

Capítulo 2

Avaliação da frequência de sinais e sintomas associados aos efeitos adversos dos triptanos, tal como percebidos por doentes com enxaqueca

1. Introdução e Objectivos

1.1. Inquérito para avaliação da frequência de sinais e sintomas associados aos efeitos adversos dos triptanos, tal como percebidos por doentes com enxaqueca

De acordo com o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, o consumo de triptanos no Sistema Nacional de Saúde Português, saldouse no ano de 1998 em apenas 1094 embalagens de Imigram® e/ou Diletan®, ambos em solução injectável de 6 mg. Desde então, com a introdução no mercado de outros triptanos e de outras formas farmacêuticas de sumatriptano, diversificou-se a utilização deste grupo farmacológico. Com efeito, entre 1998 e 2004, passou a ser comercializado o zolmitriptano em comprimidos, o naratriptano em comprimidos, o sumatriptano em comprimidos e em solução para pulverização nasal e muito recentemente, respectivamente em 2003 e 2004, o almotriptano e o eletriptano, ambos em comprimidos. De todos, o mais consumido em 2003 foi de longe o zolmitriptano (64493 embalagens), seguido do sumatriptano (5080 embalagens), do naratriptano (4639 embalagens) e do almotriptano (1834 embalagens). Também de acordo com o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), até Janeiro de 2004, apenas tinham sido recebidas 10 notificações de reacções adversas a triptanos, das quais seis foram graves. Relativamente aos fármacos, seis notificações envolviam o

sumatriptano, três, o zolmitriptano e uma, o naratriptano, sendo que quatro das notificações de reacções adversas graves diziam respeito ao sumatriptano, uma ao zolmitriptano e outra ao naratriptano. As reacções adversas incluíam, para o sumatriptano, reacção no local de injeção, desmaio, laringoespasma, dificuldade em respirar, vômitos, taquicardia, vasoconstricção, prostração, síncope, hipertensão, vertigens, náuseas, parastesia, afrontamento; para o naratriptano, edema da laringe, parastesia, dispneia; e para o zolmitriptano, náuseas, mialgia, urticária e distonia.

Apesar da evolução anual do número de notificações ser positiva desde a criação do SNF em 1992, em 2004 ainda não tinham sido atingidas as 200 a 300 notificações por milhão de habitantes/ano que seriam desejáveis. Assim, em Portugal, a baixa taxa de notificação de reacções adversas a medicamentos, associada ao baixo consumo de triptanos e a uma baixa prevalência da enxaqueca na população portuguesa, que segundo o primeiro estudo epidemiológico de cefaleias em Portugal, com base populacional, realizado por Pereira Monteiro (1995), é de 8,8%, indicava uma baixa notificação de reacções adversas a esta classe de fármacos destinados ao tratamento agudo da enxaqueca, aquando do início do nosso estudo em 1999.

Posto isto, e com o intuito de estudar a frequência de ocorrência dos efeitos adversos dos triptanos, nomeadamente os descritos na literatura como potencialmente de natureza isquémica, resolvemos recorrer a um inquérito especificamente desenvolvido para avaliar a frequência de sinais e sintomas associados aos efeitos adversos dos triptanos, tal como percebidos por doentes com enxaqueca. O desenvolvimento do inquérito baseou-se em modelos de questionários de avaliação de sinais e sintomas associados a efeitos adversos descritos na literatura (Corso et al., 1992). De entre as várias formas de detecção e estudo de efeitos adversos a medicamentos (EAM's), duas – utilização de questionário aberto e utilização de listagens – têm vindo a ser estudadas, sabendo-se que se a listagem for utilizada, a detecção de EAM's é mais frequente (Corso et al., 1992). Com

efeito, recentemente, Sheftell e colaboradores (2004) verificaram que a notificação de efeitos adversos após tratamento com triptanos, por parte dos doentes, era significativamente influenciada pelo método de colheita de dados, sendo que os doentes que não relatavam espontaneamente efeitos adversos, acabavam por o fazer na presença de uma listagem de possíveis efeitos adversos. O inquérito inclui sinais e sintomas de efeitos adversos a triptanos constantes nos resumos das características do medicamento e igualmente descritos na literatura (Knudsen et al., 1998; Welch et al., 2000; Nappi et al., 2003).

1.2. Fiabilidade e validade do inquérito

Os instrumentos destinados a medir resultados em saúde tem que ser fiáveis e válidos. Podendo a fiabilidade ou reprodutibilidade ser avaliada através da estabilidade ou da consistência interna. A estabilidade refere-se à extensão com que o instrumento permite obter os mesmos resultados em administrações repetidas num curto espaço de tempo, e mais concretamente à aplicação do teste-reteste. No entanto, esta apresenta limitações dado que a reprodutibilidade de um inquérito que lida com cefaleias pode ser influenciada pela natureza episódica das mesmas ou pelas alterações no padrão das cefaleias ao longo do tempo (Rasmussen et al., 1991b). Por outro lado, para além do processo dinâmico que é a doença, temos as alterações consequentes na própria terapêutica medicamentosa. Medir a fiabilidade através da consistência interna implica apenas uma administração do inquérito não sofrendo alterações motivadas pela situação clínica do doente. A consistência interna, que se define como a proporção de variabilidade das respostas por diferenças inerentes aos indivíduos inquiridos e não porque o inquérito induza a interpretações erróneas, é normalmente avaliada pelo denominado alfa de Cronbach que se expressa em décimos, entre valores de 0 e 1 (McDowell e Newell, 1996). O resultado foi de 0,79 na segunda parte do inquérito de efeitos adversos

dos triptanos, o que evidencia uma razoável consistência interna (Pestana e Gageiro, 2003).

Um instrumento tem que ainda ser válido, isto é, tem que ser capaz de medir o atributo que é suposto ser medido. A validade de um instrumento pode ser avaliada pela validade de construção, de conteúdo, a percebida pelos doentes ou validade facial e a de critério (McDowell e Newell, 1996). A fim de se proceder à validação deste inquérito, nomeadamente do seu conteúdo, seleccionou-se um painel de avaliadores (3 farmacêuticos, 3 médicos, entre os quais, um clínico geral e um neurologista e 1 estudante do ensino secundário) aos quais se solicitou que analisasse criticamente se cada pergunta identificava o objectivo definido e se o enunciado utilizado era o mais simples e eficaz para formular a pergunta. Numa escala de 0 – mau – a 4 – muito bom – foram obtidas as medianas de 4 tanto para a clareza de linguagem como para a compreensibilidade. Seguiu-se a validação linguística por um perito em língua portuguesa e finalmente foi avaliada a validade facial, isto é, foi avaliada por doentes a compreensibilidade da terminologia utilizada e tempo de preenchimento do inquérito, através de um estudo piloto. Neste estudo foi utilizada uma amostra de conveniência de 20 doentes da consulta de cefaleias dos Hospitais da Universidade de Coimbra e solicitava-se inicialmente o preenchimento do inquérito pelo doente, após o que, este era novamente administrado desta feita por entrevista pelo investigador duas horas depois. Apesar da linguagem utilizada e instrução escrita e verbal de preenchimento, este estudo piloto revelou ainda interpretações erróneas de algumas perguntas por parte dos doentes, dadas as limitações literárias da maioria da população portuguesa. No entanto, a maioria dos doentes (73,3%) considerou o inquérito muito fácil (20%) ou fácil (53,3%) de preencher e muito fácil (30,3%) ou fácil (40%) de compreender. Cerca de 26,7% dos doentes considerou que o inquérito nem era fácil nem difícil de preencher e/ou compreender, não tendo havido doentes a considerarem-no difícil ou muito difícil.

