



Ana Rita Chaves Mendes

# CEFALEIAS E FÁRMACOS AS CEFALÉIAS COMO REAÇÃO ADVERSA A FÁRMACOS

Dissertação de Mestrado em Saúde Pública, orientada por Carlos Alberto Fontes Ribeiro e apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra com vista à obtenção de grau de Mestre

Coimbra, 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Dissertação de Mestrado apresentada à  
Faculdade de Medicina da Universidade de  
Coimbra com vista à obtenção do grau de  
Mestre em Saúde Pública.

Aluna: Ana Rita Chaves Mendes

Orientador: Trabalho realizado sob a orientação do Dr. Carlos Alberto Fontes Ribeiro

Coimbra, 2015

## **Agradecimentos**

São estas e continuaram a ser as últimas palavras a serem escritas. As últimas porque num percurso como este são muitas as pessoas que por nós passam.

Ao professor

Em primeiro lugar quero agradecer ao professor Dr. Carlos Alberto Fontes Ribeiro pela sua fantástica orientação. Por todos os seus conselhos, ajuda e disponibilidade incansáveis que permitiram o desenvolvimento da presente dissertação da melhor forma. Assim como aos colaboradores da Unidade de Farmacovigilância do centro pela fantástica disponibilidade.

Ao melhor amigo e companheiro

Quero agradecer especialmente o meu namorado, Stéphane Lopes, por todo o apoio, carinho, incentivo, conselhos, por toda a força e pelas palavras certas em todos os momentos.

À família

Pela enorme compreensão das faltas de tempo, da indisponibilidade, pelo apoio e carinho. Com agradecimento especial ao meu irmão, Daniel Chaves Mendes, por toda ajuda, conselhos, disponibilidade e carinho.

Aos amigos

Diana Marques, Ana Patrícia Fernandes, Renato Travassos, pela compreensão de todas as minhas ausências, falta de tempo, carinho, incentivo, os melhores amigos que poderia ter. Catarina Carvalho, Felisbela Gens, as amigas Mestres, por compartilharem os mesmos medos, as mesmas preocupações e por todo o apoio e carinho. Catarina Lopes, Inês Gonçalves, Verónica Nogueira, Ana Campos, pelo apoio, carinho e compreensão em todos os momentos.

Aos colegas de trabalho

Sónia Cipriano, João Feteira, Gabriel Silva, José Míguas Santos, Marta Simões, Amélia Vieira, Ana Pedro, pela disponibilidade, compreensão, ajuda e incentivo.

Aos professores da faculdade

Quero agradecer em especial aos professores Dr. Lúcio Meneses e Dr. Massano Cardoso por todos os conselhos, conhecimentos e aprendizagens. À Dra. Anabela Paula pela disponibilidade e ajuda sempre que necessário, conselhos e carinho.

Deste modo, expresso um MUITO OBRIGADO a todos que de uma forma ou de outra fizeram parte deste percurso.

## **Resumo**

**Contexto:** A presente dissertação de Mestrado desenvolvida no âmbito do Mestrado em Saúde Pública, pretende desenvolver o tema “Cefaleias como reação adversa a fármacos” de forma a identificar estado da arte da notificação de cefaleias provocadas por fármacos.

**Objetivos:** Identificação de notificação de cefaleias como reação adversa a fármacos.

**Métodos:** De forma a concretizar o objetivo definido, foi efetuada uma pesquisa na base de dados da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) de modo a identificar as notificações que contivessem o termo “headaches”, registadas durante o período de 2001 até ao presente.

**Resultados:** No período referido, existe um total de 2662 notificações, em que 133 dessas notificações contêm o termo “headaches”. Cerca de 79% dos casos dizem respeito ao sexo feminino e cerca de 21% dizem respeito ao sexo masculino. Sendo também possível identificar diferenças entre idades; de acordo com a informação recolhida da UFC é possível identificar cinco intervalos de idade, nos quais as cefaleias são mais frequentes, nomeadamente, dos [30;40[, dos [40;50[, dos [50;60[, dos [60;70[ e dos [70;80[ anos. Ao longo do tempo é possível verificar uma tendência para a diminuição das notificações de cefaleias, assim com uma tendência decrescente de RAM's graves. Quanto ao nexos de causalidade, 12% das reações adversas medicamentosas (RAM's) foram classificadas como definitivas, 14% RAM's como prováveis, 19% como possíveis, 2% como Improváveis, 1% como Condicionais, 5% como não Classificáveis e em 47% não existe informação. A identificação das notificações por grupo terapêutico, do medicamento em causa, é também um dos focos mais importantes, sendo o grupo 2. Sistema Nervoso Central e o grupo 3. Aparelho Cardiovascular, os grupos nos quais se verifica uma maior percentagem de notificações. Dentro do grupo 3. Aparelho Cardiovascular, é possível identificar que dos fármacos em causa 21% correspondem a fármacos vasodilatadores.

**Conclusões:** A notificação de cefaleias na UFC é reduzida, provavelmente por fatores como a elevada prevalência de cefaleias na população em geral, as cefaleias serem consideradas fenómenos de baixa relevância, elevados níveis de polimedicação. Todos estes fatores resultam numa elevada dificuldade de atribuição do nexos de causalidade com o medicamento em causa. Deste modo, torna-se fundamental a nível de promoção da saúde da população a promoção de campanhas de chamada de atenção ao tema, dinamização de sessões de esclarecimento e educação da comunidade numa maior preocupação e atenção para as cefaleias.

**Palavras-chave:** Saúde Pública, Cefaleias, Fármacos, Reação-adversa, Efeito adverso, Prevenção.

## **Abstract**

**Context:** This Master Thesis had been developed to obtain the degree of Master in Public Health. The theme developed was "Headache as an adverse reaction to drugs" in order to identify the art of headache notification as an adverse reaction to drugs.

**Objective:** Identification of headache notification as an adverse reaction to drugs.

**Methods:** In order to achieve our goal, a research was performed in the database of the Pharmacovigilance Unit of the Centre Region (UFC) to identify the notifications containing the term "headaches", documented from 2001 to present time.

**Results:** For the period delivered there was a total of 2662 notifications, from this, 133 notifications contained the term "headaches". Checking the difference between genders, about 79% of cases concern women and about 21% were related to men. As well as gender differences, was also identifiable differences between ages, according to UFC information was possible to identify five age intervals in which headaches are more common, in particular, [30, 40[, [40; 50[, [50, 60[, [60, 70[ and [70, 80[ years. Over time, it is possible to observe a decrease tendency of headache notifications as well as a decrease on its severity. In relation to the causal link, 12% of the adverse drug reactions (ADR's) are classified as definitive, 14% of ADR's as probable, 19% as possible, 2% as improbable, 1% as conditional and 5% as without information. The identification of notifications by therapeutic group of the concerned medicinal product is also one of the most important topics; Group 2. Central Nervous System and group 3. Cardiovascular System, are the ones with a larger percentage of notifications. In group 3. Cardiovascular System, 21% of the total notifications are related to vasodilators.

**Conclusions:** Nowadays, the notification of headaches is reduced, probably by factors such as the high prevalence of headaches in the general population, being considered as a low relevance phenomenon and high levels of polymedication. All these factors result in a high difficulty to allocate a causal link with the medicinal product. Consequently, in Public Health is very important the promotion of warning actions, information sessions and community education to increase the concerns and attention to headaches.

**Keywords:** Public Health, Headaches, Drugs, Adverse Reaction, Adverse Event, Prevention.

## **Lista de Abreviaturas**

AINE's – Anti-inflamatórios não esteroides

ARS-C – Administração Regional de Saúde da zona Centro

CGRP – Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina

CO – Monóxido de carbono

CTA's – Cefaleias trigémio-autonómicas

FDE – Fosfodiesterase

FI – Folheto informativo

GMS – Glutamato monossódico

ICHD – International Classification of Headache Disorders

NMDA – N-Metil-D-aspartato

NO – Óxido Nítrico

RAM – Reação Adversa Medicamentosa

RCM – Resumo das características do Medicamento

SNC – Sistema Nervoso Central

UFC – Unidade de Farmacovigilância da zona centro

## Índice de Figuras

Figura 1 - Utilização excessiva de analgésicos consoante as diferentes categorias. ....	36
Figura 2 - Critérios de diagnóstico de cefaleias por uso excessivo de medicamentos, evolução ao longo do tempo.....	37
Figura 3 - Número de indivíduos com utilização excessiva medicamentos vs utilização prolongada de medição aguda. ....	39
Figura 4 - Tipos de reações adversas e fármacos associados. ....	43
Figura 5 - Área geográfica correspondente à Administração Regional de Saúde do Centro (ARS-C), em vigor a partir de 24 de Agosto de 2010. ....	49
Figura 6 - Evolução da notificação dos casos de cefaleias durante o período de 2001 a 2014. ..	55
Figura 7 - Identificação das notificações de cefaleias quanto ao seu conhecimento prévio. ....	56
Figura 8 - Grau de Gravidade das cefaleias notificadas. ....	57
Figura 9 - Evolução da gravidade das cefaleias ao longo do tempo. ....	57
Figura 10 - Nexo de causalidade das cefaleias notificadas. ....	58
Figura 11 - Diferença entre sexos na prevalência de cefaleias.....	59
Figura 12 - Gama de intervalos de idade nos quais se verifica ocorrência de cefaleias. ....	60
Figura 13 - Toma de medicação concomitante nos casos de cefaleias notificados.....	61
Figura 14 - Número de medicamentos concomitantes por caso.....	61
Figura 15 - Cefaleias notificadas ordenadas por grupo terapêutico. ....	62
Figura 16 - Fármacos vasodilatadores, representados no grupo 3. Aparelho cardiovascular.....	69
Figura 17 - Subgrupos de fármacos pertencentes ao grupo 3. Aparelho Cardiovascular.....	70

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Medicamentos associados uma toma excessiva em casos de cefaleias.....	33
Tabela 2 - Fármacos a evitar em casos de enxaqueca e cefaleias tipo tensão. ....	40
Tabela 3 - Objetivos fundamentais na abordagem de cefaleias por uso excessivo de medicamentos.....	40
Tabela 4 - Definição de conceitos, Reação adversa vs Efeito adverso. ....	50
Tabela 5 - Grupos terapêuticos definidos pelo INFARMED. ....	62
Tabela 6 - Identificação da indicação terapêutica dos fármacos em causa .....	67

## Índice Geral

1.	Introdução e pertinência do tema em Saúde Pública .....	10
2.	Enquadramento teórico do tema “Cefaleias” .....	15
2.1.	Enquadramento histórico.....	16
2.2.	Fatores de risco associados às cefaleias .....	17
2.3.	Classificação Internacional de Cefaleias (International Classification of Headache Disorders (ICHD)) .....	18
	Cefaleias Primárias.....	20
	Cefaleias Secundárias:.....	21
2.4.	Revisão detalhada do grupo 8 da ICHD .....	22
2.5.	As cefaleias como reação adversa .....	43
3.	Objetivos .....	46
3.1.	Objetivos gerais.....	47
3.2.	Objetivos específicos.....	47
4.	Material e Métodos.....	48
4.1.	Tipo de estudo .....	49
4.2.	População em estudo e Fontes de informação.....	49
4.3.	CrITÉrios de incluso.....	50
4.4.	Definies e operacionalizao de vocabulrio .....	50
4.5.	Bases de dados utilizadas .....	52
5.	Resultados e Discusso.....	53
5.1.	As Cefaleias como reao adversa a frmacos.....	54
5.2.	A evoluo da notificao de cefaleias ao longo do tempo.....	55
5.3.	Conhecimento prvio .....	56
5.4.	Gravidade das reaes adversas notificadas.....	57
5.5.	A evoluo da gravidade das notificaes ao longo do tempo.....	57
5.6.	Nexo de causalidade.....	58
5.7.	Diferenas entre sexos.....	59
5.8.	Idade .....	59
5.9.	Medicao Concomitante .....	61
5.10.	Grupo Teraputico.....	62
5.11.	Indicao teraputica do frmaco em causa .....	67



5.12. Fármacos vasodilatadores .....	69
6. Limitações e vieses.....	72
7. Conclusões.....	74
8. Perspetivas futuras.....	77
9. Bibliografia.....	79
10. Anexos.....	87

## **1. Introdução e pertinência do tema em Saúde Pública**

“A Saúde Pública, pela sua própria natureza intrínseca, torna-se ponto de partida e de encontro de diferentes disciplinas, sectores, instituições, culturas e valores”.<sup>1</sup>

No sentido de explorar a área da Saúde Pública na vertente farmacêutica surge a possibilidade de desenvolver o tema que será abordado na seguinte dissertação de Mestrado, sendo esse “As cefaleias como reação adversa a fármacos”.

A seguinte dissertação de Mestrado parte de pesquisa bibliográfica e tratamento de dados recolhidos. Será feita uma revisão na literatura de temáticas relacionadas com cefaleias, consistindo essa revisão numa síntese das temáticas existentes reunindo informação e efetuando-se uma retrospectiva sobre o assunto em causa, sendo também efetuada uma recolha das notificações relacionadas com cefaleias efetuadas na zona centro permitindo ao investigador contextualizar-se e adquirir suporte para o seu estudo e extrair de conclusões.

O século XX está indissociavelmente marcado por avanços notáveis do estado da saúde das populações. Os ganhos na esperança de vida à nascença no último século corresponderam, em países como os Estados Unidos, a quase 30 anos e a mais de 22 anos no resto do Mundo. No entanto dos 30 anos de quantidade média de vida ganhos durante o século XX, apenas 5 anos são atribuíveis aos serviços de saúde.<sup>2</sup>

No sentido de investigar as cefaleias provocadas por fármacos como um problema de Saúde Pública a necessidade de debater a problemática e assim alertar para problemas que muitas vezes são esquecidos e aos quais se dá uma menor importância, torna-se na atualidade um foco importante. A prevenção, como “o remédio de grandes males” permite evitar a ocorrência de problemáticas, que podem resultar na perda de anos de vida ou causarem incapacidade.

Definindo-se assim a prevenção das cefaleias provocadas por fármacos como um foco de investigação e análise em Saúde Pública.

“A Saúde Pública, enquanto comprometimento social na melhoria da saúde e bem-estar das populações e comunidades, enfrenta novos desafios decorrentes do envelhecimento da população, da inovação tecnológica do sector da saúde e da procura crescente de cuidados de saúde”.<sup>3</sup>

A Saúde Pública define-se assim como a ciência e arte de prevenir a doença, prolongar a vida, promover a saúde física e mental, promover a organização de esforços da comunidade de forma a manter o saneamento do ambiente, controlo das infeções da comunidade, promover a educação para higiene individual, assim como organização dos serviços médicos e de

enfermagem de forma a promover o diagnóstico precoce e tratamento preventivo das doenças. Promovendo também o desenvolvimento de maquinaria social de modo a assegurar que cada indivíduo da comunidade opta por um padrão de vida adequado à manutenção da saúde.<sup>4</sup>

Deste modo, sendo a Saúde Pública a ciência e arte de prevenir a doença e prolongar a vida, promover a saúde física e mental a prevenção de cefaleias provocadas por fármacos torna-se um foco importante da Saúde Pública.

A nível da prevenção considera-se que existem cinco níveis de prevenção em saúde: a prevenção primordial e as “clássicas”, prevenção primária, secundária, terciária e mais recentemente a introdução da prevenção quaternária.

A *prevenção primordial* está diretamente ligada às doenças crónico-degenerativas, tendo como objetivo evitar a emergência e o estabelecimento de estilos de vida que se sabem contribuir para um risco acrescido de doença.<sup>5</sup>

Este nível de prevenção deve incluir políticas e programas de promoção de determinantes «positivos» de saúde, como a abstinência tabágica, a nutrição adequada e a prática regular do exercício físico.<sup>5</sup>

Os conceitos de prevenção primordial e de promoção da saúde são confundidos por muitos, no entanto, estes conceitos não são iguais, são complementares. A prevenção visa diminuir a probabilidade da ocorrência de uma doença ou enfermidade específica e a promoção da saúde visa aumentar, através de esforços intersectoriais, a saúde e o bem-estar geral.<sup>6</sup>

Sendo este o nível de prevenção com maior impacto a nível de saúde pública.

A *prevenção primária* “inclui o conjunto das atividades que visam evitar ou remover a exposição de um indivíduo ou de uma população a um fator de risco ou agente causal antes que se desenvolva um mecanismo patológico”.<sup>2</sup>

Fazendo parte da prevenção primária a imunização, que visa aumentar a resistência do hospedeiro a um determinado microorganismo. Sendo o objetivo da prevenção primária reduzir a incidência da doença, controlar ou eliminar os fatores de risco, ou ainda reduzir o risco médio na população.<sup>5</sup>

A *prevenção secundária* tem como finalidade detetar uma doença numa fase precoce, por forma a condicionar favoravelmente a sua evolução. Sendo neste nível de prevenção que se enquadram os rastreios e os achados de caso.<sup>2</sup>

Já a *prevenção terciária* tem como objetivo reduzir os custos sociais e económicos dos estados de doença na população através da reabilitação e reintegração precoces e da potenciação

da capacidade funcional remanescente dos indivíduos. A prevenção terciária implica o tratamento e controlo das doenças crónicas.<sup>5</sup>

Por último, a *prevenção quaternária* tem como finalidade «evitar ou atenuar o excesso de intervencionismo médico» associado a atos médicos desnecessários ou injustificados. Por outro lado, “pretende-se capacitar os utentes ao fornecer-lhes a informação necessária e suficiente para possam tomar decisões autónomas, sem falsas expectativas, conhecendo as vantagens e os inconvenientes dos métodos diagnósticos ou terapêuticos propostos”.<sup>7</sup>

“O nível quaternário de prevenção assenta em dois princípios fundamentais: o princípio da precaução (*primum non nocere*) e o princípio da proporcionalidade. Através da aplicação destes princípios na prática clínica pretende-se curar (*to heal*) sem causar dano (*to harm*), além da promoção de uma utilização mais criteriosa dos recursos em saúde”.<sup>2</sup>

Este último nível de prevenção implica o respeito pela autonomia do utente, dando-lhe a possibilidade de aceitar ou rejeitar opções terapêuticas ou preventivas, após ter sido devidamente informado.<sup>8</sup>

Deste modo, as cefaleias podem inserir-se dentro de vários níveis de prevenção, desde a prevenção primordial à prevenção terciária.

Prevenção primordial no que toca à implementação de políticas e programas de promoção de determinantes que permitam uma menor ocorrência de cefaleias após a administração de diversos fármacos. Na prevenção primária no momento em que se atua de forma mais criteriosa e detalhada na escolha da medicação dos doentes evitando a exposição a certos medicamentos que se sabe serem causadores de cefaleias para aquela classe específica de doentes. Na prevenção secundária quando é feita uma identificação precoce dos doentes com cefaleias provocadas por determinados medicamentos e por último na prevenção terciária, quando se procede à redução dos custos sociais e económicos dos estados de doença na população através da reabilitação e reintegração precoces e da potenciação da capacidade funcional remanescente dos indivíduos com cefaleias provocadas por fármacos.

A cefaleia, como forma de expressão dolorosa, está certamente representada nas diversas espécies do reino animal, mas a cefaleia crónica, com manifestações esporádicas ou persistentes, parece ser característica da espécie humana.<sup>9</sup>

“As cefaleias são doenças reais e relevantes a nível mundial, a Organização Mundial de Saúde menciona dados que permitem concluir que a nível mundial as cefaleias provocam uma enorme percentagem de incapacidade, com principal referência às enxaquecas. “A Organização

Mundial de Saúde classifica a enxaqueca entre as 20 principais causas de perda de anos de vida saudável por ano, a nível mundial”.<sup>10</sup>

“Só a enxaqueca é a causa de cerca de 400.000 dias de trabalho perdidos por ano, por milhão de habitantes, nos países desenvolvidos. A enxaqueca prejudica as relações familiares e sociais, afetando a qualidade de vida. No entanto, é apenas uma das cefaleias com importância a nível da saúde pública”.<sup>10</sup>

A ocorrência de cefaleias para muitos indivíduos é um acontecimento comum e frequente nos seus dias. No entanto, em certo momento das suas vidas esse acontecimento torna-se num problema de saúde, atingindo cerca de 40% dos indivíduos europeus.<sup>10</sup>

## **2. Enquadramento teórico do tema “Cefaleias”**

## 2.1. Enquadramento histórico

Não se sabe em que fase da evolução filogenética da espécie humana se iniciaram as cefaleias, mas é possível seguir a evolução dos conhecimentos humanos sobre as cefaleias através da literatura.

“Há referências a cefaleias em documentos babilónicos que remontam ao ano 3000 a.C.. Em documentos do Egipto antigo foram encontradas descrições de cefaleias, do tipo da enxaqueca, com os tratamentos tradicionalmente utilizados e que datam do ano 1500 a.C. Na medicina grega, que provavelmente sofreu a influência egípcia, há referências a cefaleias desde 1250 a.C., mas foi sobretudo com Hipócrates, entre 460 e 565 a.C., que o conhecimento médico sobre cefaleias se desenvolveu mais fortemente, tendo sido reconhecidos os sintomas visuais da enxaqueca, bem como as cefaleias causadas pelo esforço e pelo ato sexual”.<sup>9,11</sup>

A palavra cefaleia significa, sensação dolorosa na região da cabeça, que pode ter características muito diferentes de pessoa para pessoa, podendo estar associada a outras perturbações. A origem da palavra cefaleia provem do latim *cephalaea* que, por sua vez, tem origem no grego *kephalaía*.<sup>9</sup>

Até 1960 os diagnósticos e estudos de cefaleias eram baseados em descrições não uniformes de sintomas. Só em 1962 é que surge a primeira classificação, apresentada pelo National Institute of Health.<sup>12</sup>

Por sua vez, em 1988 a Sociedade Internacional de Cefaleias publica uma classificação que se torna *standard* no diagnóstico de cefaleias, “*Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain*”.<sup>13</sup>

O conceito de cefaleias por uso excessivo de medicamentos baseado em observações clínicas por sua vez surge apenas pela primeira vez em 1950.<sup>14</sup>

Ocorrendo apenas em 2004, a publicação de uma segunda edição intitulada “The International Classification of Headache Disorders (ICHD-II)”, onde é incluído o tema cefaleias por uso excessivo de medicamentos.<sup>15</sup>

No presente, os cuidados de saúde não têm alcançado objetivos favoráveis na diminuição da incapacidade provocada pelas cefaleias o que é atribuído a uma possível falta de formação pré e pós-graduada nesta área, como se explica nos Princípios Europeus da abordagem das cefaleias, comuns nos cuidados de saúde primários.<sup>10</sup>



## 2.2. Fatores de risco associados às cefaleias

A **idade** é conhecida como um fator de risco, sendo a incidência das cefaleias maior em idades menos avançadas.<sup>16-20</sup> Estando já estudado que com o avançar da idade existe uma diminuição da prevalência, no entanto, é possível verificar que essa diminuição se deve provavelmente ao facto de certas cefaleias serem autolimitadas, devido a problemas de memória ou ao aparecimento de doenças mais graves. As cefaleias podem atingir crianças desde os 6 aos 11 anos, no entanto, as idades mais frequentes são dos 27 ou 30 anos e prolongam-se durante alguns anos, sendo menos frequente em idades acima dos 60 anos.<sup>16-20</sup>

Quanto ao **sexo** existe uma maior prevalência de cefaleias no sexo feminino, em grande parte devido à elevada percentagem de mulheres com enxaqueca, no entanto, outros tipos de cefaleias são também mais prevalentes nas mulheres em relação aos homens, com exceção das cefaleias em salva, que apresentam uma maior prevalência nos homens em relação às mulheres, no entanto essa diferença atenua-se com a idade.<sup>16-18,21,22</sup>

A **raça** também se inclui como um fator de risco, existindo estudos que relatam uma menor prevalência de cefaleias na população Africana e Asiática em comparação com países da Europa e Estados Unidos.<sup>23</sup>

Os **fatores sociais** são enunciados por muitos como fatores de risco para ocorrência de cefaleias, no entanto, existem diversos estudos de base populacional que não comprovam essas teorias, estudos que demonstram a existência de uma distribuição uniforme, a nível populacional, da prevalência das cefaleias, independentemente das classes profissionais ou nível de instrução.<sup>17,21,24-28</sup>

Deste modo, as cefaleias provocadas por fármacos têm como base o meio em que vivemos e a conjugação de diversos fatores como por exemplo, a idade, o sexo, a raça, o aumento da poluição, o aumento das doenças, ou o aumento do stresse, fatores que resultam em diversos casos numa maior toma de medicamentos, por diversas causas. A toma de medicamentos nem sempre é feita da forma mais adequada e em muitos casos as suscetibilidades de cada indivíduo levam ao aparecimento de reações inesperadas.

De acordo com a definição de Saúde Pública, “Cefaleias provocadas por fármacos”, será um tema bastante enquadrado nesta área, porque apesar da percentagem de indivíduos, notificados com cefaleias provocadas por fármacos, ser inferior à percentagem de indivíduos com enxaqueca, é necessário alertar a população para o facto do aumento do consumo de medicamentos, que muitos casos se devem à pré-existência de outros problemas, como por exemplo enxaquecas, que necessitam de ser devidamente tratados.

A toma de medicamentos deve ser baseada numa opinião médica e mesmo após essa opinião médica é necessário estar alerta para reações que possam ocorrer durante essa toma.

Na atualidade é assim necessário incentivar para novos hábitos de prescrição, aconselhamento e toma de medicamentos de forma a promover a saúde da comunidade e prolongar os anos de vida com qualidade.

### **2.3. Classificação Internacional de Cefaleias (International Classification of Headache Disorders (ICHD))**

As cefaleias são um problema eminente, no entanto apresentam graus de intensidade diferentes, assim como diferentes frequências, severidades, duração e com sintomatologia muito variada entre os diversos indivíduos, levando a que este se torne num problema difícil de estudar.

A diversidade de fatores que influenciam o estudo e caracterização das cefaleias para além dos fatores referidos anteriormente varia entre a dificuldade de extrair dados estatísticos fidedignos, devido a tempos de estudos diferentes na identificação de dados de prevalência. Assim como, dificuldades associadas aos estudos de prevalência efetuados em populações muito restritas, como por exemplo, indivíduos de clínicas de cefaleias, até às diferenças entre execuções dos questionários, questionários feitos diretamente ao indivíduo, ou questionários por carta ou telefone, não resultam em dados de prevalência equivalentes.

Deste modo, um dos grandes avanços foi o aparecimento de um novo instrumento de trabalho, permitindo prestar auxílio na investigação, na classificação e na definição de critérios de diagnóstico. Instrumento criado pela Sociedade Internacional de Cefaleias, intitulado de ICHD.

O novo instrumento de trabalho revolucionou os antigos métodos, sendo criados novos métodos de entrevista e de análise estatística, possibilitando assim a criação de informação mais correta e fidedigna.

Ao longo dos anos foram lançadas novas edições pela Sociedade Internacional de Cefaleias mantendo-se a mesma metodologia, no entanto, sofrendo algumas alterações ao nível das classificações e diagnóstico. Alterações baseadas em evidência científica e em experiência clínica dos participantes das comissões.

A última edição lançada pela Sociedade Portuguesa de Cefaleias, ocorreu em Outubro de 2014, sendo essa a tradução da 3ª edição da ICHD de 2013, a informação que se apresenta de seguida tem como base essa edição.

A classificação do tipo de cefaleias é extremamente importante quer em investigação quer em prática clínica. Num mesmo momento um doente pode receber mais que um diagnóstico, sendo nesse momento ordenados de acordo com a importância para o doente.

O diagnóstico é difícil e nem sempre é possível encontrar correspondência com todos os pontos de cada categoria, quer por simples falta de correspondência com os sintomas do indivíduo, quer por dificuldade de relembrar sintomas, ou outros fatores.

