

USO DE UM INIBIDOR PROSTAGLANDINICO NAS CRISES DE ENXAQUECA

ESTUDO DE 40 CASOS

*ANTONIO LUIZ DOS SANTOS WERNECK NETO **
*GILNISE DO SOCORRO SALES MARIOTTO ***
*ANTONIETA CAMPOS XAVIER ***

As prostaglandinas são formadas por ácidos graxos insaturados com 20 átomos de carbono derivados do ácido protanóico básico inativo. O ácido protanóico é formado por um anel ciclopentano com 2 anéis hidrocarbonetos ligados aos átomos de carbono vizinhos. Essa substância foi descoberta em consequência de observações independentes de Goldblatt e Euler em 1933-1934 que, em plasma seminal humano, encontraram um material vaso — depressor e constritor dos músculos lisos. Conforme a configuração do anel ciclopentano são classificados em 4 tipos: E, F, A e B.⁷ A prostaglandina E (PGE) liberada em certos tecidos, inclusive no cérebro, é capaz de sensibilizar os receptores da dor, provocando um estado de hiperalgesia.⁸

Welch e col.¹⁵ demonstraram que a PGE tem uma ação vasodilatadora específica na artéria carótida externa e por este motivo “roubaria” sangue de sistema carotídeo interno. Esta diminuição do fluxo sanguíneo carotídeo interno poderia ser responsável pelas manifestações de déficit do sistema nervoso central que ocorrem durante a crise¹³. Como a PGE é liberada na artéria carótida externa, provavelmente por estímulo bioquímico da serotonina, acredita-se que esteja envolvida no mecanismo da enxaqueca. Segundo Welch, os pacientes com enxaqueca teriam uma hipersensibilidade hereditária da carótida externa à PGE¹⁵.

Pennink e col.¹² demonstraram uma ação vasoconstrictora da prostaglandina F 2 alfa, a qual pode estar relacionada com o primeiro estágio da enxaqueca.

Vários autores que fizeram estudos com esteróides não inflamatórios verificaram que estas substâncias são capazes de baixar o nível da prostaglandina E no líquido cefalorraqueano, por serem inibidores da síntese de prostaglandinas^{3,14}.

Os fenamatos, por inibirem a síntese e a ação exógena da prostaglandina F na musculatura lisa brônquica, foram utilizados nas crises de enxaqueca por

Trabalho realizado no Serviço de Neurologia do Hospital Central do Instituto de Assistência aos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, apresentado no VIII Congresso Brasileiro de Neurologia (Brasília, D. F.) em Setembro — 1978: *Neurologista; **Médicas residentes.

Vardi e col.¹⁴. Estes autores concluíram que o ácido flufenâmico pode ser de grande utilidade na crise de enxaqueca, pois os resultados encontrados foram superiores aos das drogas comumente empregadas neste tipo de cefaléia. A indometacina inibe a síntese das prostaglandinas. Por este motivo resolvemos empregar esta substância no tratamento da crise de enxaqueca.

MATERIAL E METODO

O medicamento foi utilizado em 40 pacientes. Em todos estabeleceu-se com certeza o diagnóstico de enxaqueca. A idade variou entre 15 e 40 anos; 28 pacientes eram do sexo feminino e 12 eram do sexo masculino. A sintomatologia apresentava poucas variações de um paciente para outro. A duração do tratamento foi de um ano e meio.

Os pacientes que apresentavam crises dolorosas mais intensas usaram a dose inicial de 100mg, em sua maioria por via retal (31 casos). Aqueles que apresentavam crises mais moderadas utilizaram a dose de 50mg e na sua maioria por via oral (9 casos). Em todos os pacientes, caso não houvesse melhora ou desaparecimento da crise a medicação era repetida, na mesma dose, 6 horas depois.

Vinte e seis pacientes já haviam utilizado ergotamina no combate às crises e obtiveram um resultado pobre. Aqueles que apresentaram boa resposta à ergotamina não entraram em nosso estudo.

RESULTADOS

Vinte e nove pacientes obtiveram remissão completa da crise com a primeira ou segunda dose do medicamento. Três pacientes obtiveram melhora discreta após a primeira ou segunda dose. Verificamos também que este grupo de pacientes apresentava resultados parciais apenas nas primeiras crises, pois à medida que as crises se repetiam, a indometacina passava a não provocar qualquer atenuação na sintomatologia. Um destes pacientes queixava-se de baixa acentuada da visão no início da crise e referiu recrudescimento completo de tal sintoma com a indometacina, sem melhorar da dor de cabeça.

Os oito pacientes restantes não obtiveram melhora alguma na crise de enxaqueca (Tabela 1).

Resultados	Número de casos
Supressão total da crise com a 1ª dose	19
Supressão total da crise com a 2ª dose	10
Supressão parcial da crise após a 1ª e 2ª doses	3
Ausência de resposta	9

Tabela 1 — Resposta ao uso da indometacina em 40 casos de crises de enxaqueca.

Dentre os efeitos colaterais o mais frequente foi o aparecimento de tontei­ras em 20% dos pacientes. Também 20% dos pacientes apresentaram náuseas, enquanto 10% referiram discreta sonolência. Nenhum destes efeitos, entretanto, prejudicou o uso do medicamento, já que foram desaparecendo com o emprego regular do mesmo.