Ao longo deste processo de validação foram sendo sugeridas pelos avaliadores algumas alterações, cuja incorporação conduziu à versão final do inquérito.

É de salientar que tendo o inquérito sido desenvolvido para auto-preenchimento, este foi, implementado por entrevista, pois são conhecidas as vantagens da entrevista comparativamente ao auto-preenchimento, não só no que diz respeito ao relato, por parte do doente, das características das crises de enxaqueca para o seu diagnóstico, na ausência de marcadores biológicos (Launer et al., 1999), como no que diz respeito à notificação de sinais e sintomas de efeitos adversos associados à utilização dos triptanos (Seftell et al., 2004). Contudo o auto-preenchimento não é influenciado pelo entrevistador.

Concluindo, neste contexto foram identificados como objectivos:

1. Avaliar frequência de ocorrência de sinais e sintomas associados aos efeitos adversos dos triptanos, tal como percebidos por doentes com enxaqueca.
2. Relacionar a frequência de ocorrência dos efeitos adversos dos triptanos com os fármacos em si, com as características sócio-demográficas dos doentes e com as respectivas características das crises de enxaqueca.

2. Material e métodos

2.1. Inquérito para avaliação da frequência de sinais e sintomas de efeitos adversos dos triptanos, tal como percebidos por doentes com enxaqueca

O inquérito foi implementado, por entrevista efectuada pelo investigador, nas consultas externas de cefaleias dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre Outubro de 2001 e Dezembro de 2003, a um total de 222 doentes, que verbalmente consentiram participar no estudo. Escolheu-se este hospital por geograficamente abranger os seis distritos da região centro de Portugal, e porque a respectiva consulta externa de cefaleias, na especialidade de neurologia, oferecia a maior probabilidade de contactar doentes com enxaqueca, cuja prevalência durante a vida em Portugal é muito baixa. Para a realização do estudo foi pedida autorização à Administração dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

O inquérito está dividido em duas secções. Na primeira secção foram colhidas as informações referentes às características sócio-demográficas dos doentes, respectivas características das crises de cefaleias, terapêutica farmacológica e outros factores de co-morbilidade para além da enxaqueca. O inquérito, nesta fase, foi igual para homens e mulheres, à excepção de nas mulheres se questionar se eram ou não menstruadas.

A segunda secção devia ser preenchida apenas se o doente tivesse tomado triptanos. Para a avaliação dos efeitos adversos decorrentes da utilização dos triptanos, a listagem, com resposta dicotómica do tipo Sim e Não, dos sinais e sintomas dos efeitos adversos escritos com termos facilmente acessíveis ao público, utilizando tradução popular de termos médicos, era constituída por 41 itens, e foi organizada por 8 áreas topográficas do corpo humano.

2.2. Análise estatística dos resultados

Inicialmente, efectuou-se um estudo descritivo e exploratório, de todas as variáveis envolvidas. Algumas das variáveis recolhidas não foram incorporadas na análise que se apresenta. Nesta análise, além do cálculo dos parâmetros habituais, foram utilizados os testes de Kolmogorov-Smirnov e Levene, para se concluir acerca da normalidade e homocedasticidade das populações envolvidas.

Depois de analisados os resultados provenientes desta análise, optou-se pela utilização de testes não paramétricos quando os dados se apresentavam numa escala de mensuração nominal ou não cumpriam as condições de aplicabilidade dos testes paramétricos. Para isso, foi utilizado o teste do Chi-Quadrado para variáveis nominais dicotómicas. Relativamente às variáveis contínuas, porque seguiam a normalidade, foram utilizados testes paramétricos, nomeadamente o teste de *Tukey* de comparações múltiplas, uma vez verificada pela análise de variância (ANOVA) que as amostra não provinham da mesma população. A significância estatística das diferenças entre dois grupos de valores foi calculada pelo teste *t* de *Student* de dados não emparelhados. Foi ainda utilizada a correlação de *Pearson* quando conveniente.

Os valores de p inferiores a 0,05 ($p < 0,05$) foram considerados indicadores de diferenças estatisticamente significativas. Neste trabalho todos os resultados, quer no texto, quer nos gráficos e tabelas, estão apresentados como médias \pm erro padrão da média (*Standard Error of the Mean*, SEM), ou como médias \pm desvio padrão (DP) para as variáveis contínuas, ou como percentagens válidas para as variáveis discretas, do número de indivíduos indicado (n). A informação recolhida foi introduzida e analisada através do programa SPSS, versão 11.0 para *Windows*.

3. Resultados

3.1. Características da coorte de estudo

3.1.1. Características sócio-demográficas

Dos 222 doentes entrevistados e de acordo com os critérios de diagnóstico da *IHS* (1988), 194 sofriam de enxaqueca e 28 de cefaleias não especificadas. Assim foram incluídos no estudo 194 doentes.

As características sócio-demográficas dos 194 doentes com enxaqueca estão descritas na tabela 3.1. A média de idades era de 42,2 anos (amplitude: 13-79). A maioria dos doentes eram do sexo feminino (86,1%) e relativamente à situação perante a profissão 41,3% dos doentes não estavam no activo (reformado/a, doméstica, estudante e desempregado/a). Quanto ao local de residência a maioria dos doentes provinham do distrito de Coimbra (66,8%).

Tabela 3.1. Características sócio-demográficas dos 194 doentes classificados com enxaqueca.

	Média±DP/Frequência (n)
Sexo Feminino Masculino	86,1%(167) 13,9%(27)
Idade (anos) Mulheres Homens	41,9 ± 13,5(167) 44,3 ± 14,3(27)
Situação perante a profissão Activo Não activo	58,8%(114) 41,2%(80)

3.1.2. Características das crises de enxaqueca

Relativamente às características das crises de enxaqueca (tabela 3.2), 61,9% dos doentes referiu já ter tido sintomas prodrômicos ou de aura, pelo menos uma vez. Estes doentes referiram sobretudo distúrbios visuais (95,8%). A cefaleia era predominantemente do tipo pulsátil (74,1%), lateral (71,1%), com uma duração entre 4 a 72 horas (81,4%), quando não tratada, maioritariamente acompanhada de náuseas ou vômitos (87,6%), fotofobia (92,3%) e fonofobia (96,4%). Cerca de 56,5% dos doentes referiu ter 1 a 3 crises por mês, 24,9% entre 3 a 6, e 16,1% disse ter mais de 6 crises por mês.