De forma a tornar o diagnóstico mais exato e a identificação mais correta, é pedido ao doente que preencha um diário e diagnóstico de cefaleias. Tornando assim o diagnóstico mais rigoroso e ajudando o doente a distinguir os diferentes tipos de cefaleias.<sup>29</sup>

Existem dois mecanismos de induzir cefaleias como reação adversa. Um desses mecanismos é a vasodilatação e o outro mecanismo é o aumento da pressão intracraniana.<sup>29,30</sup>

As cefaleias provocadas por vasodilatação são explicadas pela toma de grande parte dos medicamentos com efeitos a nível cardiovascular, como por exemplo por fármacos bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da acetilcolinesterase. Nestes casos as cefaleias são um efeito adverso provocadas pela ação farmacológica primária do fármaco, frequentemente associadas a doses excessivas, no entanto, também podem ocorrer em casos de doses usadas para terapia.<sup>31</sup>

As cefaleias causadas pelo aumento da pressão intracraniana são verdadeiras reações adversas, o prognóstico normalmente é bom, no entanto, a maior preocupação será a perda progressiva da visão que poderá mesmo levar a cegueira. O mecanismo patogénico destas cefaleias ainda não está totalmente esclarecido. Mas no caso dos corticosteroides é possível que a retenção de sódio possa estar envolvida no desenvolvimento desta situação.<sup>31</sup>

De acordo com a ICHD as cefaleias podem ser divididas em cefaleias primárias e cefaleias secundárias, como divisão de base. Cefaleias primárias são as cefaleias que constituem uma doença por si mesmas, não sendo expressão de outros problemas de saúde. Por outro lado, cefaleias secundárias estão associadas à existência de outras doenças ou a situações comuns (por exemplo, gripes, abstinência alcoólica ou hipoglicémia).<sup>29</sup>

Quando uma “enxaqueca preexistente, se torna crónica e em estreita relação temporal com uma doença, considera-se tanto o diagnóstico de enxaqueca como o diagnóstico secundário”.<sup>29</sup>

Com base na 3ª edição da ICHD, apresenta-se de seguida uma breve descrição dos principais tipos de cefaleias:

## Cefaleias Primárias

### Enxaqueca

“A enxaqueca é uma perturbação cefalálgica primária, comum e incapacitante. Estudos epidemiológicos têm documentado a sua alta prevalência e impactos socioeconómicos e pessoais elevados. No *Global Burden of Disease Survey 2010*, foi classificada como a terceira doença mais prevalente e a sétima causa específica de incapacidade no mundo.”<sup>29</sup>

A enxaqueca tem dois subtipos principais, a “*Enxaqueca sem aura*” e a “*Enxaqueca com aura*”.<sup>29</sup>

A enxaqueca sem aura é uma síndrome clínica caracterizada por cefaleia com características específicas e sintomas associados.<sup>29</sup>

A enxaqueca com aura é caracterizada, principalmente, pelos sintomas neurológicos focais transitórios que geralmente precedem ou frequentemente acompanham a cefaleia. Alguns doentes experimentam também uma fase premonitória, ocorrendo horas ou dias antes da cefaleia e uma fase de resolução de cefaleia.<sup>29</sup>

### Cefaleia tipo tensão

“Cefaleia do tipo tensão é muito comum, com uma prevalência ao longo da vida na população em geral entre 30% a 78% nos diferentes estudos, e com um alto impacto socioeconómico. Embora este tipo de cefaleia tenha sido previamente considerado como primariamente psicogénica, surgiram vários estudos após a publicação da ICHD-I sugerindo uma forte base neurobiológica”.<sup>29</sup>

### Cefaleias trigémino-autonómicas

“As cefaleias trigémino-autonómicas (CTA"s) partilham as características clínicas da cefaleia, que, geralmente, é lateralizada, muitas vezes com sinais autonómicos parassimpáticos cranianos exuberantes, que são também lateralizados e ipsilaterais à cefaleia. Os dados de imagiologia funcional experimental e humana sugerem que estas síndromes ativam um reflexo parassimpático trigeminal humano normal, sendo secundários os sinais clínicos de disfunção craniana simpática”.<sup>29</sup>

### Outros tipos

Servindo este grupo para incluir cefaleias que ainda não estão bem classificadas nem totalmente compreendidas. Pelo fato de ainda só terem sido descritas em casos esporádicos ou em casos de ensaios clínicos.<sup>29</sup>

**Cefaleias Secundárias:****Cefaleia atribuída a lesão ou traumatismo crânio-encefálico e/ou cervical**

“Os subtipos de Cefaleia atribuída a lesão ou traumatismo crânio-encefálico e/ou cervical estão entre os tipos mais frequentes de cefaleias secundárias. Se ocorrerem nos primeiros 3 meses são consideradas agudas; se continuarem para além desse período, são designadas persistentes”.<sup>29</sup>

**Cefaleia atribuída a perturbação vascular craniana ou cervical**

“O diagnóstico da cefaleia e a sua relação causal é fácil de estabelecer na maioria das perturbações vasculares, porque a cefaleia apresenta-se de forma aguda, associada a sinais neurológicos e regride rapidamente. Em muitas perturbações, como nos acidentes vasculares isquémicos ou hemorrágicos, a cefaleia é encoberta por sinais focais e/ou alterações do estado de consciência. Noutros casos, como na hemorragia subaracnoideia, a cefaleia é geralmente o sintoma mais proeminente. Noutras condições, que podem provocar tanto cefaleia como acidente vascular cerebral, como as dissecções, as trombozes venosas cerebrais, a arterite de células gigantes, a cefaleia é muitas vezes um sintoma inicial de alerta”.<sup>29</sup>

**Cefaleia atribuída a perturbação intracraniana não vascular**

“Neste capítulo estão incluídas as cefaleias atribuídas a alterações da pressão intracraniana. Tanto o aumento como a redução da pressão do líquido cefalorraquidiano (LCR) pode levar ao aparecimento de cefaleias. Outras causas de cefaleias aqui definidas são as doenças inflamatórias não infecciosas, as neoplasias intracranianas, as crises epiléticas e outras perturbações intracranianas não vasculares”.<sup>29</sup>

**Cefaleia atribuída a uma substância ou à sua privação**

“Quando uma nova cefaleia ocorre, pela primeira vez, em estreita relação temporal com a exposição ou a privação de uma substância, atribuída ao uso ou à privação dessa substância. Os doentes com *Enxaqueca* são fisiológica e talvez psicologicamente hiper-reativos a uma variedade de estímulos internos e externos. O álcool, alimentos e aditivos alimentares, bem como a ingestão e a suspensão de substâncias químicas e fármacos, todos foram relatados como percussores ou ativadores da enxaqueca em indivíduos suscetíveis. A associação é frequentemente baseada em descrições de casos isolados e relatos de reações adversas a medicamentos”.<sup>29</sup>

Sendo este o grupo mais importante para esta dissertação, pelo fato de englobar as cefaleias provocadas por fármacos. De forma a melhor enquadramento no tema, de seguida será feita uma análise deste grupo. O grupo referido, na ICHD, é numerado com o número 8. De forma a melhor correlação e fácil acesso aos dados completos essa numeração será mantida.

## **2.4. Revisão detalhada do grupo 8 da ICHD**

### **Grupo 8**

#### **8. Cefaleias atribuídas a uma substância ou sua privação**

Nos dias de hoje está provado que os indivíduos com enxaqueca são suscetíveis a uma gama de elementos que provoca agravamento do seu estado ou aparecimento de novos sintomas.<sup>29</sup>

No entanto, é necessário realçar que esta relação não é necessariamente causal, a ocorrência de cefaleias e a exposição a determinadas substâncias pode ser mera coincidência.<sup>29</sup>

Segundo a ICHD existe um conjunto de critérios gerais para as cefaleias referidas anteriormente, sendo esses critérios:

“A. Cefaleia preenchendo o critério C.

B. Ocorreu o uso ou exposição a uma substância conhecida como sendo capaz de causar cefaleia.

C. Evidência causal demonstrada por dois dos critérios seguintes:

1. a cefaleia desenvolveu-se em relação temporal com o uso ou exposição à substância
2. a cefaleia melhorou significativamente ou desapareceu após a remoção da substância
3. a cefaleia tem características típicas do uso ou exposição à substância
4. existe outra evidência da relação causal.

D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta”.<sup>29</sup>

#### **8.1 Cefaleia atribuída ao uso ou exposição a uma substância**

“Cefaleia causada pelo uso ou exposição a uma substância, com início imediato ou em horas”.<sup>29</sup>

Este grupo de cefaleias deve-se ao uso ou exposição a uma substância, substância essa que pode ser tóxica, substância utilizada em terapêutica normal ou em estudos experimentais e que provoquem efeitos indesejados.<sup>29</sup>

Na literatura são descritos muitos casos de cefaleias provocadas por fármacos, o que se deve na maior parte dos casos à prevalência muito alta de cefaleias. Mas quando a cefaleia ocorre mais vezes após a toma da substância ativa do que da toma do placebo, só neste caso é que se torna possível falar em cefaleia provocada por fármacos sendo possível concluir a existência de uma relação causal.<sup>29</sup>

Sendo extremamente importante conhecer os potenciais efeitos indutores de cefaleias, de determinadas substâncias de uso clínico de forma a prevenir a ocorrência de determinadas situações.<sup>29</sup>

#### 8.1.1 Cefaleia provocada por dador de óxido nítrico (NO)

“Cefaleia causada, imediatamente (até uma hora após a absorção) ou após algum tempo (2-12h), pela exposição aguda a um dador de óxido nítrico.”<sup>29</sup>

Esta cefaleia é tipicamente fronto-temporal e pulsátil. Todos os dadores de NO, como por exemplo, nitrato de amilo, tetranitrato de eritrilo, tetranitrato de pentaeritrilo, trinitrato de glicerilo ou trinitroglicerina (TNG), mono ou dinitrato de isossorbido, nitroprussiato de sódio, hexanitrato de manitol podem causar cefaleias deste subtipo”.<sup>29</sup>

#### 8.1.2 Cefaleia provocada por inibidor da fosfodiesterase (FDE).

“Cefaleia causada pela ingestão de um inibidor da fosfodiesterase, aparecendo até 5h após a ingestão do inibidor da FDE e desaparecendo espontaneamente em 72 horas”.<sup>29</sup>

Fármacos inibidores da fosfodiesterase, como por exemplo, Cilostazol, Dipyridamol, Triflusal.<sup>29</sup>

Apresentando pelo menos uma das seguintes quatro características:

- a) bilateral
- b) intensidade ligeira a moderada
- c) pulsátil
- d) agravada pela atividade física.<sup>29</sup>

### 8.1.3 Cefaleia provocada por monóxido de carbono (CO)

“Cefaleia causada pela exposição ao monóxido de carbono, desaparecendo espontaneamente nas 72 horas após a sua eliminação”.<sup>29</sup>

“Tipicamente, níveis de carboxihemoglobina de 10-20% causam uma cefaleia ligeira sem sintomas gastrintestinais ou neurológicos, níveis de 20-30% causam uma cefaleia moderada, pulsátil e com irritabilidade, e níveis de 30-40% causam uma cefaleia intensa com náusea, vômitos e visão turva. Com níveis acima de 40%, a cefaleia não é habitualmente uma queixa, porque há alteração da consciência”.<sup>29</sup>

“Existindo uma boa evidência da ocorrência de cefaleias crônicas após a intoxicação com o CO.

Critérios de diagnóstico:

- A. Cefaleia bilateral preenchendo os critérios C.
- B. Exposição ao monóxido de carbono (CO).
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia aparece até 12 horas após a exposição ao CO
  - 2. a intensidade da cefaleia varia com a gravidade da intoxicação pelo CO
  - 3. a cefaleia desaparece dentro de 72 horas após a eliminação do CO.
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta”.<sup>29</sup>

### 8.1.4 Cefaleia provocada por álcool

“Cefaleia causada imediatamente ou após algum tempo pela ingestão de álcool (habitualmente na forma de bebidas alcoólicas), sendo a cefaleia imediata mais rara que a cefaleia tardia. Apresentando-se a cefaleia tardia, como um dos tipos mais comuns de cefaleia secundária”.<sup>29</sup>

#### 8.1.4.1 Cefaleia imediata provocada por álcool:

“Critérios de diagnóstico:

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C.
- B. Houve ingestão de álcool.
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia desenvolve-se dentro de três horas após a ingestão de álcool
  - 2. a cefaleia desaparece em 72 horas após o fim da ingestão de álcool
  - 3. a cefaleia tem, pelo menos, uma das três características seguintes:
    - a) bilateral



- b) pulsátil
- c) agravada pela atividade física.

D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD 3 beta”.<sup>29</sup>

#### 8.1.4.2 Cefaleia tardia provocada por álcool:

“Critérios de diagnóstico:

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C.
- B. Houve ingestão de álcool.
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia desenvolve-se dentro de 5-12 horas após a ingestão de álcool
  - 2. a cefaleia desaparece em 72 horas após o seu início
  - 3. a cefaleia tem, pelo menos, uma das três características seguintes:
    - a) bilateral
    - b) pulsátil
    - c) agravada pela atividade física.
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta”.<sup>29</sup>

#### 8.1.5 Cefaleia provocada por alimentos e/ou aditivos

“Cefaleia causada pela ingestão de um alimento ou um aditivo contendo uma ou mais substâncias específicas, que podem não ser identificadas, mas às quais o doente é sensível”.<sup>29</sup>

“A feniletilamina, a tiramina e o aspartato têm sido responsabilizados, mas a sua capacidade de provocar cefaleia não está suficientemente comprovada”.<sup>29</sup>

Critérios de diagnóstico:

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C.
- B. Ingestão de um alimento ou aditivo contendo uma ou mais substâncias específicas, não necessariamente identificadas, mas capazes de causarem cefaleia em doentes sensíveis.
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia aparece dentro de 12 horas após a ingestão do alimento ou aditivo
  - 2. a cefaleia desaparece dentro de 72 horas após a ingestão do alimento ou aditivo
  - 3. a cefaleia tem, pelo menos, uma das quatro características seguintes:
    - a) bilateral
    - b) intensidade ligeira a moderada
    - c) pulsátil
    - d) agravada pela atividade física.

D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.”<sup>29</sup>

#### 8.1.5.1 Cefaleia provocada por glutamato monossódico (GMS):

“Cefaleia provocada por GMS é tipicamente em pressão/aperto ou ardor, mas pode ser pulsátil nos doentes com enxaqueca. Associa-se habitualmente a ruborização da face, a pressão na face e tórax, a sensação de ardor no pescoço, ombros e/ou tórax, tonturas e desconforto abdominal”.<sup>29</sup>

“Este subtipo de cefaleias é também conhecido como Síndrome do restaurante chinês”.<sup>29</sup>

Critérios de diagnóstico:

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C.
- B. Houve ingestão de glutamato monossódico (GMS).
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia aparece dentro de 1 hora após a ingestão de GMS
  - 2. a cefaleia desaparece dentro de 72 horas após a ingestão de GMS
  - 3. a cefaleia tem, pelo menos, uma das cinco características seguintes:
    - a) bilateral
    - b) intensidade ligeira a moderada
    - c) pulsátil
    - d) associada a rubor da face, pressão na face e no tórax, sensação de ardor no pescoço, ombros e/ou tórax, tonturas e desconforto abdominal
    - e) agravada pela atividade física.
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta”.<sup>29</sup>

#### 8.1.6 Cefaleia provocada por cocaína

“Cefaleia causada pelo uso de cocaína por qualquer via de administração.

Critérios de diagnóstico:

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C.
- B. A cocaína foi administrada por qualquer via.
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia aparece dentro de 1 hora após a administração de cocaína
  - 2. a cefaleia desaparece dentro de 72 horas após a administração de cocaína
  - 3. a cefaleia tem, pelo menos, uma das quatro características seguintes:
    - a) bilateral

- b) intensidade ligeira a moderada
- c) pulsátil
- d) agravada pela atividade física.

D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta”.<sup>29</sup>

#### 8.1.7 Cefaleia provocada por histamina

“Cefaleias causadas, imediatamente (até uma hora após a absorção) ou após algum tempo (2-12h), pela exposição aguda à histamina. A histamina causa uma cefaleia imediata na maioria dos indivíduos que desaparece dentro de 1h após a absorção da histamina, mas pode também causar uma cefaleia tardia em doentes com enxaqueca ou cefaleia do tipo tensão, as cefaleias tardias podem ocorrer, em média, 5-6 horas após a exposição e só desaparecem 72h após a administração”.<sup>29</sup>

#### 8.1.8 Cefaleia provocada pelo peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)

“Cefaleia surgida imediatamente (até uma hora após a absorção) ou algum tempo após a exposição aguda ao peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (2-12h)”.<sup>29</sup>

“O peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, administrado por infusão, causa uma cefaleia imediata. Podendo também causar uma cefaleia tardia em doentes com enxaqueca, em média 5-6 horas após a exposição”.<sup>29</sup>

#### 8.1.9 Cefaleia atribuída a agente vasopressor exógeno agudo

“Cefaleia causada por um aumento agudo da tensão arterial, desencadeado por um agente vasopressor exógeno”.<sup>29</sup>

“A cefaleia surge dentro de uma hora após a administração e desaparece dentro das 72 horas após a suspensão da administração do agente vasopressor”.<sup>29</sup>

#### 8.1.10 Cefaleia atribuída ao uso ocasional de medicação não indicada para as cefaleias

“A cefaleia surge como um evento adverso agudo, após o uso ocasional de medicação administrada para fins diferentes do tratamento de cefaleias”.<sup>29</sup>

“Neste grupo de cefaleias devem ser tidas em conta as cefaleias que ocorrem após a toma de uma ou mais doses de medicamentos não destinados para o tratamento de cefaleias, em que se verifique evidência de causalidade. Sendo a causalidade verificada através dos seguintes parâmetros”.<sup>29</sup>

“Critérios de diagnóstico:

- A. Qualquer cefaleia que cumpra o critério C.
- B. Foram administradas uma ou mais doses do medicamento com fins diferentes do tratamento das cefaleias.
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia surgiu, dentro de minutos a horas, após a administração da medicação
  - 2. a cefaleia desapareceu dentro das 72 horas, após a suspensão da administração da medicação.
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta”.<sup>29</sup>

Na literatura são indicados uma grande variedade de fármacos envolvidos nesta causa, substâncias como atropina, digitálicos, dissulfiram, hidralazina, imipramina, nicotina, nifedipina, nimodipina. Através da literatura é também possível concluir que não existe uma boa definição destas cefaleias mas é possível concluir que estas têm um grande peso, são contínuas, difusas e com uma carga de intensidade que ronda o moderado a grave.<sup>29</sup>

#### 8.1.11 Cefaleia atribuída ao uso prolongado de medicação não indicada para as cefaleias:

“A cefaleia surge como um evento adverso durante o uso prolongado de medicação administrada para fins diferentes do tratamento de cefaleias e nem sempre é reversível”.<sup>29</sup>

Neste grupo devem ser tomadas em conta as cefaleias que estejam de acordo com os critérios seguintes.

“Critérios de diagnóstico:

- A. Cefaleia presente em 15 ou mais dias por mês e que cumpra o critério C.
- B. Uso prolongado de medicação administrada para fins diferentes do tratamento de cefaleias.
- C. Evidência de causalidade demonstrada por, pelo menos, dois dos critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia surgiu numa relação temporal com o início da administração da medicação
  - 2. um ou mais dos seguintes:
    - a) a cefaleia agravou significativamente com o aumento da dose do medicamento
    - b) a cefaleia melhorou significativamente ou desapareceu com a redução da dose do medicamento
    - c) a cefaleia desapareceu com a suspensão da administração do medicamento
  - 3. é reconhecido que o uso prolongado do medicamento pode causar cefaleia, pelo menos, em algumas pessoas.
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta”.<sup>29</sup>

No entanto a dose e a duração da exposição são dois fatores de elevado releve neste contexto, a ocorrência de cefaleias provocadas pelo uso prolongado de medicamentos depende da dose administrada, da duração da exposição e da suscetibilidade do indivíduo. Por outro lado, em muitos casos, a ocorrência de cefaleias, tem uma relação farmacológica diretamente ligada com o medicamento. Sendo exemplo disso, a “vasoconstrição que produz hipertensão arterial grave ou ser evento secundário, tal como a hipertensão intracraniana causada por medicamentos. Este último é uma complicação reconhecida do uso prolongado de esteroides anabolizantes, amidoara-a, carbonato de lítio, ácido nalidíxico, terapêutica hormonal tiroideia de substituição, tetraciclina e minociclina.”<sup>29</sup>

#### 8.1.12 Cefaleia atribuída a hormona exógena

“Cefaleia como um evento adverso durante a administração regular de hormonas exógenas, habitualmente para contraceção ou como terapêutica hormonal de substituição”.<sup>29</sup>

Neste grupo inserem-se as cefaleias provocadas pela administração regular de uma ou mais hormonas exógenas e que cumpram ambos os critérios de evidência de causalidade. Sendo o primeiro critério de evidência de causalidade a existência de uma relação temporal com a administração, e o segundo critério é constituído pela existência de agravamento da cefaleia após um aumento da dose da hormona, melhoria ou desaparecimento da cefaleia após a redução da dose da hormona, ou desaparecimento da cefaleia após o fim da administração da hormona, dentro do segundo critério terá de contemplar pelo menos um dos pontos para pertencer a esta classificação.<sup>29</sup>

#### 8.1.13 Cefaleia atribuída ao uso ou exposição a outra substância

“Cefaleia causada e surgindo durante ou rapidamente após o uso ou exposição a uma substância para além das acima descritas, incluindo substâncias de plantas ou de animais, para além de substâncias orgânicas ou inorgânicas, dadas por médicos ou não-médicos mas com fins medicinais, embora não licenciados como produtos medicinais”.<sup>29</sup>

Estas têm sido relatadas após exposição a uma variedade de substâncias orgânicas e inorgânicas. Sendo as seguintes substâncias as mais implicadas:

Compostos inorgânicos, como por exemplo, Arsénio, borato, brometo, cloreto, cobre, iodo, chumbo, lítio, mercúrio, cloridrato de tolazolina.<sup>29</sup>

Compostos orgânicos, como por exemplo, Anilina, bálsamo, cânfora, dissulfureto de carbono, tetracloro de carbono, clordecona, EDTA, heptacloro, sulfureto de hidrogénio,

petróleo, álcoois de cadeia longa, álcool metílico, metilbrometo, metilcloroeto, iodeto metilado, naftaleno, compostos organofosforados (paratião, piretróides).<sup>29</sup>

“Critérios de diagnóstico:

- A. Cefaleia preenchendo o critério C
- B. Exposição a uma substância para além das descritas anteriormente
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia aparece dentro de 12 horas de uso ou exposição
  - 2. a cefaleia desaparece dentro de 72 horas após a exposição
- D. Não melhor explicada por outra diagnóstica ICHD-3 beta”.<sup>29</sup>

## **8.2. Cefaleia por uso excessivo de medicamentos**

“Cefaleias, que ocorrem em 15 ou mais dias por mês, em consequência do uso excessivo e regular de medicação aguda ou sintomática para a cefaleia (em 10 ou mais, ou 15 ou mais dias por mês, dependendo da medicação) por mais de 3 meses. Habitualmente, mas não invariavelmente, a cefaleia desaparece após a paragem do uso excessivo do medicamento”.<sup>29</sup>

Sendo importante realçar que a descrição de dias para diferenciação das cefaleias provocadas por fármacos é baseada na opinião de peritos e não segundo dados formais.<sup>29</sup>

A ocorrência de cefaleias por uso excessivo de medicamentos necessita da conjugação de duas parcelas um indivíduo suscetível e administração terapêutica de um medicamento de forma excessiva.<sup>29</sup>

### 8.2.1 Cefaleias por uso excessivo de ergotamina

### 8.2.2 Cefaleia por uso excessivo de triptanos

### 8.2.4 Cefaleia por uso excessivo de opióides

### 8.2.5 Cefaleia por uso excessivo de associações de analgésicos\*

Este tipo de cefaleias deve ser diagnosticada de acordo com os critérios das cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos e em que exista ingestão regular do medicamento em causa 10 dias ou mais por mês, de forma regular num período superior a 3 meses.<sup>29</sup>

\*Nota: Formulações que associam fármacos de duas ou mais classes, cada uma com efeitos analgésicos ou atuando como adjuvantes. As associações, que, de modo mais comum,

são usadas excessivamente, são comprimidos associando analgésicos simples combinados com opióides, butalbital e/ou cafeína.<sup>29</sup>

### 8.2.3 Cefaleia por uso excessivo de analgésicos simples

8.2.3.1 Cefaleia por uso excessivo de paracetamol (acetaminofeno)

8.2.3.2 Cefaleia por uso excessivo de ácido acetilsalicílico

8.2.3.3 Cefaleia por uso excessivo de outro fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE)

Este tipo de cefaleias deve ser diagnosticada de acordo com os critérios das cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos e em que exista ingestão regular do medicamento em causa 15 dias ou mais por mês, de forma regular num período superior a 3 meses.<sup>29</sup>

### 8.2.6 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos de classes farmacológicas múltiplas, não havendo excesso do seu uso individual

Este tipo de cefaleias deve ser diagnosticada de acordo com os critérios das cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos e em que exista ingestão regular de qualquer associação de ergotamina, triptanos, analgésicos simples, AINEs e/ou opióides num total de 10 ou mais dias por mês, num período superior a 3 meses sem uso excessivo de qualquer um dos fármacos isolados ou da classe farmacológica.<sup>29</sup>

### 8.2.7 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos atribuída ao uso excessivo não comprovado de múltiplas classes farmacológicas

Este tipo de cefaleias deve ser diagnosticada de acordo com os critérios das cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos e em que exista ingestão regular de qualquer associação de ergotamina, triptanos, analgésicos simples, AINEs e/ou opióides 10 ou mais dias por mês, num período superior a 3 meses sem uso excessivo de qualquer um dos fármacos isolados ou da classe farmacológica, e em que a identidade, quantidade e/ou perfil de uso ou abuso (uso excessivo) destas classes de fármacos não pode ser estabelecida com certeza.<sup>29</sup>

### 8.2.8 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos atribuída a outra medicação

Este tipo de cefaleias deve ser diagnosticada de acordo com os critérios das cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos e em que exista uso excessivo regular, por 10 ou mais dias, por mês, num período superior a 3 meses, de um ou mais medicamentos para além dos descritos anteriormente tomados para o tratamento agudo ou sintomático da cefaleia.<sup>29</sup>

## **Cefaleias por uso excessivo de medicamentos**

Sendo a atualidade a “Era” na qual a polimedicação e mais grave o uso excessivo de medicamentos se releva um fenómeno comum e de elevada importância em Saúde Pública, de acordo com a literatura é possível complementar o capítulo anteriormente referido com dados referentes a epidemiologia, fisiopatologia, fatores de risco, utilização dos cuidados de saúde, consequências sociais, diagnóstico, tratamento e prevenção de cefaleias devidas a uso excessivo de medicamentos.

### **Epidemiologia**

A cefaleia por uso excessivo de medicamentos é relatada em todo o mundo, a prevalência em estudos populacionais varia entre 0,7% e 1,7%, sendo essa variação influenciada pelas diferenças entre países, principalmente devido à discrepância nos critérios de diagnóstico/definições.<sup>32</sup>

Sendo as cefaleias por uso excessivo de medicamentos um problema de saúde pública, com elevados custos financeiros e incapacidade para o indivíduo e para a sociedade. Existem autores que identificam as cefaleias provocadas por fármacos com uma prevalência mundial de 1-2%. Apesar das cefaleias ocorrem episodicamente, em 2-3% da população ocorrem 15 dias ou mais, por mês.<sup>32</sup>

Dentro da população mundial existem diferenças entre sexos, homem-mulher, sendo mais prevalente nas mulheres, afetando apenas um homem em cada 3 a 4 mulheres.<sup>33,34</sup> Sendo essa condição mais prevalente aos 40anos. A prevalência vai diminuindo com o aumento da idade e acima do 65anos é possível verificar uma diminuição da prevalência, a prevalência passa de uma percentagem de 1-2% para 1-1,5%.<sup>35,36</sup>

A prevalência em crianças e adolescentes está reportada em 0,3-0,5%.<sup>37,38</sup> Existindo estudos especializados em crianças que demonstram a existência de uma prevalência de 20% de crianças com cefaleias crónicas devido a uso excessivo de medicação. Sendo esta uma preocupação, principalmente na idade escolar, existindo a possibilidade de afetar o rendimento e aprendizagem das crianças.<sup>39,40</sup>

No entanto, é necessário realçar o facto de que essa prevalência depende fortemente dos critérios de diagnósticos utilizados.<sup>41</sup>

O diagnóstico e tratamento, de cefaleias, é muito subjetivo, não existem testes laboratoriais nem outros métodos objetivos para a sua identificação e tratamento. Sendo



extremamente importante a existência de critérios de classificação e diagnóstico para um tratamento de sucesso.

