clínico dos pacientes com enxaqueca atendidos no projeto livre da enxaqueca, segundo frequência das crises, faixa etária, comorbidade, alergia medicamentosa e presença de aura. N° Amostral = 125 pacientes 48

Tabela 2. Medicamentos utilizados pelos pacientes para o tratamento da enxaqueca antes da conduta médica. N° Amostral = 125 pacientes..... 50

Tabela 3. Histórico terapêutico dos pacientes após conduta médica. N° Amostral = 125 pacientes22

Tabela 4. Distribuição dos Medicamentos Prescritos aos Pacientes com Enxaqueca Após Avaliação Clínica. N° Amostral = 125 pacientes33

LISTA DE IMAGENS

- Imagem 01.** Liberação do peptídeo CGRP das fibras C do gânglio sensorial, com detalhes das vesículas sinápticas e receptores até a medula espinhal..... 23
- Imagem 02.** A estrutura representa a enzima COX de forma geral, as diferenças entre as isoformas são pontuais, principalmente nas regiões reguladoras e no sítio de ligação de inibidores 26
- Imagem 03.** Mecanismo de ação dos AINES..... 27
- Imagem 04.** Mecanismos de ação dos triptanos no tratamento da enxaqueca 28

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. JUSTIFICATIVA.....	18
3. OBJETIVOS.....	19
3.1 GERAL.....	19
3.2 ESPECÍFICOS.....	19
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	20
4.1 FISIOPATOLOGIA DA ENXAQUECA.....	20
4.2 EPIDEMIOLOGIA DA ENXAQUECA	23
4.3 MECANISMO DE AÇÃO DOS AINES E TRIPTANOS.....	25
4.4 GENÉTICA DA ENXAQUECA.....	29
4.5 TRATAMENTO DA ENXAQUECA	31
4.6 FATORES GENÉTICOS SUBJACENTES A RESPOSTA AO TRATAMENTO.....	35
4.6.1. CONTRIBUIÇÃO AO GENE DA FAMÍLIA CYP450 NO CONTROLE DO METABOLISMO DOS AINES	36
4.6.2. CONTRIBUIÇÃO DE POLIMORFISMO NO CONTROLE DO METABOLISMO DOS TRIPTANOS	38
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	41
5.1 PROJETO LIVRE DA ENXAQUECA	41

5.2 COLETA DE DADOS DE PRONTUÁRIOS.....	42
5.1.1. COLETA DE SANGUE	43
5.3. EXTRAÇÃO DE DNA E QUANTIFICAÇÃO	44
5.3.1 REAÇÃO DE PCR	47
5.4. PREPARAÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE OS TRIPTANOS ..	48
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
7. CONCLUSÕES	64
REFERÊNCIAS	65
ANEXOS.....	24
Anexo A. Termo de consentimento Livre esclarecido.....	77
Anexo B. Formulário Projeto Livre da Enxaqueca.....	80
Anexo C. Manuscrito submetido à Brazilian Journal of Pain	81
Anexo D. Quantificação de DNA	97
Anexo E: Tabela com informações extraídas dos prontuários dos pacientes do Projeto Livre da Enxaqueca	100

1. INTRODUÇÃO

A enxaqueca é um distúrbio comum caracterizado por crises recorrentes de cefaleia acompanhadas de náuseas, vômitos, hipersensibilidade à luz, sons e odores, com duração variável entre 4 e 72 horas, caracterizadas como incapacitantes por aqueles que convivem com essa dor. Geralmente, a dor manifesta-se com intensidade que varia de leve a moderada ou intensa, apresentando qualidade pulsátil e localização unilateral. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a enxaqueca o distúrbio neurológico mais desconfortável para a sociedade e a sexta maior causa de incapacidade em todo o mundo (ANTTILA et al., 2018; POMES et al., 2019; CAPI et al., 2018).

A terceira edição da International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) classifica a enxaqueca em dois subtipos principais: enxaqueca com aura (MA) e enxaqueca sem aura (MO). A enxaqueca com aura é caracterizada por sintomas neurológicos focais e transitórios que precedem ou acompanham a dor. Por outro lado, a enxaqueca sem aura é definida por uma localização unilateral, qualidade pulsátil e intensidade que pode variar de moderada a grave (CAPI et al., 2018).

O tratamento da enxaqueca atualmente requer uma abordagem multidisciplinar, que inclui estratégias farmacológicas e não farmacológicas com o objetivo de aliviar os principais sintomas e reduzir a frequência e a intensidade de novas crises. Entre as alternativas terapêuticas, os triptanos se destacam como uma classe farmacológica de agonistas serotoninérgicos seletivos, atuando diretamente nos receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, demonstrando grande eficácia no manejo agudo das crises de enxaqueca (BORROI et al., 2019; ONG; FELICE, 2018).

O principal objetivo do tratamento da enxaqueca é diminuir a gravidade e a duração das crises. Classes de medicamentos, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os triptanos, são consideradas as primeiras opções para o manejo das crises de enxaqueca. (NOGUEIRA; SILVA; OLIVEIRA, 2023). Pacientes com enxaqueca crônica geralmente necessitam de tratamento profilático, enquanto aqueles com enxaqueca de baixa frequência optam por tratamentos mais agudos e eficazes. Substâncias como paracetamol, aspirina, naratriptano e naproxeno são

frequentemente preferidas devido à menor incidência de efeitos colaterais, vias de administração mais convenientes, baixo custo e alta eficácia (KHAN et al., 2021).

Os triptanos agem por meio da ativação seletiva dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, localizados em várias terminações nervosas periféricas do sistema trigeminovascular, promovendo a vasoconstrição das artérias cranianas que estão dilatadas durante as crises de enxaqueca. Esses fármacos atuam como agonistas serotoninérgicos dos receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} e 5-HT_{1F}, inibindo a liberação de peptídeos vasoativos no sistema trigeminovascular, o que resulta na vasoconstrição das artérias meníngeas (Bolay et al., 2019). Além disso, estudos recentes sugerem que os receptores 5-HT_{1F}, em particular, desempenham um papel importante na modulação da transmissão da dor sem causar vasoconstrição, o que abre caminho para o desenvolvimento de novos tratamentos com menos efeitos colaterais cardiovasculares (NEEB; MEENTS; REUTER, 2010)

Os AINEs promovem o alívio da dor por meio da inibição das enzimas ciclooxigenases (COX-1, COX-2 e COX-3), que desempenham papéis na regulação da temperatura corporal e na proteção da mucosa gastrointestinal, sendo, por isso, a primeira escolha para o alívio de crises agudas. Já a COX-3 é uma isoforma da ciclooxigenase presente no sistema nervoso central, com um papel significativo na modulação da dor e da febre (MUN et al., 2024). É importante destacar que o metabolismo desses medicamentos depende de enzimas hepáticas, incluindo aquelas do sistema citocromo P450, que são fundamentais para o metabolismo e a eliminação dessas substâncias.

O metabolismo dos AINEs é um processo diversificado que envolve a inibição das enzimas COX, a metabolização hepática, e a excreção renal, com uma série de variantes genéticas influenciando a resposta do paciente a esses medicamentos. Variantes nas enzimas CYP2C9, CYP2C8 (WANG et al., 2021). Outras proteínas na resposta de um paciente ao tratamento de AINEs, afetando a eficácia e a segurança dos AINEs, e essas diferenças devem ser consideradas para otimizar o tratamento e minimizar os riscos de efeitos adversos. Entretanto, 20% a 40% dos pacientes não apresentam resposta satisfatória aos AINEs, não alcançando o alívio adequado dos sintomas e frequentemente são encaminhados para terapias alternativas (LAGI et al. 2021). Essa inadequação terapêutica pode estar relacionada à intensidade dos episódios, à frequência dos ataques ou mesmo a fatores individuais, incluindo a

variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica (PERES; SCALA; SALAZAR, 2022). Polimorfismos genéticos nas enzimas do citocromo P450 podem aumentar o risco de eventos adversos ou reduzir a eficácia terapêutica desses medicamentos (NOGUEIRA; SILVA; OLIVEIRA, 2023).

Diante da falha no controle sintomático como os AINES, os triptanos têm sido amplamente utilizados como opção de tratamento agudo para a enxaqueca, devido à sua ação em uma via diferente em relação aos AINEs (GAO et al., 2024). Mesmo assim, os triptanos não são eficazes para todos os pacientes. Indivíduos que não respondem bem aos triptanos costumam apresentar um perfil clínico mais complexo, frequentemente associado à forma crônica da enxaqueca e à presença de comorbidades como depressão, ansiedade e disfunções gastrointestinais (BRUIJN et al., (2024) .

Pacientes com essas características podem, portanto, precisar de tratamentos alternativos, incluindo medicamentos como os antagonistas de CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina), que têm mostrado eficácia crescente no controle das crises de enxaqueca, ou outros medicamentos neurológicos como os anticonvulsivantes e betabloqueadores (KATSUKI et al., 2024). Outra vertente importante que tem sido investigada é a influência de fatores genéticos na resposta terapêutica aos medicamentos usados na enxaqueca. Os polimorfismo em genes que codificam tanto os receptores envolvidos na ação dos triptanos (os genes dos receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}) quanto as enzimas metabolizadoras (como membros da família CYP450) podem contribuir para a variabilidade observada na eficácia e segurança dos AINES e triptanos (KOWACS et al., 2023). Essa base genética pode explicar, em parte, por que certos indivíduos possuem um perfil de refratariedade terapêutica, reforçando a importância de se considerar a farmacogenética na escolha do tratamento para a enxaqueca.

Dessa forma, a proposta deste trabalho foi compreender o perfil dos pacientes encaminhados à consulta com o neurologista do projeto "Livre de Enxaqueca" da Farmácia Escola da UNEB, em especial aqueles que não respondem aos AINES e, dentre esses, identificar a parcela que também apresenta baixa resposta aos triptanos. Além disso, foram discutidas possíveis comorbidades associadas à baixa eficácia desses medicamentos, bem como investigar as potenciais causas genéticas que podem contribuir para essa refratariedade.

2. JUSTIFICATIVA

Uma das formas de gerenciar o uso de terapia medicamentosa é utilizar a medicina de precisão a fim de identificar o tratamento mais eficiente para cada indivíduo (SU et al., 2024). Essa decisão pode ser tomada, por exemplo, se forem identificados polimorfismos genéticos que estão associados diretamente ao metabolismo de fármacos. Assim, testes genéticos como os realizados em genes que codificam para a superfamília de enzimas monooxigenases CYP450 podem favorecer uma prescrição mais precisa, melhorando a resposta terapêutica e eficácia, diminuindo efeitos colaterais e eventuais reações adversas dos pacientes.

Uma outra abordagem é a identificação de marcadores genéticos relacionados à fisiopatologia da enxaqueca, como os genes associados a canais iônicos (*CACNA1A*, *ATP1A2*) e receptores de serotonina (*HTR2A*). Eles têm se mostrado cruciais para compreender a predisposição e os mecanismos subjacentes dessa condição. Estudar a prevalência desses marcadores em pacientes que vivem com enxaqueca pode oferecer informações valiosas para personalizar abordagens terapêuticas (CAPI et al., 2018). Além disso, a farmacogenética desempenha um papel essencial ao investigar como essas variantes genéticas influenciam na eficácia e na segurança de medicamentos utilizados para o tratamento da enxaqueca, permitindo maior precisão na escolha do tratamento.

Mas existem outros fatores importantes a serem considerados. Comorbidades associadas à enxaqueca, como ansiedade, depressão, hipertensão, obesidade e distúrbios do sono, podem aumentar a frequência e intensidade das crises, além de complicar a escolha terapêutica devido a interações medicamentosas ou contra-indicações (CUCIUREANU et al., 2024). Avaliar essas interações é essencial para criar perfis individualizados, permitindo personalizar as abordagens terapêuticas e maximizar a eficácia do tratamento. A análise dessas relações pode incluir escalas de gravidade da enxaqueca, questionários de qualidade de vida e exames complementares para mapear os impactos.

A enxaqueca também apresenta variações demográficas significativas e fatores como gênero e estilo de vida influenciam a prevalência e a intensidade das crises. Estima-se que aproximadamente 31,4 milhões de brasileiros convivam com a

doença, sendo que 63% desses indivíduos são mulheres, levando a perdas significativas de produtividade (OLIVEIRA et al., 2023).

Compreender os fatores que contribuem para a eficiência de medicamentos utilizados para o manejo da doença é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento. Isso permite a identificação de novas terapias e políticas públicas direcionadas para esse distúrbio, melhorando assim a qualidade de vida dos afetados e reduzindo os custos associados à condição.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar a utilização de AINES e triptanos em pacientes enxaquecosos atendidos em uma clínica escola e analisar fatores associados à resposta a esses medicamentos.

3.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar os pacientes com enxaqueca atendidos em uma clínica escola, por meio de uma abordagem multiprofissional quanto à presença de comorbidades ou possíveis inibidores do metabolismo de anti-inflamatórios não esteroidais e triptanos.
- Verificar as alterações nas médias de tempo de tratamento, efeitos colaterais e assertividade terapêutica nesses pacientes, além de analisar o uso de medicações concomitantes e os alimentos ingeridos.
- Analisar a conduta médica adotada e sua influência na qualidade de vida, identificando possíveis melhorias no tratamento para otimizar os resultados clínicos.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1. EPIDEMIOLOGIA DA ENXAQUECA

Nos últimos anos, a enxaqueca tem sido amplamente estudada em diversas partes do mundo, com foco em sua prevalência, fatores de risco e impacto socioeconômico. Estudos epidemiológicos em larga escala confirmam uma prevalência relativamente estável da enxaqueca comum em todos os continentes, independentemente de grupos étnicos, faixas etárias ou condições socioeconômicas, indicando que essa condição afeta populações de forma global (BRASIL, 2023;RAINERO et al., 2019; ANTTILA et al., 2018).

A enxaqueca continua sendo uma das condições neurológicas mais comuns e incapacitantes, caracterizada por dores de cabeça recorrentes e intensas. A conscientização sobre o impacto da enxaqueca tem aumentado. Essa condição afeta aproximadamente 12% da população mundial, com uma predominância maior entre mulheres, especialmente na faixa etária de 18 a 44 anos. De acordo com Rossi et al., (2022) a prevalência de enxaqueca em adultos é de aproximadamente 10,7%, afetando 16,2% das mulheres e 3,9% dos homens. Esses dados indicam que as mulheres são significativamente mais afetadas pela enxaqueca do que os homens.

Em termos globais, a enxaqueca é responsável por uma grande carga de morbidade, sendo a segunda principal causa de incapacidade em adultos jovens, perdendo apenas para a dor nas costas. Ela apresenta um alto custo social e econômico, com milhares de dias de trabalho perdidos anualmente devido à incapacidade resultante das crises. Além disso, o impacto da enxaqueca na qualidade de vida é substancial, afetando a produtividade, a saúde mental e as interações sociais dos indivíduos (VOS et al., 2020; GORMLEY et al., 2016).

No Brasil, a enxaqueca também apresenta uma prevalência significativa. Há cerca de 15% da população brasileira sofrendo de enxaqueca, com uma predominância notável entre as mulheres (em torno de 20%) em comparação aos homens (aproximadamente 8%). A enxaqueca é considerada um problema de saúde

pública no Brasil, com a carga de morbidade elevada, especialmente em grupos etários produtivos. Isso tem gerado um impacto significativo no sistema de saúde, tanto no atendimento médico quanto nos custos relacionados ao tratamento (PERES et al., 2019).

Embora a prevalência não seja diferente da observada em outros países, os dados brasileiros indicam um desafio adicional devido ao acesso desigual ao tratamento adequado. Muitas pessoas com enxaqueca no Brasil, especialmente nas regiões periféricas e em áreas com menos recursos, enfrentam dificuldades no diagnóstico e no acesso a medicamentos de primeira linha, como os triptanos, e tratamentos preventivos eficazes (IBGE, 2023; QUEIROZ; SILVA, 2015).

Em termos de políticas públicas, a enxaqueca não possui um foco específico dentro de programas amplos de saúde pública no Brasil. Contudo, é possível observar iniciativas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) que, indiretamente, abordam a doença, especialmente no que tange ao manejo de doenças neurológicas e à promoção da saúde mental. O SUS oferece acesso a tratamentos básicos, como analgésicos e medicamentos preventivos, mas o acesso a terapias mais especializadas, como os medicamentos biológicos e os triptanos, ainda é limitado em muitas regiões do país (QUEIROZ; SILVA, 2015; DESANTANA; DANTAS, 2022).

Porém, a falta de políticas específicas de conscientização sobre a enxaqueca e a formação de redes de suporte para pessoas que sofrem de crises frequentes ainda é uma lacuna importante. Um exemplo positivo de política pública foi a implementação de iniciativas em algumas cidades para melhorar o acesso a medicamentos e tratamentos especializados para doenças crônicas, incluindo a enxaqueca. No entanto, esses programas ainda são limitados e variam bastante dependendo da localidade, e não há uma abordagem nacional integrada que trate especificamente da enxaqueca com a ênfase necessária (FAN et al., 2023).

4.2. FISIOPATOLOGIA DA ENXAQUECA

A enxaqueca, também conhecida por migrânea, é considerada uma forma específica de cefaleia primária, distinguindo-se de outras cefaleias pela sua complexa apresentação clínica e pela variedade de sintomas associados. No grupo das dores de cabeça primárias, além da enxaqueca, destacam-se a dor de cabeça tensional e a dor de cabeça em salvas, cada uma com características e mecanismos fisiopatológicos próprios (ONAN et al., 2023). Segundo a Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3, IHS, 2018), a enxaqueca comum pode ser categorizada principalmente em dois tipos: a enxaqueca sem aura (MO) e a enxaqueca com aura (MwA). A aura é um conjunto de sintomas neurológicos transitórios que geralmente precedem a dor de cabeça e ocorre em cerca de $\frac{1}{3}$ dos pacientes com enxaqueca. São sintomas visuais, sensoriais, disfásicos ou, embora raramente, sintomas motores ou basilares, geralmente com duração de 5 a 60 minutos (BISCETTI et al., 2023). Além dessas, há também a enxaqueca hemiplégica familiar (FHM), um tipo raro porém fortemente hereditário (JEN, 2024).

Além dessas classificações, a enxaqueca pode ser subdividida em formas episódicas (ME) e crônicas (MC). A enxaqueca crônica é definida como a ocorrência de dores de cabeça em pelo menos 15 dias por mês, durante mais de três meses, das quais pelo menos 8 apresentam características típicas de enxaqueca. Ou seja, é uma forma de dor de cabeça recorrente, caracterizada por episódios que podem ser debilitantes e afetam significativamente a qualidade de vida do paciente, exigindo uma abordagem terapêutica diferenciada. A enxaqueca crônica envolve uma série de eventos complexos que incluem a ativação anormal do cérebro e uma resposta inflamatória (AMIRI et al., 2022).

Enquanto a dor de cabeça tensional geralmente se apresenta como uma dor mais ampla e de intensidade intermediária, e a dor de cabeça em salvas se caracteriza por episódios intensos e unilaterais com forte componente autonômico, a enxaqueca se distingue por seu caráter pulsante e pela ocorrência de sintomas associados, como náuseas, vômitos e sensibilidade excessiva à luz e ao som (CICIARELLI et al., 2024). Essa condição envolve uma percepção de dor que, além

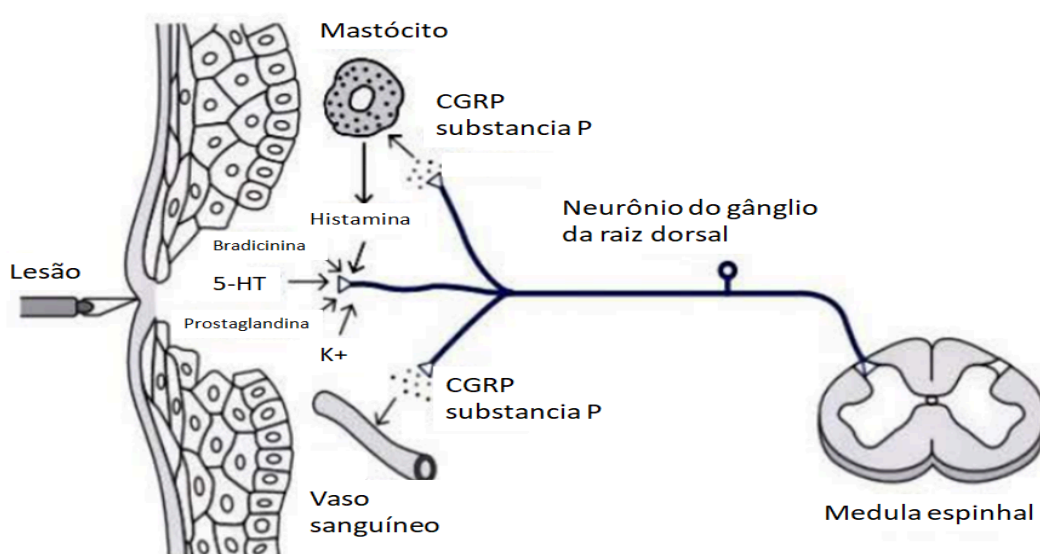
de afetar a região craniana, pode estar associada a uma hiperexcitabilidade dos circuitos neurais responsáveis pela modulação da dor, resultando em uma experiência dolorosa diferenciada em comparação com outras cefaleias (ISLAM et al., 2024). Assim, a percepção da dor em pacientes enxaquecosos tende a ser mais acentuada e complexa, evidenciando a necessidade de estratégias terapêuticas personalizadas. Entretanto, como todos os tipos de cefaleia, a enxaqueca segue os mesmos princípios biológicos relativos à transmissão de impulsos nervosos em resposta a estímulos ambientais lesivos. A presença do sintoma da aura, principalmente a visual, está ligada à depressão alastrante cortical no córtex occipital, enquanto os episódios de dor de cabeça e os sintomas associados têm uma base fisiológica envolvendo a ativação de diferentes vias neuronais e a liberação de substâncias inflamatórias (NIDDAM et al., 2024).

Na fisiologia da dor são considerados dois tipos de fibras aferentes nos axônios dos neurônios sensíveis, presentes em terminações específicas e outros órgãos, que respondem aos estímulos nociceptivos: fibras C, muito finas, não mielinizadas, de condução mais lenta; e fibras A- δ ("A-delta" refere-se a um subgrupo de fibras nervosas mielinizadas), de condução mais rápida, de diâmetro maior, embora um pouco mielinizadas. As fibras C são responsáveis por uma percepção de dor mais difusa, do tipo "moinha", enquanto as fibras A- δ conduzem uma dor mais aguda, do tipo "facada". O estímulo nociceptivo, proveniente das estruturas extras e intracranianas sensíveis ao da dor, gera um potencial de ação nos axônios sensitivos, que, por meio dessas fibras, alcança o gânglio trigêmeo e, posteriormente, o núcleo espinhal do trigêmeo. A partir daí, as fibras projetam-se para o tálamo, pelo trato espinotalâmico contralateral e, finalmente, alcançam o córtex somatossensorial (OLIVEIRA; PALAVRA; GIL-GOUVEIA, 2023).