Tabela 3.2. Características das crises de enxaqueca na coorte de estudo (n=194).¹

	Frequência (n)
Sem sintomas prodrômicos ou de aura	38,1%(74)
Com sintomas prodrômicos ou de aura	61,9%(120)
Distúrbios visuais	95,8%(115)
Distúrbios sensitivos	52,5%(63)
Distúrbios motores ou de linguagem	6,7%(8)
Características predominantes da cefaleia	
Tipo	
aperto	23,3%(45)
guinada	17,1%(33)
pulsátil	74,1%(143)
Localização	
cimo da cabeça	6,7%(13)
num dos lados da cabeça	71,1%(138)
em toda a cabeça	7,2%(14)
somente num dos olhos	1,0%(2)
outras (frontal, temporais e occipital)	23,1%(45)
Duração	
menos de 4 horas	1,0%(2)
entre 4 e 72 horas	81,4%(158)
superior a 72 horas	17,5%(34)
Frequência	
menos de 1 por mês	2,6%(5)
de 1 a 3 por mês	56,5%(109)
de 3 a 6 por mês	24,9%(48)
mais de 6 por mês	16,1%(31)
Sintomas associados à cefaleia	
náuseas ou vômitos	87,6%(170)
fotofobia	92,3%(179)
fonofobia	96,4%(187)
olfactofobia	62,4%(121)

¹ Os doentes referiram ter tido mais de um sintoma prodrômico ou de aura, e mais de um tipo ou localização da cefaleia.

3.1.3. Terapêutica farmacológica e factores de comorbilidade

Nas crises de enxaqueca 18 doentes (9,3%) referiram não tomarem medicamentos (Tabela 3.3). No que diz respeito ao consumo de medicamentos, apenas 76 (39,2%) dos doentes com enxaqueca disseram ter tomado triptanos nas crises. Para estes doentes, o triptano mais utilizado foi o zolmitriptano (80,3%). Destes doentes, 38,2% (n=29) associou numa mesma crise os triptanos a outros medicamentos para tratamento agudo da enxaqueca. Os doentes com enxaqueca entrevistados, independentemente do uso ou não de triptanos, tomaram uma média de dois outros medicamentos no tratamento agudo das cefaleias, essencialmente analgésicos e AINE (respectivamente 54,7% e 58,4%). Do total dos 194 doentes, 62% disse que fazia profilaxia, tendo sido esta sobretudo com antidepressivos (56,3%), ansiolíticos (47,9%), valproato de sódio (20,2%) e 5-hidroxitriptofano (21,8%).

Tabela 3.3. Terapêutica farmacológica na coorte de estudo (n=194)².

	Frequência (n)
Tratamento agudo	
Não tomaram qualquer medicamento	9,3%(18)
Tomaram triptanos	39,2%(76)
Tomaram outros medicamentos	83,0%(161)
Analgésicos	54,7%(88)
AINE	58,4%(94)
Ergotamínicos	13,0%(21)
Antieméticos	4,3%(7)
Não fazem profilaxia	38,0%(73)
Fazem profilaxia	62,0%(119)
5-hidroxitriptofano	21,8%(26)
Antidepressivos	56,3%(67)
Bloqueadores β-adrenérgicos	10,1%(12)
Bloqueadores dos canais de cálcio	6,7%(8)
AINE	0,8%(1)
Valproato de sódio	20,2%(24)
Terapêutica hormonal de substituição	2,5%(3)
Ansiolíticos/sedativos	47,9%(57)
Outros	2,5%(3)

No que diz respeito à história familiar dos 194 doentes com enxaqueca, 56,0% referiu ter história familiar do primeiro grau de cefaleia, e 33,5% referiu ter história familiar do primeiro grau de angina de peito ou enfarte do miocárdio (tabela 3.4).

² Os doentes referiram ter tomado mais do que uma classe farmacológica de medicamentos para tratamento agudo das cefaleias ou mais do que uma classe de medicamentos profiláticos.

Tabela 3.4. História familiar do primeiro grau de cefaleias e doença cardíaca coronária dos doentes com enxaqueca (n=194).

	Frequência (n)
Com história familiar de cefaleia	56,0%(108)
Sem história familiar de cefaleia	44,0%(85)
Com história familiar de doença cardíaca coronária	33,5%(64)
Sem história familiar de doença cardíaca coronária	66,5%(127)

Relativamente a factores de comorbilidade ou comorbilidade verificou-se que dos 194 doentes com enxaqueca, apenas 164 referiram sofrer das condições clínicas discriminadas na tabela 3.5, sendo a hipertensão, a hipercolesterolemia, as artrites ou reumatismo e as varizes as mais frequentemente apontadas.

Tabela 3.5. Factores de comorbilidade na coorte de estudo (n=194)³.

Doenças e/ou problemas	Frequência (n) com que os doentes referiram sofrer de cada uma das condições clínicas discriminadas
Hipertensão	32,5%(53)
Angina de peito	1,8%(3)
Antecedentes de enfarte do miocárdio	0,6%(1)
Antecedentes de trombose	2,4%(4)
Insuficiência cardíaca	0,6%(1)
Hipercolesterolemia	30,2%(50)
Hiperglicemia	8,4%(14)
Bronquite crónica/asma/enfisema	3%(5)
Artrites ou reumatismo	48,4%(79)
Varizes	62,4%(102)
Problemas na próstata	1,8%(3)
Problemas de visão	13,8%(23)
Problemas de audição	12,6%(21)
Depressão	5,4%(9)

³ Os doentes referiram mais do que uma das condições clínicas discriminadas.

3.2. Características sócio-demográficas, clínicas e terapêuticas do grupo dos doentes com enxaqueca que utilizou triptanos

Tabela 3.6. Características sócio-demográficas dos 76 doentes classificados com enxaqueca que tomaram triptanos.