Associado a cefaleias por uso excessivo de medicamentos cresce o **amento do risco** dos indivíduos com este tipo de cefaleias, terem um rendimento menor, bem como um nível educacional mais baixo.<sup>41,42</sup>

Sendo também referidos em diversos estudos que as consequências de cefaleias provocadas por medicamentos são maiores (por exemplo, dor crônica músculo-esquelético, doenças reumatológicas) e que levam a uma pior qualidade de vida.<sup>42</sup>

**Tabela 1 - Medicamentos associados uma toma excessiva em casos de cefaleias.**

As cefaleias por uso excessivo de medicamentos está frequentemente associado à ingestão:		
Analgésicos comuns:	Analgésicos combinados:	Ergotamínicos
-Ibuprofeno	-Contendo cafeína	Triptanos
-Paracetamol	-Barbitúricos	Opióides
-Ácido acetilsalisílico	-Outras substâncias	
-Metamizol	adicionadas a analgésicos	
-Outros	simples	

Os medicamentos relacionados com cefaleias, por uso excessivo de medicamentos, apresentam uma variação com o tempo e de região para região.

Por exemplo, os triptanos, chamados de “o tratamento moderno para as cefaleias”, são a grande causa de cefaleias por uso excessivo de medicamentos a nível Ocidental, no entanto, por serem demasiado caros em países em desenvolvimento, onde as melhores opções continuam a ser os analgésicos ou a ergotamina.

Através de alguns estudos, é possível identificar traços clínicos bastante similares entre cefaleias provocadas por uso excessivo de diferentes medicamentos para cefaleias. No entanto, em doentes que utilizam excessivamente mais do que um tipo de medicamentos para tratamento de cefaleias agudas torna-se difícil concluir se diferentes fármacos causam diferentes sintomas nas cefaleias. Havendo uma separação clara entre a utilização de triptanos que leva ao desenvolvimento de cefaleias como a enxaqueca e por outro lado a ergotamina e os analgésicos que levam ao desenvolvimento de cefaleias tipo-tensão. Havendo mesmo estudos que reportam indícios do fato de associações de analgésicos e triptanos provocarem um aumento da frequência e da intensidade das cefaleias.<sup>42,43</sup>

Na população em geral, das cefaleias por uso excessivo de medicamentos apenas 5-15% ocorre em doentes com medicação profilática. Sendo esta percentagem considerada relativamente baixa tendo em conta a cronicidade das cefaleias e o uso frequente de medicação.<sup>44-46</sup>

No entanto, a fisiopatologia ainda não está claramente compreendida. A sensibilização central, fatores genéticos, alterações endócrinas e mecanismos psicológicos (estratégias de lidar com a dor e fatores comportamentais) podem estar envolvidos.

### **Dependência da medicação**

Alguns autores dividem as cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos em dois grupos, as cefaleias resultantes do tipo de medicação excessiva e as resultantes das comorbidades.<sup>47,48</sup>

Diversos estudos relatam a existência de uma dependência comprovada de opióides e codeína, por essa razão é chamada a atenção para a não utilização destes dois agentes no tratamento de cefaleias.

Através de um estudo efetuado na Noruega é possível constatar a existência de um método para deteção da dependência na população, identificando-se facilmente a existência de dependências em casos de cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos. Esse instrumento de screening é intitulado de “Severity of Dependence Scale”, é um método altamente específico e sensível, no entanto, não está validado.<sup>49-52</sup>

Existem outros métodos validados, como por exemplo, “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” ou “Minnesota Multiphasic Personality Inventory”, no entanto, esses métodos classificam as dependências em casos de cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos com casos de adição de drogas. Não havendo distinção entre toxicod dependência e dependência de fármacos em casos de cefaleias por uso excessivo de medicamentos.<sup>53,54</sup> No entanto, com base no conhecimento de hoje sabemos que é possível diferenciar os casos de adição e os casos de dependência de fármacos em cefaleias por uso excessivo de medicação.

### **Fisiopatologia**

A alteração da excitabilidade neuronal cortical envolve sensibilização central do sistema nociceptivo trigémeo, alterações na expressão seratonérgica e dopaminérgica e vias que incluem

o sistema endocanabinóide, têm sido sugeridas como sistemas envolvidos em casos de cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos.<sup>55-60</sup>

No entanto, os mecanismos subjacentes ainda não estão totalmente esclarecidos.<sup>61</sup> Através de descobertas recentes, é possível verificar que uma toma regular de substâncias analgésicas pode provocar alterações em diferentes sistemas neuroquímicos.<sup>62-69</sup>

A toma de diferentes classes de analgésicos pode provocar alterações no sistema serotoninérgico, que pode resultar numa alteração das vias antinociceptivas serotoninérgicas ou na sensibilização central. Existindo também outros mecanismos propostos, como mecanismos que envolvam o recetor N-metil-D-aspartato (NMDA), sistema opióides e alterações da transdução membranar.<sup>70</sup>

### **Fatores de risco para cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos**

O maior fator de risco para existência de cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos é a pré existência de outro tipo de cefaleias, como por exemplo enxaquecas ou cefaleias tipo tensão. Existindo uma diversidade de fatores associados às cefaleias provocadas pelo uso excessivo de medicamentos, fatores psicossociais ou socioeconómicos, no entanto, muitos destes fatores são apenas meros marcadores da complexa situação de saúde, desde vários aspetos que podem afetar o fato de ocorrer uma cefaleia ou outras condições crónicas.

Fatores como o sexo, a idade, o estado civil, a situação socioeconómica, presença de doenças músculo esqueléticas ou eventos de *stress*, são fatores de risco identificados em diversos estudos.<sup>71,72</sup>

Muitos doentes são caracterizados por apresentarem problemas de elevado peso, ansiedade, depressão, problemas em dormir ou hábitos tabágicos, sendo essas características mais comuns em doentes com uso excessivo de medicação, em comparação com doentes com outros tipos de cefaleias, como por exemplo, enxaquecas. No entanto, essas causas-efeito ainda não estão totalmente esclarecidas ou comprovadas.<sup>73-76</sup>

Na tabela seguinte é possível visualizar a relação entre a utilização excessiva de analgésicos e a existência de casos de depressão e ansiedade. Concluindo-se que nos indivíduos onde existe uso excessivo de medicamentos é também o grupo onde se verifica mais casos de depressão e ansiedade.<sup>77</sup>

**Figura 1 - Utilização excessiva de analgésicos consoante as diferentes categorias.****Table 2 Demographic data of all the patients, as well as the subgroups with and without analgesic overuse**

	Overall population n = 178	Analgesic overuse n = 138	No analgesic overuse n = 40	p-value
Age (y, mean ± SD)	46 ± 13	46 ± 12	42 ± 14	ns
Sex male/ female	85/ 93	65/ 73	20/ 20	ns
History of migration (n)	111	95	16	0.012
Duration of pain disorder (y)	7.8 ± 9.2	7.7 ± 8.9	8.0 ± 9.9	ns
Accident (n)	53	43	11	ns
Depression (n)	82	74	8	0.002
Anxiety (n)	22	18	4	ns

Os indivíduos que utilizam analgésicos diariamente ou semanalmente numa previsão a 11anos apresentam uma probabilidade aumentada em desenvolver cefaleias por uso excessivo de medicamentos.<sup>78,79</sup> Assim como indivíduos que utilizam frequentemente tranquilizantes, indivíduos com alterações musculoesqueléticas, ou com ansiedade severa, fatores esses associados a hábitos tabágicos e inatividade física levam a um aumento do risco para ocorrência de cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos.<sup>78</sup> No entanto, os fatores de risco são encontrados apenas numa pequena percentagem de doentes com este tipo de cefaleias e nem todos os doentes, com cefaleias e com uso excessivo de medicamentos, desenvolvem cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos.

A nível hereditário existem pequenos estudos em pequenos grupos que relatam a existência de fatores hereditários que aumentam a suscetibilidade de ocorrerem cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos, no entanto, essas conclusões ainda não estão comprovadas.<sup>55,56,80-82</sup>

### Utilização dos cuidados de Saúde

Entre os cuidados médicos existe uma diferença entre a frequência relativa de cefaleias por uso excessivo de medicamentos. A relação entre a frequência relativa das cefaleias por uso excessivo de medicamentos nos cuidados secundários e terciários é mais elevada do que nos cuidados primários.

Os clínicos mais relacionados com cefaleias reportam a existência de 50-70% de doentes com uso excessivo de medicamentos.<sup>83-88</sup>

Existem estudos que reportam também a utilização específica da especialidade médica, devido a condições relacionadas com cefaleias um estudo sueco revela que 46% da população visita o seu médico de clínica geral e 14% da população visita um médico neurologista. Na Noruega, 80% da população visita o seu médico de clínica geral e 20% visita um neurologista. No entanto, 20% da população não consulta um médico e resolve o problema por si.<sup>79</sup>

## Consequências sociais

Doentes com cefaleias, por uso excessivo de medicamentos, têm uma qualidade de vida mais reduzida, mas desconhece-se se essa perda de qualidade de vida está relacionada com a frequência das cefaleias ou com a medicação por si só. No entanto, especula-se que as cefaleias provocadas pelo uso excessivo de medicamentos são causa elevada da perda de anos de vida.<sup>89</sup>

Na Europa já foram feitos estudos dos custos das perturbações por cefaleias e concluiu-se que como custos indiretos existe o absentismo e uma perda da produtividade responsável por 90% dos custos. As cefaleias provocadas pelo uso excessivo de medicamentos são provavelmente o maior custo, em termos de perturbações relacionadas com cefaleias, tanto para a sociedade como para o indivíduo, representando para o indivíduo enormes custos individuais e económicos.<sup>90</sup>

## Diagnóstico

Um novo método de diagnóstico para as cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos surgiu em 2004. Sendo esse método melhorado ao longo dos anos, segundo a ICHD o método mais recente de identificação de cefaleias por uso excessivo de medicamentos define-se por: “Cefaleias, que ocorrem em 15 ou mais dias por mês, em consequência do uso excessivo e regular de medicação aguda ou sintomática para a cefaleia (em 10 ou mais, ou 15 ou mais dias por mês, dependendo da medicação) por mais de 3 meses. Habitualmente, mas não invariavelmente, a cefaleia desaparece após a paragem do uso excessivo do medicamento”.<sup>29</sup>

**Figura 2 - Critérios de diagnóstico de cefaleias por uso excessivo de medicamentos, evolução ao longo do tempo.**<sup>91</sup>

	ICHD-I <i>IHS 1988</i>	ICHD-II <i>IHS 2004</i>	ICHD-II revised <i>Silberstein et al. 2005</i>	ICHD-II Appendix <i>Olesen et al. 2006</i>
Comment	not defined	Different entities for different substances	Elimination of headache characteristics	Elimination of criterion D
<b>A</b>		Headache <sup>1</sup> > 15 days/month	Headache ≥ 15 days/month	Headache ≥ 15 days/month
<b>B</b>		Substance overuse ≥ 10/15 <sup>2</sup> days/month for ≥ 3 months	Substance overuse ≥ 10/15 <sup>2</sup> days/month for > 3 months	Substance overuse ≥ 10/15 <sup>2</sup> days/month for > 3 months
<b>C</b>		Headache developed or worsened	Headache developed or worsened	Headache developed or worsened
<b>D</b>		Resolution within 2 months after withdrawal	Resolution within 2 months after withdrawal	n.a.

<sup>1</sup> Headache characteristics defined for different substances.

<sup>2</sup> ≥ 10 days/month for ergotamines, triptans, opioids or combination analgesics; ≥ 15 days/month for simple analgesics (or combination of any, ICHD-II Appendix).

De acordo com a tabela descrita é possível visualizar a evolução do método de diagnóstico ao longo dos anos.<sup>91</sup>

## Tratamento

As cefaleias provocadas por fármacos são tratáveis, no entanto em condições muito diferentes. A nível mundial o tratamento de cefaleias apresenta-se como um desafio pelo fato de não existir um consenso mundial no tratamento destes doentes, devido ao uso de diferentes classificações de cefaleias e diferentes estratégias de tratamento.<sup>48,92,93</sup>

A abstinência de abuso de medicamentos é vista por muitos especialistas em cefaleias como o tratamento de eleição, no entanto, em muitos casos a abstinência de abuso de medicamentos traduz-se num aumento das cefaleias. Sendo necessário encontrar um equilíbrio.<sup>94-97</sup>

Na maioria dos doentes, os sintomas de abstinência podem prevalecer até 2-10 dias após a desintoxicação. Os sintomas mais comuns são a ocorrência de um agravamento inicial das cefaleias, acompanhadas de vários graus de vômitos, tonturas, hipotensão, taquicardia, distúrbios do sono, ansiedade e nervosismo.

A duração da abstinência pode variar com o tipo de fármacos, existindo casos em que esse período é mais reduzido, por exemplo, se os medicamentos em causa forem triptanos, podendo ser períodos mais longos se os medicamentos em causa forem ergotamina ou analgésicos.<sup>97</sup>

Existem também diferentes estratégias de desintoxicação, no entanto as diferentes estratégias de desintoxicação incluem períodos de abstinência, as abstinências podem efetuar-se de um modo abrupto ou serem ao longo do tempo, utilização de um procedimento multidisciplinar, através do uso de medicação de resgate como antieméticos ou neurolépticos incluindo esses tratamentos hidratação intravenosa.<sup>98,99</sup>

Como base no conhecimento que existe hoje a estratégia de abstinência é considerada por muitos a melhor opção, havendo no entanto especialistas a não concordarem com essa afirmação, afirmando estes que os doentes antes de iniciarem o período de abstinência estão realmente em sofrimento e profundamente debilitados para suportarem os sintomas da abstinência. No entanto, volto a referir que com base no conhecimento de hoje a abstinência permanece como a melhor opção, e a medicação profilática para cefaleias deve permanecer restrita, sendo utilizada apenas nos doentes em que não se verifique um benefício significativo após cessão do uso excessivo de medicamentos.

Independentemente da estratégia utilizada, o objetivo do tratamento é abstinência de abuso de medicamentos e evitar recaídas, no entanto, em casos de existências de outras

comorbilidades devido a outras condições médicas, tem de existir outro tratamento em adição à terapia de abstinência de forma a evitar recaídas, de forma a manter o equilíbrio do doente.

Existem estudos que suportam o fato de para uma grande percentagem da população um simples conselho em relação às cefaleias por uso excessivo de medicamentos, provoca uma melhoria.

Um estudo da Noruega relata que um simples conselho de utilização de medicamentos provoca uma redução da ocorrência episódica de cefaleias em 42% dos doentes e 76% dos doentes mantêm-se livres de abuso de medicamentos após um ano e meio. Dois estudos Italianos, em neurologia, revelam que 78-92% dos doentes com simples cefaleias por uso excessivo de medicamentos, e 60% dos doentes com cefaleias crónicas por uso excessivo de medicamentos ficam livres das cefaleias e do uso excessivo de medicamentos 2 meses após recebem um simples conselho de utilização de medicamentos.<sup>100,101</sup>

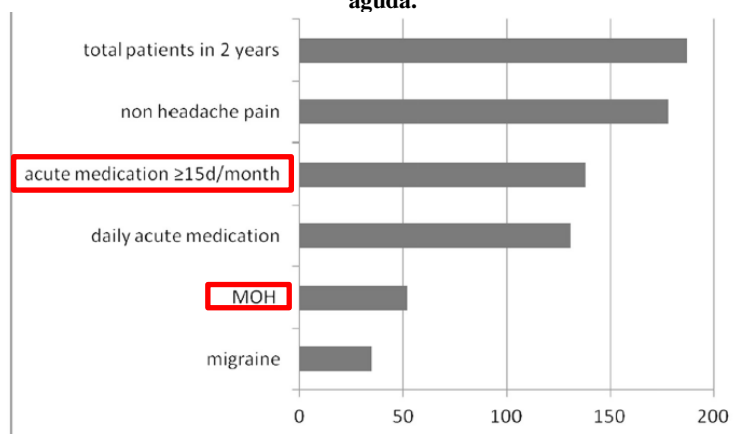
Retratando-se assim o grande papel da Saúde Pública na promoção da saúde, promovendo e incentivando a melhores aconselhamentos e seguimento da população.

### Prevenção

A chave de um diagnóstico correto está na história clínica, deve ser feita uma anamnese e exame físico detalhados, incluindo o exame neurológico. No entanto, por vezes, é necessário recorrer a exames complementares.

Com base num estudo de prevalência de cefaleias por uso excessivos de medicamentos é possível visualizar na figura seguinte que casos que revelam cefaleias por uso excessivo de medicamento é quase metade do número de indivíduos com medicação aguda por mais de 15 dias.<sup>91</sup>

**Figura 3 - Número de indivíduos com utilização excessiva medicamentos vs utilização prolongada de medicação aguda.**



A cefaleia por uso excessivo de medicamentos em grande parte está associada ao consumo de analgésicos simples, durante 15 ou mais dias por mês e/ou opiáceos, ergotamínicos ou triptanos, ou qualquer combinação dessas substâncias, durante 10 ou mais dias por mês.<sup>91</sup>

Prevenção é educação, neste caso para prevenir as cefaleias por uso excessivo de medicamentos o meio de prevenção mais adequado é educar o doente na toma dos medicamentos.

As cefaleias por uso excessivo de medicamentos, caracterizadas como cefaleias secundárias e com elevada probabilidade de existência de outro tipo de cefaleias pré-existent, como enxaqueca ou cefaleia tipo tensão, levam assim ao alerta sobre fármacos a evitar nestes casos.

Segundo o estudo “Global Burden of Disease 2010” as cefaleias tipo tensão e as enxaquecas são as segundas e terceiras perturbações mais prevalentes em todo o mundo.<sup>10</sup>

**Tabela 2 - Fármacos a evitar em casos de enxaqueca e cefaleias tipo tensão.<sup>10</sup>**

<b>Fármacos a evitar em casos de Enxaqueca</b>
--

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ analgésicos simples, durante 15 ou mais dias por mês</li> <li>◆ opiáceos, ergotamínicos ou triptanos, ou qualquer combinação dessas substâncias, durante 10 ou mais dias por mês</li> </ul> |
|--|

<b>Fármacos a evitar em casos de Cefaleias Tipo Tensão</b>
--

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ codeína e dihidrocodeína</li> <li>◆ dextropropoxifeno</li> <li>◆ analgésicos combinados com qualquer dos componentes supracitadas.</li> <li>◆ Barbitúricos</li> </ul> |
|--|

Como meio de ação perante um caso suspeito de uso excessivo de medicamentos a ação mais correta será a suspensão do fármaco em causa.

Na abordagem de cefaleias provocadas por uso excessivo de medicamentos existem quatro objetivos, fundamentais, a cumprir.

**Tabela 3 - Objetivos fundamentais na abordagem de cefaleias por uso excessivo de medicamentos.<sup>10</sup>**

Suspensão dos medicamentos em uso excessivo

Recuperação da cefaleia por uso excessivo
---

Revisão e reavaliação da cefaleia primária subjacente

Prevenção da recorrência
--------------------------



Como modo de prevenção é necessário efetuar um acompanhamento longo e detalhado do doente de forma a prevenir recaídas.

Nas primeiras duas a três semanas é necessário acompanhar o doente de forma a assegurar o sucesso da suspensão, sendo recomendado o uso um calendário permitindo ao indivíduo descrever todos os sintomas, medicamentos introduzidos durante esse período ou alterações do padrão da cefaleia.<sup>10</sup>

Após a recuperação da cefaleia por uso excessivo de medicamentos é habitual, num período em média de dois meses, surgir a cefaleia subjacente – cefaleia tipo tensão ou enxaqueca, sendo necessária uma revisão e gestão adequada dessa cefaleia.<sup>10</sup>

Sendo fundamental um acompanhamento longo para prevenir recaídas tendo em conta a existência de uma taxa de 40% de recaídas, num prazo de cinco anos.<sup>10</sup>

Deste modo, revela-se assim a importância de efetuar um diagnóstico detalhado e um aconselhamento cuidadoso, e uma vigilância adequada para que o doente faça um uso correto da medicação e evitar recaídas em casos de uso excessivo de medicamentos. Só desta forma será possível verificar um aumento dos ganhos em saúde.

De modo a terminar a revisão do grupo 8 da ICHD apresenta-se de seguida o último grupo referente a este capítulo.

### **8.3. Cefaleia atribuída a privação de substância**

#### 8.3.1 Cefaleia por privação de cafeína

“A cefaleia desenvolve-se nas 24 h, após o consumo regular de mais de 200 mg de cafeína, por dia, e por mais de 2 semanas, após interrupção do consumo. Desaparecendo espontaneamente em 7 dias, após ausência de mais consumo”.<sup>29</sup>

“Critérios de diagnóstico:

- A. Cefaleia cumprindo os critérios C.
- B. Consumo de cafeína superior a 200 mg/dia, por mais de duas semanas e que é interrompido ou adiado.
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambas as condições seguintes:
  - 1. a cefaleia desenvolveu-se nas 24 h após a última toma de cafeína
  - 2. presença de uma ou das duas condições seguintes:
    - a) a cefaleia é aliviada dentro de uma hora pela ingestão de 100 mg de cafeína

b) a cefaleia desapareceu em 7 dias após a suspensão total de cafeína.

D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta”.<sup>29</sup>

### 8.3.2 Cefaleia por privação de opióides

Este tipo de cefaleias desenvolve-se nas 24h após a suspensão de consumo diário por mais de 3 meses da substância em causa.<sup>29</sup>

As cefaleias devem ser diagnosticadas se existir um consumo diário de opióide (s) por mais de 3 meses, e em que esse consumo tenha sido interrompido. Existindo evidência de causalidade demonstrada pela ocorrência de cefaleia nas 24h seguintes após a última toma e em que exista a presença de uma ou das duas condições seguintes, a cefaleia seja aliviada dentro de uma hora devido a administração de 100mg de cafeína ou a cefaleia desapareceu 7 dias após a suspensão destes fármacos.<sup>29</sup>

### 8.3.3 Cefaleia por privação de estrogénios

Estas cefaleias ou enxaqueca, desenvolvem-se 5 dias após uma suspensão de um consumo diário de estrogénios exógenos por 3 ou mais semanas, os quais foram interrompidos “(habitualmente durante o intervalo sem “pílula” da contraceção oral combinada ou a seguir a um período de terapêutica de substituição ou de suplementação com estrogénios)”.<sup>29</sup>

Existindo evidência de causalidade demonstrada por duas condições, a cefaleia ou enxaqueca desenvolveu-se nos 5 dias após a última toma de estrogénio e a cefaleia ou enxaqueca desapareceu em 3 dias após ausência de consumo.<sup>29</sup>

### 8.3.4 Cefaleia atribuída a privação de outras substâncias de uso crónico

Cefaleia que se segue à suspensão de uma substância ou medicação em uso crónico, para além das referidas anteriormente.<sup>29</sup>

Tem sido sugerido, embora sem evidência suficiente, que a suspensão de determinadas substâncias usadas cronicamente pode provocar cefaleias, como por exemplo, suspensão de corticosteroides, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRI), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).<sup>29</sup>

“Critérios de diagnóstico:

A. Cefaleia cumprindo os critérios C.

B. Consumo diário de uma substância para além das descritas anteriormente por mais de 3 meses, o qual foi interrompido.

C. Evidência de causalidade demonstrada por ambas as condições seguintes:

1. a cefaleia desenvolveu-se em estreita relação temporal com a suspensão ou privação da substância consumida

2. a cefaleia desapareceu em 3 meses após a suspensão total do uso da substância.

D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta”.<sup>29</sup>

## 2.5. As cefaleias como reação adversa

Na tabela seguinte é possível verificar a relação entre os medicamentos responsáveis pela ocorrência de cefaleias e os diferentes tipos de reações adversas.

**Figura 4 - Tipos de reações adversas e fármacos associados.**<sup>102</sup>

Headache type	Drugs implied
1. Headache as type-A adverse drug reaction: predictable, related to the principal pharmacological action of the drugs, and dose-dependent	Nitric oxide (NO) donors (code 8.1.1), Phosphodiesterase (PDE) inhibitors (code 8.1.2), Calcitonin gene-related peptide-CGRP (code 8.1.9), Cocaine (code 8.1.6), Ethanol (code 8.1.4), Cannabis (code 8.1.7), Histamine (code 8.1.8), Calcium-channel blockers (Table 1 in the appendix), Antiarrhythmics, $\beta$ -Adrenergic blockers, Ace inhibitors, Sympathomimetics (code 10.3.6), Antagonists of the $\alpha$ -1 receptors for Angiotensin II, Statins, $\alpha$ -2-Adrenergic agonist (Clonidine), $\alpha$ -1-Adrenergic blockers (Doxazosin and Prazosin), Amiloride, Methylxanthines, $\beta$ -2-Adrenergic agonists, Agents for erectile dysfunction, Ergotamine (Table 1 in the appendix), Nicotine (code 8.1.10), Amphetamine (code 10.3.6)
2. Headache as type-B adverse drug reaction: idiosyncratic, unpredictable, and related to aseptic meningitis (code 7.3.2)	Amoxicillin, Carbamazepine, Diclofenac, Famotidine, Ibuprofen, Immune globulin, Infliximab, Ketorolac, Leflunomide, Levamisole, Metronidazole, Naproxen, Ranitidine, Rofecoxib, Sulfamethoxazole, Sulfasalazine, Sulindac, Tolmetin, Trimethoprim, Valacyclovir
3. Headache as type-C adverse drug reaction: after chronic medication, related to raised intracranial pressure (code 8.3 and code 7.1.2)	Amiodarone, Anabolic steroids, Contraceptives Combination, Ciprofloxacin, Danazol, Corticosteroids, Gentamicin, Lithium Carbonate, Nalidixic Acid, Nitrofurantoin, Ofloxacin, Retinoic Acid, Tetracycline, Thyroid hormone replacement, Vitamin A
4. Headache as type-E adverse drug reaction: related to substance withdrawal	Caffeine-withdrawal headache (code 8.4.1), Opioid-withdrawal headache (code 8.4.2), estrogen-withdrawal headache (code 8.4.3), Ergotamine-withdrawal headache, Cocaine-withdrawal headache, Methysergide-withdrawal headache

\* The codes reported in ICHD-II are in brackets

Nesta classificação visualizada anteriormente é possível identificar as cefaleias em RAM's do tipo A, B, C, e E.<sup>102</sup>

As RAM's do tipo A são reações previsíveis, relacionadas com a ação farmacológica principal do fármaco e dependentes da dose, neste tipo de RAM's inserem-se as cefaleias provocadas por fármacos como por exemplo, dadores de óxido nítrico, inibidores da fosfodiesterase, histamina, antiarrítmicos, bloqueadores dos canais de cálcio, etc.<sup>102</sup>

As cefaleias como RAM's do tipo B são reações idiossincráticas, imprevisíveis e relacionadas com meningites assépticas, no qual se inserem fármacos com Amoxicilina, Diclofenac, Ibuprofeno, Infliximabe, etc.<sup>102</sup>

As cefaleias como RAM's do tipo C são reações que ocorrem após uso de medicação crónica e relacionadas com o aumento da pressão intracraniana, no qual se inserem fármacos como a Ciprofloxacina, combinações de contraceptivos, corticosteroides, etc.<sup>102</sup>

As cefaleias RAM's do tipo E são reações relacionadas com a suspensão, neste tipo de reações inserem-se fármacos como os opióides, estrogénio, ergotamina, etc.<sup>102</sup>

A classificação referida acima tem como objetivo classificar as cefaleias induzidas pela utilização de fármacos e assim ajudar no diagnóstico e tratamento. Sendo esta uma alternativa à ICDH, no entanto, esta classificação tem algumas limitações devido á incerteza presente em várias fontes assim como devido à exclusão de cefaleias por uso excessivo de medicamentos.<sup>102</sup>

As características das cefaleias são responsáveis pelo aumento individual e social dos custos da doença. Sendo o peso associado às cefaleias primárias a maior preocupação a nível de Saúde Pública.