Na enxaqueca ocorre uma hiperexcitabilidade cortical, especialmente no córtex occipital, associada à disfunção do sistema trigeminovascular. A verdadeira causa da dor parece ser a vasodilatação dos vasos provocada pela ativação das fibras C do gânglio trigêmeo, localizadas na face e nos vasos sanguíneos, e do terminal do nervo trigêmeo periférico (Figura 1). Essa ativação provoca a liberação de peptídeos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) que se ligam aos receptores CGRP, localizados em neurônios maiores e fibras mais

espessas, correspondentes às fibras A δ do nervo trigêmeo. Além dele, a substância P e outros neuropeptídeos promovem inflamação nos vasos sanguíneos e nos tecidos circundantes, o que contribui para a dor característica da enxaqueca (CHARLES, 2018; SHIBATTA, 2022; BISCETTI et al., 2023).

Figura 01: Liberação do peptídeo CGRP das fibras C do gânglio sensorial, com detalhes das vesículas sinápticas e receptores até a medula espinhal.



FONTE: Menezes M, Garcia J. ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA DA DOR. In: Manica J. eds. *Anestesiologia, 4e*. McGraw Hill Education; 2023. Disponível em: <https://accessartmed.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3425§ionid=283796110>. Acesso em: 28 de Março de 2025.

A fisiopatologia da enxaqueca é explicada também por uma resposta deficiente ao estresse oxidativo e um desequilíbrio entre mediadores vasodilatadores e vasoconstritores, resultando em uma elevação subsequente de citocinas pró-inflamatórias (DODICK, 2018). Durante as crises de enxaqueca primária, observa-se que as conexões funcionais entre o hipotálamo e as áreas responsáveis pela transmissão da dor se intensificam, evidenciando o papel central do hipotálamo na modulação e amplificação dos sinais dolorosos. Além disso, os sistemas glutamatérgico, dopaminérgico, serotoninérgico e GABAérgico estão implicados na base neurológica da enxaqueca, apresentando variações genéticas em

componentes como proteínas, enzimas, receptores e canais iônicos, o que reforçam a complexidade dos mecanismos envolvidos (KNEZEVIC et al., 2018). Durante as crises de enxaqueca, os níveis de serotonina variam, contribuindo para a ativação das vias dolorosas e a alteração do tônus vascular. A serotonina desempenha um papel importante na modulação da dor e na regulação do fluxo sanguíneo, sendo um dos principais alvos dos tratamentos para enxaqueca (SHIBATA, 2022; GOADSBY; LIPTON; FERRARI, 2002).

4.3. GENÉTICA DA ENXAQUECA

A enxaqueca é um distúrbio cerebral complexo e altamente debilitante, com uma forte tendência de agregação familiar. Pesquisas realizadas com gêmeos e famílias extensas na década de 1990 demonstraram a influência de fatores hereditários no desenvolvimento da condição. Nessas investigações, a estimativa de herdabilidade da enxaqueca variou entre 35% e 60%. Estudos populacionais indicaram que o risco relativo de enxaqueca para um parente de primeiro grau de um indivíduo afetado era de 1,5 a 4 vezes maior do que na população em geral. Esse risco aumentava ainda mais em parentes de pacientes com histórico de início precoce das crises, maior frequência de episódios e aqueles com enxaqueca associada à aura (GRANGEON et al., 2023).

Com relação ao tipo de influência genética, a enxaqueca pode ser classificada em poligênica ou monogênica. A enxaqueca comum (MO e MwA) é predominantemente poligênica e multifatorial, com a influência de vários genes de forma aditiva somados à influência ambiental (GRANGEON et al., 2021). Porém a enxaqueca com aura (MwA) tem uma hereditariedade mais proeminente que a enxaqueca sem aura (MO) (DUCROS, 2021). Por outro lado, a enxaqueca hemiplégica familiar (EHF) é monogênica, porém mais rara, sendo causada por mutações específicas em um único gene (DUCROS, 2021; JAN, 2024). Outros tipos de doenças monogênicas tem a enxaqueca como sintoma importante, como a síndrome da fase avançada do sono familiar (FASPS), a síndrome de ROSAH e a CADASIL (arteriopatía cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia) (DUCROS, 2021; Grangeon, 2021).

A predisposição para a enxaqueca é influenciada por condições ambientais, além das genéticas, como gases inalados, mudanças de tempo, estresse, alterações hormonais, distúrbios do sono e alimentação inadequada, além do desequilíbrio nos neurotransmissores, especialmente a serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) (Li et al., 2025; PORTT, et al., 2023; KERSSEVANI et al, 2021).

Atualmente, os estudos de associação genética em larga escala (GWAS) têm sido fundamentais para entender quais genes influenciam a enxaqueca comum. A genética da enxaqueca tem sido cada vez mais investigada com o auxílio dos GWAS, revelando-se cada vez mais complexa. Os GWAS (Genome-Wide Association Studies), são estudos essenciais para a identificação de genes relacionados à enxaqueca. Eles analisam grandes volumes de dados genômicos para encontrar variantes genéticas comuns que possam predispor indivíduos a desenvolver a doença. Embora esses estudos ajudem a identificar associações entre genes e a enxaqueca, eles não estabelecem uma relação causal direta (EMDIN et al., 2021). A grande vantagem dos GWAS é a sua capacidade de detectar associações genéticas de forma robusta e com menos viés, permitindo uma melhor compreensão das bases genéticas da enxaqueca. Essas associações podem envolver múltiplos genes e variações genéticas, e os estudos revelam padrões complexos de predisposição à doença que podem ser explorados em pesquisas futuras (VISSCHER et al., 2017). Até o momento, foram identificadas quase 200 variantes genéticas comuns com efeito aditivo, além de algumas variantes raras que afetam regiões regulatórias. Por isso, a avaliação do risco poligênico tem se mostrado uma importante medida de estimativa geral. No entanto, algumas variantes específicas apresentam maior influência, especialmente em indivíduos com maior risco poligênico (AHN et al., 2023; MULDER et al., 2025).

Vários genes identificados em estudos de GWAS têm mostrado associação à predisposição à enxaqueca. Entre os principais genes, destaca-se o *CACNA1A*, associado à enxaqueca hemiplégica familiar (EHF). Este gene codifica um canal de cálcio crucial para a atividade neuronal e está relacionado à regulação da excitabilidade neuronal (IROMOZZI et al., 2021). Alterações neste gene podem perturbar a atividade elétrica das células nervosas, o que contribui para o desenvolvimento de crises de enxaqueca. Outro gene relevante é o *ATP1A2*,

também relacionado à EHF, o qual codifica uma subunidade da bomba de sódio/potássio, essencial para a manutenção do equilíbrio iônico celular (FRIEDRICH; TAVRAZ; JUNGHANS, 2016). Disfunções nesta bomba podem levar a uma alteração no gradiente de íons, resultando em um aumento das crises. Já o gene *SCN1A*, é responsável por um canal de sódio dependente de voltagem, e mutações nele estão associadas a formas graves de enxaqueca, como a EHF tipo 3 (GRANGEON et al., 2023). Mutações neste gene podem comprometer a função do canal de sódio, alterando a condução elétrica dos impulsos nervosos e favorecendo a instalação de crises intensas e recorrentes de enxaqueca (EBAHIMZADEH et al., 2021).

Outros genes, como *KCNK18*, *KCNK16*, e *NOTCH3*, também têm sido implicados em variantes genéticas da enxaqueca. O gene *KCNK18*, por exemplo, codifica uma proteína que regula o canal de potássio TRESK, crucial para a manutenção do equilíbrio elétrico das células nervosas, especialmente nas áreas envolvidas na percepção da dor, como os gânglios trigêmeos. Mutações nesse gene podem resultar em uma disfunção na função do canal TRESK, contribuindo para a predisposição à enxaqueca (RAINERO et al., 2014).

Além disso, o gene *KCNK16*, relacionado à regulação do metabolismo da glicose em células beta pancreáticas, tem sido associado tanto à enxaqueca quanto ao risco aumentado de epilepsia. O estudo dessas variantes sugere que a excitação neuronal alterada, mediada por esses canais de potássio, pode compartilhar mecanismos biológicos semelhantes entre enxaqueca e epilepsia, doenças que frequentemente ocorrem simultaneamente em pacientes (TAN et al., 2021). O mesmo ocorre com outros genes como polimorfismos no gene *SCN1A* associado à síndrome de Dravet, uma das formas mais graves de epilepsia, bem como nos outros genes citados *CACNA1A*, *ATP1A2*.

Com os dados genéticos obtidos pelos GWAS, é possível realizar análises de randomização mendeliana (MR), uma abordagem que utiliza variantes genéticas para inferir relações causais entre fatores de risco e a enxaqueca (LI et al., 2022). A MR é especialmente útil para superar as limitações dos estudos observacionais tradicionais, já que ela minimiza a influência de fatores ambientais e permite que se avalie mais diretamente se uma determinada variação genética está associada a um

risco aumentado de enxaqueca. Em vez de simplesmente associar genes à doença, a MR tenta determinar se a presença de certos genes realmente causa a condição (GRANGEON et al., 2023).

Essas descobertas ajudam a estabelecer uma base sólida para futuras investigações sobre os mecanismos subjacentes da enxaqueca e como a combinação de fatores genéticos e ambientais pode contribuir para a investigação de mutações específicas em formas graves de enxaqueca, como a EHF, E proporcionar uma visão mais clara sobre os mecanismos genéticos envolvidos. Essas pesquisas revelam não apenas genes que aumentam a predisposição à enxaqueca, mas também os fatores de risco que interagem com esses genes (GOSALIA; KARSAN; GOADSBY, 2023).

4.5. TRATAMENTO DA ENXAQUECA

O tratamento das crises agudas e o manejo profilático das formas crônicas de enxaqueca envolvem o uso de diversas classes de medicamentos, refletindo a necessidade de estratégias individualizadas, uma vez que a resposta clínica pode variar consideravelmente entre os pacientes. A falha no tratamento pode resultar no uso excessivo de medicamentos, sem resultados eficazes, o que resulta na falha dos alívios dos sintomas, mas também levar ao desenvolvimento de dependência (SIMMACO et al., 2009).

Estudos indicam que cerca de 50% dos pacientes com enxaqueca não respondem adequadamente às terapias agudas, o que destaca a necessidade de tratamentos mais eficazes e personalizados. Isso pode ocorrer por uma série de razões, incluindo variações genéticas que afetam a farmacodinâmica e a farmacocinética dos medicamentos, bem como a presença de comorbidades que dificultam o tratamento. Além disso, fatores ambientais e psicológicos, como estresse e distúrbios do sono, também podem influenciar a resposta ao tratamento (DIENER; LIMMROTH, 2004).

Esse cenário ressalta a complexidade do tratamento da enxaqueca, mostrando que abordagens mais específicas e personalizadas, como tratamentos

baseados em biomarcadores ou terapias direcionadas, podem ser necessárias para melhorar a eficácia do manejo das crises e reduzir o risco de complicações associadas ao uso excessivo de medicações. Estratégias profiláticas, como o uso de medicamentos preventivos (betabloqueadores, anticonvulsivantes, antidepressivos, entre outros), também desempenham um papel crucial na redução da frequência e intensidade das crises em pacientes com formas crônicas de enxaqueca, mas novamente, sua eficácia pode ser limitada pela heterogeneidade da resposta dos pacientes (POMES et al, 2019; RAINERO et al., 2019; VRIES et al., 2006).

A avaliação da resposta aos medicamentos agudos no tratamento da enxaqueca pode ser realizada por meio de várias definições, dependendo do critério utilizado para medir a eficácia do tratamento. Outra definição frequentemente utilizada é a resposta de dor de cabeça de duas horas, que considera a redução da intensidade da dor de moderada ou intensa para leve ou ausente dentro de duas horas após o tratamento, sem que o paciente tenha que recorrer a medicamentos adicionais. Esta definição está focada em avaliar a eficácia do tratamento em termos de alívio parcial ou completo da dor, considerando uma janela de tempo específica. O desenvolvimento de novos métodos de avaliação e a identificação de biomarcadores de resposta ao tratamento podem ajudar a refinar a eficácia dos tratamentos agudos e prevenir falhas terapêuticas (BOER et al., 2023).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são uma das classes de medicamentos mais comumente empregadas no tratamento da enxaqueca. Como são medicamentos indicados para dor e tem venda livre em farmácias, costumam ser a primeira escolha para quem tem episódios de enxaqueca. O alívio das crises de enxaqueca pode ser explicado por seu efeito analgésico e anti-inflamatório, além da capacidade de reduzir a vasodilatação cerebral, um dos mecanismos envolvidos na patogênese da enxaqueca. Estudos clínicos demonstram que AINEs como ibuprofeno, naproxeno e diclofenaco podem reduzir significativamente a intensidade da dor e a duração das crises, proporcionando alívio rápido para muitos pacientes. Entretanto, muitos pacientes não respondem bem ao uso de AINEs, e o seu uso excessivo pode acarretar efeitos adversos, como problemas gastrointestinais, renais e cardiovasculares (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020).

Os triptanos são frequentemente escolhidos no tratamento agudo da enxaqueca quando os AINEs não proporcionam o alívio esperado ou não são eficazes para o controle das crises. Isso ocorre porque os triptanos possuem um mecanismo de ação distinto, focado na estimulação dos receptores de serotonina *5-HT1B* e *5-HT1D*, o que resulta em uma série de efeitos terapêuticos direcionados aos processos fisiopatológicos da enxaqueca, como a vasodilatação cerebral anormal (OLESEN et al., 2004).

Enquanto os AINEs atuam principalmente reduzindo a inflamação e a dor através da inibição das enzimas ciclooxygenase, os triptanos têm um efeito mais direto sobre os vasos sanguíneos dilatados, promovendo sua contração e aliviando a dor associada à enxaqueca. Além disso, os triptanos modulam a liberação de neurotransmissores como a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da CGRP, que desempenham papéis fundamentais no desenvolvimento e na manutenção da dor de enxaqueca (OLESEN et al., 2004); (AGGARWAL; PURI; PURI, 2012).

Medicamentos como o sumatriptano, rizatriptano e eletriptano têm mostrado resultados positivos em estudos clínicos, proporcionando um alívio mais eficaz em muitos pacientes, especialmente naqueles com enxaquecas graves ou frequentes. Contudo, como os triptanos podem provocar efeitos adversos, como sensação de pressão no peito e tontura, seu uso é contraindicado em pacientes com doenças cardiovasculares, o que exige um cuidado especial na escolha do tratamento (CAMERON; et al., 2015; HU et al., 2024; JUHASZ; GECSE; BAKSA, 2023).

No entanto, também ocorre em alguns pacientes a não-responsividade ao triptano. A falta de uma definição clara e uniforme para a não-responsividade ao triptano dificulta a comparação dos resultados de diferentes estudos e torna a avaliação da eficácia desta substância mais complexa (JUHASZ; GECSE; BAKSA, 2023). Além disso, fatores como a gravidade da enxaqueca, a presença de comorbidades e a individualidade da resposta a medicamentos podem influenciar a eficácia dos triptanos, o que reforça a necessidade de abordagens personalizadas para o tratamento da enxaqueca.

Além do uso isolado de classes terapêuticas como os triptanos e os AINEs, é comum na prática clínica a prescrição de comprimidos que combinam ambos os tipos de medicamentos. Essa estratégia leva em conta que cada fármaco possui propriedades farmacocinéticas específicas, ou seja, diferentes modos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (BITTENCOURT; CAPONI; MALUF, 2013).

Em pacientes que apresentam resposta insuficiente aos triptanos, os AINEs podem desempenhar um papel complementar, uma vez que esses fármacos atuam inibindo as enzimas ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), responsáveis pela síntese de prostaglandinas que mediam processos inflamatórios e dolorosos (CHO et al., 2015). Embora a eficácia de combinações que envolvem modificadores dos efeitos dos triptanos e AINEs, quando comparadas ao uso isolado de cada medicamento, a hipótese é que a combinação possa oferecer um efeito sinérgico. Essa sinergia se deve à atuação complementar dos medicamentos: enquanto os triptanos aliviam a dor ao atuar nos receptores 5-HT, os AINEs reduzem a inflamação ao inibir as enzimas COX (PELLESI et al., 2024).

A realização portanto de uma medicina personalizada eficaz depende também do conhecimento de quais genes estão associados à enxaqueca, bem como a força de cada associação e a influência de genes relacionados a condições que coexistem com a enxaqueca, como por exemplo, hormônios (em mulheres), doenças crônicas, estresse, obesidade, além de conhecer como se dá o metabolismo individual e se isso tem influência genética. Portanto, não se trata apenas da ausência da função de um determinado gene, mas também da regulação da expressão desses. Assim, a força do ambiente sobre a expressão dos genes também deve ser considerada através dos parâmetros de resultado clínico (ROSIGNOLI et al., 2022).

O uso de opioides representa uma alternativa terapêutica no manejo da dor crônica, devido à sua potente ação analgésica. Dessa forma, os opioides não são recomendados como a primeira escolha no tratamento da dor crônica, pois sua indicação deve ser criteriosamente avaliada, considerando os riscos associados, como tolerância, dependência e outros efeitos adversos. As diretrizes clínicas atuais enfatizam a importância das diferentes estratégias farmacológicas e não

farmacológicas, visando otimizar a eficácia terapêutica e minimizar potenciais danos ao paciente (CHOU et al., 2015).

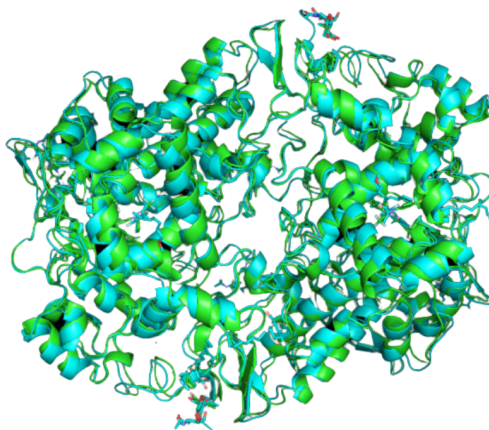
4.3. MECANISMO DE AÇÃO DOS AINES E TRIPTANOS

Os anti-inflamatórios não esteroides são amplamente utilizados para tratar dor, inflamação e febre devido ao seu mecanismo de ação baseado na inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX). Existem duas isoformas principais: **COX-1** e **COX-2**, ambas estruturas tridimensionais bem estudadas (Figura 2). Essa enzima catalisa a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanos, moléculas que desempenham papéis importantes na inflamação, na percepção da dor e na regulação da febre. Ao bloquear a produção de prostaglandinas, os AINEs reduzem a sensibilização dos receptores de dor, a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular associados à inflamação (BORRO et al., 2019; DODICK, 2018).

As principais isoformas da enzima ciclooxigenase (COX) são a COX-1, COX-2 e COX-3. A COX-1 é expressa de forma constante em vários tecidos e está envolvida em funções fisiológicas normais, como a proteção da mucosa gástrica. Já a COX-2 é induzida em resposta a estímulos inflamatórios e está associada à produção de prostaglandinas inflamatórias. A COX-3, embora menos estudada, é uma variante da COX-1 e está presente principalmente no sistema nervoso central (COSTA-FILHO et al., 2023)

Na estrutura tridimensional dessas isoformas (Figura 2) está a explicação para o desenvolvimento de medicamentos que têm a função de inibir seletivamente alguns aminoácidos. Diferenças estruturais são cruciais para o desenvolvimento de alguns AINEs que inibem seletivamente a COX-2, Como exemplo, temos as pequenas diferenças estruturais, como a substituição de um aminoácido na posição 523 (isoleucina na COX-1 e valina na COX-2), que permitem o desenvolvimento de inibidor (WANG et al., 2021).

Figura 02: Sobreposição de modelos tridimensionais de COX. A imagem representa a estrutura da enzima COX, de forma geral. As diferenças entre as isoformas são pontuais, principalmente nas regiões reguladoras e no sítio de ligação de inibidores.



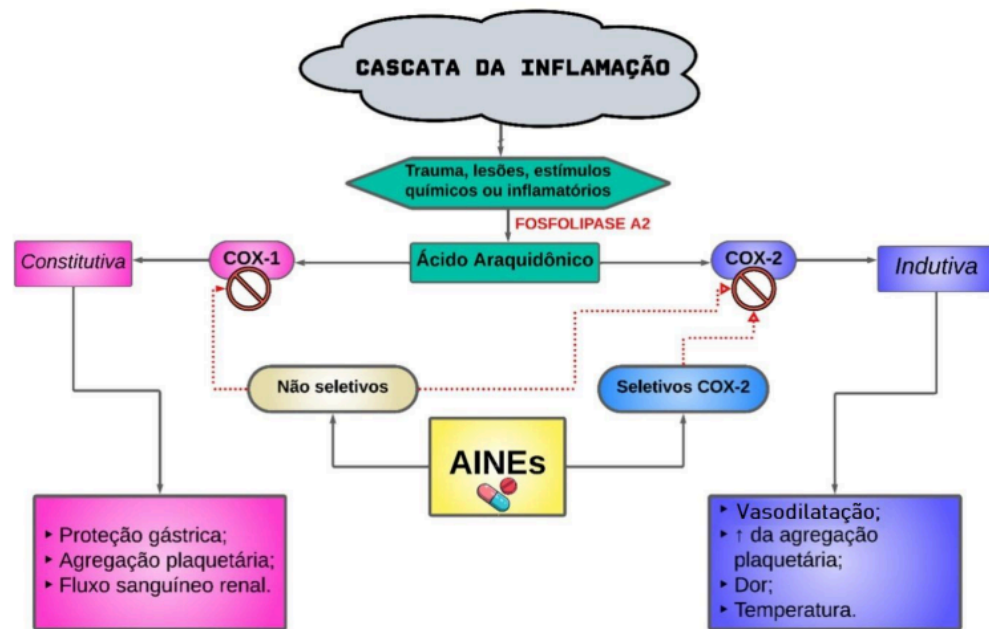
Fonte: Imagens de modelos das proteínas P23219, P35354, P22413 sobrepostas, disponível no banco de dados UniProt (<https://www.uniprot.org/>).