	Média±DP/Frequência (n)
Sexo Feminino Masculino	84,2%(64) 15,8%(12)
Idade (anos) Mulheres Homens	38,6 ± 11,3(64) 41,9 ± 8,5(12)
Situação perante a profissão Activo Não activo	67,1%(51) 32,9%(25)
Distrito de residência Coimbra Outros	69,7%(53) 30,3%(23)

Tabela 3.7. Características das crises de enxaqueca dos 76 doentes que tomaram triptanos.⁴

	Frequência (n)
Sem sintomas prodrômicos ou de aura	43,4%(33)
Com sintomas prodrômicos ou de aura	56,6%(43)
Distúrbios visuais	95,3%(41)
Distúrbios sensitivos	48,8%(21)
Distúrbios motores ou de linguagem	4,7%(2)
Características predominantes da cefaleia	
Tipo	
aperto	25,0%(19)
guinada	9,2%(7)
pulsátil	77,6%(59)
Localização	
cimo da cabeça	7,8%(6)
num dos lados da cabeça	71,0%(54)
em toda a cabeça	3,9%(3)
somente num dos olhos	0%(0)
outras (frontal, temporais e occipital)	27,7%(21)
Duração	
menos de 4 horas	0%(0)
entre 4 e 72 horas	86,8%(66)
superior a 72 horas	13,2%(10)
Frequência	
menos de 1 por mês	3,9%(3)
de 1 a 3 por mês	55,3%(42)
de 3 a 6 por mês	27,6%(21)
mais de 6 por mês	13,2%(10)
Sintomas associados à cefaleia	
náuseas ou vômitos	94,7%(72)
fotofobia	94,7%(72)
fonofobia	96,1%(73)
olfactofobia	61,8%(47)

⁴ Os doentes referiram ter tido mais de um sintoma prodrômico ou de aura, e mais de um tipo ou localização da cefaleia.

Tabela 3.8. Terapêutica farmacológica dos 76 doentes com enxaqueca que tomaram triptanos⁵.

	Frequência (n)
Tratamento agudo	
Triptanos	100%(76)
Imigran® comp	6,6%(5)
Imigran® inalador	1,3%(1)
Imigran® injectável	1,3%(1)
Naramig®	2,6%(2)
Zomig®	80,3%(61)
Maxalt®	7,9%(6)
Não tomaram outros medicamentos	19,7%(15)
Tomaram outros medicamentos	80,3%(61)
Analgésicos	47,5%(29)
AINE	55,7%(34)
Ergotamínicos	14,8%(9)
Antieméticos	9,8%(6)
Não fazem profilaxia	40,8%(31)
Fazem profilaxia	59,2%(45)
5-hidroxitriptofano	26,7%(12)
Antidepressivos	44,4%(20)
Bloqueadores β-adrenérgicos	8,9%(4)
Bloqueadores dos canais de cálcio	8,9%(4)
AINE	0%(0)
Valproato de sódio	24,4%(11)
Terapêutica hormonal de substituição	4,4%(2)
Ansiolíticos/sedativos	28,9%(13)
Outros	2,2%(1)

⁵ Os doentes referiram ter tomado mais do que uma classe farmacológica de medicamentos para tratamento agudo das cefaleias ou mais do que uma classe de medicamentos profiláticos.

Tabela 3.9. História familiar do primeiro grau de cefaleias e doença cardíaca coronária dos doentes com enxaqueca que tomaram triptanos (n=76).

	Frequência (n)
Com história familiar de cefaleia	59,2%(45)
Sem história familiar de cefaleia	40,8%(31)
Com história familiar de doença cardíaca coronária	31,6%(24)
Sem história familiar de doença cardíaca coronária	68,4%(52)

Tabela 3.10. Factores de comorbilidade referidos por 62 doentes com enxaqueca que tomaram triptanos⁶.

Doenças e/ou problemas	Frequência (n) com que os doentes que tomaram triptanos referiram sofrer de cada uma das condições clínicas discriminadas
Hipertensão	25,6%(16)
Angina de peito	0%(0)
Antecedentes de enfarte do miocárdio	0%(0)
Antecedentes de trombose	0%(0)
Insuficiência cardíaca	0%(0)
Hipercolesterolemia	25,6%(16)
Hiperglicemia	12,8%(8)
Bronquite crónica/asma/enfisema	4,8%(3)
Artrites ou reumatismo	36,9%(23)
Varizes	54,6%(34)
Problemas na próstata	0%(0)
Problemas de visão	12,8%(8)
Problemas de audição	8,0%(5)
Depressão	8,0%(5)

⁶ Os doentes referiram mais do que uma das condições clínicas discriminadas.

3.3. Efeitos adversos dos triptanos tal como percebidos pelos doentes da coorte de estudo

No que diz respeito a sinais e sintomas de efeitos adversos, os mais frequentemente apontados pelos que tomaram triptanos foram: boca seca ou sede (56,6%), sonolência (53,9%), fadiga ou cansaço (46,1%), astenia muscular (40,8%), náuseas (34,2%) e tonturas (32,9%). É de salientar que a sensação de aperto, pressão, peso ou calor no peito que depois sobe para o pescoço e cabeça, foi apontada por 30,3% dos doentes. Dos sintomas respeitantes a efeitos adversos cardiovasculares, apenas 15,8%, 14,5%, 7,9% e 25% dos doentes afirmaram ter sentido, respectivamente, taquicardia, palpitações, arritmia e hipotensão postural. Constatou-se ainda que 59,2% dos doentes afirmou que com o triptano a cefaleia ou continua, ou aumenta, ou volta a aparecer mais tarde (tabela 3.11). Acresce-se ainda o facto de não terem sido referidos por nenhum dos doentes entrevistados efeitos adversos graves, isto é, que tenham colocado as suas vidas em perigo, induzido ou prolongado internamento hospitalar.

Tabela 3.11. Efeitos adversos dos triptanos, tal como percebidos por 76 doentes com enxaqueca, por ordem crescente das respectivas frequências de ocorrência.

Efeitos adversos	Frequência (%)
Irritação/ardor no nariz	0
Epistaxis	0
Alteração do paladar	0
Rubor	0
Sudação	0
Pele de galinha	0
Prurido	1,3
Diplopia	2,6
Polipneia	2,6
Dor no peito	3,9
Perda temporária da visão	3,9
Hematoquezia	5,3
Afrontamentos	6,6
Parastesias, disestesias ou hiperestesias	6,6
Dispneia	6,6
Dor na barriga	7,9
Mialgia	7,9
Arritmia	7,9
Diarreia	9,2
Escotomas	9,2
Fome de ar	9,2
Vómitos	14,5
Dispesia	14,5
Palpitações	14,5
Dificuldade na concentração	14,7
Dificuldade em mexer as articulações	14,7
Taquicardia	15,8
Vertigens	17,1
Formigueiro em qualquer parte do corpo	18,4
Ver turvo ou desfocado	19,7
Insónias	21,1
Hipotensão postural	25,0
Sensação de aperto, pressão, peso ou calor no peito	30,3
Tremuras	31,6
Tonturas	32,9
Náuseas	34,2
Astenia muscular	40,8
Fadiga ou cansaço	46,1
Sonolência	53,9
Boca seca/sede	56,6
A cefaleia aumenta, diminui ou recidiva	59,2

3.4. Exploração das diferenças estatísticas entre o grupo dos doentes com enxaqueca que tomou triptanos e o que não tomou triptanos

Da análise estatística das diferenças entre os doentes com enxaqueca que tomaram e os que não tomaram triptanos, salientamos que os que tomaram triptanos (média \pm S.E.M: 44,2 \pm 1,34 anos) são significativamente ($p=0,006$) mais novos do que os que não tomaram triptanos (média \pm S.E.M: 39,1 \pm 1,25 anos) (Fig. 3.1). Na figura 3.2 é possível observar a distribuição da idade, por faixas etárias, nos dois grupos de doentes, verificando-se não ter havido utilização de triptanos em indivíduos com idades superiores a 65 anos.