A prioridade de Saúde Pública são as cefaleias primárias, no entanto, com o elevado nível de polimedicação que existe na atualidade, estas surgem como uma problemática da atualidade.

Nesta problemática é necessária especial atenção para o fato de os doentes só reportarem o que consideram importante. Existindo estudos que alertam para este fato. Se os doentes não considerarem a cefaleia importante, esse acontecimento não será reportado a menos que estes sejam questionados sobre a existência de cefaleias.<sup>103</sup>

A dificuldade em estabelecer uma relação de causalidade entre as cefaleias e um medicamento nem sempre é fácil e em muitos casos, é até mesmo impossível de estabelecer. Essa dificuldade prende-se pelo facto de na população em geral existir uma elevada percentagem de cefaleias. Tornando-se assim difícil, a estabelecer um nexo de causalidade.

No entanto, com a elevada percentagem de indivíduos que cada vez mais apresenta um elevado nível de polimedicação verifica-se que as cefaleias são uma das 10 causas que levam os indivíduos a consultar um médico. Sendo crucial uma correta examinação para estabelecimento de um diagnóstico diferencial.<sup>103</sup>

Deste modo, para o estabelecimento de um nexo de causalidade com determinado fármaco ou despistar outros fatores como a dose, o tempo de administração, o momento de ocorrência da cefaleias, a duração e/ou desaparecimento da cefaleia após suspensão e/ou aparecimento após reintrodução, são fatores cruciais que devem pesar no momento de atribuição de causalidade.

Na revisão da literatura existem algumas limitações, essas limitações prendem-se com a incerteza presente em diferentes fontes, estudos em populações com características muito restritas ou com um número reduzido de indivíduos. Muitos estudos não referem a existência de investigações sobre a existência prévia de cefaleias nos indivíduos selecionados. Mas o maior problema prende-se com o fato de não existir uma identificação clara das cefaleias, estas não são claramente identificadas como “reação adversa” ou como “efeito adverso”.<sup>104,105-110</sup>

### **3. Objetivos**

### 3.1. Objetivos gerais

Na presente dissertação de Mestrado definiu-se como objetivo geral para o estudo das cefaleias provocadas por fármacos, a identificação de notificações de cefaleias como reação adversa a fármacos.

### 3.2. Objetivos específicos

No sentido de se atingir o objetivo geral será feita uma identificação das cefaleias como reação adversa na zona centro, com recurso à Unidade de Farmacovigilância da zona centro (UFC), deste modo, foram traçados os seguintes objetivos específicos:

- > As cefaleias no conjunto das reações adversas medicamentosas (RAM's);
- > Identificação das cefaleias como RAM's;
- > Evolução da notificação de cefaleias ao longo do período de 2001 a 2014;
- > Comparação entre sexos dos casos de notificação de cefaleias entre Janeiro de 2001 e Fevereiro de 2015;
- > Comparação dos graus de gravidade e de causalidade entre os casos notificados no período de Janeiro de 2001 a Fevereiro de 2015;
- > Identificação os casos com medicação concomitante e sem medicação concomitante;
- > Estudo dos intervalos de idade nos casos notificados no período de Janeiro de 2001 a Fevereiro de 2015;
- > Caracterização do grupo terapêutico com maior percentagem de cefaleias;
- > Identificação de fármacos vasodilatadores;
- > Cruzamento da percentagem de notificações com a informação presente na literatura.

## **4. Material e Métodos**



Apesar das cefaleias provocadas por fármacos serem reações adversas pouco estudadas, existe um elevado interesse nesse estudo, por parte de investigadores, clínicos de cefaleias e no âmbito da farmacovigilância, sendo conhecidos "uma larga gama de medicamentos, com diferentes mecanismos de ação, responsáveis por provocarem cefaleias, quer em tratamentos agudos, crónicos ou após o tratamento".<sup>104</sup>

Neste estudo a identificação de cefaleias como reação adversa foi efetuada com recurso à base de dados da UFC, de forma a completar os dados recolhidos e efetuar comparações recorreu-se a diferentes bases de dados e foram selecionados alguns artigos.

#### 4.1. Tipo de estudo

A análise efetuada na presente tese de mestrado pode definir-se como um estudo descritivo, sendo um estudo descritivo aquele que ambiciona apenas estimar parâmetros de uma população, nomeadamente proporções, médias, etc. Tratando-se apenas de uma "fotografia" da situação.

#### 4.2. População em estudo e Fontes de informação

A informação apresentada de seguida foi extrapolada com base em dados fornecidos pela Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC), sediada na AIBILI (Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem).

A UFC exerce a sua atividade desde 2001 a 2004 e de 2009 até ao presente, recebendo todas as notificações espontâneas provenientes da área geográfica correspondente à Administração Regional de Saúde do Centro (ARS-C), população da zona centro. No período de 2005 a 2008 as notificações registadas, relativamente à população da zona centro, foram fornecidas diretamente pelo INFARMED.

Figura 5 - Área geográfica correspondente à Administração Regional de Saúde do Centro (ARS-C), em vigor a partir de 24 de Agosto de 2010.



De forma a caracterizar as RAM's, relacionadas com cefaleias, notificadas à UFC desde o seu início até ao presente foi efetuada uma pesquisa na base de dados da UFC.

#### 4.3. Critérios de inclusão

A análise dos dados recolhidos junto da UFC irá incluir notificação de RAM's que contenham o termo “Headaches”, “Cefaleias” e “Dores de cabeça”, no período definido.

#### 4.4. Definições e operacionalização de vocabulário

Deste modo, no âmbito das reações adversas é necessário realçar alguns conceitos importantes. Os fármacos podem produzir dois efeitos, o efeito que é útil para o tratamento e o que não é relevante. Os efeitos não relevantes podem ser classificados em “efeitos adversos” ou mais especificamente em reação adversa.<sup>111</sup>

De forma a clarificar conceitos, de seguida apresenta-se uma breve descrição de conceitos relevantes para o contexto, baseados em informação do Infarmed, datada de 2012.<sup>112</sup>

**Tabela 4 - Definição de conceitos, Reação adversa vs Efeito adverso.**

<b>Efeito adverso vs Reação adversa</b>
<p>“<b>Efeito adverso</b>, é caracterizado por qualquer ocorrência não desejada num indivíduo saudável ou doente após a administração de um medicamento e em que não existe necessariamente um nexo de causalidade entre a ocorrência adversa e a administração ou toma do medicamento”.<sup>112</sup></p>
<p>“<b>Reação adversa</b>, é caracterizada por ser uma reação nociva e não intencional a um medicamento. O conceito de reação adversa (vulgarmente conhecida por efeito secundário), inclui todas as situações decorrentes da utilização de um medicamento de acordo com o que se encontra descrito no Resumo das Características do Medicamento (RCM) ou no Folheto Informativo (FI), bem como das que ocorrem de uma utilização que não esteja de acordo com o descrito no RCM e no FI, como os resultantes de erros de medicação, utilização indevida ou abusiva, ou resultante de exposição ocupacional ao medicamento”.<sup>112</sup></p>
<b>Reações adversas</b>
<p>“Podem ser classificadas em reações adversas graves, não graves e inesperadas.</p> <p>As <b>reações adversas graves</b> englobam qualquer reação adversa em que se tenha verificado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Resultou em morte;</li> <li>– Colocou a vida em risco ou em perigo de morte (segundo opinião médica);</li> <li>– Motivou ou prolongou o internamento, ou seja, levou a um internamento num hospital ou ao prolongamento do mesmo (se já se encontrava hospitalizado);</li> <li>– Resultou em incapacidade significativa, isto é, provocou um desconforto e/ou</li> </ul>

<p>incapacidade (temporária ou definitiva) no desempenho das atividades diárias habituais;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Causou anomalia congênita, ou seja, uma malformação à nascença;</li><li>– Requereu intervenção de um profissional de saúde para prevenir a ocorrência de alguma das situações acima descritas”.<sup>112</sup></li></ul>
<p>“As <b>reações adversas inesperadas</b> englobam qualquer reação adversa cuja natureza, gravidade, intensidade ou consequências não se encontre descrita no RCM”.<sup>112</sup></p>
<p>“Por último, as <b>reações adversas Não graves</b> englobam qualquer outra reação adversa que não seja considerada como grave ou que não cumpra com os critérios de gravidade estabelecidos para classificar como reação adversa grave”.<sup>112</sup></p>

A identificação do grau de gravidade será outro dos pontos a abordar perante os dados recolhidos. As reações adversas podem ser classificadas quanto à gravidade em reações adversas graves e reações adversas não graves.

As reações adversas para além do grau de gravidade podem também ser classificadas quanto ao nexo de causalidade, deste ponto de vista de acordo com a Organização Mundial de Saúde as reações adversas podem classificadas em:

✓ **Definitiva**

“Uma reação adversa pode ser definida como definitiva quando refere um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre numa relação temporal plausível e que não pode ser explicada por doenças/fármacos concomitantes”.<sup>113</sup>

✓ **Provável**

“Uma reação adversa pode ser definida como provável quando refere um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre numa relação temporal aceitável em que o nexo de causalidade com outras doenças ou fármacos é pouco provável e em que a evolução após a suspensão do fármaco é aceitável”.<sup>113</sup>

✓ **Possível**

“Uma reação adversa pode ser definida como possível quando refere um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre numa relação temporal aceitável mas que pode ser explicada por doenças/fármacos concomitantes”.<sup>113</sup>

✓ **Improvável**

“Uma reação adversa pode ser definida como improvável quando refere um acontecimento clínico ou alteração laboratorial com uma relação temporal que torna improvável o nexo de causalidade com o fármaco e em que a associação com outros fármacos ou doenças concomitantes constitui uma explicação plausível”.<sup>113</sup>

✓ **Condicional/ Não classificada**

“Uma reação adversa pode ser definida como condicional/ não classificada quando perante uma notificação existe a necessidade de reunir informação adicional sobre o caso para se estabelecer um nexo de causalidade adequado”.<sup>113</sup>

✓ **Não classificável**

“Uma reação adversa pode ser definida como não classificável quando perante uma notificação não é possível efetuar uma avaliação da causalidade porque a informação é insuficiente ou contraditória e essa informação não possa ser confirmada ou complementada”.<sup>113</sup>

A existência de administração de medicação concomitante, a diferença entre sexos, a gama de idade e os grupos terapêuticos serão outros pontos, também estes importantes, a explorar nesta análise.

**4.5. Bases de dados utilizadas**

Na pesquisa efetuada foram utilizadas diferentes conjunções de palavras-chave, na tabela seguinte será possível visualizar as bases de dados utilizadas e as respetivas conjunções de palavras-chave.

Base de dados	Palavras-chaves
UFC	[headaches] [cefaleias] [dores de cabeça]
PubMed	[headaches] [headaches attributed to a substance] [headaches and prevalence of medication overuse]
b-ON	[headaches] [headaches attributed to a substance] [headaches and prevalence of medication overuse]

De acordo com a literatura de forma a adquirir informação de base e identificar o “estado da arte” foram selecionados um total de 117 artigos e excluídos 2.

## **5. Resultados e Discussão**

### **5.1. As Cefaleias como reação adversa a fármacos**

Os resultados serão divididos em duas componentes, a primeira prende-se com a recolha de notificações, de cefaleias provocadas por fármacos – cefaleias identificadas como reações adversas que constem na base de dados da UFC e como complemento à recolha de notificações de cefaleias será feito o cruzamento dos dados recolhidos com a informação recolhida da bibliografia referente à revisão do tema “Cefaleias como reação adversa a fármacos”, por último, como base nas notificações e literatura será feito um estudo de caso do grupo terapêutico no qual se verifica uma maior ocorrência de cefaleias.

A unidade de farmacovigilância da zona centro no período de Janeiro de 2001 a Fevereiro de 2015 registou um total de 2662 notificações. Do total de notificações registadas é possível identificar um total de 133 notificações em que é possível identificar o termo “headaches”.

Representando as 133 notificações em que é possível identificar o termo “headaches” cerca de 4,99% do total de cefaleias registadas durante o período referido.

Na base de dados da UFC foi efetuada também uma pesquisa para os termos “cefaleias” e “dores de cabeça” não tendo sido encontrada correspondência.

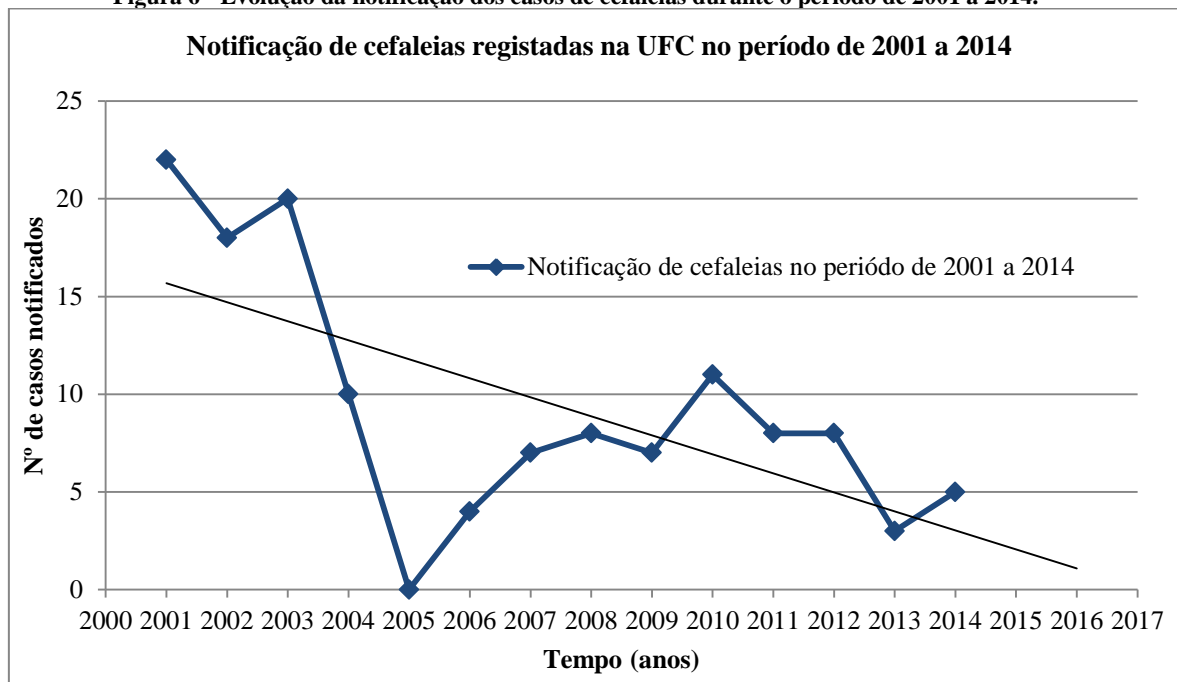
## 5.2. A evolução da notificação de cefaleias ao longo do tempo

A evolução da notificação de cefaleias ao longo do tempo será efetua através da seleção apenas dos anos completos de forma a visualização de valores reais, período de 2001 a 2014.

Durante o período de 2001 a 2014, será possível observarmos uma diminuição das notificações relacionadas com casos de cefaleias.

Através do gráfico seguinte é possível visualizar que no ano de 2005 não se verificaram notificações de casos de cefaleias, identificando-se, no entanto, uma tendência decrescente dos valores, sendo também possível visualizar que, se a tendência vista até agora continuar, nos próximos dois anos os valores de casos de cefaleias notificados serão ainda mais baixos.

Figura 6 - Evolução da notificação dos casos de cefaleias durante o período de 2001 a 2014.



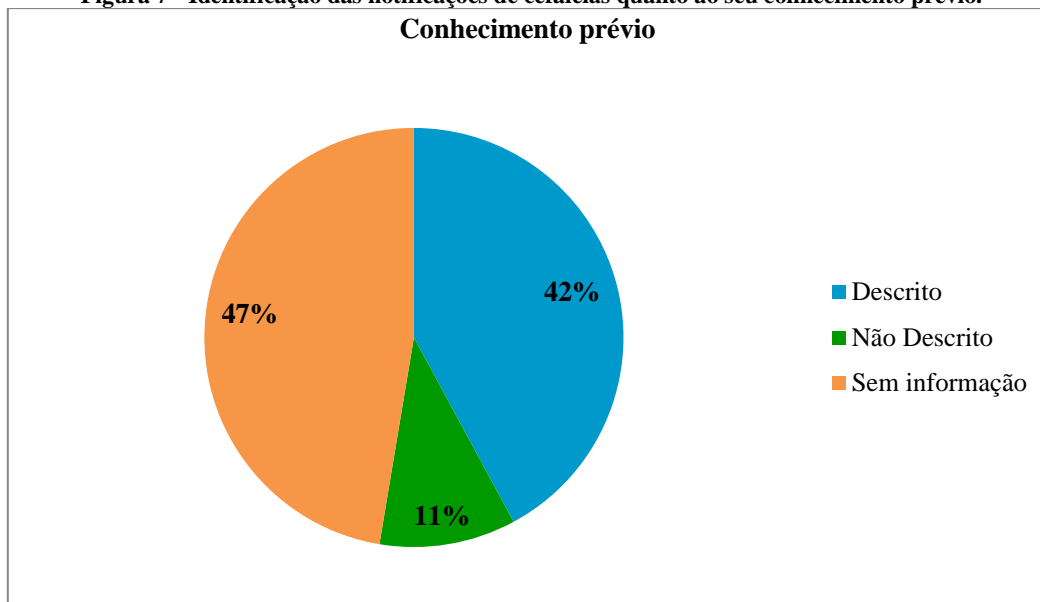
A tendência decrescente que é visualizada poderá estar relacionada com a melhoria dos medicamentos utilizados, com o avanço dos conhecimentos ao longo do tempo têm sido desenvolvidos medicamentos melhores ou escolha de classes terapêuticas mais eficientes, com menor probabilidade de causarem reações adversas, ou então, deparamo-nos com um problema.

Problema esse que estará relacionado com a baixa importância que é dada aos casos de cefaleias em que muitas vezes não são reportadas por serem consideradas um problema menor.

### 5.3. Conhecimento prévio

Através da análise dos dados reportados na referida base de dados é possível identificação as reação adversas notificadas quanto ao seu conhecimento prévio, ou seja, se as cefaleias como reação adversa ao fármaco estão descritas no RCM.

Figura 7 - Identificação das notificações de cefaleias quanto ao seu conhecimento prévio.



Após análise dos dados acima visualizados é possível concluir que em cerca de 47% dos casos reportados, não existe informação sobre este parâmetro. No entanto, analisando os casos em que existe informação em cerca de 42% de todos os casos as cefaleias são identificadas como RAM's descritas e 11% são identificadas como Não Descritas no RCM.

Concluindo-se que em grande parte dos medicamentos existentes no mercado já existe a previsão e conhecimento prévio sobre a possibilidade de ocorrerem cefaleias.

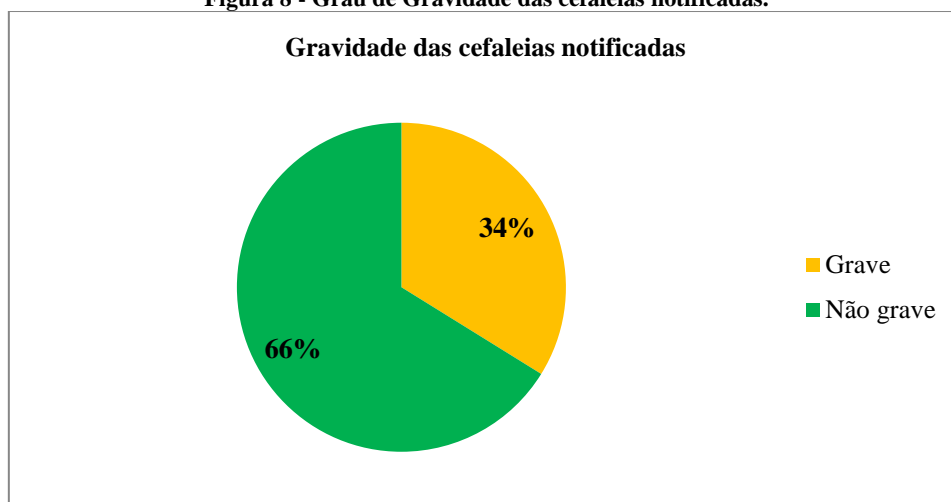


### 5.4. Gravidade das reações adversas notificadas

Assim como descrito precedentemente é possível classificar as reações adversas quanto à sua gravidade.

Com base nos dados recolhidos é possível verificar que existe uma maior percentagem de cefaleias classificadas como reações não graves (66%) em comparação com as reações graves (34%).

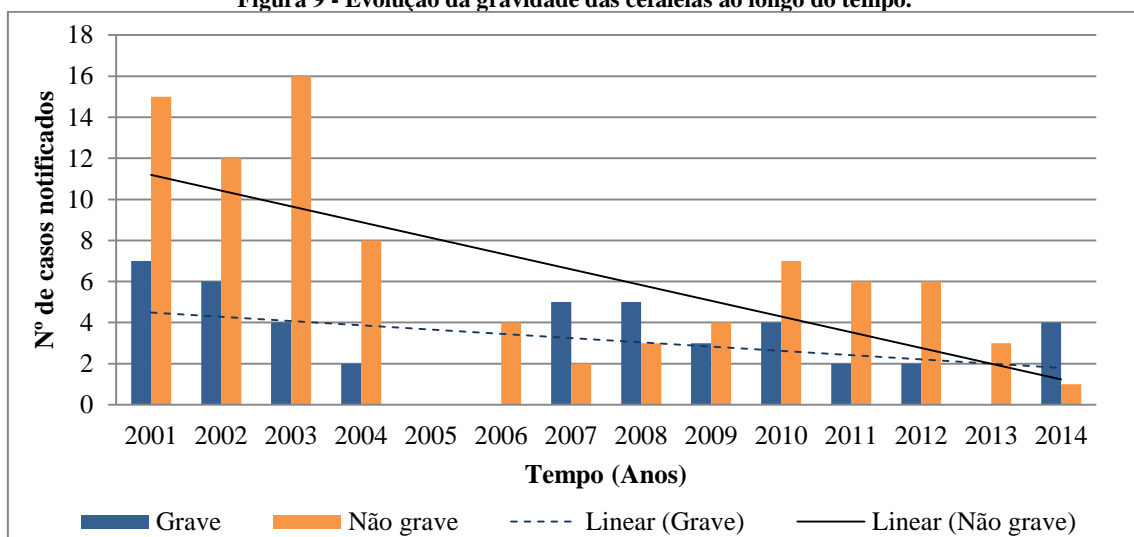
Figura 8 - Grau de Gravidade das cefaleias notificadas.



### 5.5. A evolução da gravidade das notificações ao longo do tempo

De forma a melhor entendimento da gravidade das reações será analisada a gravidade ao longo do tempo.

Figura 9 - Evolução da gravidade das cefaleias ao longo do tempo.



No período de 2001 a 2014, como referido anteriormente, é possível verificar uma tendência decrescente da notificação de cefaleias. Após cruzamento dos dados da gravidade das

reações com a evolução ao longo do tempo é possível verificar uma diminuição mais acentuada das reações não graves em comparação com as reações graves. Nas reações graves apesar da tendência decrescente esta apresenta-se mais constante, em comparação com as reações não graves.

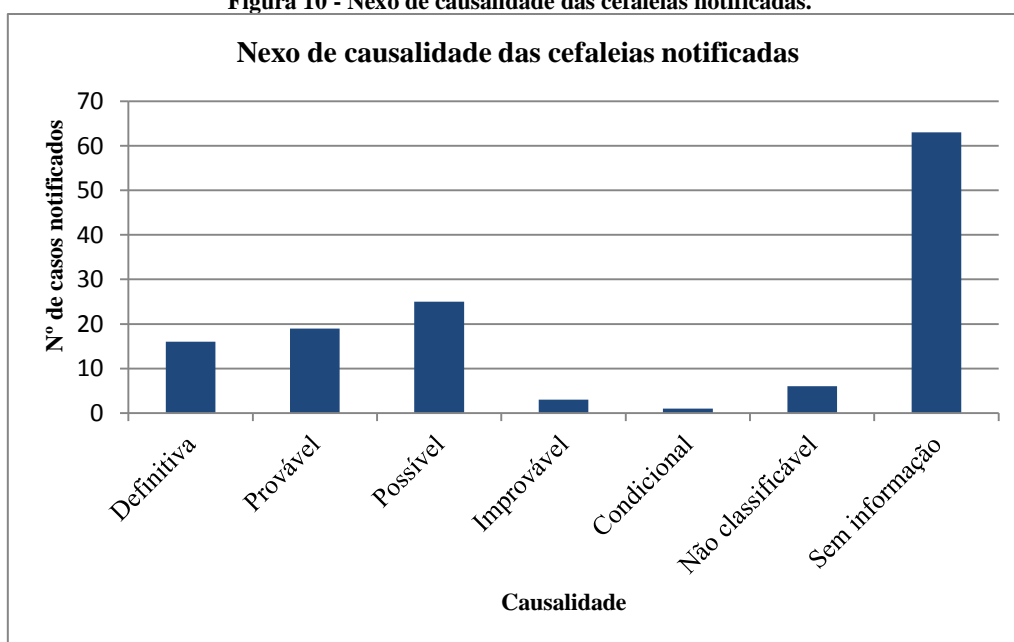
Inicialmente, em 2001 existia uma elevada percentagem de reações não graves em comparação com as reações adversas graves. Ao longo dos anos essa diferença foi-se atenuando, havendo mesmo anos, como por exemplo 2007, 2008 e 2014 que se verifica uma maior percentagem de reações adversas graves.

### 5.6. Nexo de causalidade

De acordo com a informação recolhida junto da base de dados da UFC, não é possível classificar as 133 notificação de cefaleias quanto ao seu nexo de causalidade, das 133 notificações existem 63 casos que não foram classificados quanto ao nexo de causalidade, essa situação deve-se ao fato de não existir informação quanto a esses casos, deste modo, esses casos para os quais não existe informação, em relação ao nexo de causalidade, serão considerados casos “Sem informação”.

Quanto aos casos em que é possível visualizar a existência de um nexo de causalidade é possível visualizar que em 47% dos casos não existe informação quanto a este parâmetro. No entanto é possível visualizar a existência de três categorias nas quais existe uma maior número de casos, em maior percentagem são classificadas com reações possíveis (19%), de seguida como prováveis (14%) e por último como definitivas (12%).

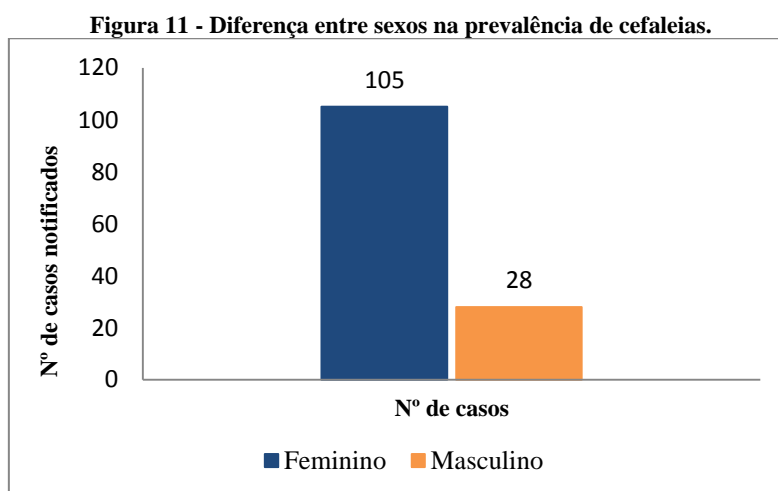
Figura 10 - Nexo de causalidade das cefaleias notificadas.



### 5.7. Diferenças entre sexos

De acordo com a literatura a prevalência de cefaleias difere entre sexos, sendo a prevalência de cefaleias maior no sexo feminino do que no sexo masculino.<sup>16-20</sup> Através dos dados recolhidos é possível efetuarmos uma comparação entre sexos e visualizar que existe uma clara diferença, nos casos registados, verifica-se uma maior prevalência das cefaleias no sexo feminino.