A enzima COX-1 é expressa constitutivamente na maioria dos tecidos e desempenha um papel crucial na manutenção de funções fisiológicas essenciais, como a proteção da mucosa gástrica, regulação do fluxo sanguíneo renal e agregação plaquetária. A COX-2 é uma enzima ativada em processos inflamatórios, sendo a principal responsável pela síntese de prostaglandinas que promovem a inflamação. Inibidores seletivos da COX-2, como o celecoxibe, oferecem benefícios ao reduzir a inflamação ea dor, com menor risco de efeitos colaterais em comparação aos inibidores não seletivos (MITCHELL; WARNER, 2006); (WANG et al., 2021).

Quando ocorre uma lesão ou inflamação no organismo, o ácido araquidônico é convertido em prostaglandinas por meio da ação das enzimas ciclooxigenases (COX-1 e COX-2). As prostaglandinas desempenham papéis cruciais na mediação da inflamação, sensibilização dos nociceptores à dor e regulação da temperatura corporal, contribuindo para os sintomas característicos das doenças inflamatórias. Os AINEs inibem a atividade das enzimas COX (Figura 03), reduzindo a síntese de

prostaglandinas e, conseqüentemente, diminuindo a inflamação, a dor e a febre (JANG; KIM; HWANG, 2020).

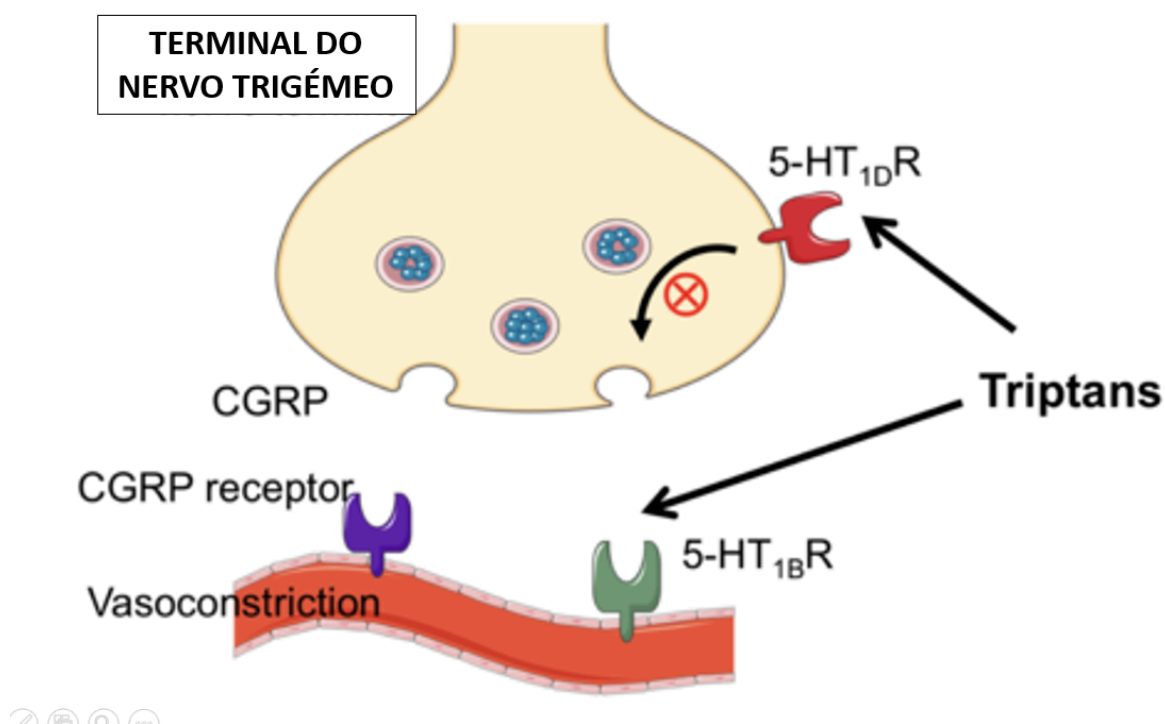
Figura 03: Mecanismo de ação dos AINES



FONTE: RODRIGUES, Joyce Pereira; SANTOS, Mikaelly Souza; MENDONÇA, Candica M. Soares. O uso irracional dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides: Uma revisão da literatura. 2023. Disponível em: <https://images.app.goo.gl/6vWAds6scj4ctEN4A>. Acesso em: 26/01/2025.

Já os triptanos são substâncias que agem como agonistas dos receptores serotoninérgicos 5-HT₁, os quais são responsáveis por inibir a liberação de peptídeos vasoativos, promovendo a vasoconstrição e bloqueando as vias da dor no tronco cerebral (figura 04). Os triptanos são a segunda principal opção no tratamento de crises de enxaqueca, após o uso de AINEs, demonstrando eficácia em crises de intensidade moderada a grave. Suas diferenças farmacocinéticas, perfil de segurança, custos e a rápida resposta no alívio da dor, com início de ação entre 30 a 60 minutos após a administração, tornam-nos uma opção útil no manejo dessas crises (DE BOER et al., 2023).

Figura 04: Mecanismos de ação dos triptanos no tratamento da enxaqueca



FONTE: BARNES et al., International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CX. Classification of Receptors for 5-hydroxytryptamine; Pharmacology and Function. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33370241/>. (Modificado) Acesso em: 28/01/2025.

Os triptanos estimulam os receptores 5-HT_{1B} nas paredes dos vasos sanguíneos intracranianos, induzindo vasoconstrição e revertendo a dilatação vascular, um mecanismo associado à dor da enxaqueca. Ao ativar os receptores 5-HT_{1D} nas terminações do nervo trigêmeo, os triptanos bloqueiam a liberação de substâncias inflamatórias. Os triptanos modulam a atividade dos receptores serotoninérgicos no tronco encefálico, diminuindo a transmissão do sinal de dor (RUSTOM et al., 2022).

Os triptanos, ao serem comparados a outros tratamentos, como analgésicos e AINEs, são mais eficazes quando administrados precocemente, enquanto a dor ainda é leve ou moderada, ajudando a reduzir a taxa de recorrência. Embora os AINEs sejam eficazes para crises leves a moderadas, os triptanos são a escolha preferencial em crises mais intensas devido à sua ação específica no tratamento da enxaqueca. Assim, os triptanos são uma opção valiosa e eficaz, devendo ser

utilizados de forma personalizada, de acordo com as características e necessidades de cada paciente (BRANDES; VARON, 2009).

4.6. Fatores genéticos subjacentes à resposta ao tratamento

Fatores genéticos desempenham um papel fundamental na modulação da absorção, distribuição, metabolismo e excreção de medicamentos, influenciando diretamente a eficácia do tratamento e a resposta terapêutica de cada indivíduo. No caso do tratamento com os triptanos, diversos genes têm sido identificados como determinantes importantes na resposta clínica. Por exemplo, o gene *GNB3*, que codifica uma subunidade da proteína G, está relacionado a uma resposta mais eficaz ao tratamento com triptanos em pacientes com cefaleia em salvas. O polimorfismo C825T nesse gene parece promover uma maior eficácia terapêutica neste grupo de pacientes, facilitando o alívio da dor (GRANGEON et al., 2023).

Já em pacientes com enxaqueca, encontramos variações genéticas presentes em outros genes, como *PRDM16* (*rs6687310*), *SLC6A4* (*rs25531*) e *DRD2* (*rs1076560*), que estão associadas a respostas diferenciadas aos triptanos. A variante *rs6687310* no gene *PRDM16*, apresenta um papel regulador na diferenciação celular e no controle de processos neurológicos, associada a uma resposta terapêutica mais favorável, indicando uma maior eficácia no controle das crises de enxaqueca (PETSCHNER et al., 2022). Por outro lado, a variante *rs25531* no gene *SLC6A4*, que codifica uma proteína transportadora de serotonina, está associada a uma resposta terapêutica inconsistente, o que sugere que a modulação da serotonina pode ter efeitos variáveis em diferentes indivíduos. Já variantes no gene *DRD2*, envolvido na regulação dos receptores de dopamina no sistema nervoso central, tem sido vinculado a uma resposta menos eficaz aos triptanos, provavelmente devido a diferenças na forma como a dopamina influencia a percepção da dor em pacientes com enxaqueca (LIU et al., 2018).

A personalização do tratamento com base no perfil genético de cada paciente surge como uma estratégia promissora para otimizar os resultados terapêuticos, oferecendo tratamentos mais direcionados e eficazes, ao mesmo tempo em que minimiza a ocorrência de efeitos adversos. Tais avanços podem transformar o

manejo da enxaqueca, uma condição que varia enormemente entre os pacientes, tornando os tratamentos mais precisos e adaptados às necessidades específicas de cada indivíduo. A farmacogenética, ao considerar o perfil genético do paciente, oferece uma abordagem personalizada que ajusta o tratamento para otimizar a resposta aos fármacos, reduzir riscos de efeitos colaterais e contribuir para a medicina de precisão, na qual a terapia é ajustada para maximizar os benefícios individuais e minimizar os riscos (PELLESI et al., 2024)

4.6.1 CONTRIBUIÇÕES DE GENES DA FAMÍLIA CYP450 NO CONTROLE DO METABOLISMO DOS AINE'S

As enzimas do citocromo P450 desempenham um papel central no processamento e na eliminação de uma grande maioria dos medicamentos comercializados pela indústria farmacêutica. A superfamília CYP450 é composta por um grupo de enzimas hepáticas responsáveis pela biotransformação de substâncias exógenas, incluindo fármacos, que são convertidos em compostos mais hidrossolúveis para facilitar sua excreção. Essas enzimas, particularmente as subfamílias CYP3A, CYP2D6 e CYP2C9, são responsáveis pela metabolização de uma vasta gama de fármacos, influenciando significativamente suas propriedades farmacocinéticas, como absorção, distribuição, metabolismo e excreção (GUENGERICH, 2006).

A enzima hepática CYP2C9 desempenha um papel fundamental no metabolismo de muitos medicamentos, incluindo uma variedade de anti-inflamatórios não esteroides utilizados na prática clínica, como celecoxibe, diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam, entre outros. A principal via de depuração dos AINEs é mediada por reações enzimáticas de oxidação catalisadas pela CYP2C9, o que resulta na modificação estrutural dos fármacos e na alteração de sua farmacocinética (COWAN et al., 2021; COSTA et al., 2022).

Esse processo é essencial para a eliminação eficiente dos fármacos, mas também pode ser influenciado por fatores genéticos. Variantes do gene *CYP2C9* como *CYP2C9*2* (R144C) e *CYP2C9*3* (I359L), estão associadas a uma atividade enzimática reduzida, o que pode levar a uma maior concentração plasmática dos

AINEs, aumentando o risco de efeitos adversos, como toxicidade renal e hemorragias gastrointestinais, especialmente em pacientes que utilizam essas substâncias de forma crônica (OCHOA et al., 2015). Esses polimorfismos podem levar a diferenças significativas na atividade enzimática, resultando em uma metabolização mais rápida ou mais lenta de certos fármacos. Como consequência, isso pode afetar a eficácia e a toxicidade dos medicamentos, com alguns indivíduos apresentando risco elevado de efeitos adversos devido a uma metabolização inadequada (ZANGER; SCHWAB, 2013); (KAZMI et al., 2019)

O gene *CYP2C9* está localizado dentro de um agrupamento de genes *CYP2C* (*CYP2C18*, *CYP2C19*, *CYP2C9* e *CYP2C8*) no cromossomo 10. O alelo *CYP2C9**2 está em forte desequilíbrio de ligação com o alelo *CYP2C8**3, de modo que mais de 80% dos indivíduos carregam uma relevância clínica para medicamentos que são substratos das enzimas *CYP2C8* e do *CYP2C9*, como o diclofenaco e o ibuprofeno (THEKEN et al., 2020; CPIC. 2020; BELYAEVA et al., 2022).

Além das implicações clínicas associadas a variantes do gene *CYP2C9*, a atividade enzimática também é influenciada por fatores ambientais e interações medicamentosas. A presença de inibidores e indutores da *CYP2C9* pode alterar significativamente o metabolismo de fármacos, especialmente em pacientes que utilizam múltiplas medicações. Substâncias como o fluconazol (antifúngico) e um potente inibidor da *CYP2C9*, o que pode resultar em níveis plasmáticos elevados de fármacos metabolizados por essa via. Por outro lado, indutores como a rifampicina podem diminuir a eficácia dos medicamentos metabolizados pela *CYP2C9*, ao acelerar sua metabolização e eliminar os fármacos mais rapidamente do organismo. Tais interações são particularmente relevantes para pacientes que fazem uso crônico de fármacos, como os AINEs, em que a variação nas concentrações plasmáticas pode ser crucial para o controle dos efeitos terapêuticos e adversos (KIRCHHEINER; SEERINGER, 2007); (RETTIE, 2006).

Nesse sentido, a farmacogenética procura entender como as variações genéticas influenciam a maneira como diferentes pessoas processam os fármacos. Um exemplo disso são os polimorfismos genéticos no gene *CYP2D6*, que pertence à família de enzimas *CYP450*. Essas variações genéticas explicam as diferenças na forma como os opioides são metabolizados por pessoas distintas. Dependendo da

versão do gene que uma pessoa possui, o metabolismo pode ser mais lento, rápido ou até ultra-rápido, o que pode afetar a eficácia e a segurança do medicamento. Mas em condições de expressão normal, no metabolizador lento, que não metaboliza bem a substância, o efeito terapêutico não será obtido. Já o ultrarrápido pode obter o efeito em tempos consideravelmente mais curtos do que o normal, levando a um aumento no número de administrações e doses, o que pode alimentar um mecanismo de dependência em relação à droga (CARRASCAL-LASO et al., 2021; PAVINATO et al., 2021). Essa avaliação do tipo de metabolizador está sendo considerada como uma possibilidade real de medicina personalizada que promete uma nova abordagem terapêutica, permitindo ajustes de doses e tipos de medicamentos (SADEE et al., 2023).

4.6.2 CONTRIBUIÇÕES DE VARIAÇÕES GENÉTICAS NO CONTROLE DO METABOLISMO DOS TRIPTANOS

Além dos efeitos clínicos dos triptanos, a farmacogenética dos pacientes com enxaqueca, busca identificar variantes genéticas que possam influenciar a resposta a esses medicamentos. Genes relacionados ao metabolismo de neurotransmissores, como SLC6A4 (transportador de serotonina) e DRD2 (receptor de dopamina), podem impactar a eficácia e a tolerabilidade dos triptanos em diferentes pacientes. Isso destaca a importância de uma abordagem personalizada no tratamento da enxaqueca, levando em consideração características genéticas individuais para otimizar os resultados terapêuticos.(CARGNIN, et al., 2015; ICHD-3, 2023).

Os principais fármacos dessa classe incluem o frovatriptano, eletriptano, almotriptano, sumatriptano, o zolmitriptano e o rizatriptano, que estão disponíveis nas diferentes formas de administração (oral, nasal e subcutânea), permitindo que os pacientes escolham a opção mais adequada ao momento da crise. No entanto, existem casos que relatam a não eficácia dos tratamentos com o uso dos Triptanos no tratamento da enxaqueca. A possível presença de variantes genéticas associadas ao risco de uma resposta insuficiente aos medicamentos destaca a importância de ajustar o tratamento de acordo com as características individuais de

cada paciente, sendo essencial para o êxito terapêutico (OLESEN, 2018; ICHD-3, 2023; TERRAZZINO et al., 2010).

Essas variantes de nucleotídeo único (SNVs) específicas nos genes *5-HT1B* podem reduzir a afinidade do receptor por triptanos, o que compromete a eficácia do tratamento. Por exemplo, a variante *rs6295* no gene *5-HT1B* tem sido associado a uma diminuição na resposta ao fármaco, o que pode resultar em uma resposta terapêutica subótima em indivíduos portadores dessa variação. De forma análoga, variante do gene *5-HT1D*, como o *rs2580356*, podem afetar a ativação do receptor e a resposta clínica ao tratamento, modulando tanto a eficácia quanto a intensidade de possíveis efeitos adversos, como cefaleia ou reações vasculares indesejadas. Essas variantes podem influenciar não apenas a interação molecular entre o triptano e o receptor, mas também aspectos da sinalização intracelular, alterando a resposta do paciente ao medicamento (MAASSEN VANDENBRINK et al., 1998; WHEALY; BECKER, 2024).

Atualmente a farmacogenômica tem sido explorada como uma ferramenta valiosa para potencializar a resposta clínica ao tratamento com triptanos. Essa abordagem considera as variações genéticas nos receptores de serotonina, permitindo um tratamento mais particularizado e eficaz. A interação entre essas variações genéticas com comorbidades existentes no paciente ainda está sendo investigada, mas os dados disponíveis indicam que a individualização do tratamento, com base em informações genéticas pode ser decisiva para melhorar os resultados no manejo da enxaqueca (YÜCEL et al., 2016; WHEALY; BECKER, 2024; DE BOER et al., 2023).

Variações em genes como os que codificam para a Catecol-O-metiltransferase (*COMT*) e metilenotetrahidrofolato redutase (*MTHFR*) têm implicações importantes na resposta aos triptanos no tratamento da enxaqueca, pois eles estão envolvidos em vias bioquímicas que regulam processos neurológicos e metabólicos chave para a modulação da dor. Portanto, variantes nos genes *COMT* e *MTHFR* influenciam diretamente a resposta ao tratamento com triptanos na enxaqueca, afetando as vias de dopamina e serotonina, que são cruciais para a eficácia dos triptanos. As diferenças genéticas entre os pacientes podem influenciar

significativamente tanto a eficácia terapêutica quanto a incidência de efeitos adversos.

O gene *COMT* é responsável pela degradação de catecolaminas como dopamina, noradrenalina e adrenalina. Uma das variantes mais estudadas neste gene é a que tem a troca Val158Met, que resulta em diferentes níveis de atividade enzimática. Indivíduos com o alelo Val, que tem maior atividade da *COMT*, apresentam níveis reduzidos de dopamina, o que está associado a uma maior predisposição a condições como enxaqueca. Por outro lado, aqueles com o alelo Met podem ter níveis maiores de dopamina, o que também pode contribuir para a maior sensibilidade à enxaqueca. Esse desequilíbrio nos níveis de dopamina pode afetar a resposta ao tratamento com triptanos, uma vez que esses medicamentos atuam sobre os receptores 5-HT_{1B/1D}, modulando a serotonina e a dopamina no cérebro. Segundo Cargnin et al., (2013), pacientes com o alelo Val, que têm menor resposta à dopamina, podem ter uma resposta reduzida aos triptanos, enquanto aqueles com o alelo Met podem ter maior risco de efeitos adversos devido ao excesso de dopamina, como dor torácica ou sensação de pressão, que são comuns com o uso dos triptanos.

Já o gene *MTHFR* codifica a enzima envolvida na regulação dos níveis de homocisteína. Variantes com a substituição C677T podem reduzir a atividade da *MTHFR*, levando a um aumento nos níveis de homocisteína, considerado como um fator de risco para diversas condições neurológicas, incluindo a enxaqueca. A hiperhomocisteinemia está associada a alterações na função endotelial e à diminuição da vasodilatação cerebral, fatores importantes na fisiopatologia da enxaqueca. Pacientes com o alelo T no gene *MTHFR* podem ter níveis elevados de homocisteína e uma maior suscetibilidade à enxaqueca, além de alterações nos níveis de folato que podem interferir na síntese de neurotransmissores como a serotonina. Essas alterações podem, por sua vez, influenciar a resposta aos triptanos, através da presença do alelo T que reduz a eficácia dos triptanos já que esses medicamentos atuam nos receptores de serotonina para induzir a vasoconstrição e aliviar a dor associada à enxaqueca (LIU et al., 2019; DEEN et al., 2016).

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 PROJETO LIVRE DA ENXAQUECA

O projeto Livre da Enxaqueca é um projeto de extensão da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), em parceria com a União Metropolitana de Educação e Cultura (UNIME) de Salvador-BA, realizada há dez anos, de forma multidisciplinar que acolhe indivíduos com diagnóstico de migrânea de forma individual e gratuita através de uma equipe multidisciplinar especializada. Dentre os serviços ofertados, destaca-se o “Gerenciamento da Terapia Medicamentosa” (GTM), dando o suporte nos contextos clínicos, farmacêuticos, fisioterapêuticos, fonoaudiológicos, nutricionais e psicológicos com o objetivos identificar, solucionar e prevenir problemas farmacoterapêuticos.

A Clínica Farmácia Escola em análise localiza-se na UNEB Campus I. Ela foi criada para ser uma Farmácia Escola e tem estrutura montada para realizar atenção farmacêutica num contexto universitário, como forma de uma extensão universitária bem como servir de uma ferramenta de ensino-aprendizagem para estudantes do curso de farmácia. Sob a coordenação da professora Dra. Ana Patrícia Queiroz, está sendo desenvolvido nesta clínica, um projeto de atenção multiprofissional a pacientes com enxaqueca denominado Projeto Livre da Enxaqueca.

Os pacientes ao serem adotados no projeto Livre da Enxaqueca são separados quanto ao tipo de enxaqueca para receberem o tratamento adequado. Nesse sentido são identificados aqueles com sintomas vestibulares, musculares ou alimentares, para tratamentos com fonoaudiólogos, fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos e farmacêuticos e médicos. Com relação ao uso de medicamentos, a primeira triagem é quanto ao uso de analgésicos somente, ou outras classes de medicamentos como os das classes de anti-inflamatórios não esteroides ou Triptanos, ou até mesmo de classes mais diferenciadas como opióides.

Com relação ao uso de medicamentos, a primeira triagem é sobre o uso de analgésicos somente, ou outras classes de medicamentos como os das classes de AINEs ou Triptanos, ou até mesmo de classes mais diferenciadas como opióides. A seguir os pacientes foram avaliados por um farmacêutico a fim de verificar o uso dos medicamentos quanto à 1. Indicação, 2. Efetividade, 3. Segurança. Após essa

categorização, os pacientes recebem a atenção farmacêutica para corrigir quaisquer problemas nesses 4 itens e são conduzidos ao uso, como primeira opção, de AINEs de primeira linha (bons níveis de evidências científicas para tratamento de enxaqueca) e de venda livre, além de outras medidas não medicamentosas em paralelo.

Após nova avaliação, os pacientes que não apresentaram resposta satisfatória aos AINEs, considerando os critérios estabelecidos, são encaminhados para uma avaliação médica mais detalhada. Se necessário, esses pacientes podem ser direcionados para o uso de triptanos e, após um período de acompanhamento, reavaliados. Caso não tenham obtido alívio significativo dos sintomas, são indicados para o uso profilático de outras terapias, como os antidepressivos tricíclicos (administrados em doses analgésicas), neuromoduladores (anticonvulsivantes com ajustes nas doses) ou betabloqueadores (medicações anti-hipertensivas ou reguladoras de ritmo cardíaco, em doses ajustadas). Pacientes que não podem fazer uso dessas opções farmacológicas, devido a histórico de alergias ou outras comorbidades, são então direcionados para tratamentos não farmacológicos. Oferecendo aos pacientes uma maior especificidade ao tratamento individualizando a diversidade das opções de tratamento com doses mais amplas para diminuir a intensidade da dor.