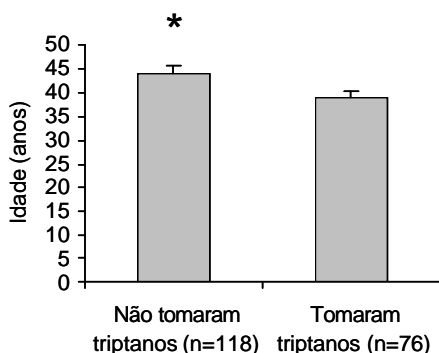


Figura 3.1. A influência da idade na utilização de triptanos. As barras verticais representam o S.E.M. A significância das diferenças estatísticas foi analisada pelo teste *t* de *Student* para amostras independentes. * $p<0,05$

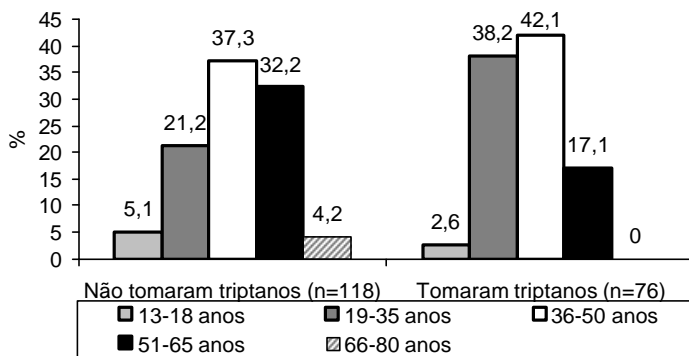


Figura 3.2. A distribuição da idade, por faixas etárias, nos grupos de doentes com enxaqueca que utilizaram e não utilizaram triptanos.

Ao analisar-se a distribuição do sexo (Fig 3.3), não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os doentes que tomaram e os que não tomaram triptanos ($p > 0,05$, teste do Chi-Quadrado).

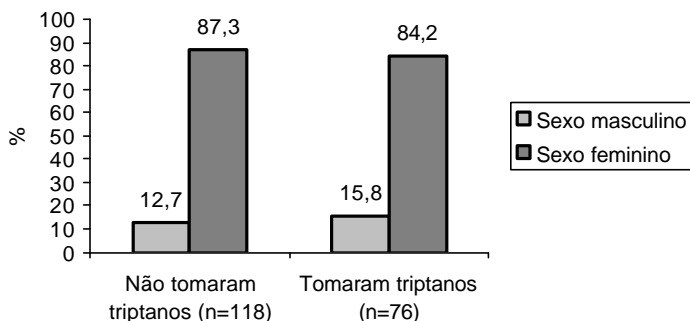


Figura 3.3. A influência do sexo na utilização de triptanos.

Relativamente a outras características sócio-demográficas, nomeadamente à situação perante a profissão, também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de doentes. No que diz respeito às características da crises de enxaqueca, constatou-se apenas que os doentes que tomaram triptanos disseram ter mais frequentemente náuseas ou vômitos do que os que não tomaram triptanos

(Fig. 3.4). Assim, os sintomas náuseas ou vômitos associados às crises influenciaram significativamente a utilização de triptanos ($p=0,029$, correcção de continuidade de Yates, teste do Chi-Quadrado).

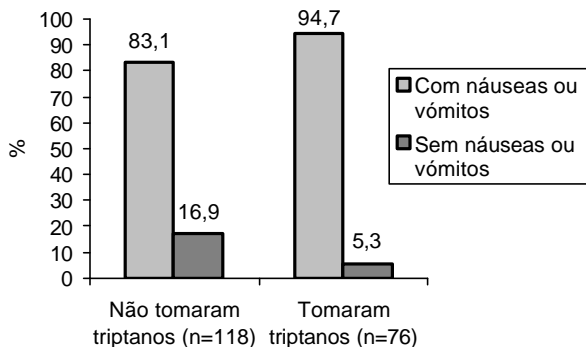


Figura 3.4. A influência dos sintomas associados à crise de enxaqueca – náuseas ou vômitos – na utilização de triptanos.

3.5. Exploração de relações de dependência entre as variáveis que definem características demográficas, clínicas e terapêuticas na coorte de estudo que utilizou triptanos e a ocorrência de sinais e sintomas de efeitos adversos

Da análise da influência das características demográficas, clínicas e terapêuticas da coorte de estudo que utilizou triptanos, na ocorrência de sinais e sintomas de efeitos adversos, quando analisados individualmente salientamos os resultados que se seguem.

Relativamente aos genericamente designados sintomas no peito, verificou-se que a idade ($p>0,05$, teste t de *Student*) (Fig 3.5), o sexo ($p>0,05$, teste do Qui-quadrado) (Fig 3.6), ou a história familiar de doença cardíaca coronária (DCC) ($p>0,05$, teste do Qui-quadrado) (Fig 3.7) não determinaram diferenças estatisticamente significativas entre os doentes que acusaram e não acusaram a sensação de aperto, peso, pressão ou calor no peito.

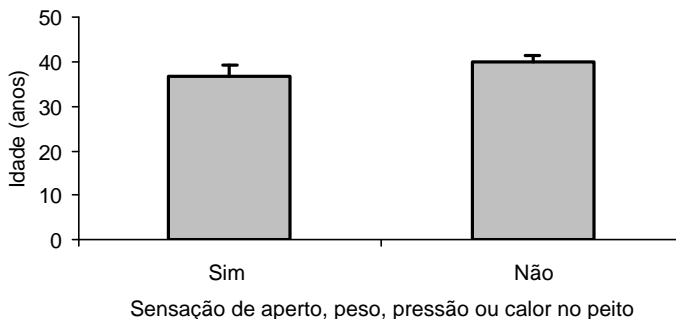


Figura 3.5. A influência da idade na ocorrência de sintomas no peito.