Representando o sexo feminino cerca de 79% dos casos em comparação com o sexo masculino, 21% dos casos.



### 5.8. Idade

Quanto à gama de idade em que se verifica uma maior prevalência de cefaleias, de acordo com a literatura é possível identificar como idades mais frequentes de ocorrência de cefaleias dos 27 ou 30 anos e prolongam-se durante alguns anos, sendo menos frequente em idades acima dos 60 anos.<sup>16-20</sup>

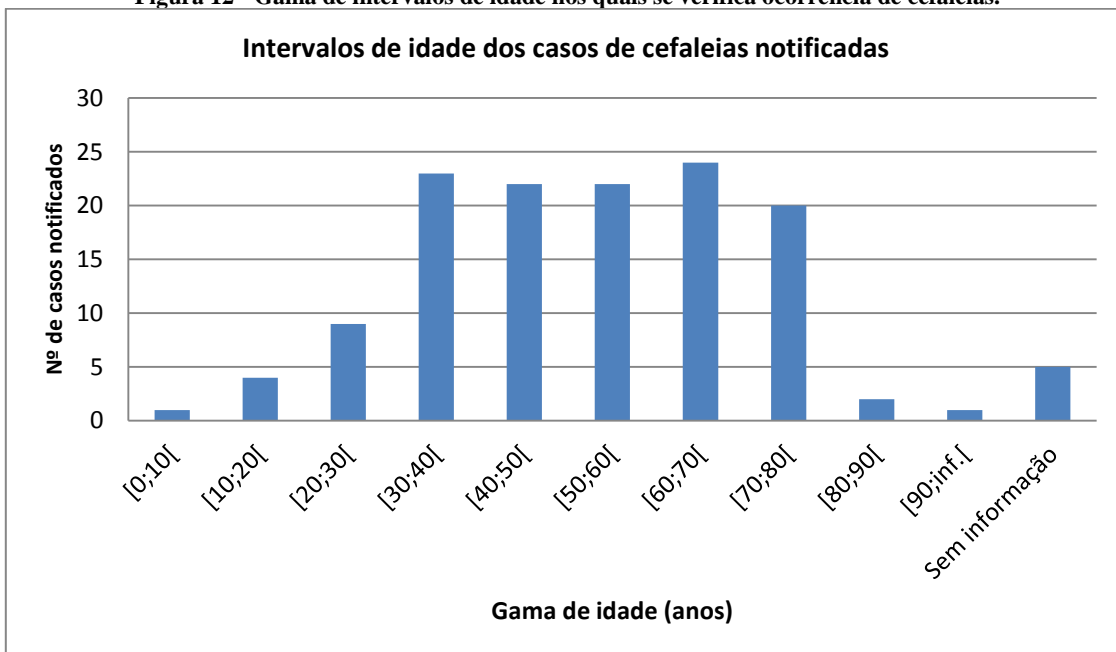
Com base nos dados recolhidos para se efetuar a análise em relação à gama de idade das 133 notificações foram excluídas 5, pelo facto de não existir informação em relação a esse campo, sendo considerados casos sem informação.

De acordo com a informação recolhida da UFC é possível identificar cinco intervalos de idade, nos quais as cefaleias são mais frequentes, nomeadamente, dos [30;40[, dos [40;50[, dos [50;60[, dos [60;70[ e dos [70;80[.

Em comparação dos dados da literatura com os dados recolhidos é possível identificar que em idades mais precoces os 30 anos será a idade a partir da qual haverá uma maior probabilidade de ocorrerem cefaleias, em idades avançadas a literatura identifica que cima dos 60 anos a probabilidade de cefaleias será menor, no entanto, a partir dos dados recolhidos é

possível identificar que só acima dos 80 anos é que haverá uma menor probabilidade de ocorrerem cefaleias.

**Figura 12 - Gama de intervalos de idade nos quais se verifica ocorrência de cefaleias.**

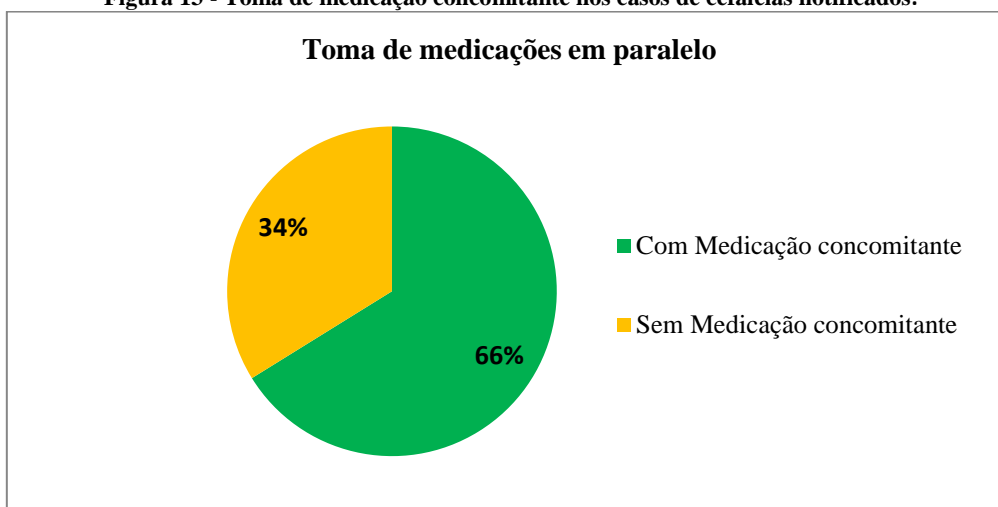


### 5.9. Medicação Concomitante

Em relação à toma de medicação concomitante, assim como é referido na literatura ao longo do tempo a população depara-se perante a toma de vários medicamento, estamos numa era em que a polimedicação é um acontecimento normal. Através dos dados recolhidos é possível visualizar a concordância com essa teoria.

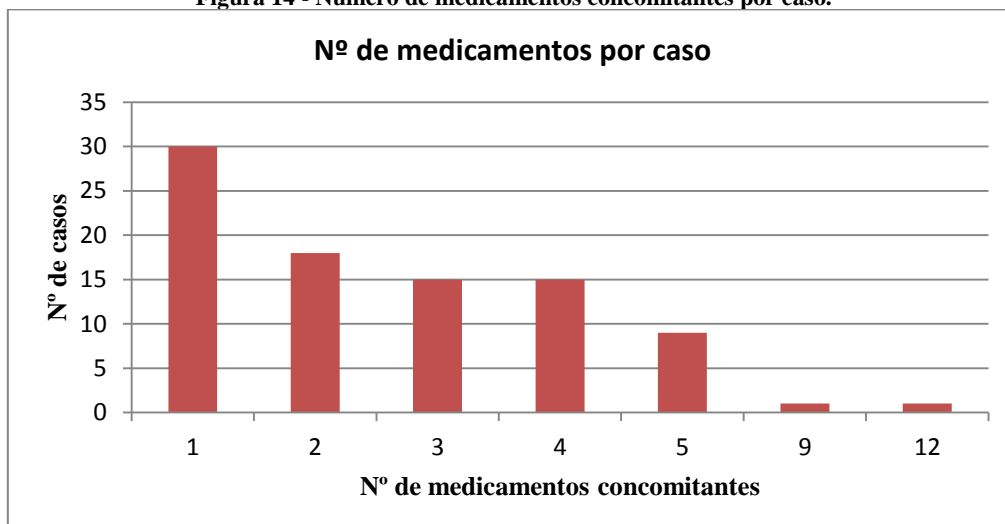
Dos casos de cefaleias notificados é possível identificar que mais de metade da população (66%) toma outros medicamentos para além do fármaco suspeito.

Figura 13 - Toma de medicação concomitante nos casos de cefaleias notificados.



Variando essa toma de medicamentos concomitantes mais frequentemente entre a existência de um a cinco medicamnetos concomitantes.

Figura 14 - Número de medicamentos concomitantes por caso.



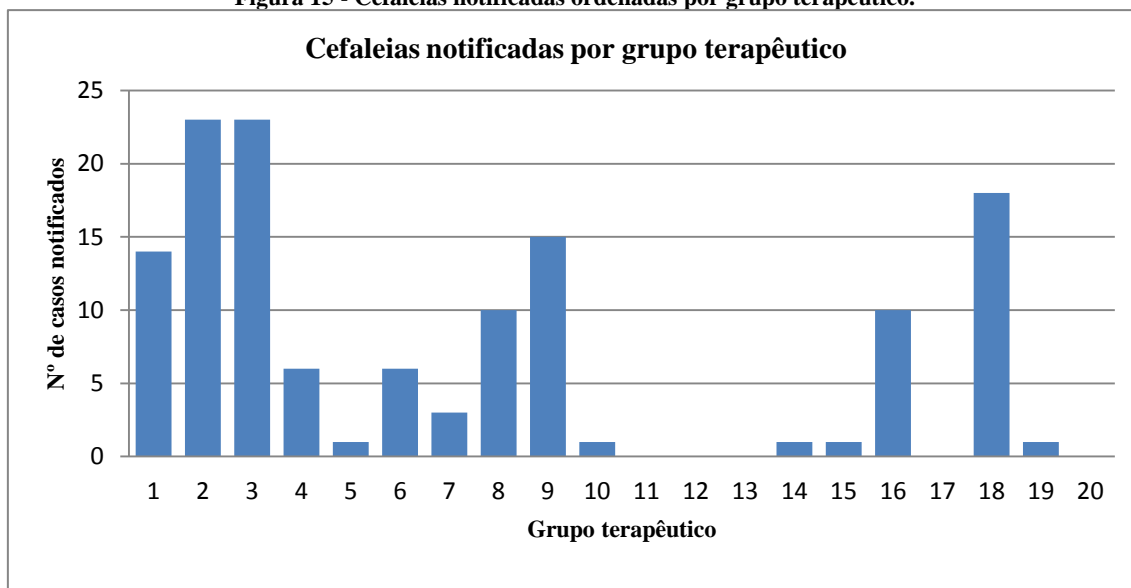
### 5.10. Grupo Terapêutico

Segundo o prontuário terapêutico do Infarmed existem 20 grupos terapêuticos, os grupos terapêuticos existentes podem ser visualizados na tabela seguinte.<sup>112</sup>

**Tabela 5 - Grupos terapêuticos definidos pelo INFARMED.**

Grupo terapêutico
1. Medicamentos Anti-infecciosos
2. Sistema Nervoso Central
3. Aparelho cardiovascular
4. Sangue
5. Aparelho respiratório
6. Aparelho digestivo
7. Aparelho geniturinário
8. Hormonas e medicamentos usados no tratamento de doenças endócrinas
9. Aparelho locomotor
10. Medicação antialérgica
11. Nutrição
12. Corretivos da volémia e das alterações eletrolíticas
13. Medicamentos usados em afeções cutâneas
14. Medicamentos usados em afeções otorrinolaringológicas
15. Medicamentos usados em afeções oculares
16. Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores
17. Medicamentos usados no tratamento de intoxicações
18. Vacinas e imunoglobulinas
19. Meios de diagnóstico
20. Material de penso, hemostáticos locais, gases medicinais e outros produtos

**Figura 15 - Cefaleias notificadas ordenadas por grupo terapêutico.**



De acordo com os dados recolhidos junto da base de dados da UFC é possível visualizar diferenças entre os grupos terapêuticos.

Os grupos que se destacam logo à partida são o grupo do 2. Sistema Nervoso Central e o grupo do 3. Aparelho Cardiovascular.

De seguida destacam-se os grupos 18. Vacinas e Imunoglobulinas, 9. Aparelho Locomotor e 1. Medicamentos Anti-infecciosos, 8. Hormonas e medicamentos usados no tratamento de doenças endócrinas, 16. Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores, 6. Aparelho Digestivo e 4. Sangue.

De acordo com a literatura relativamente aos grupos terapêuticos é possível identificar a presença dos grupos referidos anteriormente, como grupos nos quais se verifica uma maior percentagem de reações adversas.

De acordo com a pesquisa de Anna Ferrari existem inúmeros fármacos enunciados na literatura como causadores de cefaleias.<sup>104</sup>

Referentes ao Aparelho cardiovascular é conhecido que os fármacos pertencentes a este grupo são conhecidos como causadores de cefaleias, estes são reponsáveis por causarem direta ou indiretamente mecanismos de vasodilatação, levando assim ao desenvolvimento de cefaleias num elevado número de indivíduos.<sup>104</sup>

As terapias efetuadas com bloqueadores da entrada de cálcio, são enunciadas pela literatura como causadoras de uma elevada percentagem de cefaleias.<sup>104</sup>

Os bloqueadores dos canais de cálcio são uma classe de vasodilatadores, são responsáveis por inibirem o influxo de cálcio, o que resulta no relaxamento dos músculos vasculares causando assim vasodilatação. Deste modo, as cefaleias são a causa reportada mais frequente durante o tratamento com estes fármacos, sendo os derivados da di-hidropiridina, como por exemplo, a nifedipina os fármacos mais enunciados em comparação com fármacos como o verapamil ou diltiazem que apresentam uma menor incidência.<sup>104</sup>

Fármacos antiarrítmicos como a disopiramida, mexiletina, lorcadina e flecainida são também alguns dos fármacos enunciados em que as cefaleias são um fenómeno frequente.<sup>104</sup>

Os fármacos pertencentes ao grupo dos medicamentos anti-infecciosos, apresentam diferentes mecanismos de ação, sendo essa a razão apontada como a causa do desenvolvimento ou não desenvolvimento de cefaleias.<sup>104</sup>

No grupo dos fármacos anti-infecciosos, o grupo das tetraciclinas são responsáveis por grande parte das cefaleias, devido ao fato de provocarem um aumento da pressão intracraniana levam ao desencadeamento de cefaleias severas.<sup>104</sup>

As quinolonas são também um grupo no qual se tem revelado uma grande ocorrência de cefaleias, sendo essas revelações baseadas em ensaios clínicos e diversos estudos, no entanto o desenvolvimento destas cefaleias estará associada às propriedades farmacocinéticas dos fármacos, “principalmente devido à acumulação de uma elevada concentração de fármaco no líquido cérebroespinal”.<sup>104</sup>

Por sua vez, o macrólidos são também um dos grupos que têm sido identificados como causadores de cefaleias, principalmente devido a efeitos adversos relacionados com o sistema nervoso central.<sup>104</sup>

Fármacos como o fluconazol e o terconazol pertencentes ao grupo dos fármacos antifúngicos, utilizados em diversos tratamentos, são também identificados como causadores de cefaleias, através de ensaios clínicos controlados e através de comparações com estudos efetuados com placebo, foi possível verificar que mulheres a efetuar tratamento com terconazol apresentam uma maior percentagem de cefaleias em comparação com os estudos efetuados com placebo. Sendo o terconazol indicado com uma maior percentagem de cefaleias em comparação com o fluconazol, a ocorrência de cefaleias com utilização do terconazol ronda os 21%-30% e na utilização do fluconazol essa ocorrência ronda os 13%.<sup>114</sup>

Por sua vez os fármacos antivirais são também indicados como causadores de cefaleias, principalmente em tratamentos para o VIH. Nos tratamentos de VIH as cefaleias são um dos sintomas enunciados com uma maior percentagem (27%-35%), entre outros fatores major, como por exemplo, náuseas (29%-33%) e cansaço (23%-27%), sendo estes dados extraídos de ensaios clínicos controlados.<sup>114</sup>

Tratamentos mais simples como por exemplo, tratamento do herpes simples, também podem causar cefaleias em determinados indivíduos, devido à utilização de fármacos como o aciclovir ou valaciclovir mas em menor escala.<sup>104</sup>

Relativamente a fármacos pertencentes ao grupo dos medicamentos imunossupressores e imunomoduladores, fármacos como o micofenolato são utilizados em indivíduos após efetuarem um transplante, com o intuito de reduzir a possibilidade de ocorrer uma rejeição pelo corpo, do órgão transplantado. No entanto, existe uma elevada incidência de ocorrência de cefaleias cerca de 54%, nos indivíduos aos quais é administrado este fármaco. Verificando-se esta maior incidência de cefaleias principalmente em casos de transplante de coração.<sup>114</sup>



Outra grande classe responsável por uma elevada percentagem de cefaleias serão os interferões, principalmente o interferão beta-1a. Através de ensaios clínicos foi possível concluir que as cefaleias são o sintoma mais comum em casos de utilização deste interferão.<sup>114</sup>

Os medicamentos hormonais são também um grupo referido na literatura como causador de elevada percentagem de cefaleias.

As cefaleias causadas por agentes hormonais são conhecidas, em grande parte dos casos essas cefaleias são ligeiras e são controladas por analgésicos. No entanto, na combinação combinação de contraceptivos orais existe uma elevada probabilidade de ocorrerem cefaleias severas, principalmente durante os períodos de pausa desse fármaco.<sup>104</sup>

O Sistema Nervoso Central é identificado como um dos sistemas para os quais se verifica elevada percentagem de cefaleias assim como visualizado nos dados recolhidos a literatura também o enuncia.

Os fármacos pertencentes a este grupo são conhecidos por provocarem uma percentagem significativa de cefaleias, fármacos analgésicos opióides como a buprenorfina, tramadol, dezocina e morfina, são indicados em ensaios clínicos assim com no RCM como causadores de cefaleias.<sup>104,114</sup>

Ensaio clínicos randomizados e duplamente cegos, efetuados em indivíduos com uma variedade de dor crónica, aos quais foi administrado tramadol, reportam a ocorrência de cefaleias como um do principais efeitos adversos.<sup>114</sup>

Nos casos é que é administrada buprenorfina, em estudos clínicos é possível identificar uma menor incidência de cefaleias. Na administração de morfina, a reação adversa mais grave é a depressão respiratória, no entanto, as cefaleias costantam entre a lista de reações adversas mais frequentes, após administração de morfina. Por outro lado, em casos de doença de parkinson, aos quais foi administrada morfina, durante as várias fases de ensaios clínicos apenas na fase II e fase III é que foram reportados casos de cefaleias.<sup>114</sup>

Quanto aos fármacos antipsicóticos, é possível verificar através de ensaios clínicos controlados por placebo, que a administração de quietepina, leva a que as cefaleias se situem como o sintoma com maior incidência entre os outros sintomas, como por exemplo, agitação, sonolência ou taquicardia.<sup>114</sup>

No grupo dos fármacos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos o adinazolam, diazepam, clobazam, quazepam, são indicados frequentemente como causadores de cefaleias.<sup>104</sup>

Os fármacos antidepressivos, neste grupo de fármacos associados ao sistema nervoso central, são o grupo ao qual está associado um maior número de fármacos causadores de cefaleias.<sup>104</sup>

A bupropiona é frequentemente associada à ocorrência de cefaleias, através de estudos clínicos controlados por placebo, ao qual foi administrada bupropiona para tratamento de depressões graves verificou-se que as cefaleias são a reação adversa mais frequente.<sup>114</sup>

As cefaleias são também consideradas como um dos sintomas mais frequentes após a toma do fármaco milnaciprano. Através de ensaios clínicos controlados por placebo é possível verificar uma relação entre a toma deste fármaco e as cefaleias, após a toma de milnaciprano surgem cefaleias em 2% dos indivíduos, nos indivíduos ao qual é administrado placebo não se verificam cefaleias.<sup>114</sup>

A fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina e sertralina são também indicados na literatura como causadores de cefaleias, tendo sido também identificados em ensaios clínicos controlados por placebo como fármacos causadores de cefaleias após a sua toma.<sup>114</sup>

Fármacos como o rolipram e a tianeptina, são também indicados como causadores de cefaleias, no entanto, os seus mecanismos ainda não são totalmente conhecidos.<sup>104</sup>

O fármaco trazodona, que em determinados casos é utilizado para tratamento de cefaleias, está também associado à sua causa.<sup>104,114</sup>

Na categoria dos fármacos estimulantes o modafinil é também enunciado como causador de cefaleias.<sup>104</sup>

Deste modo, é possível identificar que assim como, de acordo com os dados recolhidos, também na literatura o grupo 2. Sistema Nervoso Central e o grupo 3. Aparelho Cardiovascular são identificados como causadores de cefaleias.

Sendo assim realçada a importância da escolha adequada dos fármacos a administrar, assim como análise das características e estado do doente como ponto fundamental na prevenção das cefaleias.

### 5.11. Indicação terapêutica do fármaco em causa

Tabela 6 - Identificação da indicação terapêutica dos fármacos em causa.

Indicação Terapêutica do Medicamento Suspeito	Nº de casos	%
Vacinação	17	12,78
Analgesia do sistema locomotor	13	9,77
Depressão	11	8,27
Infeção Bacteriana	8	6,02
Disfunção cardíaca	7	5,26
Hipercolesterolémia	7	5,26
Hipertensão	6	4,51
Contraceção	5	3,76
Cancro	5	3,76
Diabetes mellitus	3	2,26
Renite alérgica	3	2,26
Anemia	2	1,50
Angina de peito	2	1,50
Ansiedade	2	1,50
Dislipidémia	2	1,50
Tonturas	2	1,50
Asma	1	0,75
Cistite	1	0,75
Disfunções cerebrovasculares	1	0,75
Disfunção do metabolismo lipídico	1	0,75
Dispepsia	1	0,75
Doença de refluxo esofágico	1	0,75
Esclerose múltipla	1	0,75
Gastrite	1	0,75
Glaucoma	1	0,75
Gripe	1	0,75
Hiperatividade	1	0,75
Hipotiroidismo	1	0,75
Incontinência Urinária	1	0,75
Indução do parto	1	0,75
Linfoma	1	0,75
Meio de Contraste	1	0,75
Náuseas	1	0,75
Profilaxia de eventos cardiovasculares	1	0,75
Sinusite crónica	1	0,75
Úlcera duodenal	1	0,75
Terapia de cessação tabágica	1	0,75
Tuberculose	1	0,75
Tumor maligno do colo do útero	1	0,75
Tremores	1	0,75
Sem informação	14	10,53

Os fármacos existentes no mercado estão divididos por grupo terapêutico, no entanto, nos dias de hoje verifica-se uma utilização de diversos fármacos para além do grupo para o qual estão definidos.

Deste modo, a identificação da indicação terapêutica dos fármacos suspeitos, em cada notificação tem como objetivo verificar a indicação para a qual existe uma maior ocorrência de cefaleias de forma a efetuar um cruzamento de dados com a informação extrapolada relativamente aos grupos terapêuticos.

Através da análise dos dados da tabela anterior é possível concluir que as vacinas são responsáveis por grande parte das cefaleias notificadas, cerca de 13% dos casos registados tiveram com indicação a imunização.

A analgesia do sistema locomotor definiu-se como outra das indicações terapêuticas com maior notificação de cefaleias, cerca de 10% dos casos registados.

O tratamento de depressão define-se também como uma das indicações terapêuticas onde se verifica maior ocorrência de cefaleias, o tratamento da depressão representa cerca de 8% dos casos.

O tratamento de infeções bacterianas e as disfunções cardíacas são indicações terapêuticas que representam cerca de 6% e 5% respetivamente, dos casos registados. Assim com o tratamento da hipercolesterolémia e hipertensão, cerca de 5% dos casos.

Os meios de contraceção são também outra das indicações terapêuticas nas quais se verifica maior aporte de cefaleias, cerca de 4% dos casos.

Por último, entre todas as indicações, é possível verificar nas indicações terapêuticas, relacionadas com o cancro, que em cerca de 4% dos casos registados são referidas cefaleias.

Por último, é importante realçar que com uma percentagem inferior a 3%, como se observa na tabela acima, são inúmeras as indicações terapêuticas dos diversos fármacos em causa.

Concluindo-se que as indicações terapêuticas para as quais se verifica uma maior percentagem de cefaleias corresponde aos grupos terapêuticos que se destacaram no capítulo “Grupo Terapêutico”, sendo esses o grupo 2. Sistema Nervoso Central, no qual se enquadra o tratamento das depressões.

Grupo 3. Aparelho Cardiovascular, no qual se enquadra o tratamento das disfunções cardíacas e hipertensão.

Grupo 4. Sangue, no qual se enquadra o tratamento da hipercolesterolémia. Grupo 18. Vacinas e Imunoglobulinas, no qual se enquadra a imunização dos indivíduos.

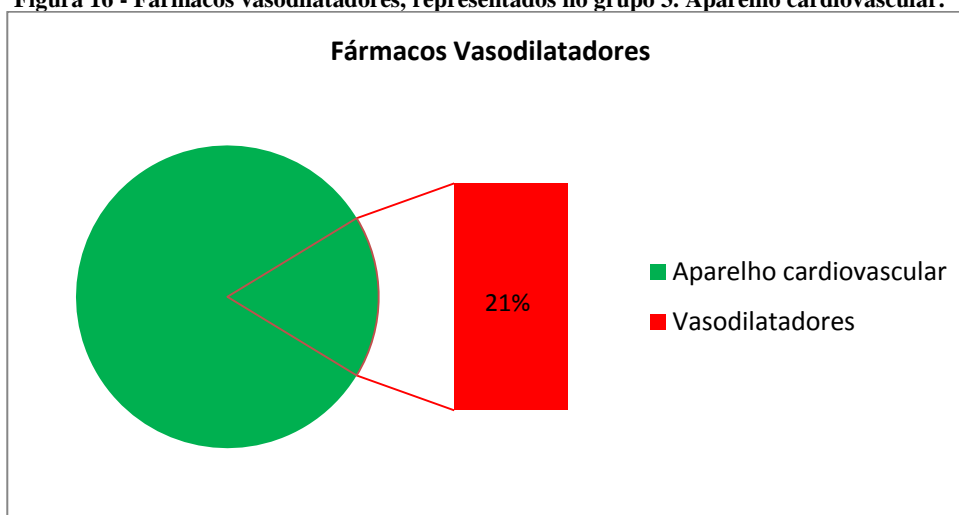
Grupo 9. Aparelho Locomotor, no qual se insere a analgesia do sistema locomotor. Grupo 1. Medicamentos Anti-infecciosos, no qual se insere o tratamento das infeções bacterianas, o grupo 8. Hormonas e medicamentos usados no tratamento de doenças endócrinas, no qual se enquadram os meios de contraceção. Por último o grupo 16. Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores, no qual se inserem as terapias relacionadas com o cancro.

### 5.12. Fármacos vasodilatadores

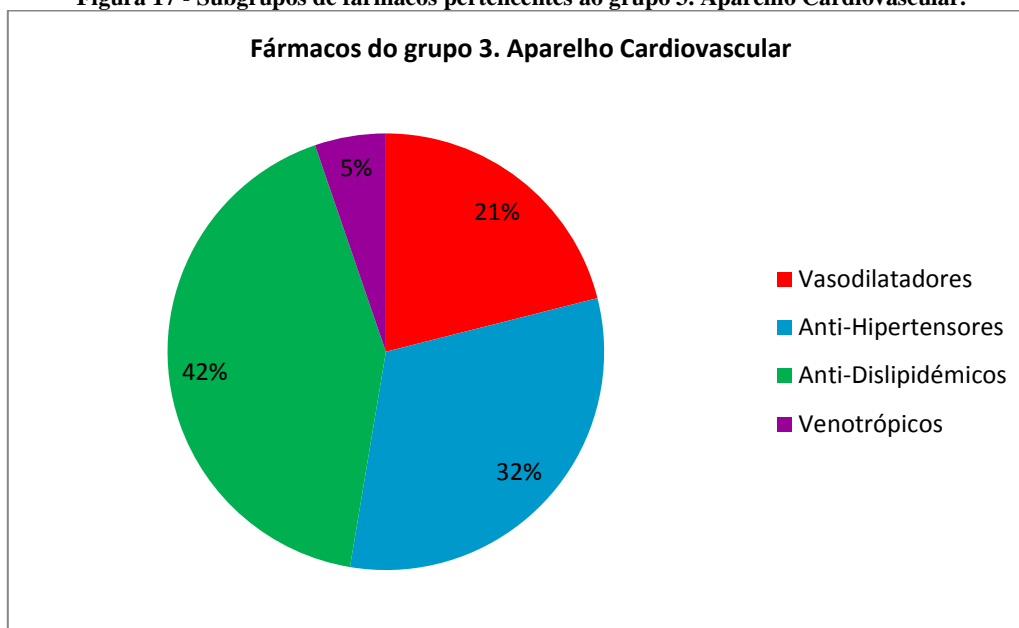
Dentro dos grupos terapêuticos sendo o grupo 2. Aparelho cardiovascular, um dos grupos no qual se verifica maior notificação. Será efetuada uma análise, dentro deste grupo, de modo a identificar, qual a percentagem de fármacos vasodilatadores.