5.2. COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO

Após parecer favorável do comitê de Ética da Uneb (CAAE:6973552360000057) foram analisados os prontuários dos pacientes acompanhados pelo projeto "Livre da Enxaqueca" que passaram pela triagem entre fevereiro e novembro de 2023. Para coleta de dados, foi utilizado um formulário composto por 21 perguntas, que incluía informações pessoais como nome, data de nascimento, telefone e e-mail. Além disso, foram coletados dados clínicos como peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e sua classificação. O formulário também abordava histórico de alergias a medicamentos, incluindo identificação dos fármacos envolvidos, uso de medicamentos de forma contínua e informações detalhadas sobre as crises de enxaqueca, como sintomas, frequência e medicamentos utilizados durante as crises. Por fim, foram registradas as medidas terapêuticas adotadas pelos profissionais do projeto.

Após a coleta, as respostas fornecidas pelos pacientes foram tabuladas para identificar tendências, avaliar aspectos relevantes e obter insights sobre o metabolismo dos medicamentos utilizados. Paralelamente, foi realizada uma investigação sobre os efeitos dos medicamentos administrados e a influência do perfil genético dos pacientes na metabolização desses medicamentos e na eficácia terapêutica. A análise dos dados possibilitou uma tomada de decisão mais precisa pelos profissionais envolvidos. O estudo priorizou a análise de dados qualitativos, ressaltando características particulares dos pacientes. Para isso, as respostas foram padronizadas e categorizadas, permitindo identificar padrões e particularidades relevantes para o tratamento da enxaqueca.

A análise dos dados dos prontuários foi realizada com o objetivo de melhorar o atendimento da equipe do projeto livre da enxaqueca. Os prontuários foram extraídos para uma planilha no excel, contendo informações sobre o histórico médico, tratamentos realizados, medicamentos prescritos sempre respeitando a legislação de proteção de dados (LGPD). A fase de exploração buscou identificar padrões de ocorrência da enxaqueca, como fatores comuns entre os pacientes (idade, comorbidades, alergias), utilizando ferramentas gráficas para visualização de dados. Resultando em recomendações para otimizar o tratamento da enxaqueca, melhorar o uso de recursos médicos e prevenir crises mais comuns, auxiliando na gestão dos cuidados com os pacientes.

5.4. PREPARAÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE TRIPTANOS

A fim de avaliar mais pormenorizadamente na literatura a influência de variantes em genes do metabolismo de drogas na baixa resposta aos triptanos, foi realizado um artigo de revisão sistemática conforme descrito no protocolo (Anexo B) publicado na plataforma PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) em 23/10/2024, em parceria com membros da instituição (estudantes e professores), membros da Sociedade Brasileira da DOR, sob a coordenação da professora Acássia Pires. O número de registro nessa plataforma foi CRD2024598554 e uma cópia encontra-se em anexo. O objetivo do estudo foi investigar a influência genética na resposta negativa ao uso de triptanos no tratamento da enxaqueca, buscando

relacionar a ineficácia terapêutica à presença de variantes genéticas específicas. A ênfase foi dada aos polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) e outras variações genéticas que possam interferir na eficácia do tratamento.

Como se trata de um estudo etiológico, os estudos elegíveis incluíram os observacionais (caso-controle e coorte) envolvendo adultos com enxaqueca, conforme os critérios da International Headache Society (IHS). Foram considerados apenas os estudos revisados por pares e publicados em revistas indexadas, que apresentassem dados sobre variantes genéticas relacionadas à eficácia dos triptanos. Foram excluídas revisões sistemáticas, meta-análises, relatos de caso e artigos não revisados por pares. Não foi feito o recorte temporal, a fim de evitar perda de informações importantes para a análise.

A estratégia de busca foi cuidadosamente desenvolvida para identificar estudos relevantes em bases de dados como PubMed, Web of Science e Embase. Utilizaram-se palavras-chave e operadores booleanos para incluir termos relacionados à enxaqueca, aos triptanos e aos fatores genéticos. Os autores de estudos relevantes foram contatados para fornecer dados adicionais em casos de lacunas ou informações incompletas. A coleta de dados foi realizada de forma independente por dois revisores, sendo que qualquer discordância foi resolvida por consenso ou pela consulta a um terceiro revisor.

Quanto às características do estudo e metodologia, os pacientes foram caracterizados com base em aspectos demográficos, como idade, sexo e comorbidades. As variantes genéticas específicas associadas à resposta terapêutica aos triptanos foram investigadas. Para minimizar possíveis vieses, variáveis de confusão, como idade, sexo e presença de comorbidades, foram cuidadosamente consideradas durante as análises. A síntese dos dados foi realizada tanto de forma qualitativa quanto quantitativa, dependendo da homogeneidade dos resultados.

A revisão foi submetida à revista *Brazilian Journal of Pain* e o comprovante encontra-se no anexo C.

6. RESULTADOS

A análise dos prontuários dos pacientes acompanhados no projeto "Livre de Enxaqueca" durante os anos de 2022 á 2024 revela um perfil homogêneo dos participantes, composto exclusivamente por mulheres, Esse dado indicam uma maior prevalência de enxaqueca em mulheres, possivelmente devido a fatores hormonais, como as flutuações de estrogênio, que podem desencadear ou agravar crises (Buse et al., 2016). Além disso, esse perfil pode refletir também a maior busca das mulheres por cuidados de saúde em comparação aos homens.

Dos 123 prontuários avaliados, observou-se que a média de idade das participantes foi de aproximadamente 37,6 anos conforme apresentado na Tabela 1. A duração média do quadro de enxaqueca foi frequentemente relatada desde a adolescência, o que indica que muitos desses pacientes conviveram com a condição por anos antes de buscar tratamento. A análise das crises revelou categorias de frequência mensal, 44 pacientes apresentaram de 2 a 4 crises por mês, 30 pacientes relataram mais de 4 crises mensais, e 23 pacientes apresentaram apenas 1 crise por mês.

A tabela 1 apresenta o perfil clínico das pacientes, evidenciando a frequência das crises de enxaqueca, a faixa etária predominante, a presença de comorbidades, a ocorrência de alergia medicamentosa e a presença ou não de aura. A maioria das pacientes (44%) apresentou apenas uma crise por mês, enquanto 30% relataram de duas a quatro crises mensais, e 23% relataram mais de quatro crises por mês. Em relação à faixa etária, houve predominância da faixa entre 18 e 19 anos (44%), seguida pelas faixas de 20 a 29 anos (30%) e 30 a 39 anos (23%).

Quanto às comorbidades, 62% das pacientes negaram a presença de outras condições clínicas associadas, enquanto 38% relataram alguma comorbidade. Destacam-se condições como hipertensão arterial, ansiedade, depressão, endometriose e diabetes, refletindo a importância de uma abordagem multidisciplinar no tratamento da enxaqueca.

Tabela 01. Perfil Clínico dos pacientes com enxaqueca atendidos no projeto livre da enxaqueca, segundo frequência das crises, faixa etária, comorbidade, alergia medicamentosa e presença de aura. N° Amostral = 125 pacientes

PERFIL CLÍNICO	N. DE PACIENTES	
Frequência das crises	1 crise/mês	44%
	2–4 crises/mês	30%
	>4 crises/mês	23%
Faixa etária (anos)	18–19	44%
	20–29	30%
	30–39	23%
Classificação IMC	Normal	40%
	Sobrepeso	29%
	Obesidade Grau 1	19%
	Obesidade Grau 2	4%
	Obesidade Grau 3	2%
Comorbidade	Magreza	4%
	Não	62%
	Sim	38%
	Não declarado	23%
Alergia Medicamentosa	Sim	26,47%
	Não	66,67%
	Não declarado	6,86%
Tipo da enxaqueca	Enxaqueca com AURA	49%
	Enxaqueca sem AURA	52%

Além disso, 26,47% das pacientes relataram algum tipo de alergia medicamentosa. Dentre os medicamentos mais frequentemente relacionados às reações alérgicas estão a dipirona (29%), o ácido acetilsalicílico – AAS (20,5%) – e AINEs como nimesulida e cetoprofeno (11,7% cada). Também foram citadas reações ao paracetamol, sulfa, tramadol e outros medicamentos menos frequentes. Esses dados reforçam a necessidade de um acompanhamento rigoroso no uso de analgésicos, considerando a possibilidade de reações adversas potencialmente graves (CHARCHAR et al., 2024; SOUSA-PINTO; FONSECA; GOMES, 2017). Entretanto, 7 participantes não forneceram informações sobre esse aspecto, o que representa uma limitação do estudo. A falta de dados pode subestimar a prevalência

de alergias ou indicar dificuldades no processo de coleta de informações (SOUSA-PINTO; FONSECA; GOMES, 2017).

Outro dado relevante observado na tabela 1 refere-se à presença de sintomas compatíveis com aura: 61 (49%) pacientes relataram sinais sugestivos, enquanto 64 (52%) foram classificados como portadores de enxaqueca sem aura. Essa distinção tem implicações diretas sobre a conduta terapêutica e o prognóstico clínico.

A presença de comorbidades associadas à enxaqueca foi relatada em 62,6% das pacientes. As condições mais frequentes entre essas pacientes foram ansiedade, depressão, endometriose, hipertensão e diabetes. Esses dados sugerem que, além dos fatores hormonais, as condições psicológicas e outras doenças crônicas podem estar estreitamente relacionadas com a intensidade e a frequência das crises de enxaqueca, o que destaca a importância de um acompanhamento multidisciplinar para o tratamento eficaz da condição. Outro destaque da análise é a alta prevalência de transtornos de ansiedade (TAG e TAS), identificados em 29% dos pacientes.

A Tabela 2 reúne dados sobre o histórico de uso de AINEs e triptanos. Observa-se que a dipirona foi o AINE mais utilizado antes do início da conduta médica (53 pacientes), seguida por Dorflex (16), ibuprofeno (15), naproxeno (5), diclofenaco (3) e cetoprofeno (2). Entre os triptanos, Naratriptano e Sumatriptano foram utilizados previamente por 3 pacientes cada, indicando baixa frequência de uso deste grupo farmacológico antes da intervenção clínica no projeto. Assim, o histórico terapêutico mostra que 72 pacientes faziam uso prévio de AINEs, enquanto apenas 3 já utilizavam triptanos.

Dos 125 pacientes, 67 não receberam prescrição médica, seja pela conduta da triagem ou pelo fato de pacientes que ainda não tinham sido avaliados pela equipe médica até a data da coleta não terem sido excluídos. Após avaliação médica, 5 pacientes receberam indicação de tratamento com AINEs e 4 com triptanos. Três pacientes migraram de AINEs para triptanos, e outros 3 mantiveram o uso dos AINEs após a conduta. Os demais participantes do estudo foram conduzidos a tratamentos com medicamentos de diferentes classes farmacológicas, conforme apresentado na Tabela 04. Destacam-se, entre as principais condutas, o

uso de antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina (35%) e nortriptilina (4%), além de anticonvulsivantes como topiramato (18%) e carbamazepina (3%). Também foram prescritos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (fluoxetina – 10%), antidepressivos de nova geração (desvenlafaxina – 2%) e moduladores da dor crônica, como a pregabalina (1%). Esses dados evidenciam a adoção de uma abordagem terapêutica individualizada e multidisciplinar, voltada ao controle da enxaqueca conforme o perfil clínico de cada paciente.

A análise dos prontuários também permitiu observar a frequência de prescrição de medicamentos contínuos para condições associadas, como hipertensão arterial, diabetes e transtornos psiquiátricos. Dentre os mais mencionados estão Losartana (21 pacientes), Hidroclorotiazida (17), Metformina (11), Sinvastatina (9), além de antidepressivos como Fluoxetina e Venlafaxina (8 pacientes cada). Ainda, foi identificado que uma parcela das pacientes (32%) não foi conduzida para tratamento medicamentoso contínuo.

Tabela 2. Medicamentos utilizados pelos pacientes para o tratamento da enxaqueca antes da conduta médica. N° Amostral = 125 pacientes

AINEs utilizados	Número de pacientes (58,5%)	Triptanos utilizados	Número de pacientes (4,9%)
Dipirona	53	Naratriptano	3
Dorflex	16	Sumatriptano	3
Ibuprofeno	15	–	–
Naproxeno	5	–	–
Diclofenaco	3	–	–
Cetoprofeno	2	–	–

Tabela 3 - Histórico terapêutico dos pacientes após conduta médica. N° Amostral = 125 pacientes

Descrição do histórico terapêutico	Número de pacientes
Utilizavam AINEs antes do atendimento	64
Utilizavam Triptanos antes do atendimento	6
Receberam conduta com AINEs	5
Receberam conduta com triptanos	4
Deixaram AINEs e passaram a utilizar triptanos	3
Persistiram com AINEs após a conduta médica	3
Persistiram com Triptanos após a conduta médica	4
Utilizavam outros medicamentos	110
Não houve conduta médica registrada	67

Tabela 4 - Dosagem dos Medicamentos Prescritos aos Pacientes com Enxaqueca Após Avaliação Clínica. N° Amostral = 125 pacientes

Medicamento	Dose	Porcentagem de Pacientes Prescritos (%)
Amitriptilina	25 mg	35%
Topiramato	25 mg	18%
Naratriptana	2,5 mg	14%
Fluoxetina	20 mg	10%
Dipirona	500 mg	5%
Nortriptilina	25 mg	4%
Carbamazepina	200 mg	3%
Desvenlafaxina	60 mg	2%
Pregabalina	75 mg	1%

6.1. DISCUSSÃO

A análise do perfil do uso de AINEs e triptanos pelos pacientes da clínica escola aqui estudada representa um corte transversal dos atendimentos ocorridos no ano de 2022 a 2024, considerando fatores associados à resposta terapêutica como comorbidade, uso exacerbado de medicamentos e possíveis implicações farmacogenéticas. Onde reforçam a importância de uma abordagem individualizada e multidisciplinar no tratamento da enxaqueca, considerando fatores como histórico medicamentoso, presença de comorbidades, alergias e perfil clínico das pacientes atendidas.

Contudo, a análise dos dados coletados revelou lacunas na obtenção de informações fundamentais, como a ausência de dados antropométricos para 14 pacientes quanto ao peso e 16 quanto à altura. Esses dados faltantes ressaltam a necessidade de maior rigor na coleta de informações básicas, especialmente em

estudos clínicos, a fim de evitar vieses e fortalecer a análise. A utilização de um formulário detalhado de 21 perguntas permitiu, no entanto, coletar dados não apenas físicos, mas também sobre os sintomas e tratamentos empregados. Essa abordagem amplia a importância de um manejo personalizado, especialmente entre pacientes que não respondem adequadamente a terapias convencionais, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou triptanos.

A prevalência de condições comórbidas nessa amostra, como hipertensão, é relevante, visto que o uso de medicamentos como dipirona e ibuprofeno pode estar associado a sintomas como dores de cabeça tensionais, frequentemente observadas em hipertensos mal controlados. Contudo, a literatura alerta que o uso contínuo de AINEs, como o ibuprofeno, pode aumentar o risco cardiovascular e deve ser administrado com cautela (CHARCHAR et al., 2024). Além disso, a incidência observada de transtornos ansiosos, frequentemente associados a cefaleias tensionais e fibromialgia. O uso de antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, mostrou-se eficaz no tratamento de dores neuropáticas e transtornos de ansiedade (Dean et al., 2022), evidenciando seu amplo uso no Brasil, onde é preferido devido à sua eficácia analgésica, custo acessível e menor risco gastrointestinal em comparação com outros AINEs, embora os riscos de agranulocitose associados ao seu uso devam ser considerados (WERTLI et al., 2021).

Dentre as comorbidades observadas, a relação entre excesso de peso e a maior frequência e gravidade das crises de enxaqueca tem sido explorada por diversos estudos, como o de Hatami e colaboradores (2021), que demonstrou um risco elevado de dores de cabeça do tipo enxaqueca em indivíduos obesos em comparação com aqueles de peso normal. Esses achados reforçam a hipótese de que o excesso de peso pode ser um fator relevante na intensidade e frequência das crises de enxaqueca, sublinhando a importância de considerar o Índice de Massa Corporal (IMC) no manejo clínico de pacientes com essa condição. Intervenções personalizadas, levando em conta fatores como o IMC (Tabela 1), podem ser cruciais para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida desses pacientes.

Entre outras comorbidades, destaca-se a endometriose, que afeta 16,1% dos pacientes e está frequentemente associada a dores pélvicas intensas. Pacientes

com endometriose mostraram tendência ao uso de analgésicos como tramal e terapias alternativas, como o canabidiol, que tem se mostrado promissor na redução da dor neuropática (ALIABAD; HASSANPOUR; NOROOZNEZHAD, 2024). Doenças respiratórias, como rinite (19,4%) e sinusite (12,9%), também foram comuns, com pacientes recorrendo a AINEs e analgésicos para controle da dor facial (LEAL et al., 2022).

Os tratamentos adotados no projeto foram ajustados às necessidades individuais dos pacientes, abrangendo intervenções farmacológicas, não farmacológicas e modificações no estilo de vida. A tabela 2 revela que a maioria dos pacientes utilizava AINEs e dois tipos apenas de triptanos antes do atendimento na clínica. O fato dos AINEs continuarem a ser prescritos após o atendimento médico indica uma possível orientação mais adequada a seu uso, como também uma prescrição associada a outros medicamentos. Observa-se também que foram prescritos benzodiazepínicos e outros analgésicos, alinhando-se a dados prévios sobre a prevalência do uso desses fármacos em condições crônicas de dor e ansiedade (Silva et al., 2021). As tabelas 3 e 4 destacam a distribuição e a frequência com que diferentes medicamentos foram utilizados previamente e os que foram prescritos após a consulta médica, refletindo as abordagens terapêuticas adotadas pelos médicos. Os pacientes que não receberam prescrição médica provavelmente são os que passaram pela triagem farmacêutica e foram orientados sobre o uso correto dos AINEs, os quais são de livre acesso em farmácias brasileiras. Estes receberam outras abordagens não farmacológicas, como terapias complementares e orientações sobre identificação de gatilhos e uso correto de medicamentos, dentre outros.

A predominância do uso de AINEs ocorreu antes do atendimento médico, sendo que a maioria dos pacientes que não recebeu conduta médica utilizava AINEs previamente. Houve baixa incorporação dos triptanos na terapêutica, o que pode estar relacionado à disponibilidade dos medicamentos no sistema público, ao custo dos triptanos ou à resistência inicial dos profissionais e pacientes em adotá-los. Isso pode estar associado também à efetividade das medidas não farmacológicas aplicadas pelo projeto, como orientações de estilo de vida e manejo comportamental. Inclusive observa-se também que estratégias não farmacológicas,

como infusões de ervas terapêuticas, sessões de fisioterapia e a prática de yoga, foram amplamente empregadas, evidenciando uma crescente busca por abordagens integrativas no manejo de condições de saúde, em consonância com as recomendações da Organização Mundial da Saúde para cuidados integrados (JAYANNA, 2023; TAVARES et al., 2015).

As reações adversas a medicamentos frequentemente utilizados, como analgésicos e AINEs, são uma preocupação importante, pois podem impactar a qualidade de vida dos pacientes, especialmente aqueles com múltiplas condições clínicas. A gestão adequada dessas reações, assim como o uso regular de medicamentos para controlar condições crônicas como hipertensão, diabetes e distúrbios psiquiátricos, é crucial, dado o risco de efeitos colaterais a longo prazo (MONTAÑEZ et al., 2017).

A interação entre AINEs e outros medicamentos também é relevante para o manejo terapêutico, pois pode reduzir a eficácia de diversos fármacos, especialmente aqueles que atuam no sistema nervoso central e cardiovascular (GUNAYDIN et al., 2018). Esse efeito pode prejudicar a resposta ao tratamento com AINEs ou triptanos, indicando que a baixa resposta a esses medicamentos pode ser influenciada por interações medicamentosas ou causas genéticas. Medicamentos como losartana e hidroclorotiazida, frequentemente usados para controlar a pressão arterial, podem ter sua eficácia comprometida quando combinados com AINEs, resultando em aumento da pressão arterial e retenção de líquidos, particularmente em pacientes com hipertensão ou insuficiência cardíaca. Além disso, o uso concomitante de AINEs com opioides, como tramadol, pode aumentar o risco de efeitos adversos gastrointestinais, como úlceras e sangramentos, especialmente em pacientes com histórico de doenças gástricas ou uso prolongado desses fármacos (Rang & Dale, 2019).

A interação entre antidepressivos e medicamentos para enxaqueca também exige cuidado. A fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), e a amitriptilina, um antidepressivo tricíclico, são frequentemente usados no tratamento da enxaqueca. No entanto, esses medicamentos podem interagir com triptanos, aumentando o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente grave (CAPI et al., 2018). O topiramato, utilizado na profilaxia da

enxaqueca, também pode ter interações adversas com os triptanos, aumentando os efeitos colaterais.

Em resumo, os dados analisados destacam o impacto de condições crônicas como HAS, ansiedade e endometriose, além da importância de medicamentos amplamente utilizados no manejo dos sintomas. Também destaca a necessidade de uma abordagem terapêutica individualizada que permita incluir estratégias não farmacológicas para garantir um cuidado integral e efetivo. Nesse sentido, a personalização do tratamento deve levar em conta as comorbidades e as respostas individuais aos medicamentos. Um ponto a considerar é que a farmacogenética pode desempenhar um papel crucial nesse contexto, pois variantes genéticas em genes da família das CYP450 podem influenciar a resposta aos triptanos, um fato que foi explorado em um estudo de nosso grupo de pesquisa (ANDREATA et al., 2025, submetido, em anexo). Foi encontrada uma associação significativa porém pequena, para variantes dos genes SLC6A4, 5-HT1B, e COMT e a resposta aos triptanos, enquanto variantes dos genes CALCA e PRDM16 apresentaram evidências moderadas, e variantes dos genes GRIA1 e SCN1A apresentaram evidência limitada de não resposta. Isso indica a necessidade de mais pesquisas na área de farmacogenética que validem estudos de associação. Isso indica a necessidade de estudos etiológicos para análises farmacogenéticas que confirmem estudos de associação. Assim, são necessários avanços na análise de risco genético para a personalização do tratamento da enxaqueca. Identificar a presença de variantes de metabolismo lento, rápido ou ultra rápido, bem como variantes de genes específicos como receptores de triptanos pode permitir ajustes terapêuticos mais eficazes, como dosagens diferenciadas ou o uso de anticorpos monoclonais ou outros moduladores específicos.