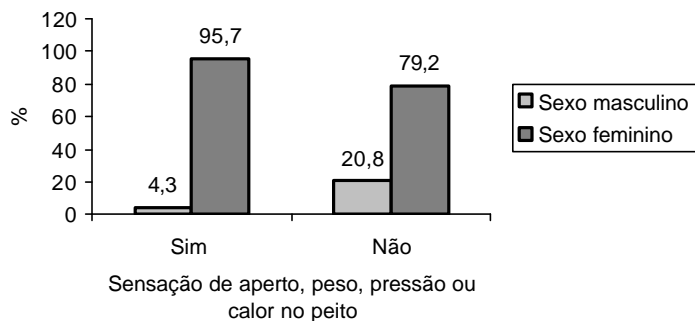


Figura 3.6. A influência do sexo na ocorrência de sintomas no peito.

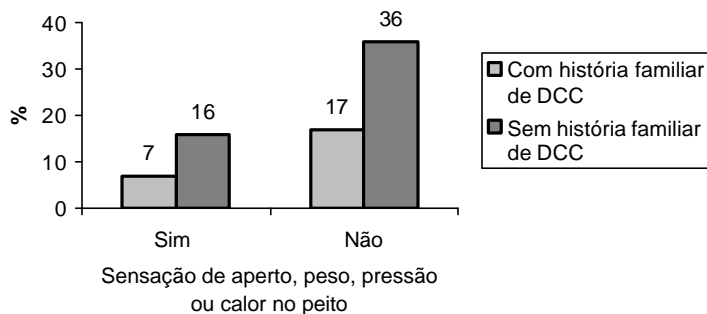


Figura 3.7. A influência da história familiar de DCC na ocorrência de sintomas no peito.

Relativamente aos sintomas cardiovasculares (taquicardia, palpitações, arritmia e hipotensão postural) também não se observaram associações estatisticamente significativas entre as suas ocorrências e a idade ($p > 0,05$, teste *t* de *Student*), o sexo ($p > 0,05$, teste do Qui-quadrado) ou a história familiar de doença cardíaca coronária dos doentes ($p > 0,05$, teste do Qui-quadrado).

3.5.1. Influência das características demográficas, clínicas e terapêuticas da coorte de estudo que utilizou triptanos na ocorrência de efeitos adversos por sistema biológico

Com o intuito de estudar a ocorrência de sinais e sintomas de efeitos adversos dos triptanos por área topográfica do corpo humano, procedeu-se à introdução de novas variáveis que, para cada doente traduzissem, numa pontuação, a ocorrência dos efeitos adversos constantes no inquérito por áreas topográficas do corpo humano.

No que diz respeito às características demográficas e clínicas da coorte de estudo que utilizou triptanos, não se verificaram associações estatisticamente significativas entre as pontuações dos oito grupos de sintomas de efeitos adversos e a idade dos doentes ($p > 0,05$, correlação de Pearson). No entanto, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os dois sexos na ocorrência de sintomas do SNC, sintomas respiratórios, cardiovasculares e da visão, sendo o sexo feminino aquele que apresenta maiores pontuações de ocorrência de sintomas destes sistemas biológicos (Fig. 3.8).

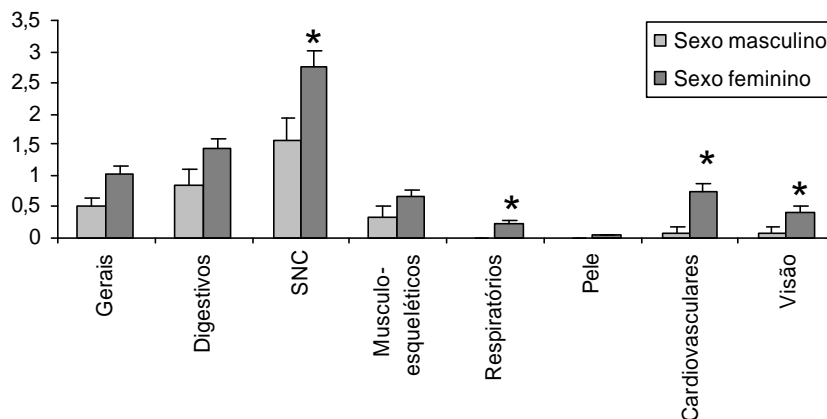


Figura 3.8. A ocorrência de efeitos adversos por sistema biológico e por sexo. Estão representados os valores médios \pm SEM relativos a 12 homens e 64 mulheres. As barras verticais representam o S.E.M. A significância das diferenças estatísticas foi analisada pelo teste *t* de *Student* para amostras independentes. * $p < 0,05$

Outra variável que poderá influenciar a ocorrência do tipo de efeitos adversos é a presença de sintomas prodrômicos ou de aura no início da crise. Com efeito observaram-se diferenças estatisticamente significativas nas pontuações que traduzem a ocorrência de sintomas gerais, digestivos, musculo-esqueléticos, cardiovasculares, da visão e do SNC, entre os doentes com e sem os referidos sintomas ou aura (Fig. 3.9). Quem acusou a maior ocorrência de efeitos adversos destes sistemas biológicos parecem ter sido os doentes que apresentam enxaqueca com sintomas prodrômicos ou de aura.

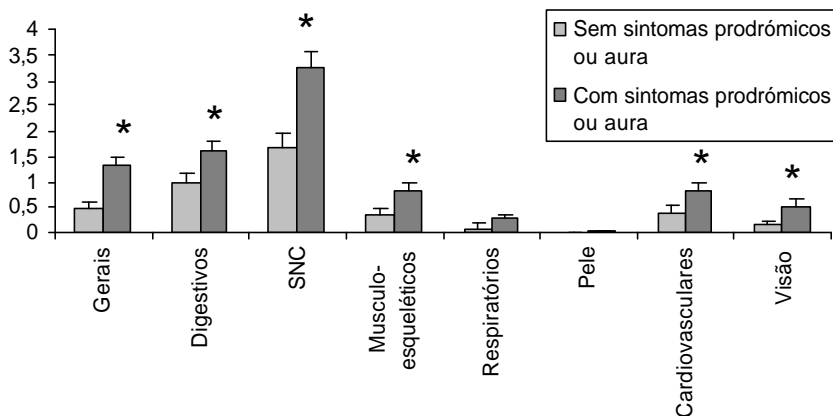


Figura 3.9. A ocorrência de efeitos adversos por sistema biológico em doentes com e sem sintomas prodrômicos ou de aura. Estão representados os valores médios \pm SEM relativos a 42 e 34 doentes, respectivamente. As barras verticais representam o S.E.M. A significância das diferenças estatísticas foi analisada pelo teste *t* de *Student* para amostras independentes. * $p < 0,05$

Pelo teste ANOVA, seguido do teste de comparações múltiplas de *Tukey*, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os triptanos, no que diz respeito às pontuações de ocorrência de efeitos adversos por sistema biológico.