Existindo dois mecanismos de induzir cefaleias como reação adversa e sendo um desses mecanismos a vasodilatação através da análise dos fármacos pertencentes ao grupo 3. Aparelho cardiovascular é possível concluir que num total de 19 fármacos pertencentes a este grupo 21% desses fármacos funcionam como vasodilatadores.

**Figura 16 - Fármacos vasodilatadores, representados no grupo 3. Aparelho cardiovascular.**



De forma a investigar se a percentagem de 21% corresponde a uma percentagem significativa, de seguida será feita a análise de todos os subgrupos pertencentes a este grupo.

**Figura 17 - Subgrupos de fármacos pertencentes ao grupo 3. Aparelho Cardiovascular.**

Deste modo, é possível identificar que os fármacos vasodilatadores se encontram como a terceira classe de fármacos nas quais se verifica ocorrência de cefaleias.

Dos 19 fármacos identificados neste grupo, 42% dos fármacos correspondem a fármacos Anti-Dislipidémicos e em segundo lugar os fármacos Anti-Hipertensores, que correspondem a 32% dos fármacos identificados neste grupo.

Concluindo-se que apesar de existir uma maior probabilidade de ocorrerem cefaleias na toma de fármacos Anti-Dislipidémicos ou Anti-Hipertensores também na administração de fármacos vasodilatadores, existe uma probabilidade aumentada de ocorrerem cefaleias.

Após análise de todos os dados recolhidos é possível concluir que a diminuição da notificação de cefaleias se deve à dificuldade em estabelecer uma relação de causalidade entre as cefaleias e um medicamento. Essa dificuldade prende-se pelo fato de na população em geral a ocorrência de cefaleias ser um sintoma comum, assim como uma elevada percentagem de medicamentos concomitantes.

Cruzando os dados identificados e os dados da literatura com os critérios de diagnóstico de cefaleias é possível concluir que existe uma elevada dificuldade em estabelecer uma relação de causalidade. Existindo uma elevada dificuldade em enquadrar as cefaleias nos critérios definidos.

Na toma ocasional de medicação não indicada para o tratamento das cefaleias de forma a definir uma cefaleia como RAM é necessário que esta esteja enquadrada nos seguintes critérios:

“Critérios de diagnóstico:

- A. Qualquer cefaleia que cumpra o critério C.
- B. Foram administradas uma ou mais doses do medicamento com fins diferentes do tratamento das cefaleias.
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia surgiu, dentro de minutos a horas, após a administração da medicação
  - 2. a cefaleia desapareceu dentro das 72 horas, após a suspensão da administração da medicação.
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta”.<sup>29</sup>

Na toma prolongada de medicação não indicada para o tratamento das cefaleias de forma a definir uma cefaleia como RAM é necessário que esta esteja enquadrada nos seguintes critérios:

“Critérios de diagnóstico:

- A. Cefaleia presente em 15 ou mais dias por mês e que cumpra o critério C.
- B. Uso prolongado de medicação administrada para fins diferentes do tratamento de cefaleias.
- C. Evidência de causalidade demonstrada por, pelo menos, dois dos critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia surgiu numa relação temporal com o início da administração da medicação
  - 2. um ou mais dos seguintes:
    - a) a cefaleia agravou significativamente com o aumento da dose do medicamento
    - b) a cefaleia melhorou significativamente ou desapareceu com a redução da dose do medicamento
    - c) a cefaleia desapareceu com a suspensão da administração do medicamento
  - 3. é reconhecido que o uso prolongado do medicamento pode causar cefaleia, pelo menos, em algumas pessoas”.<sup>29</sup>

Se existirem indícios de pré-existência de cefaleias, assim com a administração de medicamentos concomitantes, surge a elevada dificuldade de identificação das cefaleias como RAM, ou seja, encontra-se assim a dificuldade de atribuição de um nexos de causalidade, através dos critérios definidos.

## **6. Limitações e vieses**



Todos os estudos, independentemente do seu tipo apresentam limitações e vieses, através da pesquisa efetuada com base na literatura surgem limitações como a atenção reduzida que é dada às cefaleias provocadas por fármacos, por outro lado, debatemo-nos com vieses como por exemplo, vieses de população, vieses de classificação, ou vieses de estudos.

O facto de as cefaleias serem tão frequentes e comuns contribui significativamente para que muitas vezes esse problema passe sem existirem cuidados médicos. No entanto, a gama existente de medicamentos que provoca cefaleias é muito larga. Mas estas cefaleias recebem uma "atenção limitada".<sup>104</sup>

Mesmo as cefaleias classificadas como reações adversas não graves, podem ser bastante dolorosas, principalmente quando são crónicas e afetam a qualidade vida dos doentes. No entanto, a classificação de cefaleias como uma reação adversa é um parâmetro difícil, pelo facto das cefaleias serem um sintoma comum e frequente entre imensos indivíduos da população, tornando-se assim difícil atribuir um nexos de causalidade a determinado medicamento.

Deste modo, o problema que se coloca é o estudo destas cefaleias, revelando-se uma elevada dificuldade em estabelecer um diagnóstico de reação adversa, pelo facto das cefaleias serem sintomas presentes na população em geral.

Perante a informação fornecida pela UFC as limitações com que nos deparamos prendem-se com a falta de informação em alguns casos, mais precisamente durante o período de 2005 a 2008, período durante o qual a UFC não esteve em funcionamento, sendo os dados recolhidos por outras entidades.

## **7. Conclusões**

Através de todos os artigos referenciados anteriormente e dados analisados é possível concluir que as cefaleias são um fenómeno bastante comum após a toma de inúmeros fármacos.

No mercado do medicamento é possível identificar mais de 1000 medicamentos aos quais já foi possível identificar cefaleias como efeito adverso.<sup>104</sup>

Por outro lado, o fato de as cefaleias serem um fenómeno comum entre a população, serem consideradas fenómenos de baixa relevância e a existência de elevados níveis de polimedicação na atualidade, dificulta a atribuição de um nexo de causalidade com o medicamento em causa. Não estando os critérios de diagnóstico, preparados para estes fatores que surgem na atualidade.

Através dos dados recolhidos junto da UFC é possível verificar uma diminuição da notificação de cefaleias ao longo do tempo, na população da zona centro. No entanto esse resultado poderá não refletir necessariamente a realidade das cefaleias. A tendência decrescente que é visualizada poderá estar relacionada com a melhoria dos medicamentos utilizados, com o avanço dos conhecimentos ou deparamo-nos então com um problema. Problema esse que estará relacionado com a baixa importância que é dada aos casos de cefaleias em que muitas vezes não são reportadas por serem consideradas um problema menor.

No entanto, mesmo existindo uma baixa percentagem de notificações de cefaleias, estas não deixam de ser um potencial problema de Saúde Pública. Uma maior atenção aos sintomas dos doentes, a escolha de classes de medicamentos adequadas às características dos doentes, maior atenção por parte do doente aos sintomas após ingestão da sua medicação e redução da automedicação, são pontos que podem diminuir a ocorrência de cefaleias ou permitir uma classificação mais adequada.

Como já referido anteriormente as cefaleias podem ser provocadas por dois mecanismos patogénicos devido à vasodilatação ou ao aumento da pressão intracraniana. No entanto, atualmente ainda existem mecanismos de origem de cefaleias que ainda não são totalmente conhecidos e através de inúmeros ensaios clínicos é possível visualizar que as cefaleias são também um fenómeno comum após a toma de placebo, o que complica o estudo das cefaleias e a sua classificação como reação adversa.

A ocorrência de cefaleias em diversos fármacos está associada à relação de dose-resposta, é para alguns desses medicamentos uma diminuição/ajuste da dose será suficiente, no entanto, em alguns casos verifica-se a necessidade de suspender o medicamento em causa.

As divergências genéticas, as diferenças inter- e intra-individuais, as hormonas, o sexo, as vias de metabolismo, o sistema imunitário, o perfil farmacocinético, são todos fatores que podem desencadear ou não cefaleias, num determinado indivíduo e noutra não.

Na literatura as cefaleias dificilmente são identificadas como reação adversa, e essa razão é explicada por toda a variedade de fatores que poderá levar a essa ocorrência, não sendo possível identificar de um modo direto que a ocorrência de cefaleias se deve à toma de determinado medicamento. No entanto, existindo uma variedade tão grande de medicamentos associados a cefaleias, este será um tema bastante impressionante e sobre o qual ainda é preciso aprofundar conhecimentos.

Sendo fundamental a nível de promoção da saúde da população a promoção de campanhas de “chamada de atenção ao tema”, dinamização de sessões de esclarecimento e educação da comunidade numa maior preocupação e atenção para as cefaleias será fundamental no sentido de promover a saúde, aumentar a notificação de reações e evitar problemas como o uso excessivo de medicamentos devido às cefaleias.

O estabelecimento de nexos de causalidade de forma mais correta e específica através do ajuste aos critérios de diagnóstico preparando-os para a atualidade com que nos deparamos assim como a promoção de campanhas de esclarecimento e educação da comunidade numa maior atenção para as cefaleias irá permitir um aumento na melhoria em saúde dos indivíduos, promovendo a saúde da população.

## **8. Perspetivas futuras**

No futuro, começando já na atualidade será necessário que os clínicos efetuem um diagnóstico mais cuidadoso, dando uma relevante importância à ocorrência de cefaleias, de forma a prevenir a sua progressão e evitar problemas, como por exemplo, a utilização excessiva de medicamentos.

Sendo essencial educar comunidade no sentido de reportar todos os sintomas, mesmo os que considera de menor valor, o incentivo à investigação desta vertente e o estabelecimento de critérios de diagnóstico que permitam, de forma mais facilitada e concreta, a atribuição de causalidade.

No futuro, novos mecanismos serão descobertos e um conhecimento mais abrangente e claro irá surgir. Sendo possível identificar com maior certeza e exatidão as cefaleias como reações adversas.

## **9. Bibliografia**

1. ARS, Administração Regional de Saúde do Norte, (Internet, acessado a 14 de Março de 2015), disponível em <http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte>.
2. Turnock B. J., Public health: what it is and how it works, 3rd edition. Boston, Jones and Bartlett Publishers, 2004.
3. Almeida L.M., Da prevenção primordial à prevenção quaternária. *Prevenção em Saúde*, Janeiro/Junho de 2005, Vol.23, N.º 1.
4. Winslow C.E.A., The untilled field of public health. *Modern Medicine*, 1920, 2:183.
5. Alwan A., Noncommunicable diseases: a major challenge for public health in the region. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 3:1, 1997, 6-16.
6. Czeresnia D., The concept of health and the difference between prevention and promotion. *Cadernos de Saúde Pública*, 15:4, 1999, 701-709.
7. Gérvas J., Fernández, M. P. - Genética y prevención cuaternaria: el ejemplo de la hemocromatosis. *Atención Primaria*, 32:3, 2003, 158-162.
8. Getz L., Sigurdsson, J. A., Hetlevik, I., Is opportunistic disease prevention in the consultation ethically justifiable? *British Medical Journal*, 327, 2003, 498-500.
9. Monteiro J. M. P., Cefaleias, Estudo Epidemiológico e Clínico de uma População Urbana. Dissertação de candidatura ao grau de Doutor, apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, 1995.
10. European Headache Federation, European Principles of Management of Common Headache Disorders in Primary Care, traduzido por Sociedade Portuguesa de cefaleias, 2010.
11. Monteiro J. M. P., et al., Recomendações terapêuticas para cefaleias, Sinapse. Sociedade Portuguesa de Neurologia, Novembro de 2009, Suplemento 1, vol.9, 2ª edição.
12. National Institute of Health, Ad Hoc Committee on Classification of Headache of the National Institute of Health. Classification of headache, *JAMA*, 1962, 179:717-718.
13. International Headache Society, Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*, 1988, Suplemento 8, 7:1-96.
14. Moeschlin S., Phenacetin addiction and injurious effects, inclusion body anemia an interstitial nephritis. *Schweiz Med Wochenschr*, 1957, 87:123-128.
15. ICHD, International Classification of Headache Disorders, Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*, 2004, Suplemento 24, 1:9-160, 2ª edição.
16. Monteiro J. M. P., As cefaleias na Clínica Geral. Coopertipo, Porto, 1986.
17. Monteiro J. M. P., Matos E., Calheiros JM. Headaches in Medical School Students. *Neuroepidemiology*, 1993, 13: 103-107.
18. Waters W. E., O'Connor P. J., Epidemiology of headache and migraine in women. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1971, 34: 148-153.



19. Crisp A. H., Kalucy R.S., McGuinness B., Ralph P.C., Harris G., Some clinical, social and psychological characteristics of migraine subjects in the general population. *Postgrad Medicine Journal*, 1977; 53: 691-697.
20. Duckros P. N., Tait R. C., Margolis R.B., Prevalence of very severe headache in a large US metropolitan area. *Cephalalgia*, 1989, 9: 199-205.
21. Waters W. E., *The epidemiology of migraine*. Bracknell: Boehringer Ingelheim, 1974.
22. Linet M. S., et al., An epidemiological study of headache among adolescents and young adults. *JAMA* 1989, 261: 2211-2216.
23. Waters W. E., *Headache and Demographic Factors in Headache Classification and Epidemiology*. Raven Press, Ltd., New York, 1994, 287-293.
24. Rasmussen B. K., Jensen R., Schroll M., Olesen J., Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1991, 44: 1147-1157.
25. Machado M. G., Colaço M. J., Cefaleias de interesse para o Clínico Geral. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 1989, 6(2): 45-50.
26. D'Alessandro R., et al., Epidemiology of headache in the Republic of San Marino. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1988, 51: 21-27.
27. Ekblom K., Ahlborg B., Schöle R., Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18. *Headache*, 1978; 18: 9-19.
28. Newland CA, et al., A survey of headache in an English city. *Research and Clinical Studies in Headache* 1978; 5: 1-20.
29. ICDH, *International Classification of Headache Disorders 3-beta 2013*, Tradução Portuguesa, Outubro 2014, vol.14, Suplemento 1.
30. Grupo Marktest, estudo TGI, (acedido em Novembro de 2014), disponível em <http://www.marktest.com/wap/a/n/id~1d10.aspx>.
31. Ferrari A., Headache: One of the Most Common and Troublesome Adverse Reactions to Drugs. *Current Drug Safety*, 2006, 1, 43-58
32. Kristoffersen E. S., Medication-overuse headache, Review, *Journal of Pain Research, Journal of Pain Research* 2014;7 367-378.
33. Jonsson P., Hedenrud T., Linde M., Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population. *Cephalalgia*, 2011, 31(9):1015-1022.
34. Straube A., et al., Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany – the German DMKG Headache Study. *Cephalalgia*, 2010, 30(2):207-213.
35. Wang S.J., et al. Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology*, 2000, 54(2):314-319.
36. Prencipe M., et al. Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2001, 70(3):377-381.
37. Wang S.J., et al., Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology*, 2006, 66(2):193-197.

38. Dyb G., Holmen T.L., Zwart J.A., Analgesic overuse among adolescents with headache: the Head-HUNT-Youth Study. *Neurology*, 2006, 66(2):198-210.
39. Piazza F., et al., Medication overuse headache in school-aged children: more common than expected? *Headache*, 2012, 52(10):1506-1510.
40. Wiendels N. J., et al., Chronic daily headache in children and adolescents. *Headache*, 2005, 45(6):678-683.
41. IASP, International association for the study of pain, (accedido em Dezembro de 2014), disponível em <http://www.iasp-pain.org/>.
42. Limmroth V., et al., Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology*, 2002, 59(7):1011-1014.
43. Creac'h .C, et al. One or several types of triptan overuse headaches? *Headache*, 2009, 49(4):519-528.
44. Kristoffersen E. S., et al., Management of primary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *The Journal of Headache and Pain*, 2012, 13(2):113-120.
45. Kristoffersen E. S., et al., Management of secondary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *The Journal of Headache and Pain*, 2013, 14(1):5.
46. Jonsson P., et al., Sociodemographic differences in medication use, health-care contacts and sickness absence among individuals with medication-overuse headache. *The Journal of Headache and Pain*, 2012, 13(4):281-290.
47. Saper J. R., Lake A.E., Medication overuse headache: type I and type II. *Cephalalgia*, 2006, 26(10):1262.
48. Lake A. E., Medication overuse headache: biobehavioral issues and solutions. *Headache*, 2006, 46 Suplemento 3, S88-S97.
49. Gossop M., et al., The Severity of Dependence Scale (SDS): psychometric properties of the SDS in English and Australian samples of heroin, cocaine and amphetamine users. *Addiction*, 1995, 90(5):607-614.
50. Grande R.B., et al., The Severity of Dependence Scale detects people with medication overuse: the Akershus study of chronic headache. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2009, 80(7):784-789.
51. Lundqvist C., et al., The severity of dependence score correlates with medication overuse in persons with secondary chronic headaches. *The Akershus study of chronic headache*. *Pain*, 2010, 148(3):487-491.
52. Lundqvist C., et al., An adapted Severity of Dependence Scale is valid for the detection of medication overuse: the Akershus study of chronic headache. *European Journal of Neurology*, 2011, 18(3):512-518.
53. Galli F., et al., Differences in the personality profile of medication-overuse headache sufferers and drug addict patients: a comparative study using MMPI-2. *Headache*, 2011, 51(8):1212-1227.

54. Sances G., et al., Medication-overuse headache and personality: a controlled study by means of the MMPI-2. *Headache*, 2010, 50(2):198-209.
55. Cevoli S., et al., A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *European Journal of Neurology*, 2006,13(9):1009-1013.
56. Di Lorenzo C., et al., Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. *The Journal of Headache and Pain*. 2009, 10(5):349-355.
57. Cupini L. M., Sarchielli P., Calabresi P., Medication overuse headache: neurobiological, behavioural and therapeutic aspects. *Pain*, 2010;150(2):222-224.
58. De Felice M., et al., Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. *Annals of Neurology*, 2010, 67(3):325-337.
59. Meng I. D., Pathophysiology of medication overuse headache: insights and hypotheses from preclinical studies. *Cephalalgia*, 2011, 31(7):851-860.
60. Bongsebandhu-phubhakdi S., Srikiatkachorn A., Pathophysiology of medication-overuse headache: implications from animal studies. *Current Pain and Headache Reports*, 2012, 16(1):110-115.
61. Waeber C., Moskowitz M. A., Therapeutic implications of central and peripheral neurologic mechanisms in migraine. *Neurology*, 2003, 61:S9-S20.
62. Dobson C. F., et al., Effects of acute or chronic administration of anti-migraine drugs sumatriptan and zolmitriptan on serotonin synthesis in the rat brain. *Cephalalgia*, 2004, 24:2-11.
63. Hering R., et al., 5HT in migraine patients with medication-induced headache. *Cephalalgia*, 1993, 13:410-412.
64. Reuter U., et al., Effects of chronic sumatriptan and zolmitriptan treatment on 5-HT receptor expression and function in rats. *Cephalalgia*, 2004, 24:398-407.
65. Sandrini M, et al., Effects of chronic treatment with phenazone on the hot-plate test and serotonin binding sites in pons and cortex membranes of the rat. *Pharmacology*, 1993, 47:84-90.
66. Srikiatkachorn A., Anthony M., Platelet serotonin in patients with analgesic-induced headache. *Cephalalgia*, 1996, 16:423-426.
67. Srikiatkachorn A., Anthony M., Serotonin receptor adaptation in patients with analgesic-induced headache. *Cephalalgia*, 1996, 16:419-422.
68. Srikiatkachorn A., Tarasub N., Govitrapong P., Effect of chronic analgesic exposure on the central serotonin system: a possible mechanism of analgesic abuse headache. *Headache*, 2000, 40:343-350.
69. Srikiatkachorn A., Chronic daily headache: a scientist's perspective. *Headache*, 2002, 42:532-537.
70. Hering R., et al., Cellular adaptation in migraineurs with chronic daily headache. *Cephalalgia*, 1993, 13:261-266.

71. Scher A. I., Midgette L. A., Lipton R. B., Risk factors for headache chronification. *Headache*, 2008, 48:16-25.
72. Sances G, et al., Risk factors in medication-overuse headache: a 1-year follow-up study (care II protocol). *Cephalalgia*, 2010, 30:329-336.
73. Wallasch T. M., Kropp P., Multidisciplinary integrated headache care: a prospective 12-month follow-up observational study. *The Journal of Headache and Pain*, 2012, 13(7):521-529.
74. Radat F., et al., Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia*, 2005, 25(7):519-522.
75. Zwart J. A., et al., Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trondelag Health Study. *European Journal of Neurology*, 2003, 10(2):147-152.
76. Wiendels N. J., et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia*, 2006, 26(12):1434-1442.
77. Wannern C., et al., Prevalence of medication overuse headache in an interdisciplinary pain clinic. *The Journal of Headache and Pain*, 2013, 14:4.
78. Hagen K., et al., Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trondelag Health Studies. *Pain*, 2012, 153(1):56-61.
79. Ridsdale L., et al., How do patients referred to neurologists for headache differ from those managed in primary care? *The British Journal of General Practice*, 2007, 57(538):388-395.
80. Cevoli S., et al., Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache*, 2009, 49(3):412-418.
81. Di Lorenzo C., et al., The wolframín His611Arg polymorphism influences medication overuse headache. *Neurosci Lett*, 2007, 424(3):179-184.
82. Cargnin S., et al., Functional polymorphisms in COMT and SLC6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy. *European Journal of Neurology*, 2014.
83. Mathew N. T., Kurman R., Perez F., Drug induced refractory headache-clinical features and management. *Headache*, 1990, 30(10):634-638.
84. Zeeberg P., Olesen J., Jensen R., Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology*, 2006, 66(12):1894-1898.
85. Bekkelund S. I., Salvesen R., Drug-associated headache is unrecognized in patients treated at a neurological centre. *Acta Neurol Scand*, 2002, 105(2):120-123.
86. Dowson A. J., Analysis of the patients attending a specialist UK headache clinic over a 3-year period. *Headache*, 2003, 43(1):14-18.
87. Bigal M. E., Lipton R. B., Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology*, 2008, 71(22):1821-1828.

88. Bigal M. E., et al., Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre – clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*, 2004;24(6):483-490.
89. Steiner T., Can we know the prevalence of MOH? *Cephalalgia*, 2014;34(6):403-404.
90. Linde M., et al., The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *European Journal of Neurology*, 2012, 19(5):703-711.
91. Olesen J., et al., New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*, 2006, 26:742-746.
92. Rossi P., Faroni J. V., Nappi G., Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. *European Journal of Neurology*, 2011, 18(3):396-401.
93. Evers S., Jensen R., European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *European Journal of Neurology*, 2011, 18(9):1115-1121.
94. Diener H. C., Detoxification for medication overuse headache is not necessary. *Cephalalgia*, 2012, 32(5):423-427.
95. Olesen J., Detoxification for medication overuse headache is the primary task. *Cephalalgia*, 2012, 32(5):420-422.
96. Linton-Dahlöf P., Linde M., Dahlöf C., Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study. *Cephalalgia*, 2000, 20(7):658-662.
97. Katsarava Z., et al., Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology*, 2001, 57(9):1694-1698.
98. Boe M. G., Mygland A., Salvesen R., Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology*, 2007, 69(1):26-31.
99. Rabe K., et al., Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 2013, 33(3):202-207.
100. Rossi P., et al., Advice alone vs structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia*, 2006, 26(9):1097-1105.
101. Rossi P., et al., Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *The Journal of Headache and Pain*. 2013, 14(1):10.
102. Ferrari, et al., Focus on headache as an adverse reaction to drugs, *Journal of Headache and Pain* 2009, 10:235-239.
103. Boada J. N., et al., Net efficacy adjusted for risk (NEAR): a simple procedure for measuring risk: benefit balance. *PLoS ONE*, 2008, 10.1371/journal.

104. Ferrari A., Headache: One of the Most Common and Troublesome Adverse Reactions to Drugs. *Current Drug Safety*, 2006, 1, 43-58.
105. Kaufman D. W., Shapiro S., Epidemiological assessment of drug induced disease. *Lancet*, 2000, 356: 1339-43.
106. Edwards I. R., Aronson J. K., Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 2000; 356: 1255-9.
107. Barsky A. J., Saintfort R., Rogers M. P., Borus J. F., Nonspecific medication side effects and the placebo phenomenon. *JAMA*, 2002, 287: 622-7.
108. Tierney W. M., Adverse outpatient drug events-a problem and an opportunity. *The New England Journal of Medicine*, 2003; 48: 1587-9.
109. Trontell A., Expecting the unexpected - drug safety, pharmacovigilance, and prepared mind. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 351: 1385-7.
110. Ray W. A., Population-based studies of adverse drug effects. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 17: 1592-4.
111. WHO, World Health Organization, International drug monitoring: the role of the hospital. Technical report series, 1969, 425:5-25.
112. Infarmed, Medicamentos de uso Humano, Departamento de Farmacovigilância, (Internet, acessado a 22 de Dezembro de 2014), disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA).
113. OMS, Organização Mundial de Saúde, Nexo de causalidade de reações adversas, (Internet, acessado a 3 de Março de 2015), disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS\\_FREQUENTES/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/MUH\\_FARMACOVIGILANCIA/Causalidade\\_graus\\_probabilidade](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA/Causalidade_graus_probabilidade).
114. FDA, Food and Drug Administration, Drug Label Sections, (acessado a 16 de Fevereiro de 2015), disponível em: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo>.

### **Bibliografia de imagens**

Figura 1. Wannern C., et al., Prevalence of medication overuse headache in an interdisciplinary pain clinic. *The Journal of Headache and Pain*, 2013, 14:4.

Figura 2. Wannern C., et al., Prevalence of medication overuse headache in an interdisciplinary pain clinic. *The Journal of Headache and Pain*, 2013, 14:4.

Figura 3. Wannern C., et al., Prevalence of medication overuse headache in an interdisciplinary pain clinic. *The Journal of Headache and Pain*, 2013, 14:4.

Figura 4. Ferrari, et al., Focus on headache as an adverse reaction to drugs, *Journal of Headache and Pain* 2009, 10:235-239.

Figura 5. ARS-C, Administração Regional da zona Centro, descrição da área geográfica, (acessado a 23 de Março de 2015), disponível em: <http://www.arscentro.minsaude.pt/Institucional/Documents>.