Esse estudo sublinha a importância do manejo clínico individualizado, considerando não apenas as comorbidades, mas também fatores genéticos e as interações medicamentosas. A abordagem integrativa e personalizada é essencial para otimizar os resultados terapêuticos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com enxaqueca.

7. CONCLUSÕES

Esse estudo conseguiu caracterizar o perfil dos pacientes atendidos na clínica escola entre Março 2023 a Setembro de 2024. Esses dados clínicos relacionados ao uso de medicamentos numa abordagem multiprofissional permite identificar a conduta médica nesse contexto de triagem farmacêutica prévia, bem como as comorbidades presentes nos pacientes.

O atendimento nessa clínica multiprofissional incluiu intervenções não farmacológicas e a manutenção do uso de AINEs em pacientes, após orientações, enquanto a utilização de triptanos foi menos expressiva.

A revisão sistemática conduzida para encontrar evidências sobre a influência genética na baixa resposta aos triptanos (ANDREATA et al., 2025, submetido, em anexo) mostrou resultados contraditórios ou inconsistentes para vários genes candidatos. Desta forma, não foram encontradas evidências fortes que assegurem a utilização de testes genéticos pontuais para avaliar o risco de não resposta aos triptanos, porém estão sendo avaliados a utilização de pontuações de risco genético para esse fim.

REFERÊNCIAS

ABEDIN-DO, Atieh; POURIAMANESH, Sara; KAMALIYAN, Zeeba; MIRFAKHRAIE, Reza. Angiotensin-converting enzyme gene rs4343 polymorphism increases susceptibility to migraine. *Cns Neuroscience & Therapeutics*, [S.L.], v. 23, n. 8, p. 698-699, 18 jun. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cns.12712>.

ACCARINO, John J.O.; RAMSEY, Allison; SAMARAKOON, Upeka; PHILLIPS, Elizabeth; GONZALEZ-ESTRADA, Alexei; OTANI, Iris M.; FU, Xiaoqing; BANERJI, Aleena; STONE, Cosby A.; KHAN, David A.. Drug allergy in older adults. **Annals Of Allergy, Asthma & Immunology**, [S.L.], v. 131, n. 5, p. 628-636, nov. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2023.07.024>.

AGGARWAL, Milan; PURI, Veena; PURI, Sanjeev. Serotonin and CGRP in Migraine. **Annals Of Neurosciences**, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 443-752, 1 abr. 2012. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.5214/ans.0972.7531.12190210>.

AHN, Kwangmi; PENN, Raymond B.; RATTAN, Satish; PANETTIERI, Reynold A.; VOIGHT, Benjamin F.; AN, Steven S.. Mendelian Randomization Analysis Reveals a Complex Genetic Interplay among Atopic Dermatitis, Asthma, and Gastroesophageal Reflux Disease. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, ULRICHBATLOUNI[S.L.], v. 207, n. 2, p. 130-137, 15 jan. 2023. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202205-0951oc>.

ALIABAD, Roghayeh Anvari; HASSANPOUR, Kamyab; NOROOZNEZHAD, Amir Hossein. Cannabidiol as a possible treatment for endometriosis through suppression of inflammation and angiogenesis. **Immunity, Inflammation And Disease**, [S.L.], v. 12, n. 8, p. 366-389, ago. 2024. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/iid3.1370>.

AMBROSINI, Anna; D'ONOFRIO, Mara; BUZZI, Maria Gabriella; ARISI, Ivan; GRIECO, Gaetano S.; PIERELLI, Francesco; SANTORELLI, Filippo M.; SCHOENEN, Jean. Possible Involvement of theCACNA1EGene in Migraine: a search for single nucleotide polymorphism in different clinical phenotypes. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 57, n. 7, p. 1136-1144, 1 jun. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.13107>.

AMIRI, Parastoo; KAZEMINASAB, Somayeh; NEJADGHADERI, Seyed Aria; MOHAMMADINASAB, Reza; POURFATHI, Hojjat; ARAJ-KHODAEI, Mostafa; SULLMAN, Mark J. M.; KOLAH, Ali-Asghar; SAFIRI, Saeid. Migraine: a review on its history, global epidemiology, risk factors, and comorbidities. **Frontiers In Neurology**, [S.L.], v. 12, n. 8, p. 242-272, 23 fev. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.800605>.

ANTTILA, Verner; WESSMAN, Maija; KALLELA, Mikko; PALOTIE, Aarno. Genetics of migraine. *Neurogenetics, Part II*, [S.L.], p. 493-503, 2018. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-64076-5.00031-4>.

Battista S, Lazzaretti A, Coppola I, Falsiroli Maistrello L, RANIA N, Testa M. Living with migraine: A meta-synthesis of qualitative studies. *Front Psychol*. 2023 Mar 28;14:1129926. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1129926. PMID: 37057143; PMCID: PMC10086165.

BELYAEVA, Irina I.; SUBBOTINA, Anna G.; EREMENKO, Ivan I.; TARASOV, Vadim V.; CHUBAREV, Vladimir N.; SCHIÖTH, Helgi B.; MWINYI, Jessica. Pharmacogenetics in Primary Headache Disorders. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 324-358, 10 fev. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.820214>.

BINDU, Samik; MAZUMDER, Somnath; BANDYOPADHYAY, Uday. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. **Biochemical Pharmacology**, [S.L.], v. 180, p. 114147, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.

BISCETTI, Leonardo; CRESTA, Elena; CUPINI, Letizia Maria; CALABRESI, Paolo; SARCHIELLI, Paola. The putative role of neuroinflammation in the complex pathophysiology of migraine: from bench to bedside. *Neurobiology Of Disease*, [S.L.], v. 180, p. 106-172, maio 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106072>.

BITTENCOURT, Silvia Cardoso; CAPONI, Sandra; MALUF, Sônia. Farmacologia no século XX: a ciência dos medicamentos a partir da análise do livro de goodman e gilman. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 499-520, jun. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-59702013005000007>.

BOER, Irene de; VERHAGEN, Iris Elsa; SOUZA, Marcio Nattan Portes; ASHINA, Messoud. Place of next generation acute migraine specific treatments among triptans, non-responders and contraindications to triptans and possible combination therapies. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 033310242211437, fev. 2023. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/03331024221143773>.

BOLAY, Hayrunnisa; ÖZGE, Aynur; ULUDÜZ, Derya; BAYKAN, Betül. Are Migraine Patients at Increased Risk for Symptomatic Coronavirus Disease 2019 Due to Shared Comorbidities? *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 60, n. 10, p. 2508-2521, 30 out. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.13998>.

BORRO, Marina; GUGLIELMETTI, Martina; SIMMACO, Maurizio; et al. The future of pharmacogenetics in the treatment of migraine. **Pharmacogenomics**, v. 20, n. 16, p. 1159–1173, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2217/pgs-2019-0069>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde nos estados. Brasília: MS, jun. 2023.

BRUIJN, Noor; VAN LOHUIZEN, Romy; BORON, Malgorzata; FITZEK, Mira; GABRIELE, Francesca; GIULIANI, Giada; MELGAREJO, Laura; ŘEHULKA, Pavel; SEBASTIANELLI, Gabriele; TRILLER, Paul. Influence of metabolic state and body composition on the action of pharmacological treatment of migraine. **The Journal Of Headache And Pain**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 324-431, 13 fev. 2024. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-024-01724-3>.

CADER, M. Zameel. The genetics of migraine and the path to precision medicine. *Progress In Brain Research*, [S.L.], p. 403-418, 2020. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.06.008>.

CAMERON, Chris; KELLY, Shannon; HSIEH, Shu-Ching; MURPHY, Meghan; CHEN, Li; KOTB, Ahmed; PETERSON, Joan; COYLE, Doug; SKIDMORE, Becky; GOMES, Tara. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 55, n. 4, p. 221-235, jul. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.12601>.

CABI, Matilde; GENTILE, Giovanna; LIONETTO, Luana; SALERNO, Gerardo; CIPOLLA, Fabiola; CURTO, Martina; BORRO, Marina; MARTELLETTI, Paolo. Pharmacogenetic considerations for migraine therapies. **Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology**, [S.L.], p. 1-7, 26 out. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2018.1541452>.

CARGNIN, Sarah; PAUTASSO, Chiara; VIANA, Michele; SANCES, Grazia; MITTINO, Daniela; CANTELLO, Roberto; TASSORELLI, Cristina; NAPPI, Giuseppe; TERRAZZINO, Salvatore. Association of RAMP1 rs7590387 With the Risk of Migraine Transformation Into Medication Overuse Headache. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [S.L.], v. 55, n. 5, p. 658-668, 17 abr. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.12559>.

CARRASCAL-LASO, Lorena; ISIDORO-GARCÍA, María; RAMOS-GALLEGO, Ignacio; FRANCO-MARTÍN, Manuel. Review: influence of the cyp450 genetic variation on the treatment of psychotic disorders. *Journal Of Clinical Medicine*, [S.L.], v. 10, n. 18, p. 4275, 21 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10184275>.

CHARCHAR, Fadi J.; PRESTES, Priscilla R.; MILLS, Charlotte; CHING, Siew Mooi; NEUPANE, Dinesh; MARQUES, Francine Z.; SHARMAN, James E.; VOGT, Liffert; BURRELL, Louise M.; KOROSTOVTSEVA, Lyudmila. Lifestyle management of hypertension: international society of hypertension position paper endorsed by the world hypertension league and european society of hypertension. **Journal Of Hypertension**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 23-49, 12 set. 2023. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000003563>.

CHARLES, Andrew. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. **The Lancet Neurology**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 174-182, fev. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30435-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30435-0).

CHENG, Yu-Chen; ZENG, Bing-Yan; HUNG, Chao-Ming; SU, Kuan-Pin; WU, Yi-Cheng; TU, Yu-Kang; LIN, Pao-Yen; STUBBS, Brendon; CARVALHO, Andre F.; LIANG, Chih-Sung. Effectiveness and acceptability of noninvasive brain and nerve stimulation techniques for migraine prophylaxis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal Of Headache And Pain*, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 5-9, 20 fev. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-022-01401-3>.

CHOU, Roger; TURNER, Judith A.; DEVINE, Emily B.; HANSEN, Ryan N.; SULLIVAN, Sean D.; BLAZINA, Ian; DANA, Tracy; BOUGATSOS, Christina; DEYO, Richard A.. The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Therapy for Chronic Pain: a systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 162, n. 4, p. 276-286, 17 fev. 2015. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/m14-2559>.

CICIARELLI, Marcelo Cedrinho; SIMIONI, Caio Vinicius de Meira Grava; LONDERO, Renata Gomes. Headaches in adults in supplementary health: management. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 70, n. 1, p. 396-431, 2024. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.023d701>.

Comitê de Classificação de Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleias (IHS). (2018). Classificação Internacional de Distúrbios de Cefaleias, 3ª edição (ICHD-3). **Cefaléia**, 38 (1), 1–211.

COSTA, Edna; CARRÃO, Daniel; BUCCI, Jade; OLIVEIRA, Anderson; MACHADO, Tallita; FERREIRA, Vitor; LIMA, Émerson; VASCONCELLOS, Marne; MAGALHÃES, Igor. CYP450 Metabolism of a Semisynthetic Naphthoquinone, an Anticancer Drug Candidate, by Human Liver Microsomes. *Journal Of The Brazilian Chemical Society*, Manaus-Am, p. 1145-1153, 2022. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20220034>.

COSTA-FILHO, H.B.; SALES, T.M.A.L.; PAULA, S.M.; NICOLAU, L.A.D.; QUEIROGA, M.L.; HAVT, A.; SOARES, P.M.G.; BARBOSA, A.L.R.; SOUZA, M.H.L.P.. Role of cyclooxygenases 1 and 2 in the maintenance of colonic mucosal integrity in an experimental colitis model. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 15-28, 2023. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x2023e12946>.

COWAN, Robert P.; GROSS, Noah B.; SWEENEY, Melanie D.; SAGARE, Abhay P.; MONTAGNE, Axel; ARAKAKI, Xianghong; FONTEH, Alfred N.; ZLOKOVIC, Berislav V.; POGODA, Janice M.; HARRINGTON, Michael G.. Evidence that blood–CSF barrier transport, but not inflammatory biomarkers, change in migraine, while CSF sVCAM1 associates with migraine frequency and CSF fibrinogen. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 61, n. 3, p. 536-545, mar. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.14088>.

CPIC. Diretriz CPIC para AINEs com base no genótipo CYP2C9 . < <https://cpicpgx.org/cpic-guideline-for-nsaids-based-on-cyp2c9-genotype/> >.

CUCIUREANU, Dan Iulian; BISTRICEANU, Cătălina Elena; VULPOI, Georgiana-Anca; CUCIUREANU, Tudor; ANTOCHI, Florina; ROCEANU, Adina-Maria. Migraine Comorbidities. **Life**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 74-86, 2 jan. 2024. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/life14010074>.

DE BOER, Irene; VERHAGEN, Iris Elsa; SOUZA, Marcio Nattan Portes; et al. Place of next generation acute migraine specific treatments among triptans, non-responders and contraindications to triptans and possible combination therapies. **Cephalgia: an international journal of headache**, v. 43, n. 2, p. 033310242211437, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/03331024221143773>>.

DEAN L. Amitriptyline Therapy and CYP2D6 and CYP2C19 Genotype. 2017 Mar 23. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): **National Center for Biotechnology Information** (US); 2012–. PMID: 28520380.

DEEN, Marie; CHRISTENSEN, Casper Emil; HOUGAARD, Anders; HANSEN, Hanne Demant; KNUDSEN, Gitte Moos; ASHINA, Messoud. Serotonergic mechanisms in the migraine brain – a systematic review. **Cephalalgia**, [S.L.], v. 37, n. 3, p. 251-264, 11 jul. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102416640501>.

DESANTANA, Josimari Melo; DANTAS, Maria Ivone Oliveira. Physiotherapy for headaches: current situation and challenges in brazil. *Brazilian Journal Of Pain*, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 369-455, 2022. GN1 **Sistemas e Publicacoes Ltd..** <http://dx.doi.org/10.5935/2595-0118.20220057-en>.

DIENER, Hans-Christoph; LIMMROTH, Volker. Medication-overuse headache: a worldwide problem. **The Lancet Neurology**, [S.L.], v. 3, n. 8, p. 475-483, ago. 2004. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(04\)00824-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(04)00824-5).

DODICK, David W. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. **Headache**, v. 58, n. S1, p. 4–16, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/head.13300>>.

DODICK, David W.. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 58, p. 4-16, 26 abr. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.13300>. Disponível em: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/head.13300>. Acesso em: 07 mar. 2023.

DONG, Han; WANG, Zhi Hao; DONG, Bin; HU, Ya Nan; ZHAO, Hui Ying. Endothelial nitric oxide synthase (-786T>C) polymorphism and migraine susceptibility. *Medicine*, [S.L.], v. 97, n. 36, p. 122-241, set. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000012241>.

Ducros, A.; Gaalon, S. de; Roos, C.; Donnet, A.; Giraud, P.; Guégan-Massardier, E.; Lantéri-Minet, M.; Lucas, C.; Mawet, J.; Moisset, X.. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: pharmacological treatment. *Revue Neurologique*, [S.L.], v. 177, n. 7, p. 734-752, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.006>.

DVIR, Yael; SMALLWOOD, Patrick. Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. **General Hospital Psychiatry**, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 284-287, maio 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2007.09.007>.

EBAHIMZADEH, Kaveh; GHOLIPOUR, Mahdi; SAMADIAN, Mohammad; TAHERI, Mohammad; GHAFOURI-FARD, Soudeh. A Comprehensive Review on the Role of Genetic Factors in the Pathogenesis of Migraine. **Journal Of Molecular Neuroscience**, [S.L.], v. 71, n. 10, p. 1987-2006, 14 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-020-01788-1>.

EMDIN, Connor A.; HAAS, Mary; AJMERA, Veeral; SIMON, Tracey G.; HOMBURGER, Julian; NEBEN, Cynthia; JIANG, Lan; WEI, Wei-Qi; FENG, Qiping; ZHOU, Alicia. Association of Genetic Variation With Cirrhosis: a multi-trait genome-wide association and gene*environment interaction study. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 160, n. 5, p. 1620-1633, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.011>.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, César; AMBITE-QUESADA, Silvia; FLORENCIO, Lidiane L; PALACIOS-CEÑA, María; ORDÁS-BANDERA, Carlos; ARENDT-NIELSEN, Lars. Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism Is Associated with Anxiety, Depression, and Widespread Pressure Pain Sensitivity in Women with Chronic, but Not Episodic, Migraine. *Pain Medicine*, [S.L.], v. 20, n. 7, p. 1409-1417, 27 nov. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/pm/pny237>.

FINELLI, Francesca; CATALANO, Alessia; LISA, Michele de; FERARO, Giuseppe Andrea; GENOVESE, Sabino; GIUZIO, Federica; SALVIA, Rosanna; SCIEUZO, Carmen; SINICROPI, Maria Stefania; SVOLACCHIA, Fabiano. CGRP Antagonism and Ketogenic Diet in the Treatment of Migraine. *Medicina*, [S.L.], v. 60, n. 1, p. 163-169, 15 jan. 2024. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/medicina60010163>.

FOONG, Ai-Leng J.; GRINDROD, Kelly Um; PATEL, Tejal; KALLAR, Jamie/. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity). **The Official Journal Of The College Of Family Physicians Of Canada**, Canadá., v. 10, n. 64, p. 720-727, out. 2018.

FRIEDRICH, Thomas; TAVRAZ, Neslihan N.; JUNGHANS, Cornelia. ATP1A2 Mutations in Migraine: seeing through the facets of an ion pump onto the neurobiology of disease. **Frontiers In Physiology**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 325-333, 21 jun. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2016.00239>.

GANDINI, Maria A.; SOUZA, Ivana A.; FERRON, Laurent; INNES, A. Micheil; ZAMPONI, Gerald W.. The de novo CACNA1A pathogenic variant Y1384C associated with hemiplegic migraine, early onset cerebellar atrophy and developmental delay leads to a loss of Cav2.1 channel function. *Molecular Brain*, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 114-120, 8 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13041-021-00745-2>.

GAO, Linli; ZHAO, Fangling; TU, Yujie; LIU, Kaiming. The prodrome of migraine: mechanistic insights and emerging therapeutic strategies. **Frontiers In Neurology**, [S.L.], v. 15, p. 130-246, 29 nov. 2024. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2024.1496401>.

García-Martín, E.; Navarro-Muñoz, S.; Rodríguez, C.; Serrador, M.; Alonso-Navarro, H.; Calleja, M.; Turpín-Fenoll, L.; Recio-Bermejo, M.; García-Ruiz, R.; Millán-Pascual, J. Association between endothelial nitric oxide synthase (NOS3) rs2070744 and the risk for migraine. *The Pharmacogenomics Journal*, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 426-432, 3 dez. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41397-019-0133-x>.

Gentile G, Borro M, Noemi Le outros Polimorfismo genético relacionado à eficácia e uso excessivo de triptanos na enxaqueca crônica. *J. Dor de Cabeça* 11, 431–435 (2010).

GLODOSKY, Nicholas C.; CUTTLER, Carrie. Motives Matter: cannabis use motives moderate the associations between stress and negative affect. **Addictive Behaviors**, [S.L.], v. 102, p. 106188, mar. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.106188>.

GOADSBY, Peter J.; LIPTON, Richard B.; FERRARI, Michel D.. Migraine — Current Understanding and Treatment. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 346, n. 4, p. 257-270, 24 jan. 2002. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra010917>.

GORMLEY, Padhraig; GORMLEY, Padhraig; ANTTILA, Verner; WINSVOLD, Bendik s; PALTA, Priit; ESKO, Tonu; PERS, Tune H; FARH, Kai-How; CUENCA-LEON, Ester; MUONA, Mikko. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. **Nature Genetics**, [S.L.], v. 48, n. 8, p. 856-866, 20 jun. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3598>.

GOSALIA, Helin; KARSAN, Nazia; GOADSBY, Peter J.. Genetic Mechanisms of Migraine: insights from monogenic migraine mutations. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 24, n. 16, p. 12697-12988, 11 ago. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms241612697>.

GRANGEON, Lou; LANGE, Kristin Sophie; WALISZEWSKA-PROSÓŁ, Marta; ONAN, Dilara; MARSCHOLLEK, Karol; WIELS, Wietse; MIKULENKA, Petr; FARHAM, Fatemeh; GOLLION, Cédric; DUCROS, Anne. Genetics of migraine: where are we now?. **The Journal Of Headache And Pain**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 12-24, 20 fev. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-023-01547-8>

GUENGERICH, F. Peter. Role of Cytochrome P450 Enzymes in Drug-Drug Interactions. *Advances In Pharmacology*, [S.L.], p. 7-35, 1997. Elsevier. [http://dx.doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)60200-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1054-3589(08)60200-8).

GUNAYDIN, Caner; BILGE, S. Sirri. Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs at the Molecular Level. *The Eurasian Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 50, n. 2, p. 261-520, 29 jun. 2018. AVES YAYINCILIK A.Ş.. <http://dx.doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.0010>.

HAN, Xun; YU, Shengyuan. Non-Pharmacological Treatment for Chronic Migraine. *Current Pain And Headache Reports*, [S.L.], v. 27, n. 11, p. 663-672, 23 ago. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-023-01162-x>.

HANSEN, Jakob Møller; CHARLES, Andrew. Differences in treatment response between migraine with aura and migraine without aura: lessons from clinical practice and rcts. *The Journal Of Headache And Pain*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 69-73, 6 set. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-019-1046-4>.

HELBIG, Ingo; SCHEFFER, Ingrid E.; BERKOVIC, Samuel F.. Genetic Epilepsies. *Molecular Neurology*, [S.L.], p. 371-383, 2007. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-012369509-3.50026-3>.

HU, Xianghong; CAI, Mingxuan; XIAO, Jiashun; WAN, Xiaomeng; WANG, Zhiwei; ZHAO, Hongyu; YANG, Can. Benchmarking Mendelian randomization methods for causal inference using genome-wide association study summary statistics. **The American Journal Of Human Genetics**, [S.L.], v. 111, n. 8, p. 1717-1735, ago. 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2024.06.016>.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (2023). Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. Recuperado de <https://www.ibge.gov.br>.

INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. *International classification of headache disorders*. 3. ed. 2023. International Headache Society.

ISLAM, Jaisan; RAHMAN, Md Taufiqur; ALI, Muhammad; KC, Elina; PARK, Young Seok. Potential hypothalamic mechanisms in trigeminal neuropathic pain: a comparative analysis with migraine and cluster headache. **The Journal Of Headache And Pain**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 242-299, 25 nov. 2024. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-024-01914-z>.