Ao analisar-se a influência da combinação de triptanos a outras classes de fármacos destinados ao tratamento agudo, numa mesma crise de enxaqueca, na ocorrência de cada um dos oito grupos de sintomas, também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$, teste *t* de *Student*) entre quem fez e não fez a associação medicamentosa.

4. Discussão

4.1. Características sócio-demográficas, clínicas e terapêuticas dos doentes com enxaqueca

A enxaqueca é uma doença altamente debilitante para muitos doentes, apresentando maior prevalência em mulheres do que em homens, como o demonstraram os estudos epidemiológicos em diversos países: nos Estados Unidos a prevalência durante um ano da enxaqueca em mulheres e homens foi, respectivamente, de 17,6% e 6,0% (Stewart et al., 1992); no Canada de 21,9% e 7,4% (O'Brien et al., 1994); na Dinamarca de 15,0% e 6,0% (Rasmussen et al., 1991a); na Suécia de 16,7% e 9,5% (Dahlof e Linde, 2001); na Holanda de 25,0% e 7,5% (Launer et al., 1999); e na França de 17,6% e 6,1% (Henry et al., 1992). Tal diferença de prevalência entre sexos condiz com os resultados obtidos no nosso estudo efectuado junto de doentes da consulta de cefaleias dos Hospitais da Universidade de Coimbra, classificados com enxaqueca de acordo com os critérios da *IHS* (1988), os quais 86,1% são mulheres e 13,9% são homens. Em Portugal, os estudos epidemiológicos realizados até à data apontam para uma prevalência da enxaqueca de 6,1% numa população estudantil universitária (Pereira Monteiro et al., 1994) e de 8,8% num estudo de base populacional (Pereira Monteiro, 1995), tendo-se determinado neste último a distribuição por sexos e verificado que a enxaqueca tem uma prevalência em mulheres de 9,93% e em homens de 6,97%.

O elevado cumprimento dos critérios de diagnóstico da *IHS* na amostra de doentes com enxaqueca entrevistados confirma a utilidade prática dos mesmos. Com efeito a prevalência do tipo pulsátil da cefaleia, da sua lateralização, duração, frequência e sintomas associados, torna consistente ou válida a classificação dos 194 doentes com enxaqueca que foi feita a partir do total dos 222 doentes entrevistados na consulta de subespecialidade de neurologia. Os nossos resultados confirmam

igualmente a natureza incapacitante das crises de enxaqueca, se atendermos a que 81,4% dos doentes refere uma duração da cefaleia de 4 horas a 3 dias e uma frequência maioritariamente de 1 a 3 crises por mês, o que poderá conduzir, na prática, a vários dias por mês de limitação física, social e laboral. A quase totalidade dos doentes queixou-se ainda de náuseas ou vômitos (87,6%), foto e fonofobia (92,3% e 96,4%, respectivamente). Estes resultados são muito idênticos aos obtidos em estudos epidemiológicos realizados em Espanha (Leira et al., 1998), Suécia (Dahlof e Linde, 2001), Turquia (Inan et al., 1994) e Estados Unidos (Lipton et al., 2001). De referir ainda, no contexto das características das cefaleias na enxaqueca, de se ter verificado que 23,3% dos doentes referiram ter dor do tipo aperto. É sabido que a sensação de aperto caracteriza clinicamente a cefaleia tipo tensão (CTT) (Silberstein et al., 1998b) e que esta e a enxaqueca, segundo alguns autores, são extremos de um *continuum* de gravidade (Featherstone, 1985), e consideradas por outros, entidades distintas (Rasmussen, 1995). Mais ainda, os vômitos associados às crises de enxaqueca e que ajudariam no diagnóstico diferencial também podem ocorrer em doentes com CTT (Inan et al., 1994). Por outro lado é sabido também que o principal problema no diagnóstico das cefaleias através de um inquérito é a frequente coexistência de diferentes formas de cefaleias num doente e a dificuldade que estes têm em as diferenciar, bem como a alteração do padrão das mesmas, em termos de qualidade e localização, ao longo da vida (Rasmussen et al., 1991b).

Em diversos estudos epidemiológicos aproximadamente metade dos doentes com enxaqueca refere que as suas crises severas são altamente incapacitantes, necessitando descanso e isolamento e provocando cerca de 50 % de redução de produtividade, quer escolar quer laboral (Lipton et al., 2001; Kryst et al., 1994). No entanto, apesar de incapacitante, menos de 50% dos doentes apresentam um diagnóstico de enxaqueca por parte do médico (Lipton et al., 2001; Dahlof e Linde, 2001; O'Brien et al., 1994); a maioria, tanto de homens como de mulheres, diz tomar medicamentos não

prescritos (66,9% e 56,8%, respectivamente), e são uma minoria os tratados com medicamentos específicos para enxaqueca prescrita pelo médico (28,3% dos homens e 40,1 das mulheres) (Celentano et al., 1992). Tal tendência não se tem alterado ao longo dos anos pois os resultados posteriores do American Migraine Study II em 2001 (Lipton et al., 2001) não diferem muito dos obtidos por Celentano e colaboradores em 1992, apesar de entretanto se terem introduzido os triptanos na terapêutica.

Dado que a maioria dos estudos epidemiológicos e farmacoepidemiológicos no âmbito da enxaqueca, se baseiam, à semelhança do estudo que realizámos, em dados recolhidos em consultas especializadas, e sabendo que apenas metade dos doentes com enxaqueca refere ter sido diagnosticado ou procurado conselho médico, os valores que a seguir se apresentam poderão não traduzir correctamente a utilização de fármacos para tratamento agudo na população total de doentes com enxaqueca.

Um estudo sobre o padrão de consumo de fármacos no tratamento sintomáticos da enxaqueca em Espanha, em consultas de neurologia, revelou que o sumatriptano, embora tenha sido tomado por 40% dos doentes entrevistados, era terapêutica corrente em apenas 27% dos mesmos (Pascual et al., 1999), verificando-se, no entanto, uma crescente utilização de triptanos em Espanha em detrimento dos ergotamínicos (Garcia-del-Pozo et al., 2003). De facto, a preocupação frequente com a segurança cardiovascular dos triptanos tem sido utilizada como justificação para a sua reduzida utilização. O mesmo estudo (Pascual et al., 1999) revelou as seguintes percentagens para as restantes classes farmacológicas utilizadas no tratamento sintomático da enxaqueca: 34 % para analgésicos, 26% para AINE e 13% para ergotamínicos.

No que diz respeito aos doentes entrevistados no nosso estudo, 39% disseram ter tomado triptanos, não traduzindo esta percentagem a terapêutica corrente, que acreditamos ser ainda mais baixa. Habitualmente 83,0% dos doentes entrevistados tomam outros medicamentos nas crises

de enxaqueca, tendo sido essencialmente AINE (58,4%) e analgésicos (54,7%). Apenas 11% dos doentes disseram ter tomado ergotamínicos.