## **10. Anexos**

Em anexo estarão disponíveis os seguintes documentos:

**Anexo 1:** Grupo 8 da classificação internacional de cefaleias 2014 (ICHD).

**Anexo 2:** Tabelas referentes aos dados extrapolados da UFC.

## **Anexo 1**



## 8. Cefaleia atribuída a uma substância ou à sua privação

- 8.1 Cefaleia atribuída ao uso ou exposição a uma substância
  - 8.1.1 Cefaleia provocada por dador de óxido nítrico (NO)
    - 8.1.1.1 Cefaleia imediata provocada por dador de NO
    - 8.1.1.2 Cefaleia tardia provocada por dador de NO
  - 8.1.2 Cefaleia provocada por inibidor da fosfodiesterase (FDE)
  - 8.1.3 Cefaleia provocada por monóxido de carbono (CO)
  - 8.1.4 Cefaleia provocada por álcool
    - 8.1.4.1 Cefaleia imediata provocada por álcool
    - 8.1.4.2 Cefaleia tardia provocada por álcool
  - 8.1.5 Cefaleia provocada por alimentos e/ou aditivos
    - 8.1.5.1 Cefaleia provocada por glutamato monossódico
  - 8.1.6 Cefaleia provocada por cocaína
  - 8.1.7 Cefaleia provocada por histamina
    - 8.1.7.1 Cefaleia imediata provocada por histamina
    - 8.1.7.2 Cefaleia tardia provocada por histamina
  - 8.1.8 Cefaleia provocada pelo peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)
    - 8.1.8.1 Cefaleia imediata provocada por CGRP
    - 8.1.8.2 Cefaleia tardia provocada por CGRP
  - 8.1.9 Cefaleia atribuída a agente vasopressor exógeno agudo.
  - 8.1.10 Cefaleia atribuída ao uso ocasional de medicação não indicada para as cefaleias.
  - 8.1.11 Cefaleia atribuída ao uso prolongado de medicação não indicada para as cefaleias.
  - 8.1.12 Cefaleia atribuída a hormona exógena
  - 8.1.13 Cefaleia atribuída ao uso ou exposição a outra substância
- 8.2 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos
  - 8.2.1 Cefaleia por uso excessivo de ergotamina
  - 8.2.2 Cefaleia por uso excessivo de triptano
  - 8.2.3 Cefaleia por uso excessivo de analgésicos simples
    - 8.2.3.1 Cefaleia por uso excessivo de paracetamol (acetaminofeno)
    - 8.2.3.2 Cefaleia por uso excessivo de ácido acetilsalicílico
    - 8.2.3.3 Cefaleia por uso excessivo de outro fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE)
  - 8.2.4 Cefaleia por uso excessivo de opióides
  - 8.2.5 Cefaleia por uso excessivo de associações de analgésicos
  - 8.2.6 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos de classes farmacológicas múltiplas, não havendo excesso do seu uso individual.
  - 8.2.7 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos atribuída ao uso excessivo não confirmado de classes farmacológicas múltiplas
  - 8.2.8 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos atribuída a outra medicação
- 8.3 Cefaleia atribuída a privação de substância
  - 8.3.1 Cefaleia por privação de cafeína

- 8.3.2 Cefaleia por privação de opióides
- 8.3.3 Cefaleia por privação de estrogénios
- 8.3.4 Cefaleia atribuída a privação de outras substâncias de uso crónico

### Classificada noutra local:

7.1.2 Cefaleia atribuída a hipertensão intracraniana secundária a causa metabólica, tóxica ou hormonal; 7.3.2 Cefaleia atribuída a meningite asséptica (não infecciosa).

## Comentário geral

### Cefaleia primária, secundária ou ambas?

Quando uma nova cefaleia ocorre, pela primeira vez, em estreita relação temporal com a exposição ou a privação de uma substância, é codificada como uma cefaleia secundária, atribuída ao uso ou à privação dessa substância. Isto continua verdade, quando a nova cefaleia tem as características de qualquer uma das cefaleias primárias classificadas na Parte 1 do ICHD-3 beta. Quando uma cefaleia *preexistente* com as características de uma cefaleia primária se torna *crónica* ou piora significativamente (a frequência e/ou intensidade aumentam duas ou mais vezes), em estreita relação temporal com a exposição ou a privação de uma substância, tanto o diagnóstico da cefaleia inicial como o diagnóstico de 8. *Cefaleia atribuída a uma substância ou à sua privação* (ou um dos seus subtipos) devem ser dados, desde que haja clara evidência de que a exposição ou a privação da referida substância causa cefaleias.

## Introdução

Os doentes com 1. *Enxaqueca* são fisiológica e talvez psicologicamente hiperreactivos a uma variedade de estímulos internos e externos. O álcool, alimentos e aditivos alimentares, bem como a ingestão e a suspensão de substâncias químicas e fármacos, todos foram relatados como desencadeantes ou ativadores da enxaqueca em indivíduos suscetíveis. A associação é frequentemente baseada em descrições de casos isolados e relatos de reações adversas a medicamentos. O facto de estes estímulos estarem associados à cefaleia não prova a relação causal, nem elimina a necessidade de se considerarem outras etiologias. Uma vez que são eventos comuns que surgem com frequência, a associação entre a cefaleia e a exposição a uma substância pode ser mera coincidência. A cefaleia pode ocorrer por acaso. A cefaleia pode ser o sintoma de uma doença sistémica e os medicamentos utilizados para tratar tal condição podem estar associados à cefaleia. Em ensaios com fármacos para tratamento agudo da enxaqueca, a cefaleia, bem como os sintomas associados, é listada como uma reação adversa ao medicamento, a despeito de ser um sintoma da alteração tratada e não o resultado do tratamento. Algumas alterações podem predispor à cefaleia associada ao uso de medicamentos. Isoladamente, nem a medicação nem a alteração poderiam gerar a cefaleia.

Os critérios gerais para as cefaleias descritas aqui são:

- A. Cefaleia preenchendo o critério C
- B. Ocorre o uso ou exposição a uma substância conhecida como sendo capaz de causar cefaleia

C. Evidência causal demonstrada por dois dos critérios seguintes:

1. a cefaleia desenvolveu-se em relação temporal com o uso ou exposição à substância
2. a cefaleia melhorou significativamente ou desapareceu após a remoção da substância
3. a cefaleia tem características típicas do uso ou exposição à substância
4. existe outra evidência da relação causal

D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

## 8.1 Cefaleia atribuída ao uso ou exposição a uma substância

### Descrição:

Cefaleia causada pelo uso ou exposição a uma substância, com início imediato ou em horas.

### Comentários:

8.1 *Cefaleia atribuída ao uso ou exposição a uma substância* pode ser causado por uma substância tóxica, como um efeito indesejado de uma substância em uso terapêutico normal ou em estudos experimentais.

A cefaleia como um evento adverso tem sido descrita com muitos fármacos, muitas vezes apenas como um reflexo da prevalência muito alta da cefaleia. Somente, quando a cefaleia ocorre mais frequentemente após a substância ativa do que após o placebo, em estudos controlados, duplamente ocultos, se pode considerar a cefaleia como uma reação adversa verdadeira. O desenho, duplamente oculto, também pode ser usado experimentalmente para estudar a relação entre os efeitos da medicação e a cefaleia. Em alguns casos, como, por exemplo, com os dadores de óxido nítrico, estes estudos levaram ao entendimento mais profundo dos mecanismos da neurotransmissão envolvidos nas cefaleias primárias.

Em geral, as pessoas com 1. *Enxaqueca* são muito mais suscetíveis a tais cefaleias do que os outros indivíduos e o mesmo pode ser verdade para as pessoas com 2. *Cefaleias do tipo tensão* ou 3.1. *Cefaleias em salvas*. Algumas substâncias, como os dadores de NO e a histamina, induzem uma cefaleia imediata em voluntários normais ou em indivíduos com enxaqueca. Porém, atualmente, está claro que os doentes com cefaleias primárias também desenvolvem uma cefaleia tardia, uma a várias horas após a eliminação total da substância indutora do sangue.

Conhecer os potenciais efeitos indutores de cefaleia de substâncias de uso clínico é importante para caracterizar essas substâncias de forma apropriada. Associações tais como o álcool e dissulfiram podem causar cefaleia, embora isoladamente não a causem.

Paradoxalmente, a cefaleia sentida pela maioria das pessoas, após a ingestão de grande quantidade de álcool, pode ser um fator positivo, uma vez que ajuda a evitar o uso excessivo do mesmo.

Substâncias que causam cefaleia pelos seus efeitos tóxicos, tais como o monóxido de carbono, não podem ser estudadas experimentalmente e a relação causal entre

exposição e cefaleia tem assim de ser demonstrada através de casos clínicos, onde a substância tiver sido usada acidentalmente ou com objetivos suicidas.

### 8.1.1 Cefaleia provocada por dador de óxido nítrico (NO)

#### Descrição:

Cefaleia causada, imediatamente ou após algum tempo, pela exposição aguda a um dador de óxido nítrico.

#### Comentários:

8.1.1 *Cefaleia provocada por dador de óxido nítrico (NO)* é tipicamente fronto-temporal e pulsátil. Todos os dadores de NO (e.g., nitrato de amilo, tetranitrato de eritrilo, tetranitrato de pentaeritrilo, trinitrato de glicerilo ou trinitroglicerina (TNG), mono ou dinitrato de isossorbido, nitroprussiato de sódio, hexanitrato de manitol podem causar cefaleia deste subtipo.

A TNG causa imediatamente cefaleia na maioria das pessoas normais, mas também pode causar uma cefaleia tardia em doentes com enxaqueca, a qual preenche os critérios de diagnóstico da 1.1 *Enxaqueca sem aura*. Em indivíduos com 2.3. *Cefaleias do tipo tensão crônicas*, tem sido demonstrado que a TNG causa uma cefaleia tardia com as características de 2. *Cefaleia do tipo tensão* (o efeito é desconhecido nos indivíduos com 2.1 *Cefaleias do tipo tensão pouco frequentes* ou 2.2 *Cefaleias do tipo tensão frequentes*). Estas cefaleias tardias surgem, em média, 5-6 h após a exposição. Doentes com 3. *Cefaleias em salvas* desenvolvem cefaleias tardias apenas durante os períodos de salva; a TNG induz habitualmente um ataque de cefaleias em salva 1-2 h após a sua ingestão.

A cefaleia é um efeito secundário do uso terapêutico da nitroglicerina. Com o seu uso crônico, a tolerância desenvolve-se dentro de uma semana e a cefaleia causada pela TNG desaparece na maioria dos doentes, nesse período. Outros dadores de NO usados terapêuticamente podem também causar cefaleias. O mononitrato de isossorbido foi objeto de um estudo duplamente oculto e controlado por placebo, causando cefaleia de maior duração que a TNG, devido à libertação lenta de óxido nítrico.

#### 8.1.1.1 Cefaleia imediata provocada por dador de NO

##### Termos previamente utilizados:

Cefaleia associada à nitroglicerina, cefaleia da dinamite, cefaleia do cachorro-quente.

##### Crítérios de diagnóstico:

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios de C
- B. Ocorreu absorção de um dador de NO
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os seguintes critérios:
  1. a cefaleia desenvolveu-se na primeira hora após a absorção do dador de NO
  2. a cefaleia desaparece dentro de uma hora após o fim da libertação de NO
  3. a cefaleia tem, pelo menos, uma das seguintes quatro características:

- a. bilateral
- b. intensidade ligeira a moderada
- c. pulsátil
- d. agravada pela atividade física

D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

#### 8.1.1.2 Cefaleia tardia provocada por dador de NO

##### *Critérios de diagnóstico:*

- A. Cefaleia numa pessoa que sofra de uma cefaleia primária, com as características dessa cefaleia primária e preenchendo o critério C
- B. Houve absorção de um dador de NO
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia aparece em 2-12 h, após a exposição ao dador de NO, e desaparece após a eliminação sanguínea do NO
  - 2. a cefaleia desaparece nas 72 h após a exposição
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da CHD-3 beta.

#### 8.1.2 Cefaleia provocada por inibidor da fosfodiesterase (FDE)

##### *Descrição:*

Cefaleia causada pela ingestão de um inibidor da fosfodiesterase, desaparecendo espontaneamente em 72 horas.

##### *Critérios de diagnóstico:*

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C
- B. Ingestão de uma única dose de inibidor da FDE
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os seguintes critérios:
  - 1. a cefaleia aparece até 5 horas após a ingestão do inibidor da FDE
  - 2. a cefaleia desaparece dentro de 72 horas após o início
  - 3. a cefaleia tem, pelo menos, uma das seguintes quatro características:
    - a) bilateral
    - b) intensidade ligeira a moderada
    - c) pulsátil
    - d) agravada pela atividade física
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico ICHD-3 beta.

##### *Comentário:*

As fosfodiesterases (FDEs) são enzimas que hidrolisam o GMPc e o AMPc. Os inibidores da FDE-5, sildenafil e dipiridamol, aumentam os níveis de GMPc e/ou AMPc são os únicos componentes desse grupo estudados formalmente. A cefaleia resultante tem habitualmente as características de cefaleia do tipo tensão, mas em doentes com I. Enxaqueca (que devem ser avisados deste efeito secundário) tem as características de 1.1 *Enxaqueca sem aura*.

#### 8.1.3 Cefaleia provocada por monóxido de carbono (CO)

##### *Termo previamente utilizado:*

Cefaleia dos trabalhadores de depósitos ou armazéns.

##### *Descrição:*

Cefaleia causada pela exposição ao monóxido de carbono, desaparecendo espontaneamente nas 72 horas após a sua eliminação.

##### *Critérios de diagnóstico:*

- A. Cefaleia bilateral preenchendo os critérios C
- B. Exposição ao monóxido de carbono (CO)
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia aparece até 12 horas após a exposição ao CO
  - 2. a intensidade da cefaleia varia com a gravidade da intoxicação pelo CO
  - 3. a cefaleia desaparece dentro de 72 horas após a eliminação do CO
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

##### *Comentários:*

Tipicamente, níveis de carboxihemoglobina de 10-20% causam uma cefaleia ligeira sem sintomas gastrintestinais ou neurológicos, níveis de 20-30% causam uma cefaleia moderada, pulsátil e com irritabilidade, e níveis de 30-40% causam uma cefaleia intensa com náusea, vômitos e visão turva. Com níveis acima de 40%, a cefaleia não é habitualmente uma queixa, porque há alteração da consciência.

Não existem bons estudos a respeito dos efeitos a longo prazo da intoxicação pelo CO nas cefaleias, mas há alguma evidência da ocorrência de cefaleias crónicas após a intoxicação com o CO.

#### 8.1.4 Cefaleia provocada por álcool

##### *Descrição:*

Cefaleia causada imediatamente ou após algum tempo pela ingestão de álcool (habitualmente na forma de bebidas alcoólicas).

##### 8.1.4.1 Cefaleia imediata provocada por álcool

##### *Termo previamente utilizado:*

Cefaleia do cocktail.

##### *Critérios de diagnóstico:*

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C
- B. Houve ingestão de álcool
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia desenvolve-se dentro de três horas após a ingestão de álcool
  - 2. a cefaleia desaparece em 72 horas após o fim da ingestão de álcool
  - 3. a cefaleia tem, pelo menos, uma das três características seguintes:
    - a) bilateral

- b) pulsátil
- c) agravada pela atividade física
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD 3 beta.

**Comentários:**

A dose efetiva de álcool para causar 8.1.4.1 *Cefaleia imediata provocada por álcool* é variável e pode ser muito pequena em indivíduos com 1. *Enxaqueca* (os quais noutras ocasiões podem tolerar tão bem o álcool como os indivíduos sem enxaqueca). 8.1.4.1 *Cefaleia imediata provocada por álcool* é muito mais rara que a 8.1.4.2 *Cefaleia tardia provocada por álcool*.

**8.1.4.2 Cefaleia tardia provocada por álcool**

**Termo previamente utilizado:**

Cefaleia de ressaca.

**Descrição:**

Cefaleia causada, após um período de horas, pela ingestão de álcool (habitualmente na forma de bebidas alcoólicas). Desaparece espontaneamente em 72 horas.

**Critérios de diagnóstico:**

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C
- B. Houve ingestão de álcool
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia desenvolve-se dentro de 5-12 horas após a ingestão de álcool
  - 2. a cefaleia desaparece em 72 horas após o seu início
  - 3. a cefaleia tem, pelo menos, uma das três características seguintes:
    - a) bilateral
    - b) pulsátil
    - c) agravada pela atividade física
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

**Comentários:**

8.1.4.2 *Cefaleia tardia provocada por álcool* é um dos tipos mais comuns de cefaleia secundária. Não está claro se, além do álcool, substâncias adicionais desempenham algum papel, tais como a nicotina no fumo do tabaco, a qual é frequentemente inalada em simultâneo com a ingestão do álcool. Não está ainda esclarecido se esta cefaleia tardia é um efeito tóxico ou a manifestação de mecanismos similares aos existentes na 8.1.1.2 *Cefaleia tardia provocada por dador de NO*.

**8.1.5 Cefaleia provocada por alimentos e/ou aditivos**

**Termo previamente utilizado:**

Cefaleia alimentar.

**Codificado noutra local:**

Uma crise de enxaqueca desencadeada por um alimento específico ou um aditivo é codificada no subtipo apropriado de 1. *Enxaqueca*.

**Descrição:**

Cefaleia causada pela ingestão de um alimento ou um aditivo contendo uma ou mais substâncias específicas, que podem não ser identificadas, mas às quais o doente é sensível.

**Critérios de diagnóstico:**

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C
- B. Ingestão de um alimento ou aditivo contendo uma ou mais substâncias específicas, não necessariamente identificadas, mas capazes de causarem cefaleia em doentes sensíveis
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia aparece dentro de 12 horas após a ingestão do alimento ou aditivo
  - 2. a cefaleia desaparece dentro de 72 horas após a ingestão do alimento ou aditivo
  - 3. a cefaleia tem, pelo menos, uma das quatro características seguintes:
    - a) bilateral
    - b) intensidade ligeira a moderada
    - c) pulsátil
    - d) agravada pela atividade física
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

**Comentário:**

O glutamato monossódico, que é uma causa bem estabelecida de cefaleia, tem uma codificação separada (abaixo). A feniletilamina, a tiramina e o aspartato têm sido responsabilizados, mas a sua capacidade de provocar cefaleia não está suficientemente comprovada.

**8.1.5.1 Cefaleia provocada por glutamato monossódico (GMS)**

**Termo previamente utilizado:**

Síndrome do restaurante chinês.

**Codificado noutra local:**

Uma crise de enxaqueca desencadeada pela ingestão de glutamato monossódico é codificada no subtipo apropriado de 1. *Enxaqueca*.

**Critérios de diagnóstico:**

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C
- B. Houve ingestão de glutamato monossódico (GMS)
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia aparece dentro de 1 hora após a ingestão de GMS
  - 2. a cefaleia desaparece dentro de 72 horas após a ingestão de GMS
  - 3. a cefaleia tem, pelo menos, uma das cinco características seguintes:
    - a) bilateral
    - b) intensidade ligeira a moderada
    - c) pulsátil

d) associada a rubor da face, pressão na face e no tórax, sensação de ardor no pescoço, ombros e/ou tórax, tonturas e desconforto abdominal.

e) agravada pela atividade física

D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

**Comentário:**

8.1.5.1 *Cefaleia provocada por glutamato monossódico* (GMS) é tipicamente em pressão/aperto ou ardor, mas pode ser pulsátil nos doentes com 1. *Enxaqueca*. Associa-se habitualmente a ruborização da face, a pressão na face e tórax, a sensação de ardor no pescoço, ombros e/ou tórax, tonturas e desconforto abdominal.

### 8.1.6 Cefaleia provocada por cocaína

**Descrição:**

Cefaleia causada pelo uso de cocaína por qualquer via de administração.

**Crítérios de diagnóstico:**

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C
- B. A cocaína foi administrada por qualquer via
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia aparece dentro de 1 hora após a administração de cocaína
  - 2. a cefaleia desaparece dentro de 72 horas após a administração de cocaína
  - 3. a cefaleia tem, pelo menos, uma das quatro características seguintes:
    - a) bilateral
    - b) intensidade ligeira a moderada
    - c) pulsátil
    - d) agravada pela atividade física
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

**Comentário:**

As principais vias de administração da cocaína são a oral (“mascar”/“chewing”), a intranasal (“inspirar”/“snifar”/“snorting”), a endovenosa (“chutar”/“mainlining”) e a inalação (“fumar”/“smoking”).

### 8.1.7 Cefaleia provocada por histamina

**Descrição:**

Cefaleias causadas, imediatamente ou após algum tempo, pela exposição aguda à histamina.

**Comentários:**

A histamina tem efeitos similares se administrada pela via subcutânea, por inalação ou pela via endovenosa. O mecanismo é mediado primariamente pelo recetor H1, uma vez que é quase completamente bloqueado pela mepiramina. A histamina causa uma cefaleia imediata na maioria dos indivíduos, mas pode também causar uma cefaleia tardia em doentes com enxaqueca, a qual preenche os critérios de diagnóstico para 1.1 *Enxaqueca sem aura*. Em indi-

víduos com 2. *Cefaleia do tipo tensão*, a histamina pode causar uma cefaleia tardia que tem as características daquela alteração. Estas cefaleias tardias ocorrem, em média, 5-6 horas após a exposição. Pessoas com 3. *Cefaleias em salvas* desenvolvem cefaleias tardias com as características daquela alteração apenas durante os períodos das cefaleias em salvas, habitualmente 1-2 horas após a exposição.

### 8.1.7.1 Cefaleia imediata provocada por histamina

**Crítérios de diagnóstico:**

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C
- B. Houve administração de histamina
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia aparece dentro de 1 hora após a absorção de histamina
  - 2. a cefaleia desaparece dentro de 1 hora após o fim da absorção da histamina
  - 3. a cefaleia tem, pelo menos, uma das quatro características seguintes:
    - a) bilateral
    - b) intensidade ligeira a moderada
    - c) pulsátil
    - d) agravada pela atividade física
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

### 8.1.7.2 Cefaleia tardia provocada por histamina

**Crítérios de diagnóstico:**

- A. Cefaleia, numa pessoa com uma cefaleia primária, com as características deste tipo de cefaleia, preenchendo os critérios C
- B. Houve administração de histamina
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia aparece dentro de 2-12 horas após a administração de histamina
  - 2. a cefaleia desaparece dentro de 72 hora após a administração da histamina
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

### 8.1.8 Cefaleia provocada pelo peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)

**Descrição:**

Cefaleia surgida imediatamente ou algum tempo após a exposição aguda ao peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP).

**Comentários:**

O peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), administrado por infusão, causa uma cefaleia imediata. Pode também causar uma cefaleia tardia em doentes com enxaqueca, em média 5-6 horas após a exposição, a qual preenche os critérios de diagnóstico de 1.1 *Enxaqueca sem aura*.

O telcagepant, antagonista do CGRP, é eficaz no tratamento agudo da enxaqueca.

### 8.1.8.1 Cefaleia imediata provocada por CGRP

#### *Critérios de diagnóstico:*

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C
- B. Houve administração do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia aparece dentro de 1 hora após a absorção do CGRP
  - 2. a cefaleia desaparece dentro de 1 hora após o fim da absorção do CGRP
  - 3. a cefaleia tem, pelo menos, uma das quatro características seguintes:
    - a) bilateral
    - b) intensidade ligeira a moderada
    - c) pulsátil
    - d) agravada pela atividade física
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

### 8.1.8.2 Cefaleia tardia provocada pelo CGRP

#### *Critérios de diagnóstico:*

- A. Cefaleia, numa pessoa com uma cefaleia primária, com as características deste tipo de cefaleia, preenchendo os critérios C
- B. Houve administração do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia aparece dentro de 2-12 horas após a administração do CGRP
  - 2. a cefaleia desaparece dentro de 72 hora após o fim da administração do CGRP
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

### 8.1.9 Cefaleia atribuída a agente vasopressor exógeno agudo.

#### *Descrição:*

Cefaleia surgida durante e causada por um aumento agudo da tensão arterial, desencadeado por um agente vasopressor exógeno.

#### *Critérios de diagnóstico:*

- A. Qualquer cefaleia preenchendo o critério C
- B. Um aumento agudo da tensão arterial em consequência da administração de um agente vasopressor exógeno
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia surgiu dentro de uma hora após a administração do agente vasopressor
  - 2. a cefaleia desapareceu dentro das 72 horas após a suspensão da administração do agente vasopressor
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

### 8.1.10 Cefaleia atribuída ao uso ocasional de medicação não indicada para as cefaleias

#### *Descrição:*

A cefaleia surge como um evento adverso agudo, após o uso ocasional de medicação administrada não para tratar cefaleias.

#### *Critérios de diagnóstico:*

- A. Qualquer cefaleia que cumpra o critério C
- B. Foram administradas uma ou mais doses do medicamento com fins diferentes do tratamento das cefaleias
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia surgiu, dentro de minutos a horas, após a administração da medicação
  - 2. a cefaleia desapareceu dentro das 72 horas, após a suspensão da administração da medicação
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

#### *Comentários:*

8.1.10 *Cefaleia atribuída ao uso ocasional de medicação não indicada para as cefaleias* tem sido relatada como um evento adverso após o uso de uma grande variedade de fármacos. As substâncias seguintes estão mais frequentemente incriminadas: atropina, digitálicos, dissulfiram, hidralazina, imipramina, nicotina, nifedipina, nimodipina.

As características da cefaleia não estão muito bem definidas na literatura, provavelmente dependem do fármaco, mas na sua maioria são em peso, contínuas, difusas e com intensidade moderada a grave.

### 8.1.11 Cefaleia atribuída ao uso prolongado de medicação não indicada para as cefaleias

#### *Codificada noutra local:*

A cefaleia que surge como um evento adverso durante a terapêutica hormonal é codificada como 8.1.12 *Cefaleia atribuída a hormona exógena*. A cefaleia que surge como uma complicação do uso excessivo e prolongado de medicação usada para as crises de enxaqueca por uma pessoa com cefaleias é codificada como 8.2 *Cefaleia pelo uso excessivo de medicação* ou como um dos seus subtipos.

#### *Descrição:*

A cefaleia surge como um evento adverso durante o uso prolongado de medicação administrada para fins diferentes do tratamento de cefaleias e nem sempre é reversível.

#### *Critérios de diagnóstico:*

- A. Cefaleia presente em 15 ou mais dias por mês e que cumpra o critério C
- B. Uso prolongado de medicação administrada para fins diferentes do tratamento de cefaleias
- C. Evidência de causalidade demonstrada por, pelo menos, dois dos critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia surgiu numa relação temporal com o início da administração da medicação
  - 2. um ou mais dos seguintes:

- a) a cefaleia agravou significativamente com o aumento da dose do medicamento
- b) a cefaleia melhorou significativamente ou desapareceu com a redução da dose do medicamento
- c) a cefaleia desapareceu com a suspensão da administração do medicamento

3. é reconhecido que o uso prolongado do medicamento pode causar cefaleia, pelo menos, em algumas pessoas

D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

**Comentários:**

A dose e a duração da exposição que podem causar cefaleia durante o uso prolongado variam de medicamento para medicamento. Do mesmo modo, o tempo requerido para o desaparecimento da cefaleia é variável – se o efeito for reversível.

8.1.11 *Cefaleia atribuída ao uso prolongado de medicação não indicada para as cefaleias* pode ser o resultado de um efeito farmacológico direto do medicamento, tal como a vasoconstrição que produz hipertensão arterial grave ou ser evento secundário, tal como a hipertensão intracraniana causada por medicamentos. Este último é uma complicação reconhecida do uso prolongado de esteroides anabolizantes, amidoara-a, carbonato de lítio, ácido nalidíxico, terapêutica hormona tiroideia de substituição, tetraciclina e minociclina.

### 8.1.12 Cefaleia atribuída a hormona exógena

**Descrição:**

Cefaleia como um evento adverso durante a administração regular de hormonas exógenas, habitualmente para contraceção ou como terapêutica hormonal de substituição.

**Crítérios de diagnóstico:**

- A. Qualquer cefaleia que cumpra o critério C
- B. Administração regular de uma ou mais hormonas exógenas
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia surge relacionada temporalmente com o início da administração da hormona
  - 2. um ou mais dos seguintes:
    - a) a cefaleia agravou significativamente após um aumento da dose da hormona
    - b) a cefaleia melhorou significativamente ou desapareceu após a redução da dose da hormona
    - c) a cefaleia desapareceu após o fim da administração da hormona
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

**Comentários:**

O uso regular de hormonas exógenas, tipicamente para a contraceção ou terapêutica hormonal de substituição, pode ser associada ao aumento da frequência ou à enxa-

queca ou a outra cefaleia de novo. A regra geral deve ser aplicada, a qual refere que, quando a cefaleia ocorre pela primeira vez em estreita relação temporal com o uso regular da hormona exógena, deve ser codificada como 8.1.12 *Cefaleia atribuída a hormona exógena*. Quando a cefaleia preexistente com as características duma cefaleia primária se torna crónica, ou piora significativamente (a frequência e/ou a intensidade aumentam duas vezes ou mais), em estreita relação temporal com o uso regular de hormonas exógenas, tanto o diagnóstico inicial da cefaleia, como o diagnóstico 8.1.12 *Cefaleia atribuída a hormona exógena* devem ser dados.

Quando uma mulher com 8.1.12 *Cefaleia atribuída a hormona exógena* também tem 8.3.3 *Cefaleia por privação de estrogénios*, ambos os diagnósticos devem ser atribuídos.