IZQUIERDO-SERRA, Mercè; FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, José M.; SERRANO, Mercedes. Rare CACNA1A mutations leading to congenital ataxia. *Pflügers Archiv - European Journal Of Physiology*, [S.L.], v. 472, n. 7, p. 791-809, 26 maio 2020.

Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00424-020-02396-z>.

JACOBS B, Dussor G. Contribuições neurovasculares para o Mg: indo além da vasodilatação. *Neurociência*. 2016; 338: 130–144.

JAYANNA, Krishnamurthy. Integrative approach to lifestyle management: implications for public health research & practice in the context of sdg-3. **Journal Of Ayurveda And Integrative Medicine**, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 100796, set. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaim.2023.100796>.

Jen JC. Familial Hemiplegic Migraine. 2001 Jul 17 [updated 2024 Jul 4]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. **GeneReviews®** [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 20301562.

JUHASZ, Gabriella; GECSE, Kinga; BAKSA, Daniel. Towards precision medicine in migraine: recent therapeutic advances and potential biomarkers to understand heterogeneity and treatment response. **Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 250, p. 108523, out. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108523>.

KAHLIG, Kristopher M.; RHODES, Thomas H.; PUSCH, Michael; FREILINGER, Tobias; PEREIRA-MONTEIRO, José M.; FERRARI, Michel D.; MAAGDENBERG, Arn M. J. M. van Den; DICHGANS, Martin; GEORGE, Alfred L.. Divergent sodium channel defects in familial hemiplegic migraine. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [S.L.], v. 105, n. 28, p. 9799-9804, 15 jul. 2008. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0711717105>.

Karimi L, Crewther SG, Wijeratne T, Evans AE, Afshari L, Khalil H. The Prevalence of Migraine With Anxiety Among Genders. *Front Neurol*. 2020 Oct 26;11:569405. doi: 10.3389/fneur.2020.569405. PMID: 33193010; PMCID: PMC7649320).

KATSUKI, Masahito; MATSUMORI, Yasuhiko; ICHIHARA, Taisuke; YAMADA, Yuya; KANEKO, Keiichi; KOBAYASHI, Yasushi; KAWAMURA, Shin; KASHIWAGI, Kenta; KOH, Akihito; GOTO, Tetsuya. Treatment Patterns, Characteristics, and Probable Acute Medication Overprescription Among Patients With Migraine in Japan: a retrospective cross-sectional and longitudinal analysis of health insurance claims data. **Cureus**, [S.L.], p. 130-216, 18 dez. 2024. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.75928>.

KESSERWANI, Hassan. Migraine Triggers: an overview of the pharmacology, biochemistry, atmospheric, and their effects on neural networks. *Cureus*, [S.L.], p. 15-28, 1 abr. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.14243>.

KHAN, Johra; ASOOM, Lubna Ibrahim Al; SUNNI, Ahmad Al; RAFIQUE, Nazish; LATIF, Rabia; SAIF, Seham Al; ALMANDIL, Noor B.; ALMOHAZEY, Dana; ABDULAZEEZ, Sayed; BORGIO, J. Francis. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, [S.L.], v. 139, p. 111557, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557>.

KIRCHHEINER, Julia; SEERINGER, Angela. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - General Subjects*, [S.L.], v. 1770, n. 3, p. 489-494, mar. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2006.09.019>

KOWACS, Pedro André; ROCHA-FILHO, Pedro Augusto Sampaio; PERES, Mário Fernando Prieto; EDVINSSON, Lars. The history and rationale of the development of new drugs for migraine treatment. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S.L.], v. 81, n. 12, p. 1084-1097, dez. 2023. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-1777723>.

KOWALSKA, Marta; PRENDECKI, Michał; KAPELUSIAK-PIELOK, Magdalena; GRZELAK, Teresa; ŁAGAN-JęDRZEJCZYK, Urszula; WISZNIEWSKA, Małgorzata; KOZUBSKI, Wojciech; DORSZEWSKA, Jolanta. Analysis of Genetic Variants in SCN1A, SCN2A, KCNK18, TRPA1 and STX1A as a Possible Marker of Migraine. *Current Genomics*, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 224-236, 10 jul. 2020. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1389202921666200415181222>.

Krymchantowski AV, Jevoux Cda C. The pharmacological treatment of migraine in Brazil. *Headache*. 2015 Feb;55 Suppl 1:51-8. doi: 10.1111/head.12513. Epub 2015 Feb 6. PMID: 25659825.

Kumar A, Kadian R. Migraine Prophylaxis. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29939650.

LAFRENIÈRE, Ronald G.; ROULEAU, Guy A.. Migraine: role of the tressk two-pore potassium channel. *The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology*, [S.L.], v. 43, n. 11, p. 1533-1536, nov. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2011.08.002>.

LAGE, Ricardo da Cruz; MARQUES, Claudia Diniz Lopes; OLIVEIRA, Thauana Luiza; RESENDE, Gustavo Gomes; KOHEM, Charles Lubianca; SAAD, Carla Gonçalves; XIMENES, Antônio Carlos; GONÇALVES, Célio Roberto; BIANCHI, Washington Alves; MEIRELLES, Eduardo de Souza. Brazilian recommendations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with axial spondyloarthritis. **Advances In Rheumatology**, [S.L.], v. 61, n. 1, p. 396-431, 19 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s42358-020-00160-6>.

LAW, Simon; DERRY, Sheena; MOORE, R Andrew. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 856-900, 14 abr. 2010. **John Wiley & Sons**, Ltd. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd008042.pub2>.

LEAL, Lisiane Freitas; TAVARES, Noemia Urruth Leão; BORGES, Rogério Boff; MENGUE, Sotero Serrate; FAGONDES, Simone Chaves; MASARWA, Reem; PIZZOL, Tatiane da Silva dal. Prevalence of chronic respiratory diseases and medication use among children and adolescents in Brazil - a population based cross-sectional study. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 35-43, mar. 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042022000100003>.

LI, Shiqin; LIU, Qian; MA, Mengmeng; FANG, Jinghuan; HE, Li. Association between weather conditions and migraine: a systematic review and meta-analysis. *Journal Of Neurology*, [S.L.], v. 272, n. 5, p. 114-126, 17 abr. 2025. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-025-13078-0>.

LIU, Lijun; YU, Yongpeng; HE, Jian; GUO, Lei; LI, Hong; TENG, Jijun. Effects of MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms on Migraine Susceptibility: a meta-analysis of 26 studies. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [S.L.], v. 59, n. 6, p. 891-905, 2 maio 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.13540>.

LOPES, Luciana R.; PERES, Mario Fernando Prieto; VANMOLKOT, Kaate R.J.; TOBO, Patrícia R.; ZUKERMAN, Eliova; FRANTS, Rune R.; MAAGDENBERG, Arn M.J.M. van Den; MOREIRA-FILHO, Carlos Alberto. Mutation analysis of CACNA1A and ATP1A2 genes in Brazilian FHM families. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [S.L.], v. 64, n. 3, p. 549-552, set. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2006000400001>.

MAASSENVANDENBRINK, Antoinette; VERGOUWE, Monique N.; OPHOFF, Roel A.; SAXENA, Pramod R.; FERRARI, Michel D.; FRANTS, Rune R. 5-HT1B Receptor Polymorphism and Clinical Response to Sumatriptan. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [S.L.], v. 38, n. 4, p. 288-291, abr. 1998. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-4610.1998.3804288.x>.

MANSOURI, Leila; FEKIH-MRISSA, Najiba; KLAI, Sarra; MANSOUR, Malek; GRITLI, Nasreddine; MRISSA, Ridha. Association of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms with susceptibility to Alzheimer's disease. *Clinical Neurology And Neurosurgery*, [S.L.], v. 115, n. 9, p. 1693-1696, set. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.03.015>.

MARCELINO, Miguel Torres Monteiro Carneiro et al. Revisão atualizada da enxaqueca e do seu tratamento. *Fcs - Dcm, Covilhã, Portugal*, v. 73, n. 12, p. 05-68,

11 maio 2022. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.6/12873>. Acesso em: 07 mar. 2023.

MATOS, LÉO; CAVALCANTE, RCM; BRITO, G. de C.; SANTOS, KEP dos; CRUZ, IBM da; FELIN, GD.; FELIN, GD; UNFER, TC. Eficácia e segurança de medicamentos em indivíduos de diferentes cores de pele e grupos étnicos com polimorfismo genético no sistema enzimático do citocromo P-450: uma revisão sistemática. *Investigação, Sociedade e Desenvolvimento*, [S. l.], v. 11, n. 11, pág. e366111133628, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i11.33628. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/33628>. Acesso em: 28 mar. 2023.

MCALLISTER, Peter; KUDROW, David; CADY, Roger; HIRMAN, Joe; ETTRUP, Anders. Reduction in migraine-associated burden after eptinezumab treatment in patients with chronic migraine. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 42, n. 10, p. 1005-1012, 25 mar. 2022. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/03331024221089567>.

Minen MT, Kaplan K, Akter S, Espinosa-Polanco M, Guiracocha J, Khanns D, Corner S, Roberts T. Neuroscience Education as Therapy for Migraine and Overlapping Pain Conditions: A Scoping Review. *Pain Med.* 2021 Oct 8;22(10):2366-2383. doi: 10.1093/pm/pnab131. PMID: 34270769; PMCID: PMC8677457.

MINTON, Ginger C.; MILLER, April D.; BOOKSTAVEN, P. Brandon; LOVE, Bryan L.. Topiramate: safety and efficacy of its use in the prevention and treatment of migraine. **Journal Of Central Nervous System Disease**, [S.L.], v. 3, p. 43-65, jan. 2011. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.4137/jcnsd.s4365>.

MITCHELL, Jane A.; WARNER, Timothy D.. COX isoforms in the cardiovascular system: understanding the activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Nature Reviews Drug Discovery**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 75-86, jan. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd1929>.

MONTAÑEZ, Maria Isabel; MAYORGA, Cristobalina; BOGAS, Gador; BARRIONUEVO, Esther; FERNANDEZ-SANTAMARIA, Ruben; MARTIN-SERRANO, Angela; LAGUNA, Jose Julio; TORRES, Maria José; FERNANDEZ, Tahia Diana; DOÑA, Inmaculada. Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis of Drug-Induced Anaphylaxis. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 8, n. 8, p. 101-373, 29 maio 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.00614>.

MOSTAFA, Magdya; EDREES, Shrief; ABDULGHANI, Khaledo. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in migraine. *The Egyptian Journal Of Neurology, Psychiatry And Neurosurgery*, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 130, 2016. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/1110-1083.183450>.

NEEB, Lars; MEENTS, Jannis; REUTER, Uwe. 5-HT_{1F} Receptor Agonists: a new treatment option for migraine attacks?. *Neurotherapeutics*, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 176-182, abr. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2010.03.003>.

NIEUWLAAT, Robby; WILCZYNSKI, Nancy; NAVARRO, Tamara; HOBSON, Nicholas; JEFFERY, Rebecca; KEEPANASSERIL, Arun; AGORITSAS, Thomas; MISTRY, Niraj; IORIO, Alfonso; JACK, Susan. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, [S.L.], v. 2014, n. 11, p. 327-345, 20 nov. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd000011.pub4>.

NIJENHUIS, Marga; SOREE, Bianca; JAMA, Wafa O. M.; BOER-VEGER, Nienke J. de; BUUNK, Anne Marie; GUCHELAAR, Henk-Jan; HOUWINK, Elisa J. F.; RONGEN, Gerard A.; VAN SCHAİK, Ron H. N.; SWEN, Jesse J.. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of CYP2D6 and COMT with atomoxetine and methylphenidate. *European Journal Of Human Genetics*, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 36-50, 12 dez. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-022-01262-z>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36509836/>. Acesso em: 16 fev. 2023.

NOGUEIRA, Karen Araujo; SILVA, Maria do Socorro Santos; OLIVEIRA, Kelly Beatriz Vieira de. O uso de antidepressivos tricíclicos no tratamento de enxaquecas: uma abordagem literária. *Research, Society And Development, Brasil*, v. 12, n. 5, p. 272125-41662, 28 maio 2023. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i5.41662>.

OCHOA, Dolores; PRIETO-PÉREZ, Rocío; ROMÁN, Manuel; TALEGÓN, María; RIVAS, Angela; GALICIA, Ignacio; ABAD-SANTOS, Francisco; CABALEIRO, Teresa. Effect of Gender and CYP2C9 and CYP2C8 Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Ibuprofen Enantiomers. *Pharmacogenomics*, [S.L.], v. 16, n. 9, p. 939-948, jun. 2015. **Informa UK Limited**. <http://dx.doi.org/10.2217/pgs.15.40>.

OLESEN, Jes. International Classification of Headache Disorders. *The Lancet Neurology*, [S.L.], v. 17, n. 5, p. 396-397, Maio 2018. **Elsevier BV**. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30085-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30085-1).

OLIVEIRA, Renato; PALAVRA, Filipe; GIL-GOUVEIA, Raquel. O que é a enxaqueca crónica? Ó? Princípios fisiopatológicos e abordagem terapêutica. *Revista Dor*, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 27-33, 9 jan. 2023. **Publicidad Permanyer, SLU**. <http://dx.doi.org/10.24875/dor.22000007>.

ONAN, Dilara; YOUNIS, Samaira; WELLSGATNIK, William David; FARHAM, Fatemeh; ANDRUŁKEVIČIUS, Saulius; ABASHIDZE, Ana; JUSUPOVA, Asel; ROMANENKO, Yuriy; GROSU, Oxana; MOLDOKULOVA, Meerimgul Zamirbekovna. Debate: differences and similarities between tension-type headache and migraine. *The Journal Of Headache And Pain*, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 130-169, 21 jul. 2023.

Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1186/s10194-023-01614-0>.

ONG, Jonathan Jia Yuan; FELICE, Milena de. Migraine Treatment: current acute medications and their potential mechanisms of action. *Neurotherapeutics*, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 274-290, abr. 2018. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1007/s13311-017-0592-1>.

Orsini, A.; Sammartino, I.; Valetto, A.; Bertini, V.; Marchese, P.; Bonuccelli, A.; Peroni, D. G.. Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism (MTHFR C677T) and headache in children: a retrospective study from a tertiary level outpatient service. *Italian Journal Of Pediatrics*, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 44-106, 31 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-018-0546-1>.

PALLAVI Kesavan, AISWARYA Padmaja Satheesh, REHMAN Syed Rasheed Akram Husain, UMAMAHESHWARI Veerappan, SUBRAMANIYAN Kannaian, SHIEK SSJ Ahmed, RAMAKRISHNAN Veerabathiran. Predisposição genética do polimorfismo do gene TNF α em enxaquecas do sul da Índia e meta-análise. *Frente. Biosci.* (Elite Ed) 2021 , 13(2), 226–236. <https://doi.org/10.52586/E880>

PAVINATO, Lisa et al. Variantes bialélicas KCNK18 associadas a deficiência intelectual e distúrbios do neurodesenvolvimento alteram a atividade do canal TRESK. *Int. J. Mol. Ciência*, Torino, Itália, v. 11, n. 22, p. 60-64, 11 jun. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/11/6064>. Acesso em: 15

PELLESI, Lanfranco; GARCIA-AZORIN, David; RUBIO-BELTRÁN, Eloisa; HA, Wook-Seok; MESSINA, Roberta; ORNELLO, Raffaele; PETRUSIC, Igor; RAFFAELLI, Bianca; LABASTIDA-RAMIREZ, Alejandro; RUSCHEWEYH, Ruth. Combining treatments for migraine prophylaxis: the state-of-the-art. *The Journal Of Headache And Pain*, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 33-47, 5 dez. 2024. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-024-01925-w>.

PERES, Mario Fernando Prieto; QUEIROZ, Luiz Paulo; ROCHA-FILHO, Pedro Sampaio; SARMENTO, Elder Machado; KATSARAVA, Zaza; STEINER, Timothy J.. Migraine: a major debilitating chronic non-communicable disease in brazil, evidence from two national surveys. *The Journal Of Headache And Pain*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 85-96, 1 ago. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-019-1036-6>.

PERES, Mario Fernando Prieto; SCALA, Wanessa Alessandra Ruiz; SALAZAR, Ricardo. Comparison between metamizole and triptans for migraine treatment: a systematic review and network meta-analysis. *Headache Medicine*, [S.L.], v. 12, n.

3, p. 182-230, 13 jan. 2022. Headache Medicine. <http://dx.doi.org/10.48208/headachemed.2021.32>.

PETSCHNER, Peter; BAKSA, Daniel; HULLAM, Gabor; TOROK, Dora; MILLINGHOFFER, Andras; DEAKIN, J. F. William; BAGDY, Gyorgy; JUHASZ, Gabriella. A replication study separates polymorphisms behind migraine with and without depression. **Plos One**, [S.L.], v. 16, n. 12, p. 261-477, 31 dez. 2021. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0261477>.

PISANU, Claudia; WELANDER, Nike Zoe; RUKH, Gull; SCHIÖTH, Helgi Birgir; MWINYI, Jessica. Association between migraine prevalence, treatment with proton-pump inhibitors and CYP2C19 phenotypes in UK Biobank. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, [S.L.], v. 143, p. 112234, nov. 2021. **Elsevier BV**. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112234>.

POMES, Leda Marina; GUGLIELMETTI, Martina; BERTAMINO, Enrico; SIMMACO, Maurizio; BORRO, Marina; MARTELLETTI, Paolo. Optimising migraine treatment: from drug-drug interactions to personalized medicine. **The Journal Of Headache And Pain**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 20-56, 17 maio 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-019-1010-3>. Disponível em:

PORTT, Andrea E.; ORCHARD, Christa; CHEN, Hong; GE, Erjia; LAY, Christine; SMITH, Peter M.. Migraine and air pollution: a systematic review. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [S.L.], v. 63, n. 9, p. 1203-1219, out. 2023. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.14632>.

QUEIROZ, Luiz P.; SILVA JUNIOR, Ariovaldo A.. The Prevalence and Impact of Headache in Brazil. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [S.L.], v. 55, n. 1, p. 32-38, fev. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.12511>.

Raffaele Ornello, Simona Sacco, A new option for patients with treatment-resistant migraine, *The Lancet Neurology*, Volume 21, Issue 7, 2022, Pages 578-579, ISSN 1474-4422, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00222-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00222-8).

RAINERO, Innocenzo; RUBINO, Elisa; GALLONE, Salvatore; ZAVARISE, Paola; CARLI, Daniela; BOSCHI, Silvia; FENOGLIO, Pierpaola; SAVI, Lidia; GENTILE, Salvatore; BENNA, Paolo. KCNK18(TRESK) Genetic Variants in Italian Patients With Migraine. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [S.L.], v. 54, n. 9, p. 1515-1522, out. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.12439>.

RAINERO, Innocenzo; VACCA, Alessandro; GOVONE, Flora; GAI, Annalisa; PINESSI, Lorenzo; RUBINO, Elisa. Migraine: genetic variants and clinical phenotypes. *Current Medicinal Chemistry*, [S.L.], v. 26, n. 34, p. 6207-6221, 12 dez. 2019. **Bentham Science Publishers Ltd.** <http://dx.doi.org/10.2174/0929867325666180719120215>.

RITTER, James M.; FLOWER, Rod J.; HENDERSON, Graeme; LOKE, Yoon Kong; MACEWAN, David; RANG, Humphrey P. Rang & Dale's Pharmacology. 9. ed. [s.l.]: **Elsevier**, 2020.

ROMOZZI, Marina; PRIMIANO, Guido; ROLLO, Eleonora; TRAVAGLINI, Lorena; CALABRESI, Paolo; SERVIDEI, Serenella; VOLLONO, Catello. CACNA1A-p.Thr501Met mutation associated with familial hemiplegic migraine: a family report. *The Journal Of Headache And Pain*, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 177-189, 28 jul. 2021. **Springer Science and Business Media** LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-021-01297-5>.

ROSIGNOLI, Chiara; ORNELLO, Raffaele; ONOFRI, Agnese; CAPONNETTO, Valeria; GRAZZI, Licia; RAGGI, Alberto; LEONARDI, Matilde; SACCO, Simona. Applying a biopsychosocial model to migraine: rationale and clinical implications. *The Journal Of Headache And Pain*, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 114-126, 11 ago. 2022. **Springer Science and Business Media** LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-022-01471-3>.

RUSTOM, Ayah; AUDI, Fatima; SAMSAM, Hind Al; NOUR, Raja; MURSI, Abeer Mohamed; MAHMOUD, Ibrahim. Migraine awareness, prevalence, triggers, and impact on university students: a cross-sectional study. *The Egyptian Journal Of Neurology, Psychiatry And Neurosurgery*, [S.L.], v. 58, n. 1, p. 101-389, 18 out. 2022. **Springer Science and Business Media** LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s41983-022-00555-w>.

SADEE, Wolfgang; WANG, Danxin; HARTMANN, Katherine; TOLAND, Amanda Ewart. Pharmacogenomics: driving personalized medicine. *Pharmacological Reviews*, [S.L.], v. 75, n. 4, p. 789-814, jul. 2023. **Elsevier** BV. <http://dx.doi.org/10.1124/pharmrev.122.000810>.

SARI, U. Serpil; KISABAY, Aysin; BATUM, Melike; TARHAN, Serdar; DOGAN, Nihal; COSKUNOGLU, Aysun; CAM, Sirri; YILMAZ, Hikmet; SELCUKI, Deniz. CADASIL with Atypical Clinical Symptoms, Magnetic Resonance Imaging, and Novel Mutations: two case reports and a review of the literature. *Journal Of Molecular Neuroscience*, [S.L.], v. 68, n. 4, p. 529-538, 16 abr. 2019. **Springer Science and Business Media** LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-019-01313-z>.

SCHÜRKS, M; KURTH, T; STUDE, P; RIMMBACH, C; JESUS, J de; JONJIC, M; DIENER, H-C; ROSSKOPF, D. G Protein $\beta 3$ Polymorphism and Triptan Response in Cluster Headache. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, [S.L.], v. 82, n. 4, p. 396-401, 14 mar. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.clpt.6100159>.

Scuteri D, Corasaniti MT, Tonin P, Nicotera P, Bagetta G. Role of CGRP pathway polymorphisms in migraine: a systematic review and impact on CGRP mAbs

migraine therapy. **J Headache Pain**. 2021 Jul 30;22(1):87. doi: 10.1186/s10194-021-01295-7. PMID: 34330208; PMCID: PMC8325208.

Selmer, Kk; Eriksson, A-S; Brandal, K; Egeland, T; TALLAKSEN, C; UNDLIEN, De. Parental SCN1A mutation mosaicism in familial Dravet syndrome. **Clinical Genetics**, [S.L.], v. 76, n. 4, p. 398-403, out. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01208.x>.