No que diz respeito à profilaxia 62% dos doentes disse que fazia profilaxia, tendo sido esta sobretudo com antidepressivos (56,3%), ansiolíticos (47,9%), valproato de sódio (20,2%) e 5-hidroxitriptofano (21,8%). Este padrão de utilização de profiláticos é muito diverso do observado em Espanha, onde preferencialmente se prescreve antagonistas dos canais de cálcio e bloqueadores β -adrenérgicos (Pascual et al., 1999).

4.2. A tolerabilidade dos triptanos tal como percebida pelos doentes com enxaqueca

Os efeitos adversos mais característicos dos triptanos são referidos em Inglês como “*triptan symptoms*” ou “*triptan sensations*” e incluem diversas sensações como formigueiro, dormência, sensação de calor, peso, pressão ou aperto em diferentes partes do corpo, nomeadamente peito e pescoço. Estão descritos também para este grupo farmacológico efeitos adversos relacionados com o SNC como sonolência e tonturas. A maior incidência de efeitos adversos foi relatada na sequência da administração de 6 mg de sumatriptano por via subcutânea e inclui igualmente reacções cutâneas no local de injeção (Nappi et al., 2003). Destes, os mais alarmantes e que efectivamente são responsáveis pela eventual interrupção do tratamento agudo da crise de enxaqueca, são os sintomas no peito, por ocasionalmente mimetizarem os sintomas da angina de peito. Na prática clínica, entre 20 e 40% dos doentes tratados com sumatriptano administrado, respectivamente por via oral e por via subcutânea, referiram aperto, peso e/ou pressão no peito, pescoço ou garganta (Nappi et al., 2003), o que se aproxima da percentagem com que os nossos doentes referiram o mesmo sintoma na sequência da toma de qualquer triptano (30,3%) independentemente da respectiva forma farmacêutica. O facto de ainda não estar esclarecida a sua etiologia incluímos a “sensação de aperto,

pressão, peso ou calor no peito que pode subir para o pescoço ou cabeça” no grupo dos sintomas gerais. Dahlof e Mathew (1998) ao investigarem possíveis factores de risco de ocorrência de sintomas no peito em doentes com enxaqueca verificaram que, dos 15 a 40% dos doentes que referiam tais sintomas, a maioria eram mulheres, de jovens a meia-idade, com baixa incidência de factores de risco cardiovascular. Também num inquérito retrospectivo verificou-se que os sintomas no peito eram mais frequentemente percebidos por mulheres do que por homens, curiosamente pelos mais jovens e com um baixo índice de massa corporal (Visser et al., 1996b). Embora na nossa amostra de doentes este sintoma foi efectivamente referido mais frequentemente por mulheres do que por homens, e por indivíduos mais jovens do que por indivíduos mais velhos, tais diferenças não foram estatisticamente significativas. Outros sintomas potencialmente indicadores de efeitos adversos isquémicos a nível periférico, como a dor abdominal e a hematoquezia, que são a apresentação clínica de colite isquémica (Knudsen et al., 1998), tiveram uma ocorrência extremamente reduzida (só 5,3% e 7,9% dos doentes referiram respectivamente hematoquezia e dor abdominal). Mais ainda, relativamente aos sintomas cardiovasculares, taquicardia, palpitações, arritmia e hipotensão postural, cujas frequências de ocorrência foram muito baixas, também não se observaram associações estatisticamente significativas entre estas e a idade, o sexo, ou a história familiar do primeiro grau de doença cardíaca coronária. Aliás a idade, o tipo de triptano, quer de primeira, quer de segunda geração, bem como a associação deste a outros fármacos numa mesma crise, não parecem ter influenciado a ocorrência de efeitos adversos independentemente da sua origem anatómica. Curiosamente, é a presença de sintomas prodrómicos ou de aura que parece estar associada à ocorrência de sintomas de efeitos adversos gerais, digestivos, musculo-esqueléticos, cardiovasculares, da visão e do SNC.

No entanto, tendo presente que os triptanos não devem ser prescritos indiscriminadamente e independentemente das condições cardiovasculares dos doentes, sendo o seu uso recomendado na ausência de certas condições clínicas, algumas delas relacionadas com a idade (Dodick et al., 2004a), verificou-se na amostra de doentes de enxaqueca entrevistados que havia diferenças estatisticamente significativas entre o grupo dos que tomaram triptanos e os que não tomaram triptanos. Assim verificou-se que os doentes com enxaqueca que tomaram triptanos tinham uma média de idades inferior aos que não tomaram triptanos, contribuindo para a redução de risco de doença cardíaca coronária (Papademetriou, 2004). Por outro lado verificou-se a ausência de determinadas categorias de doença cardiovascular no historial clínico dos que tomaram triptanos, comparativamente aos que não tomaram triptanos, nomeadamente ausência de história de enfarte do miocárdio ou trombose, angina de peito e insuficiência cardíaca.

Numa revisão dos dados provenientes dos ensaios clínicos, da farmacovigilância e dos estudos farmacodinâmicos *in vivo*, sobre segurança cardiovascular dos triptanos, Dodick e colaboradores (2004) concluem que os triptanos são geralmente bem tolerados e que, embora exista uma associação dos triptanos a efeitos adversos cardiovasculares graves, a sua incidência na prática clínica é muito baixa. Estudos farmacoepidemiológicos retrospectivos recentes concluem mesmo que na prática, o tratamento com triptanos na enxaqueca não aumenta o risco de trombose, doença cardíaca coronária ou a mortalidade (Hall et al., 2004; Velentgas et al., 2004).

Não obstante, é preciso ter presente que a maioria dos dados dos estudos clínicos e também os dados da prática clínica não envolvem doentes com conhecida doença cardíaca coronária, consequência, qual ciclo vicioso, das próprias contra-indicações deste grupo farmacológico. Assim a toma de triptanos deve permanecer confinada aos doentes que não apresentem factores de risco ou apenas risco reduzido de doença cardíaca coronária (Papademetriou, 2004).

Em conclusão, a frequência de ocorrência de efeitos adversos dos triptanos, tal como percebidos por doentes com enxaqueca, nomeadamente a frequência dos efeitos cardiovasculares e a daqueles potenciais indicadores de processos isquémicos, parece ser reduzida, e não ser dependente das características demográficas dos doentes ou dos fármacos em si, independentemente se são triptanos da primeira ou da segunda geração. Assim parece-nos importante definir os mecanismos farmacológicos subjacentes à acção vasoconstritora de triptanos representativos das duas gerações e assim contribuir para esclarecer, quer a reduzida frequência de ocorrência, quer a natureza dos respectivos efeitos adversos.