COMENTARIOS

A indometacina é uma arma potente no combate às crises de enxaqueca. O único esteróide não inflamatório utilizado nas crises de enxaqueca que conhe­cemos é o ácido flufenâmico. Os autores que o utilizaram referiram bons resultados e julgaram que por ser o único inibidor de prostaglandina que inibe não somente a síntese da prostaglandina, mas também a ação vasodepressora da prostaglandina F, seria o mais capaz de atuar nas crises de enxaqueca.

Pelo nosso estudo, verificamos que os efeitos da indometacina sobre a crise de enxaqueca são semelhantes aos do ácido flufenâmico, o que ao nosso ver invalida a possibilidade de predomínio da ação inibidora vasodepressora sobre a ação inibidora da biossíntese das prostaglandinas. A indometacina é, portanto, bastante útil no tratamento das crises de enxaqueca e pode até mesmo superar a ergotamina em efetividade, principalmente se levarmos em conta dois fatos: a) os efeitos colaterais da ergotamina que são muito mais intensos; b) o maior número de pacientes que não respondem à ergotamina.

RESUMO

Um anti-inflamatório não esteróide (indometacina) foi utilizado em um grupo de 40 pacientes com enxaqueca. O medicamento foi utilizado apenas durante as crises, sendo obtidos resultados positivos em 72% dos casos. Esta é a primeira vez que se realiza um trabalho estatístico com esta substância nas crises de enxaqueca. Vinte e seis pacientes já haviam utilizado a ergotamina em larga escala sem apresentar melhoras.

SUMMARY

Use of a prostanglandin inhibitor in migraine attacks.

An anti-inflammatory nonsteroidal drug (indomethacin) was employed in a group of 40 migrainous patients. The drug was utilized just during the attacks. Positive results were obtained in 72% of the cases. Twenty-six patients had already utilized the ergotamine tartrate on a large scale without improvement.

REFERENCIAS

1. CARLSON, L. A.; EKELUND, L. G. & ORO, L. — Clinical and metabolic effects of different doses of prostaglandin E₁ in man. *Acta med. Scand.* 183:423, 1968.

2. CLARK, D.; HOUGH, H. B. & WOLFF, H. G. — Experimental studies on headache: observations on headache produced by histamine. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 35:1054, 1936.
3. COLLIER, H. O. J. & SWEATMAN, W. J. F. — Antagonism by fenamates of prostaglandin F2 alfa and slow reacting substance on human bronchial muscle. *Nature* 219:865, 1968.
4. DENTON, I. C. JR; WHITE, K. P. & ROBERTSON, J. T. — The effects of prostaglandins E1, A1 and F2 alfa on the cerebral circulation of dogs and monkeys. *J. Neurosurg.* 36:34, 1972.
5. GOODELL, H.; LEWONTIN, R. & WOLFF, H. G. — Familial occurrence of migraine headache. A study of heredity. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 72:325, 1954.
6. GRAHAM, J. R. & WOLFF, H. G. — Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.* 18:638, 1937.
7. HOLMES, S. W. & HORTON, E. W. — The identification of four prostaglandins in the dog brain and their regional distribution in the central nervous system. *J. Physiol.* (London) 195:731, 1968.
8. KUNKLE, E. C.; LUND, D. W. & MAHER, P. J. — Analysis of vascular mechanisms in headache by use of the human centrifuge, with observations upon pain perception under increased positive G. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 60:263, 1948.
9. NAKANO, J.; CHANG, A. C. K. & FISCHER, R. G. — Effects of prostaglandins E1, E2, A1, A2 and alfa on canine carotid arterial blood flow, cerebrospinal fluid pressure and intraocular pressure. *J. Neurosurg.* 38:32, 1973.
10. OSTFELD, A. M.; CHAPMAN, L. F.; GOODELL, H. & WOLFF, H. G. — Studies in headache: summary of evidence concerning anoxious agent active locally during migraine headache. *Psychosom. Med.* 19:199, 1957.
11. PELOFSKYS, E.; JACOBSON, E. D. & FISHER, R. G. — Effects of prostaglandin E1 on experimental cerebral vasospasm. *J. Neurosurg.* 36:634, 1972.
12. PENNINK, M.; WHITE, R. P. & CROCKARELL, J. T. — Role of prostaglandin F2 alfa in the genesis of experimental vasospasm. *J. Neurosurg.* 37:398, 1972.
13. SKINHOJ, E. & PAULSON, O. B. — Regional blood flow in internal carotid distribution during migraine attack. *British Med. J.* 3:569, 1969.
14. VARDI, Y.; RABEY, I. M.; STREIFLER, M.; SCHWARTZ, A.; LINDNER, H. R. & ZOR, U. — Migraine attacks alleviations by and inhibitor of prostaglandin synthesis and action. *Neurology* (Minneapolis) 26:447, 1976.
15. WELCH, K. M. A.; SPIRA, P. J.; KNOWLES, L. & LANCE, J. W. — Effects of prostaglandins on the internal and external carotid blood flow in the monkey. *Neurology* (Minneapolis) 24:705, 1974.

Serviço de Neurologia, Hospital Central do Instituto de Assistência dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.