SHIBATA, Yasushi. Migraine Pathophysiology Revisited: proposal of a new molecular theory of migraine pathophysiology and headache diagnostic criteria. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 21, p. 13002-13022, 27 out. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232113002>.

Silvestro M, Iannone LF, Orologio I, Tessitore A, Tedeschi G, Geppetti P, Russo A. Tratamento da enxaqueca: rumo a <https://doi.org/10.3390/ijms241512268> novos alvos farmacológicos. **Revista Internacional de Ciências Moleculares** . 2023; 24(15):12268.

SIMMACO, Maurizio; BORRO, Marina; MISSORI, Serena; MARTELLETTI, Paolo. Pharmacogenomics in migraine: catching biomarkers for a predictable disease control. **Expert Review Of Neurotherapeutics**, [S.L.], v. 9, n. 9, p. 1267-1269, set. 2009. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1586/ern.09.80>.

SINGH, Sumit; SRINIVASAN, A V; BANERJEE, Tapas K; PATEL, Kanharam N; MUCHHALA, Snehal s; KOTAK, Bhavesh P. Indian Consensus on the Role of Amitriptyline in Migraine Prophylaxis. **Cureus**, [S.L.], p. 852-965, 15 fev. 2024. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.54270>.

Slam MR, Nyholt DR. Glucose-Related Traits and Risk of Migraine-A Potential Mechanism and Treatment Consideration. **Genes (Basel)**. 2022 Apr 22;13(5):730. doi: 10.3390/genes13050730. PMID: 35627115; PMCID: PMC9141901.

SLATER, Dick; KUNNATHIL, Sushama; MCBRIDE, Joseph; KOPPALA, Rajah. Pharmacology of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Opioids. **Seminars In Interventional Radiology**, [S.L.], v. 27, n. 04, p. 400-411, 19 nov. 2010. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1267855>.

SOUSA-PINTO, Bernardo; FONSECA, João Almeida; GOMES, Eva Rebelo. Frequency of self-reported drug allergy. *Annals Of Allergy, Asthma & Immunology*, [S.L.], v. 119, n. 4, p. 362-373, out. 2017. **Elsevier** BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.07.009>

SOUZA, Marcio Nattan Portes; COHEN, Joshua M.; PIHA, Tony; RIBALOV, Rinat; LENGIL, Tamar; LAAN, Andressa van Der; CALDERARO, Marcelo; LEE, Lulu K.. Burden of migraine in Brazil: a cross-sectional real-world study. *Headache: The*

Journal of Head and Face Pain, [S.L.], v. 62, n. 10, p. 1302-1311, nov. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.14413>.

STEINER, Timothy J.; STOVNER, Lars Jacob; BIRBECK, Gretchen L.. Migraine: the seventh disabler. Headache: **The Journal of Head and Face Pain**, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 227-229, 14 jan. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.12034>.

Sudershan A, SUDERSHAN S, Younis M, Bhagat M, Pushap AC, Kumar H, Kumar P. Enlightening the association between TNF- α -308 G > A and migraine: a meta-analysis with meta-regression and trial sequential analysis. **BMC Neurol**. 2023 Apr 21;23(1):159. doi: 10.1186/s12883-023-03174-x. PMID: 37085790; PMCID: PMC10120225.

SUTHISISANG, C.; POOLSUP, N.; KITTIKULSUTH, W.; PUDCHAKAN, P.; WIWATPANICH, P. Efficacy of Low-Dose Ibuprofen in Acute Migraine Treatment: systematic review and meta-analysis. **Annals Of Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 41, n. 11, p. 1782-1791, 25 set. 2007. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1k121>.

TAN, Xiaoping; LIU, Yang; LIU, Yan; ZHANG, Taiming; CONG, Shuyan. Dysregulation of long non-coding RNAs and their mechanisms in Huntington's disease. **Journal Of Neuroscience Research**, [S.L.], v. 99, n. 9, p. 2074-2090, 24 maio 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.24825>.

TAVARES, Noemia Urruth Leão; COSTA, Karen Sarmento; MENGUE, Sotero Serrate; VIEIRA, Maria Lúcia França Pontes; MALTA, Deborah Carvalho; SILVA JÚNIOR, Jarbas Barbosa da. Uso de medicamentos para tratamento de doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: resultados da pesquisa nacional de saúde, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 315-323, jun. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742015000200014>.

TEPPER, Stewart J.; RAPOPORT, Alan M.; SHEFTELL, Fred D.. Mechanisms of Action of the 5-HT_{1B/1D} Receptor Agonists. **Archives Of Neurology**, [S.L.], v. 59, n. 7, p. 1084, 1 jul. 2002. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.59.7.1084>.

TERRAZZINO, Salvatore; VIANA, Michele; FLORIDDIA, Elisa; MONACO, Francesco; MITTINO, Daniela; SANCES, Grazia; TASSORELLI, Cristina; NAPPI, Giuseppe; RINALDI, Maurizio; CANONICO, Pier Luigi. The serotonin transporter gene polymorphism STin2 VNTR confers an increased risk of inconsistent response to triptans in migraine patients. **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 641, n. 2-3, p. 82-87, set. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.04.049>.

The international classification of headache disorders 3rd edition. [Cited 2018 July 1]. Available from: <https://www.ichd-3.org/1-migraine/>

Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, Klein TE, Agúndez JAG, Grosser T. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. **Clin Pharmacol Ther.** 2020 Aug;108(2):191-200. doi: 10.1002/cpt.1830. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32189324; PMCID: PMC8080882.

TIKKA-KLEEMOLA, P; KAUNISTO, Ma; HÄMÄLÄINEN, E; TODT, U; GÖBEL, H; KAPRIO, J; KUBISCH, C; FÄRKKILÄ, M; A PALOTIE,; WESSMAN, M. Genetic Association Study of Endothelin-1 and Its Receptors EDNRA and EDNRB in Migraine with Aura. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 29, n. 11, p. 1224-1231, nov. 2009. **SAGE Publications**. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01855.x>.

Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, Hubalek IA, Marchenko Y, Overeem LH, Piroso S, Tkachev A, Martelletti P, Sacco S; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Migraine and sleep disorders: a systematic review. **J Headache Pain.** 2020 Oct 27;21(1):126. doi: 10.1186/s10194-020-01192-5. PMID: 33109076; PMCID: PMC7590682.

Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Pathophysiology and Therapy of Associated Features of Migraine. **Cells.** 2022 Sep 5;11(17):2767. doi: 10.3390/cells11172767. PMID: 36078174; PMCID: PMC9455236.

VISSCHER, Peter M.; WRAY, Naomi R.; ZHANG, Qian; SKLAR, Pamela; MCCARTHY, Mark I.; BROWN, Matthew A.; YANG, Jian. 10 Years of GWAS Discovery: biology, function, and translation. **The American Journal Of Human Genetics**, [S.L.], v. 101, n. 1, p. 5-22, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>.

VOS, Theo; LIM, Stephen s; ABBAFATI, Cristiana; ABBAS, Kaja M; ABBASI, Mohammad; ABBASIFARD, Mitra; ABBASI-KANGEVARI, Mohsen; ABBASTABAR, Hedayat; ABD-ALLAH, Foad; ABDELALIM, Ahmed. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *The Lancet*, [S.L.], v. 396, n. 10258, p. 1204-1222, out. 2020. **Elsevier** BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30925-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30925-9).

WANG, Bei; WU, Lujin; CHEN, Jing; DONG, Lingli; CHEN, Chen; WEN, Zheng; HU, Jiong; FLEMING, Ingrid; WANG, Dao Wen. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. **Signal Transduction And Targeted Therapy**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 114-126, 26 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-00443-w>.

WANG, Yen-Feng; LIAO, Yi-Chu; TZENG, Yi-Shiang; CHEN, Shih-Pin; LIRNG, Jiing-Feng; FUH, Jong-Ling; CHEN, Wei-Ta; LAI, Kuan-Lin; LEE, Yi-Chung; WANG, Shuu-Jiun. Mutation screening and association analysis of NOTCH3 p.R544C in patients with migraine with or without aura. **Cephalalgia**, [S.L.], v. 42, n. 9, p. 888-898, 18 mar. 2022. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/03331024221080891>.

WERTLI, Maria M; FLURY, Julian s; STREIT, Sven; LIMACHER, Andreas; SCHULER, Vanessa; FERRANTE, Asha-Naima; RIMENSBERGER, Caroline; HASCHKE, Manuel. Efficacy of metamizole versus ibuprofen and a short educational intervention versus standard care in acute and subacute low back pain: a study protocol of a randomised, multicentre, factorial trial (emisi trial). **Bmj Open**, [S.L.], v. 11, n. 10, p. 485-531, out. 2021. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048531>.

WHEALY, Mark; BECKER, Werner J.. The 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} agonists in acute migraine therapy: ergotamine, dihydroergotamine, and the triptans. **Handbook Of Clinical Neurology**, [S.L.], p. 17-42, 2024. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-823357-3.00008-2>.

WU, Jr-Wei; LAI, Pi-Yi; CHEN, Yung-Lin; WANG, Yen-Feng; LIRNG, Jiing-Feng; CHEN, Shu-Ting; LAI, Kuan-Lin; CHEN, Wei-Ta; WU, Yu-Te; WANG, Shuu-Jiun. The Use of Neuroimaging for Predicting Sumatriptan Treatment Response in Patients **With Migraine**. **Frontiers In Neurology**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 798695-798695, 31 jan. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.798695>.

YÜCEL, Yavuz; COŞKUN, Salih; CENGİZ, Beyhan; ÖZDEMİR, Hasan H.; UZAR, Ertuğrul; ÇİM, Abdullah; CAMKURT, M. Akif; ALUCLU, M. Ufuk. Association of Polymorphisms within the Serotonin Receptor Genes 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} and Migraine Susceptibility in a Turkish Population. **Clinical Psychopharmacology And Neuroscience**, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 250-255, 31 ago. 2016. **Korean College of Neuropsychopharmacology**. <http://dx.doi.org/10.9758/cpn.2016.14.3.250>.

ZANGER, Ulrich M.; SCHWAB, Matthias. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. **Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 138, n. 1, p. 103-141, abr. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>.

ZHANG, Rui; NIU, Peng-Peng; LI, Shuo; LI, Yu-Sheng. Mendelian randomization analysis reveals causal effects of migraine and its subtypes on early-onset ischemic stroke risk. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 130-137, 28 dez. 2024. **Springer Science and Business Media LLC**. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-83344-0>.

ZOBDEH, Farzin; KRAIEM, Aziza Ben; ATTWOOD, Misty M.; CHUBAREV, Vladimir N.; TARASOV, Vadim V.; SCHIÖTH, Helgi B.; MWINYI, Jessica. Pharmacological treatment of migraine: drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 178, n. 23, p. 4588-4607, 26 set. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.15657>.

ANEXOS

Anexo A - Formulário Projeto Livre da Enxaqueca

Nome: _____

Telefone: _____ Email: _____

Data de Nascimento: _____

Peso (kg): _____ Altura (cm): _____

IMC: _____ IMC classificação: _____

Alergia a medicamento: _____ Qual: _____

Med. Contínuo: _____ Qual: _____

Profissional procurado para tratar a enxaqueca: _____

Comorbidade: _____ Qual: _____

Medicamentos utilizado durante as crises: _____

Classe farmacológica: _____

Sintomas durante crise: _____

Outros sintomas: _____

Quantas Crises/Mês: _____

Conduta Médica (Livre da Enxaqueca): _____

Anexo B - Manuscrito submetido à Brain and Behavior

For consideration in Brain and Behavior

Page 1 of 84

Brain and Behavior

Open Access

Review

Genetic Basis of the Negative Response to the Use of Triptans for the Treatment of Migraine - a Systematic Review and Meta-analysis

Submission ID 8b207550-08d9-4e2c-ba30-6dd51c3faa75
Submission Version Initial Submission
PDF Generation 19 Feb 2025 23:12:37 EST by Atypon ReX

Authors

Victoria Gomes Andreato

[CRediT](#)

Investigation, Methodology, Writing - review & editing, Writing - original draft

Affiliations

· Hospital Municipal Doutor Waldemar Tebaldi -São Paulo - BR

Ruan Pablo Duarte Freitas

[CRediT](#)

Investigation, Methodology, Writing - review & editing

Affiliations

· Faculdade ZARNS - Bahia- BR

Maica Matos Leão

[CRediT](#)

Investigation, Writing - review & editing, Methodology

Affiliations

· Faculdade ZARNS - Bahia- BR

Felipe Eustaquio dos Santos Guedes

[CRediT](#)

Investigation, Methodology, Writing - review & editing

Affiliations

· Centro Universitário Dom Pedro II - UNIDOMPEDRO/AFYA, Bahia - BR, Salvador-Bahia-BR

João Vítor Benjamim Pires

[CRediT](#)

Investigation, Methodology, Writing - review & editing

Affiliations

· Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador - Bahia - BR


Jéssica da Silva Nascimento

[CRediT](#)


Investigation, Writing - review & editing, Conceptualization


Affiliations

· Discente PPGFARMA - Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Salvador-Bahia-BR

Para:  Acássia Benjamim Leal Pires

Qui, 20/02/2025 01:12

 Você encaminhou esta mensagem em Qui, 20/02/2025 08:20

 Esta mensagem está em Inglês

Traduzir para o Português (Brasil)

Nunca traduzir do Inglês

Dear Acássia Benjamim Leal Pires,

Your manuscript "Genetic Basis of the Negative Response to the Use of Triptans for the Treatment of Migraine - a Systematic Review and Meta-analysis" has been successfully submitted and is being delivered to the Editorial Office of *Brain and Behavior* for consideration.

You will receive a follow-up email with further instructions from the journal editorial office, typically within one business day. That message will confirm that the editorial office has received your submission and will provide your manuscript ID.

Thank you for submitting your manuscript to *Brain and Behavior*.

Sincerely,
The Editorial Staff at [Brain and Behavior](#)

Anexo C: Tabela com informações extraídas dos prontuários dos pacientes do Projeto Livre da Enxaqueca

Codigo do Paciente	Idade	IMC	Alergia a medicamentos?	Medicamento de uso contínuo
1	51	39,4	-	nortriptilina 50mg
2	31	-	-	dorflex, anador
3	37	20,6	-	isotretinoína
4	68	-	-	-
5	60	27,2	-	Anti - Histaminicos simvastatina 20mg, atorvastatina 5 mg, ensulina NPH 40, metformina 850 mg, losartana 50 mg, Hctz 25 mg
6	48	34	-	-
7	23	25,1	-	-
8	24	31,2	paracetamol	siblima
9	28	22	dramin	-
10	25	24,6	Dipirona e Profenid	rubia, ácido mefenâmico
11	48	21.5	-	anticoncepcional (valerato de estradiol +
12	37	29,3	-	-
13	46	28,8	-	duloxatina 30mg, topiramato 75mg
14	42	26	Dipirona	Topiramato
15	23	20,2	-	clonazepam 2mg, triptilina 25mg,
16	38	21,6	-	Desvenlafaxina; Yas flex
17	46	41,79	-	Losartana, Acetozolamida
18	46	31,1	-	Diazepam
19	25	21,8	-	850mg (3v/dia), Água Magnetizada
20	28	26	-	Venlafaxina 75mg (1x/dia)
21	48	25,7	-	-
22	47	25,4	-	(Solifenacina) 1cp/noite, Complexo B
23	55	28,6	não	paciente não faz o tratamento conforme
24	50	26,6	fernegam	-
25	37	23,8	-	diennogeste 2mg, zolpidem 10mg
26	42	20,2	-	Anticoncepcional
27	53	23,6	-	-

Codigo do Paciente	Idade	IMC	Alergia a medicamentos?	Medicamento de uso contínuo
28	52	27,8	AAS, Sonrrisal, Dorflex,	de AVC
29	49	18,8	-	-
30	37	23,6	Profenid	Duovent e Alenia
31		17,3	-	no almoço
32	34	-	-	-
33		26,9	Contracep	Cefaliv, dipirona, nimesulida, passiflora
34	30		-	nebivolol, hidroclorotiazida,
35		31,7	-	noite
36	41	29,9	-	propranolol 40mg
37	26	26.1	comprovação medica)	
38	41	17.3	-	etinilestradiol)
39	49	20,6	-	Formula prescrita pelo neuro
40	42	34,6	-	25mg, AAS
41	46	-	-	suspendeu o uso da amitriptilina por 03
42	22	28,6	-	claritromicina+IBP 2x/dia
43	26	-	-	rivotril 10mg, desogestrel 75 mcg,
44	28	20,3	-	
45	59	-	-	manã e noite / Cetirizina 1 caps VO 1vz
46	37	38,9	Ciclofeme (levonogestrel 0,1!	-
47	41	24,7	-	-
48	53	28,9	-	40mg / AAS/ Calcio/ Glifage 500Xr/
49	60	22,7	-	Sumatriptano, Ceterolaco de resgate
50	56	34,7	-	Hidroclortiazida 25mg 1x/dia;
51	46	27,7	Medicamento que contem lo	Carbonato de Litio, Fluoxetina
52	48	31,1	-	25mg. metformina. Usa medicamento
53	54	30,8	-	Losartana, Anlodipino, Hidroclorotiazida
54	26	45,6	-	-
55		26,6	-	-
56		17,1	-	Berotec

Codigo do Paciente	Idade	IMC	Alergia a medicamentos?	Medicamento de uso contínuo
57		25,8	-	Losartana 50mg
58		23,7	ANE's	-
59		21,3	-	Bupropiona 5 mg e Oxibutinina
60		25,8	-	Sinvastatina (noite) Vertex
61		23,4	-	Escitalopram gts
62		25	-	-
63		23,7	Medicamento que contem lo	-
64		21,1	sulfa	-
65		32 kg/m2	-	Acetato de noretisterona 5,0mg (1cp/dia);
66		-	-	-
67		25,2	-	Beclometasona spray nasal, prednisona
68		27,9	-	Zolpidem 10mg
69		32,9	Dolantina, Doril, Tramal, Berc	XR 500mg, Labirin 24 mg, Puran T4
70		-	-	Clonazepam (ao deitar)
71		-	Plasil, TILEX	Topiramato 25mg
72		18,1	AINE's	Hidroclortiazida
73		29,7	-	-
74		23,5	-	D, e Histamin
75		31,6	-	(pausas de 1 mês
76		22,8	-	medroxiprogesterona)
77		30,9	-	-
78	44	25,1	-	-
79	18	31.25	-	-
80	64	21,37	Ibuprofeno	Miosan Caf 5/30mg e Ritmonorm 300mg
81	26	24,2	-	Vertex, Lorsatana
82	51	21,5	-	Escitalopram 10mg,
83	53	46,1	-	Carbonato de Litio
84	48	28,8	-	Bisoprolol) Lipanon 250mg (Fenofibrato)
85	46	19	-	40mg: 3cp/dia

Codigo do Paciente	Idade	IMC	Alergia a medicamentos?	Medicamento de uso contínuo
86	45	23,4	-	Sinvastatina 20mg
87	52	-	-	Puran 25mg 1cp pela manhã; Omeprazol
88	28	28,6	-	Pamelor 25mg
89	53	21,3	--	-
90	43	35,3	-	Losartana 50mg, Hidroclorotiazida 25mg
91	58	-	-	Losartana 50mg, Anticoncepcional
92	19	-	-	Medicamentos para a queda de cabelo
93	38	33,4	-	Estradiol)
94	26	24,8	-	Norestin 35mg
95	25	21,9	Nimesulida, Profenid	-
96	51	30,5	tramal	nomegestrol+estradiol)
97	39	26,8	-	20mg
98	37	-	-	-
99	58	28,8	-	-
100	34	22,49	-	Losartana 50mg
101	24	20,42	-	-
102	45	25.1	-	-
103	33	22,49	ASS e Dipirona	Puran 50
104	33	22,77	Amoxicilina e Codeína	-
105	40	20,81	-	-
106	41	21,09	dipirona	loratadina
107	48	25,59	-	-
108	49	-	-	-
109	27	41,52	-	-
110	34	26,17	-	-
111	31	30,29	-	-
112	21	20,28	-	Anticonsepcional - Mesygina
113	54	25,5	ibuprofeno	-
114	36	25,83	-	e ômega 3

Codigo do Paciente	Idade	IMC	Alergia a medicamentos?	Medicamento de uso contínuo
115	31	24,22	Dipirona	-
116	48	21,55	não	aerolin
117	66	25,51	-	losartana
118	22	25	-	Atenolol 25mg
119	51	29,7	-	fluoxetina , risperindona , zilepam
120	25	31,31	-	sim, glifage XR, fluoxetina, nortriptilina
121	30	19,7	-	clormadinona + etinilestradiol)
122	21	18,72	-	-
123	45	22,94	-	-
124	46	27,7	-	-

Comorbidades

Medicamentos utilizado durante as crises

Transtorno de ansiedade generalizada	Dipirona 500mg
-	-
-	-
Insônia	dipirona e dorflex
Hipercolesterolemia + Trigliceridemia	Ibuprofeno
HAS, diabetes	ibuprofeno 600mg, dipirona 500mg
HAS, DGRE, sinusite	dipirona e paracetamol
	cefalive
hipertireoidismo, ansiedade, rinite, problema na coluna	naratriptano 2,5mg; propranolol 40mg; naproxeno 550mg 12/12h
sensibilidade no estômago	sumax e cloridrato de naratriptana
gastrite	dipirona 1g, vicky região frontal
-	-
-	-
Espondilite anquilosante, Insônia	topiramato e dipirona
ansiedade, depressão pós parto	ibuprofeno
	Sumax pró 50+50
medicamentos analgésico)	Dipirona 500mg, Dorflex, Paracetamol
paciente baleada em um assalto (o projétil está alojado na coxa	Dipirona, diclofenaco
-	-
TAG, intolerância a lactose, rinite, refluxo controlado, bursite no	-
Traços falciformes; coscomia devido a COVID	-
Ataxia espinocerebelar tipo II...	dipirona 1G, sumax 30mg
HAS	dipirona
endometriose	tramal 50mg, canabidiol 3 gotas sublingual
HAS, endometriose	dorflex, cefalive, cefalio, paco, neosaldina
-	-
	-

Comorbidades

Depressão

Asma

Endometriose/
pelo Bucomaxilo

HAS, bruxismo

Renite, Sinusite, ansiedade (TAG), Herpes, Bruxismo

-

Gastrite crônica, H. Pylori

-

Intolerância ao glúten e a lactose

disfunção do ATM

renites e sinusites

Lupos em remissão, Gastrite crônica secundária H. Pylori.

tireoidite de hashimoto, asma, fibromialgia,

endometriose, doença inflamatória pélvica

Enxaqueca/ Ansiedade/ Bruxismo

Problemas renais

Gastrite crônica em tratamento há 5 anos

Asma, DMG (recentemente)

Hipertensão, Asma

Transtorno Bipolar em acompanhamento

DM II, HAS, Labirintite

HAS

Asma, DMG (recentemente)

Medicamentos utilizados durante as crises

Paracetamol, Sumax

Dipirona 1G

Advil

10mg após o diagnóstico

Dipirona

Cefaliv e Flanax (não sabe a dosagem)

dipirona 500mg

dipirona, Opióides, topiramato 25mg à noite

-

Cefalium

dipirona 1g

Cloridrato de naratriptana 25mg

ibuprofeno, anador, dorflex

Chás caseiros: Alecrim, Camomila, Carço de Tangerina

Ibuprofeno, Cefaliv

dipirona, diclofenaco

dipirona

Narriptano e Naproxeno

Dipirona

Paracetamol

Imigram 50mg, médica indicou dipirona ou paracetamol

Naratriptana 2,5mg

Dipirona 1G

Naramig

Naratriptana e Amitriptilina

Alginac, Analgésicos e AINE'S, Amitriptilina

Naratriptana 2,5mg, dipirona, paracetamol

Quando necessário, é atendida na emergência

dor

Comorbidades

Medicamentos utilizado durante as crises

Hipertensa, colesterol aumentado, Histerectomia parcial	-
Ataxia espinocerebelar tipo III	Nortriptilina (SS), fazendo uso de naratriptana
Labirintite	Dipirona 1 G
Transtorno de ansiedade generalizada	Naratriptana
-	Dipirona 1 G
-	-
Rinite	Sumax, Naratriptana
(investigação)	Neosaldina
faz atividade/exercício físico)	Naproxeno 550mg
Rinite alérgica (resolvido em 2022), Enxaqueca	Amitriptilina diariamente (para prevenir as crises)
Rinite alérgica	1g (uso profilático)
Fibromialgia, Asma, Hipotireoidismo, Hipertensão, diabetes	Dipirona 1G
-	-
Doença de Chagas, HAS, Gastrite crônica, DRGE	forma profilática sem benefícios
Asma, HAS, ernia de disco	Dorflex
crises de ansiedade	Dipirona 1G, Paracetamol+Cafeína
-	Novalgina, Dipirona, Anador, paracetamol 500mg
-	cetamol 300mg, Torsilax, Diclofenaco de sódio 50mg, Ibuprofeno 600mg
-	-
Ansiedade, Asma alérgica	Naratriptana
Bico de papagaio - Osteofitose	Cafeína 100mg
-	Naratriptana
-	-
Labirintite, HAS, Artrose	Dorflex, Nimesulida, Dipirona
Transtorno de Ansiedade Social (TAS), rinite alérgica, refluxo.	Dipirona 1G
Rinite, Transtorno bipolar	Dorflex
Hipertensão, Triglicérides elevados	Cetorolaco)

Comorbidades

Medicamentos utilizado durante as crises

Hipotireoidismo, hipercolesterolemia	Dipirona 1G, 2 vz/dia
Constipação	Topiramato 50mg, Naramig, Amitriptilina 25mg
Hipercolesterolemia	Dipirona 1G, 1 cp; Cefaliv 1cp
-	-
Hipertensão, Tireoidite de Hashimoto	Dorflex
Labirintite, Gastrite, Hipertensão, Gordura o fígado	Flamax
-	Cloridrato de Naratriptana
Dor nas costas, renite, sinusite	Dipirona, Ibuprofeno
-	Dipirona
Gastrite nervosa, sinusite	Cefaliv, Dorflex
-	Ibuprofeno
Hipertensão, Mioma	Dorflex, Neosadina (Naproxeno)
-	-
-	Dipirona 500 mg e Dorflex
Hipertensão	Torsilax, Dipirona 1g e outros analgésicos
Arritmia e Mioma	Dorflex
-	Paracetamol e Dramin
Hashimoto	Dipirona, Dorflex, Anador, Ibuprofeno
-	Dipirona 1 g e Dexametasona.
-	Paracetamol 750mg, óleo essencial hortelã pimenta
rinite alérgica	dipirona 1g e Torsilax
-	Sumax
-	dipirona 1g e Torsilax
Endometriose (mioma), Artrose na Coluna, Ernia de Disco	mina) 25mg e Pamelori (Nortriptilina) 25mg ps.: fez uso de proprano
-	Dipirona e Ibuprofeno
Alteração na tireoide (informa apresentar nódulo)	Naratriptano, Dipirona 1g
-	dipirona de 500mg (2x -1g); cetoprofeno
-	Sim, dipirona 1g, ibuprofeno 600mg , nimesulisa 100mg
Pressão alta	

Comorbidades

-
asma
hipertensão
-
ansiedade , depressão
diabetes, depressão, pressão alta
ansiedade
Ansiedade
-
-

Medicamentos utilizado durante as crises

Sumax e Naramig. Já chegou a tomar 2 doses de morfina em emergé
Dorflex, Neosaldina, Dipirona, Paracetamol
Cefalexina, Dorflex e Dipirona
-
DIPIRONA (500 / 1 G)
dipirona.
dipirona 1g e naratriptano
Dipirona 1g, Sumax, Tramadol 50mg e cetoprofeno 100mg
Ibuprofeno 600mg, Nevralgex
Cefaliv e Ibuprofeno

Tipo de enxaqueca (com aura ou sem aura)

Sintomas durante crise

outros sintomas

S	sensibilidade luz/som, Odores, dor pulsátil, náuseas, vômitos, dor pulsante, latejante e sobre os olhos	-
C	sensibilidade luz-som, odores, aura, dor pulsátil latejante, dor em um dos lados da cabeça /9direito/0, náuseas	-
S	sensibilidade luz-som, dor pulsátil latejante, dor em um dos	-
S	Sensibilidade luz/som, Odores, dor pulsátil, náuseas,	-
C	aurea, dor pulsante/latejante, dor em um dos lados da cabeça	-
S	sensibilidade luz/som, Odores, dor pulsátil, náuseas, vômitos, dor pulsante, latejante e sobre os olhos	-
S	dor pulsátil/latejante, dor pulsante, latejante e sobre os olhos	-
C	sensibilidade luz/som, Odores, aurea, dor pulsátil, náuseas,	-
C	sensibilidade a luz/som, aversão a odores, aura, dor pulsátil e	dormência nos braços e dedos,
S		-
S	sensibilidade a luz/som, dor pulsátil e em um dos lados da	Tontura, Vertigem (tontura
S		-
S		-
C	Sensibilidade luz/som, Aversão a dores, aurea, dor	-
C	Sensibilidade luz/som, Aversão a odores, aurea, dor	-
S	Sensibilidade luz/som, Aversão a odores, dor em um dos lados	Dor na mandíbula
C	pulsátil/latejante, dor em um dos lados da cabeça, náuseas.	dor bilateral sobre os olhos, rosto
C	Sensibilidade luz/som, aurea, dor pulsátil/latejante, dor em	dor bilateral sobre os olhos
S	em um dos lados da cabeça, Náuseas, Dormência nos braços e	bilateral sobre os olhos, Dormência
C	pulsátil/latejante, dor em um dos lados da cabeça, Náuseas,	diarreia
S	bilateral sobre os olhos.	diarreia
S	pulsátil/latejante, dor em um dos lados da cabeça, náuseas,	-
S	em um dos lados da cabeça, náusea, dor bilateral sobre os	(independente da cefaleia)
S	em um dos lados da cabeça, náusea, diarreia, dormência nos	dedos, perda de visão e audição,
S		-
S	da cabeça (esquerdo)	dor bilateral sobre os olhos, rosto
S	em um dos lados da cabeça, Náuseas, dor bilateral sobre os	-

Tipo de enxaqueca (com aura ou sem aura)

Sintomas durante crise

outros sintomas

S	latejante, náuseas, diarreia, dormência nos braços e nos	dormência nos braços e nos dedos,
S	-	-
S	-	-
S	latejante, dor em um dos lados da cabeça, náuseas, vômitos,	diarreia,
S	latejante, dor em um dos lados da cabeça, náuseas, vômitos,	diarreia,
S	vômitos, dor bilateral sobre os olhos.	-
S	na face/ mandíbula/ crepitação ao abrir a boca/dor em um dos	ao abrir a boca//tontura/dormência
S	um dos lados da cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, dormência	-
S	-	-
S	náuseas, dor bilateral sobre os olhos.	-
S	um dos lados da cabeça, náusea, vômito, diarreia, dormência	braços/dedos
S	náusea,	-
S	cabeça, náusea	-
S	dos lados da cabeça, náuseas, diarreia, dormência nos braços e	dedos
S	Sensibilidade luz, ao som, aura, dor pulsátil/latejante, náuseas.	-
S	em um dos lados da cabeça, náuseas, dormência nos braços e	dormência nos braços e dedos
S	sensibilidade a luz/som, aura, náuseas,	dor e rigidez no pescoço,
S	pulsátil/latejante/dor em um dos lados da	dedos
S	Dor pulsátil/Latejante, Náuseas, Vômitos, Dormência nos	Salivação, desmaio
S	cabeça	-
S	dos lados da cabeça, náuseas, vômitos, dormência nos braços	dormência nos braços e dedos
S	latejante, dor em um dos lados da cabeça, náuseas, vômitos,	dormência nos braços e dedos.
S	pulsátil/latejante, náuseas, vômitos, sensação de inchaço nas	pés.
S	pulsátil/latejante, náuseas, vômitos, dor em um dos lados da	-
S	Sensibilidade luz/som, aversão a odores, aura, dor	dormência nos braços e dedos
S	pulsátil/latejante/dor em um dos lados da cabeça/náuseas/	-
S	latejante, dor em um dos lados da cabeça, náuseas, vômitos,	dormência nos braços e dedos
S	latejante, dor em um dos lados da cabeça.	-
S	pulsátil/latejante/contínua, dor nos dois lados da cabeça,	desmaio e visão turva

Tipo de enxaqueca (com aura ou sem aura)	Sintomas durante crise	outros sintomas
S	latejante, dor em um dos lados da cabeça, náuseas, diarreia,	diarreia,
S	Sensibilidade luz/som, dor pulsátil latejante, náuseas, vômitos.	-
S	pulsátil/latejante, dor em um dos lados da cabeça, náuseas,	-
S	latejante, vômitos, dor bilateral sobre os olhos.	-
S	dor em dor lados da cabeça náuseas,vômito, dor bilateral	-
S	Sensibilidade luz/som, aversão a odores, dor pulsátil	no mesmo lado da cabeça, durante
S	Sensibilidade luz/som, aversão a odores, náuseas, dor	-
S	Sensibilidade luz/som, aversão a odores, aura, dor	nos dedos, confusão mental (em
S	pulsátil/latejante, dor dos lados da cabeça, náuseas,	dor bilateral sobre os olhos,
S	latejante, dor dos lados da cabeça, dor bilateral sobre os	, tremor nos olhos.
S	latejante, dor dos lados da cabeça, náuseas, vômitos,	olhos e lacrimejamento.
S	lados da cabeça, náuseas.	-
S	Sensibilidade luz/som, aversão a odores, aura, dor	dedos.
S	Sensibilidade luz/som, aversão a odores, dor pulsátil	-
S	Náuseas, vômito, aversão ao sol, calor, som, odores,	-
S	dor dos lados da cabeça, Náuseas, vômitos, dor bilateral sobre	-
S	dos lados da cabeça, Náuseas, diarreia, dor bilateral sobre os	rotatória), sensação de flutuação,
S	lados da cabeça, Náuseas, vômitos, dormência nos braços e	dormência nos braços e dedos
S	pulsátil/latejante, dor em um dos lados da cabeça, dor	Desconforto abdominal.
S	pulsátil/latejante, dor em um dos lados da cabeça,náuseas,	vômito
S	-	-
S	da cabeça, Náuseas, dor bilateral sobre os olhos, pressão na cabeça,	pressão na cabeça, arrepios da dor.
S	Sensibilidade luz/som, aversão a odores, Aura, dor	vômito
S	Dor pulsátil/Latejante, Dor em ambos os lados da cabeça.	-
S	pulsátil/latejante, dor em um dos lados da cabeça, náuseas,	-
S	dos lados da cabeça, náuseas, dor bilateral sobre os olhos.	-
S	Sensibilidade luz, aversão a odores, dor	-
S	dor em um dos lados da cabeça, náuseas, dor bilateral sobre	-
S	Sensibilidade luz/som, aversão a odores, aura, dor	ardência nos olhos e irritabilidade.

Tipo de enxaqueca (com aura ou sem aura)

Sintomas durante crise

outros sintomas

S	pulsátil/latejante, dor em um dos lados da cabeça, náuseas,	dor lombar, perda de apetite.
S	vômitos, diarreia, dormência nos braços e nos dedos,	crepitação ao abrir a boca
S		nos dedos, dormência nas pernas.
S	náuseas, dormência nos braços e nos dedos, dormência no	dedos, dormência no lábio
S	pulsátil/latejante, náuseas, vômitos, dor em um dos lados da	dormência nos braços e nos dedos,
S	pulsátil/latejante, náuseas.	-
S	Sensibilidade luz/som, aversão a odores, aura, dor	-
S	olhos	dormência nos braços e nos dedos,
S	pulsátil/latejante, dor em um dos lados da cabeça, Náuseas,	diarreia
S	pulsátil/latejante, dor em um dos lados da cabeça, náuseas,	rosto (dor e queimação no rosto).
S	afundamento, zumbido, náuseas, vômitos, fotofobia	flutuação, sensação de
S	pulsátil/latejante, dor em um dos lados da cabeça, náuseas,	-
S	lados da cabeça, náuseas, dor bilateral sobre os olhos.	dormência nos braços e dedos
S	dor em um dos lados da cabeça, náuseas, vômitos, dor	nos dedos das mãos.
S	luzes dispersas e cintilantes...), Dor pulsátil/latejante, Dor em	Sensação de afundamento,
S	pulsátil/latejante, Dor em um dos lados da cabeça, Náuseas,	Desequilíbrio
S	(sensibilidade a cheiros), Aura (visão com luzes dispersas e	rotatória), Sensação de
S	Náuseas, Dor bilateral sobre os olhos, Dor na região do	Sensação de flutuação
S	luzes dispersas e cintilantes...), Dor pulsátil/latejante, Dor em	Sensação de afundamento,
S	(sensibilidade a cheiros), Aura (visão com luzes dispersas e	rotatória), Sensação de flutuação,
S	pulsátil/latejante, Náuseas, Dor bilateral sobre os olhos	Tontura
S	(sensibilidade a cheiros), Dor pulsátil/latejante, Dor em um	Escurecimento da visão
S	cheiros), Aura (visão com luzes dispersas e cintilantes...), Dor	rotatória), Sensação de flutuação,
S	(sensibilidade a cheiros), Aura (visão com luzes dispersas e	rotatória), Sensação de flutuação,
S	luzes dispersas e cintilantes...), Dor pulsátil/latejante, Náuseas,	Sensação de afundamento
S	(sensibilidade a cheiros), Aura (visão com luzes dispersas e	rotatória), Sensação de flutuação,
S	luzes dispersas e cintilantes...), Dor pulsátil/latejante, Dor em	rotatória), Queda, Desequilíbrio,
S	bilateral sobre os olhos, dor no topo da cabeça, às vezes	rotatória), Sensação de flutuação,
S	cheiros), Aura (visão com luzes dispersas e cintilantes...), Dor	rotatória), Desequilíbrio, Sensação

Tipo de enxaqueca (com aura ou sem aura)**Sintomas durante crise****outros sintomas**

S	(sensibilidade a cheiros), Aura (visão com luzes dispersas e	rotatória), Sensação de flutuação,
S	(sensibilidade a cheiros), Aura (visão com luzes dispersas e	rotatória), Sensação de flutuação,
S	(sensibilidade a cheiros), Aura (visão com luzes dispersas e	rotatória), Sensação de flutuação,
S	(sensibilidade a cheiros), Aura (visão com luzes dispersas e	Sensação de afundamento,
S	(sensibilidade a cheiros), Aura (visão com luzes dispersas e	rotatória), Sensação de flutuação,
S	(sensibilidade a cheiros), Aura (visão com luzes dispersas e	Sensação de flutuação, Queda,
S	(sensibilidade a cheiros), Aura (visão com luzes dispersas e	rotatória), Escurecimento da visão
S	Dor pulsátil/latejante, Dor em um dos lados da cabeça,	rotatória), Sensação de flutuação,
S	(sensibilidade a cheiros), Aura (visão com luzes dispersas e	Desequilíbrio, Sensação de
S	Aura (visão com luzes dispersas e cintilantes...), Dor	Tontura

Quantas Crises/Mês	Conduta Medica -Livre da Enxaqueca
>1 mês	(6/6hr durante crises); Cloridrato de Nortriptilina 50mg (1x dia)
2-4/mês	-
-	-
2-4x/mês	Amitriptilina 25mg (1vz dia)
2-4 mês	topiramato 25mg; propranolol 40mg (1/2 cp/ dia)
> 4/mês	amitriptilina 25mg, carbamazepina 200mg sumatriptano 80mg de 12/12h por 15 dias; neo verpamil
2 a 4 mes	-
< 4 mes	-
	-
>4/mês	-
	-
2 a 4/ mês	Nortriptilina 25mg; Topiramato 50mg (início de desmame)
>4/mês	nortriptilina 60mg
> 4/mês	-
> 4/mês	Diamox 250mg (8/8hrs); Topiramato 25mg (1 comp. dia)
> 4/mês	Amitriptilina 25mg
1 vz/mes	-
> 4 mês	venlafaxina 75mg, depakote 250 mg
1 vz/mes	Naratriptana 2,5mg; amitriptilina 25mg
2 a 4/mês	-
1x/mês	-
1x/mês	caso não tenha melhora da crise, para realização de bloqueio amitriptilina 25mg, naratriptano 2,5mg
2 a 4/ Mês	Naratriptana 2,5 mg (1 comp. se crise)
	-

Quantas Crises/Mês	Conduta Medica -Livre da Enxaqueca
2 - 4 vz/mês	-
Durante o periodo menstrual	-
1 vz mê (15 dias)	-
2 a 4 mes)15 dias ou mais	depressão e estress. ultima consulta aumentou a mg da
1vz mês	Amitriptilina 25mg, 01 cp ao dia
	amitriptilina 25mg
1 vz mês, 15 dias	Nortriplina 50mg, Naproxeno 550mg, Dipirona 1G (Todos de
	-
> 4 vz mês	consultas Fluxetina 25mg, Quetiapina 25mg a noite,
2-4/mês	Nortriptilina
< 4 mês	25 mg - noite
2-4/mês	(topiramato 25mg, fluoxetina 20mg)
1/mês	Nortriplitina 50mg, VO, 1 comp a noite
1/ mes	crise
2-4/mês	-
	-
<1/mês	por 10 dias . Fluoxetina 20mg 1cps pela manha
> 4/mês	-
2 a 4/mês	Amitriptilina 10mg 1 comp VO a noite
>1/mês	-
2 a 4 /mês	Naratriptana 2,5mg e Ceterolaco 10mg (Retiro Sumatriptana)
>4/mês	Nortriptana 25mg ao dia para Cefaleia
> 1/mês	Nortriptilina 10mg, 1cp noite
> 4/mês	Amitriptilina 25mg 2 comp VO a noite
<1/mês	Cloridrato de Nortriptilina 25mg 1cp a noite
2 a 4 meses	Fluoxetina 20mg 1cp dia, Naratriptana 2,5 quando crise
<1/mês	Naratriptana 2,5mg
>4/mês	-

Quantas Crises/Mês	Conduta Medica -Livre da Enxaqueca
2 a 3/mês	-
1/mês	regulação do sono, não ingestão de alimentos
2 a 4/mês	Vertigoheel (pela manhã), Bupropiona 5 mg (2x dia)
2 a 4/mês	Amitriptilina 25mg (noite), Naratriptana 2,5 mg (se crise)
5vz/mês	Topiramato 25mg (noite), Naratriptana 2,5mg (em crises)
> 4vz/mês	-
2 a 4/ mês	-
2 a 4/mês	Naratriptana 2,5mg (em crises)
> 4vz/mês	-
1vz/mês (15 dias)	continuar iniciar terapia com Fluoxetina ou IRSS.
1vz/mês	dor); Orientação sobre maior ingestão de água e a prática de
2 a 4 vz/mês	Mudanças nos hábitos de vida; Nortriptilina 10mg (1 cp/dia)
2 a 4 vz/mês	Fluoxetina 20mg, 2 cp pela manhã, manutenção de 1cp de
1vz/mês	-
02 episódios por semana	crise
< 15 dias	Pregabalina 75mg, 1cp a noite
< 15 dias	Amitriptilina 25mg 1cp á noite
> 4/mês, < 15 dias	-
2 a 4 /mês	-
1/mês (<15 dias)	-
-	-
1/mês	-
2-4 mês	não ultrapassar 02 comp. ao dia)
> 4/mês (<15 dias)	-
< 1/mês	encaminhamento para psicólogo
1/mês (<15 dias)	Naratriptana 2,5mg em crises
2 a 4/mês	-
2 a 4/mês	-
>4/mês	-

Quantas Crises/Mês**Conduta Medica -Livre da Enxaqueca**

2 a 4/mês (15 dias)	crises (repetir apos 02 horas , se dor) Nao exceder 02
4/mês	dor. Manteve depakene 500mg, 2cp pela manhã e a noite e
> 4/mês (<15 dias)	-
2 a 4/mês (< 15 dias)	-
< 1/mês	Amitriptilina 25mg
> 4/mês (<15 dias)	Amitriptilina 25mg 1vz/noite
>4/mês	2,5mg (2cp por dia no maximo), Diprona 1g+ ibuprofeno
>4/mês	-
2 a 4/mês	Amitriptilina 10mg, 01cp a noite. Naratriptana se enxaqueca
> 4/mês	manhã em jejum.
-	Naratriptana e Naproxeno se crise
2 a 4/mês (<15 dias)	Amitriptilina 25mg, Naratriptana (se dor)
-	Naratriptana 2,5mg (01 cp se enxaqueca)
2 a 4/mês	-
1/mês	-
> 4/mês	-
2 a 4/mês	-
2 a 4/mês	-
2 a 4/mês	-
2 a 4/mês	-
2 a 4/mês	-
> 4/mês	-
2 a 4/mês	-
2 a 4/mês	-
2 a 4/mês	-
< 1/mês	-
> 4/mês	-
> 4/mês	-
2 a 4/mês	-

Quantas Crises/Mês**Conduta Medica -Livre da Enxaqueca**

2 a 4/mês	-
2 a 4/mês	-
2 a 4/mês	-
1/mês	-
2 a 4/mês	-
> 4/mês	-
> 4/mês	-
> 4/mês	-
1/mês	-
2 a 4/mês	-