### 8.1.13 Cefaleia atribuída ao uso ou exposição a outra substância

**Descrição:**

Cefaleia causada e surgindo durante ou rapidamente após o uso ou exposição a uma substância para além das acima descritas, incluindo substâncias de plantas ou de animais, para além de substâncias orgânicas ou inorgânicas, dadas por médicos ou não-médicos mas com fins medicinais, embora não licenciados como produtos medicinais.

**Crítérios de diagnóstico:**

- A. Cefaleia preenchendo o critério C
- B. Exposição a uma substância para além das descritas anteriormente
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambos os critérios seguintes:
  - 1. a cefaleia aparece dentro de 12 horas de uso ou exposição
  - 2. a cefaleia desaparece dentro de 72 horas após a exposição
- D. Não melhor explicada por outra diagnóstica ICHD-3 beta.

**Comentários:**

8.1.13 *Cefaleia atribuída ao uso ou exposição a outra substância* inclui substâncias de plantas ou de animais, para além de substâncias orgânicas ou inorgânicas, dadas por médicos ou não-médicos, mas com fins medicinais, embora não licenciados como produtos medicinais.

8.1.13 *Cefaleia atribuída ao uso ou exposição a outra substância* tem sido relatada após exposição a uma variedade de substâncias orgânicas e inorgânicas. As seguintes substâncias são as mais implicadas:

**Compostos inorgânicos:**

Arsénio, borato, brometo, cloreto, cobre, iodo, chumbo, lítio, mercúrio, cloridrato de tolazolina.

**Compostos orgânicos:**

Anilina, bálsamo, cânfora, dissulfureto de carbono, tetracloreto de carbono, clordecona, EDTA, heptacoloro, sulfureto de hidrogénio, petróleo, álcoois de cadeia longa, álcool metílico, metilbrometo, metil-

cloreto, iodeto metilado, naftaleno, compostos organofosforados (paratíio, piretróides).

As características de 8.1.13 *Cefaleia atribuída ao uso ou exposição a outra substância* não estão bem definidas na literatura, variando quase de certeza com o tipo de substância. Na sua maioria é uma cefaleia em peso, difusa, contínua e de intensidade moderada a grave.

## 8.2 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos

### *Termos previamente utilizados:*

Cefaleia de ressaca, cefaleia provocada por medicamentos, cefaleia por uso inadequado de medicação.

### *Codificado noutra local:*

Aos doentes, com uma cefaleia primária preexistente, em que, associado ao uso excessivo de medicamentos, se desenvolva um novo tipo de cefaleia ou se agrave a cefaleia preexistente, estando presentes os critérios de 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicamentos* (ou de um dos seus subtipos), dever-lhes-ão ser atribuídos tanto este diagnóstico como o da cefaleia preexistente. Aos doentes que reúnam os critérios de 1.3 *Enxaqueca crónica* e de 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicamentos* dever-lhes-ão ser atribuídos ambos os diagnósticos.

### *Descrição:*

Cefaleias, ocorrendo em 15 ou mais dias por mês, em consequência do uso excessivo regular de medicação aguda ou sintomática para a cefaleia (em 10 ou mais, ou 15 ou mais dias por mês, dependendo da medicação) por mais de 3 meses. Habitualmente, mas não invariavelmente, a cefaleia desaparece após a paragem do uso excessivo do medicamento.

## Comentário geral

Nos critérios apresentados para os vários subtipos de cefaleia, o número de dias especificado para ser considerado uso excessivo do medicamento está baseado na opinião de peritos e não numa evidência formal.

### *Crítérios de diagnóstico:*

- A. Cefaleias ocorrendo em  $\geq 15$  dias por mês num doente com uma cefaleia preexistente
- B. Uso excessivo por mais de 3 meses de um ou mais fármacos que podem ser tomados para o tratamento agudo e/ou sintomático da cefaleia<sup>1</sup>
- C. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

### *Notas:*

1. Os doentes devem ser codificados num ou mais subtipos de 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicamentos*, de acordo com o medicamento usado de modo excessivo e os critérios definidos abaixo. Por exemplo, um doente que preencha os critérios de 8.2.2 *Cefaleia por uso excessivo de triptano* e os critérios de um dos subti-

pos de 8.2.3 *Cefaleia por uso excessivo de analgésicos simples* deve receber ambos os códigos. A exceção é, quando há uso excessivo de associações de analgésicos, a cefaleia deve, então, ser codificada como 8.2.5 *Cefaleia por uso excessivo de associações de analgésicos* e não de acordo com cada componente da associação fixa.

Doentes que usam múltiplos fármacos para o tratamento agudo ou sintomático das cefaleias, que, no seu conjunto, constitui uso excessivo, embora, individualmente, não o seja, devem ser codificados como 8.2.6 *Cefaleia por uso excessivo de medicamentos de classes farmacológicas múltiplas*, não havendo excesso do seu uso individual.

Doentes que claramente usam excessivamente múltiplos fármacos para o tratamento agudo ou sintomático das cefaleias, mas que não conseguem descrever adequadamente os seus nomes e/ou quantidades, devem ser codificados como 8.2.7 *Cefaleia por uso excessivo de medicamentos atribuída ao uso excessivo não confirmado de classes farmacológicas múltiplas*, até que melhor informação esteja disponível. Em quase todos estes casos, torna-se necessário fazer um diário para o seguimento.

### *Comentários:*

8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicamentos* é uma interação entre um agente terapêutico usado de maneira excessiva e um doente suscetível. Entre os que têm previamente um diagnóstico de cefaleia primária, a maioria apresenta 1. *Enxaqueca* ou 2. *Cefaleia do tipo tensão* (ou ambas); apenas uma minoria de doentes tem outros diagnósticos de cefaleias primárias, tais como a 3.3 *Cefaleia em salvas crónica* ou 4.10 *Cefaleia persistente diária* desde o início.

O diagnóstico de 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicamentos* é de extrema importância clínica. Aproximadamente metade dos doentes com cefaleias em 15 ou mais dias por mês, por mais de 3 meses, tem 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicamentos*. A evidência mostra que a maioria destes doentes melhora após a suspensão da medicação usada em excesso, bem como a sua resposta ao tratamento preventivo. O simples aviso acerca das causas e consequências de 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicamentos* é uma parte essencial do esquema terapêutico. Uma brochura explicativa é com frequência tudo o que é necessário para prevenir ou descontinuar o uso excessivo da medicação. A prevenção é especialmente importante em doentes propensos a cefaleias frequentes.

Porém, o comportamento de alguns doentes com 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicamentos* é similar ao verificado com outras adições a fármacos e a pontuação na Severity of Dependence Scale (SDS) é um preditor significativo de abuso de medicação nos doentes com cefaleias.

### 8.2.1 Cefaleias por uso excessivo de ergotamina

#### *Crítérios de diagnóstico:*

- A. Cefaleia com os critérios de 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicamentos*
- B. Ingestão regular de ergotamina em  $\geq 10$  dias/mês, de forma regular por  $> 3$  meses.



#### **Comentários:**

A biodisponibilidade das ergotaminas é tão variável que não é possível estabelecer uma dose mínima.

A um doente que cumpra os critérios de 8.2.1 *Cefaleias por uso excessivo de ergotamina* e use ou abuse regularmente de outros fármacos para o tratamento agudo ou sintomático da cefaleia por mais de 3 meses, dever-lhe-ão ser atribuídos os códigos aplicáveis.

#### **8.2.2 Cefaleia por uso excessivo de triptanos**

##### **Critérios de diagnóstico:**

- A. Cefaleia com os critérios de 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicamentos*
- B. Ingestão regular de um ou mais triptanos<sup>1</sup>, em qualquer formulação, por  $\geq 10$  dias/mês, por  $> 3$  meses.

##### **Nota:**

- 1. O triptano será especificado entre parêntesis.

#### **Comentários:**

O uso excessivo de triptanos pode aumentar a frequência da enxaqueca, podendo conduzir a 1.3 *Enxaqueca crónica*. A evidência sugere que isto ocorre mais rapidamente com o uso excessivo de triptanos do que com o de ergotamina.

A um doente que preencha os critérios de 8.2.2 *Cefaleias por uso excessivo de triptanos* e tenha regularmente usado ou abusado de outros fármacos para o tratamento agudo ou sintomático da cefaleia por mais de 3 meses, dever-lhe-ão ser atribuídas todas as outras codificações aplicáveis.

#### **8.2.3 Cefaleia por uso excessivo de analgésicos simples**

##### **Comentário:**

A um doente que cumpra os critérios de 8.2.3 *Cefaleia por uso excessivo de analgésicos simples* (ou um dos seus subtipos) e que regularmente use ou abuse de outro(s) fármaco(s) para o tratamento agudo ou sintomático das cefaleias durante mais de 3 meses, dever-lhe-ão ser atribuídas todas as outras codificações aplicáveis.

##### **8.2.3.1 Cefaleia por uso excessivo de paracetamol (acetaminofeno)**

###### **Critérios de diagnóstico:**

- A. Cefaleia com os critérios de 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicação*
- B. Ingestão regular de paracetamol em  $\geq 15$  dias/mês por  $>$  de 3 meses.

##### **8.2.3.2 Cefaleia por uso excessivo de ácido acetilsalicílico**

###### **Critérios de diagnóstico:**

- A. Cefaleia com os critérios de 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicação*
- B. Ingestão regular de ácido acetilsalicílico em  $\geq 15$  dias/mês por  $>$  de 3 meses.

##### **8.2.3.3 Cefaleia por uso excessivo de outro fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE)**

###### **Critérios de diagnóstico:**

- A. Cefaleia com os critérios de 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicação*
- B. Ingestão regular de um ou mais AINE<sup>1</sup>, que não seja o ácido acetilsalicílico, em  $\geq 15$  dias/mês por  $>$  de 3 meses.

##### **Nota:**

- 1. O(s) AINE(s) deverá(ão), em regra, ser especificado(s) entre parêntesis.

##### **8.2.4 Cefaleia por uso excessivo de opioides**

###### **Critérios de diagnóstico:**

- A. Cefaleia com os critérios de 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicação*
- B. Ingestão regular de um ou mais opioides<sup>1</sup> em  $\geq 10$  dias/mês por  $>$  de 3 meses.

##### **Nota:**

- 1. O opioide deverá, em regra, ser especificado entre parêntesis.

#### **Comentários:**

Estudos prospetivos indicam que os doentes que fazem uso excessivo de opioides apresentam a maior taxa de reincidência após a suspensão da substância.

A um doente que preencha os critérios de 8.2.4 *Cefaleia por uso excessivo de opioides* (ou um dos seus subtipos) e que regularmente use ou abuse de outro(s) fármaco(s) para o tratamento agudo ou sintomático da cefaleia, por mais de 3 meses, dever-lhe-á ser atribuído o (s) outro(s) código(s) apropriado(s).

##### **8.2.5 Cefaleia por uso excessivo de associações de analgésicos<sup>1</sup>**

###### **Critérios de diagnóstico:**

- A. Cefaleia com os critérios de 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicação*
- B. Ingestão regular de medicamentos com uma ou mais associações de analgésicos<sup>1,2</sup> em  $\geq 10$  dias/mês por  $>$  de 3 meses.

##### **Notas:**

- 1. O termo *associação de analgésicos* é usado para as formulações que associam fármacos de duas ou mais classes, cada uma com efeitos analgésicos ou atuando como adjuvantes.
- 2. A associação de analgésicos deverá, em regra, ser especificada entre parêntesis.

#### **Comentário:**

Estão comercializadas muitas associações de analgésicos. Tendem a ser muito usadas pelas pessoas com cefaleias, estão com muita frequência implicadas na cefaleia por uso excessivo de medicação. Por esta razão, a 8.2.5 *Cefaleia por uso excessivo de associações de analgésicos* tem uma codificação separada.

As associações, que, de modo mais comum, são usadas excessivamente, são comprimidos associando analgésicos simples combinados com opioides, butalbital e/ou cafeína.

### **8.2.6 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos de classes farmacológicas múltiplas, não havendo excesso do seu uso individual**

#### *Critérios de diagnóstico:*

- A. Cefaleia com os critérios de 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicação*
- B. Ingestão regular de qualquer associação de ergotamina, triptanos, analgésicos simples, AINEs e/ou opioides<sup>1</sup> num total de  $\geq 10$  dias por mês por  $>$  de 3 meses sem uso excessivo de qualquer um dos fármacos isolados ou da classe farmacológica.<sup>2</sup>

#### *Notas:*

1. Os fármacos ou classes farmacológicas deverão, em regra, ser especificados entre parêntesis.
2. “Não haver uso excessivo de qualquer fármaco individual ou apenas de classe farmacológica” significa que o critério B não foi cumprido em qualquer um dos subtipos 8.2.1 – 8.2.5.

### **8.2.7 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos atribuída ao uso excessivo não comprovado de múltiplas classes farmacológicas**

#### *Critérios de diagnóstico:*

- A. Cefaleia com os critérios de 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicação*
- B. Ambos os critérios seguintes:
  1. ingestão regular de qualquer associação de ergotamina, triptanos, analgésicos simples, AINEs e/ou opioides por  $\geq 10$  dias por mês por  $>$  de 3 meses sem uso excessivo de qualquer um dos fármacos isolados ou da classe farmacológica.
  2. a identidade, quantidade e/ou perfil de uso ou abuso (uso excessivo) destas classes de fármacos não pode ser estabelecida com certeza.

#### *Comentários:*

Doentes que claramente estão a usar em excesso múltiplos medicamentos para o tratamento agudo ou sintomático da cefaleia, mas que não conseguem determinar com precisão o que estão a tomar, quanto e como, são encontrados com frequência.

Embora um diário de seguimento, feito ao longo de várias semanas, possa dar esta informação, pode também atrasar a suspensão do medicamento, a qual é claramente necessária.

### **8.2.8 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos atribuída a outra medicação**

#### *Critérios de diagnóstico:*

- A. Cefaleia com os critérios de 8.2 *Cefaleia por uso excessivo de medicação*

- B. Uso excessivo regular, por  $\geq 10$  dias por mês por  $>$  de 3 meses, de um ou mais medicamentos para além dos descritos anteriormente<sup>1</sup> tomados para o tratamento agudo ou sintomático da cefaleia.

#### *Nota:*

1. O(s) medicamento(s) deverá(ão), em regra, ser especificado(s) entre parêntesis.

### **8.3 Cefaleia atribuída a privação de substância**

#### *Descrição:*

Cefaleia seguindo-se a/e causada por privação da exposição a um medicamento ou outra substância.

#### **8.3.1 Cefaleia por privação de cafeína**

##### *Descrição:*

Cefaleia, desenvolvendo-se nas 24 h, após o consumo regular de mais de 200 mg de cafeína, por dia, e por mais de 2 semanas, o qual foi interrompido. Desaparece espontaneamente em 7 dias, na ausência de mais consumo.

##### *Critérios de diagnóstico:*

- A. Cefaleia cumprindo os critérios C.
- B. Consumo de cafeína de  $> 200$  mg/dia, por  $>$  duas semanas e que é interrompido ou adiado.
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambas as condições seguintes:
  1. a cefaleia desenvolveu-se nas 24 h após a última toma de cafeína.
  2. presença de uma ou das duas condições seguintes:
    - a) a cefaleia é aliviada dentro de uma hora pela ingestão de 100 mg de cafeína
    - b) a cefaleia desapareceu em 7 dias após a suspensão total de cafeína
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

#### **8.3.2 Cefaleia por privação de opioides**

##### *Descrição:*

Cefaleia desenvolvendo-se nas 24h após o consumo diário de opioide(s), por mais de 3 meses, o qual foi interrompido. Desaparece espontaneamente em 7 dias na ausência de mais consumo.

##### *Critérios de diagnóstico:*

- A. Cefaleia cumprindo os critérios C.
- B. Consumo diário de opioide (s) por mais de 3 meses, o qual foi interrompido
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambas as condições seguintes:
  1. a cefaleia desenvolveu-se nas 24 h após a última toma de opióide
  2. presença de uma ou das duas condições seguintes:
    - a) a cefaleia é aliviada dentro de uma hora pela ingestão de 100 mg de cafeína
    - b) a cefaleia desapareceu em 7 dias após a suspensão total de opióide
- D. Não melhor explicada por diagnóstico ICHD-3 beta.

### 8.3.3 Cefaleia por privação de estrogénios

#### Descrição:

Cefaleia ou enxaqueca, desenvolvendo-se em 5 dias após o consumo diário de estrogénios exógenos por 3 ou mais semanas, os quais foram interrompidos (habitualmente durante o intervalo sem “pílula” da contraceção oral combinada ou a seguir a um período de terapêutica de substituição ou de suplementação com estrogénios). Desaparece espontaneamente dentro de 3 dias, na ausência de consumo.

#### Crítérios de diagnóstico:

- A. Cefaleia cumprindo os critérios C
- B. Uso diário de estrogénios exógenos por  $\geq 3$  semanas, o qual foi interrompido
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambas as condições seguintes:
  - 1. a cefaleia ou enxaqueca desenvolveu-se nos 5 dias após a última toma de estrogénio
  - 2. a cefaleia ou enxaqueca desapareceu em 3 dias após o seu início
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

#### Comentário:

A privação de estrogénio após um período de uso desta hormona (como, por exemplo, durante a interrupção periódica do uso de contraceptivos orais combinados ou de terapia de substituição ou suplementação estrogénica) pode induzir a cefaleia ou a enxaqueca.

### 8.3.4 Cefaleia atribuída a privação de outras substâncias de uso crónico

#### Descrição:

Cefaleia que se segue é causada pela suspensão de uma substância ou medicação em uso crónico, para além das referidas anteriormente.

#### Crítérios de diagnóstico:

- A. Cefaleia cumprindo os critérios C
- B. Consumo diário de uma substância para além das descritas anteriormente por mais de 3 meses, o qual foi interrompido
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambas as condições seguintes:
  - 1. a cefaleia desenvolveu-se em estreita relação temporal com a suspensão ou privação da substância consumida
  - 2. a cefaleia desapareceu em 3 meses após a suspensão total do uso da substância
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta.

#### Comentário:

Tem sido sugerido, embora sem evidência suficiente, que a suspensão das seguintes substâncias usadas cronicamente pode provocar cefaleias: corticosteroides, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

#### Bibliografia

- 8.1 Cefaleia atribuída ao uso ou à exposição a uma substância
- Altura BM, Altura BT e Gebrewold A. Alcohol induced spasm of cerebral blood vessels. *J Mental Sci* 2000; 104: 972-999.
- Ashina M, Bendtsen L, Jensen R e Olesen J. Nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. *Brain* 2000; 123: 1830-1837.
- Askmark H, Lundberg PO e Olsson S. Drug related headache. *Headache* 1989; 29: 441-444.
- Beck HG, Schulze WH e Suter GM. Carbon monoxide-a domestic hazard. *JAMA* 1940; 115: 1.
- Birk S, Kruuse C, Petersen KA, et al. The headache-inducing effect of cilostazol in human volunteers. *Cephalalgia* 2006; 26: 1304-1309.
- Bonnet GF e Nepveux P. Migraine due to tyramine. *Sem Hop* 1971; 47: 2441-2445.
- Brewerton TD, Murphy DL, Lesem MD, et al. Headache responses following m-chlorophenylpiperazine in bulimics and controls. *Headache* 1992; 32: 217-222.
- Cleophas TJ, Niemeyer MG, van der Wall EE e van der Meulen J. Nitrate-induced headache in patients with stable angina pectoris: Beneficial effect of starting on a low dose. *Angiology* 1996; 47: 679-685.
- Council of Scientific Affairs. Aspartame: Review of safety issues. *JAMA* 1985; 254: 400-402.
- Cregler LL e Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *NEJM* 1986; 315: 1495-1501.
- Dhopes V, Maany I e Herring C. The relationship of cocaine to headache in polysubstance abusers. *Headache* 1991; 31: 17-19.
- Dhuna A, Pascual-Leone A e Belgrade M. Cocaine-related vascular headaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1991; 54: 803-806.
- De Marinis M, Janiri L e Agnoli A. Headache in the use and withdrawal of opiates and other associated substances of abuse. *Headache* 1991; 31: 159-163.
- Ekbom K. Nitroglycerin as a provocative agent in cluster headache. *Arch Neurol* 1968; 19: 487-493.
- el-Mallakh RS. Marijuana and migraine. *Headache* 1987; 27: 442-443.
- el-Mallakh RS, Kranzler HR e Kamanitz JR. Headaches and psychoactive substance use. *Headache* 1991; 31: 584-587.
- Fanciullacci M, Alessandri M, Figini M, et al. Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from the extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack. *Pain* 1995; 60: 119-123.
- Forbes HS, Cobb S e Fremont-Smith F. Cerebral edema and headache following carbon monoxide asphyxia. *Arch NeurolPsychiatr* 1924; 11: 164.
- Ghose K e Carrol JD. Mechanisms of tyramine-induced migraine: Similarities with dopamine and interactions with disulfiram and propranolol. *Neuropsychobiol* 1984; 12: 122-126.
- Gore ME e Salmon PR. Chinese restaurant syndrome: Fact or fiction. *Lancet* 1980; 318: 251-252.
- Hanington E and Harper AM. The role of tyramine in the etiology of migraine and related studies on the cerebral e intracerebral circulations. *Headache* 1968; 8: 84-97.
- Iversen HK, Nielsen TM, Olesen J e Tfelt-Hansen P. Intravenous nitroglycerin as an experimental model of vascular headache. Basic characteristics. *Pain* 1989; 38: 17-24.
- Kenney RA e Tidball CS. Human susceptibility to oral monosodium L-glutamate. *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 140-146.
- Krabbe AA e Olesen J. Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine, clinical results and receptor mechanisms. *Pain* 1980; 8:253-259.
- Kruuse C, Thomsen LL, Jacobsen TB e Olesen J. The phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil has no effect on cerebral blood flow or blood velocity, but nevertheless induces headache in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 1124-1131.
- Kruuse C, Jacobsen TB, Lassen LH, et al. Dipyridamole dilates large cerebral arteries concomitant to headache induction in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 1372- 1379.
- Lassen LH, Thomsen LL e Olesen J. Histamine induces migraine via the H receptor. Support for the NO-hypothesis of migraine. *Neuroreport* 1995; 6: 1475-1479.
- Leon AS, Hunninghake DB, Bell C, et al. Safety of long-term doses of aspartame. *Arch Int Med* 1989; 149: 2318-2324.
- Leone M, Attanasio A, Croci D, et al. The serotonergic agent mchlorophenylpiperazine induced migraine attacks: A controlled study. *Neurology* 2000; 55: 136-139.
- Lichten E, Lichten J, Whitty A e Pieper D. The confirmation of a biochemical marker for women's hormonal migraine: The depo-oestradiol challenge test. *Headache* 1996; 36: 367-371.
- Lipton RB, Kwong CM and Solomon S. Headaches in hospitalized cocaine users. *Headache* 1989; 29: 225-228.
- Magos AL, Brewster E, Singh R, et al. The effects of norethisterone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy: A model for the premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1290-1296.

- Merritt JE e Williams PB. Vasospasm contributes to monosodium glutamate-induced headache. *Headache* 1990; 30: 575-580.
- Murphree AB, Greenberg LA e Carrol RB. Neuropharmacologic effects of substances other than ethanol in alcoholic beverages. *Fed Proc* 1967; 26: 1468-1473.
- Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, et al. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001; 38: 157-163.
- Schiffmann SS, Buckley CE, Sampson HA et al. Aspartame and susceptibility to headache. *NEJM* 1987; 317: 1181-1185.
- Seltzer S. Foods and drug combinations, responsible for head and neck pain. *Cephalalgia* 1982; 2: 111-124.
- Sicuteri F, Bene ED, Poggioni M e Bonazzi A. Unmasking latent dysnoception in healthy subjects. *Headache* 1987; 27: 180-185.
- Tarasoff L e Kelly ME. Monosodium L-glutamate: A doubleblind study and review. *Food Chem Toxicol* 1993; 31: 1019-1035.
- Thomsen LL, Kruse C, Iversen HK e Olesen J. A Nitric oxide donor triggers genuine migraine attacks. *Eur J Neurol* 1994; 1: 71-80.
- Yang WH, Drouin MA, Herbert M, et al. The monosodium glutamate symptom complex: Assessment in a double blind, placebo controlled, randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 757-762.
- 8.2 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos**
- Aaseth K, Grande RB, Salyte Bent J, et al. 3-years-follow-up of secondary chronic headaches. The Akershus study of chronic headache. *Eur J Pain* 2011; 15: 186-92.
- Ala-Hurula V, Myllyla V e Hokkanen E. Ergotamine abuse: Results of ergotamine discontinuation with special reference to the plasma concentrations. *Cephalalgia* 1982; 2: 189-195.
- Ala-Hurula V, Myllyla V, Hokkanen E e Tokola O. Tolfenamic acid and ergotamine abuse. *Headache* 1981; 21: 240-242.
- Allgulander C. History and current status of sedative-hypnotic drug use and abuse. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73: 465-478.
- Andersson PG. Ergotamine headache. *Headache* 1975; 15: 118-121.
- Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, et al. Transformed migraine and Medication overuse in a tertiary headache centre - Clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia* 2004; 24: 483-490.
- deMarinis M, Janiri L e Agnoli A. Headache in the use and withdrawal of opiates and other associated substances of abuse. *Headache* 1991; 31: 159-163.
- Diener HC, Dichgans J, Scholz E, et al. Analgesic-induced chronic headache: Long-term results of withdrawal therapy. *J Neurol* 1989; 236: 9-14.
- Evers S, Gralow I, Bauer B, et al. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: A clinicoepidemiologic study. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 201-206.
- Fanciullaci M, Alessandri M, Pietrini U, et al. Long-term ergotamine abuse: Effect on adrenergically induced mydriasis. *Clin Pharm Ther* 1992; 51: 302-307.
- Fritsche G, Frettlöh J, Huppe M, et al. Prevention of medication overuse in patients with migraine. *Pain* 2010; 151: 404-413.
- Fuh JL, Wang SJ, Lu SR e Juang KD. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? *Pain* 2005; 119: 49-55.
- Gaist D, Hallas J, Sindrup SH e Gram LE. Is overuse of sumatriptan a problem? A population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 161-165.
- Gaist D, Tsiropoulos I, Sindrup SH, et al. Inappropriate use of sumatriptan: Population based register and interview study. *BMJ* 1998; 316: 1352-1353.
- Gossop M, Darke S, Griffiths P, et al. The Severity of Dependence Scale (SDS): psychometric properties of the SDS in English and Australian samples of heroin, cocaine and amphetamine users. *Addiction* 1995; 90: 607-614.
- Granella F, Farina S, Malferrari G e Manzoni GC. Drug abuse in chronic headache: A clinicoepidemiologic study. *Cephalalgia* 1987; 7: 15-19.
- Grande RB, Aaseth K, Salyte Benth J, et al. The Severity of Dependence Scale detects people with medication overuse: The Akershus study of chronic headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2009; 80: 784-789.
- Grande RB, Aaseth K, Salyte, Bent J, et al. Reduction of medication-overuse headache after modified brief intervention. The Akershus study on chronic headache. *Eur J Neurol* 2011; 18: 129-37.
- Hering R e Steiner TJ. Abrupt outpatient withdrawal from medication in analgesic-abusing migraineurs. *Lancet* 1991; 337: 1442-1443.
- Horton BT e Peters GA. Clinical manifestations of excessive use of ergotamine preparations and management of withdrawal effect: Report of 52 cases. *Headache* 1963; 3: 214-226.
- Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, et al. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001; 57: 1694-1698.
- Kaube H, May A, Diener HC e Pfaffenrath V. Sumatriptan misuse in daily chronic headache. *BMJ* 1994; 308: 1573.
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G e Diener HC. Headache after frequent use of new 5-HT agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet* 1999; 353: 378.
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002; 59: 1011-1014.
- Lucas RN e Falkowski W. Ergotamine and methysergide abuse in patients with migraine. *Br J Psychiatry* 1973; 122: 199-203.
- Lundqvist C, Grande RB, Aaseth K e Russell MB. The severity of dependence scale predicts prognosis of medication overuse headache. The Akershus study of chronic headache. *Pain* 2012; 153: 682-686.
- Mathew NT, Kurman R e Perez F. Drug induced refractory headache - Clinical features and management. *Headache* 1990; 30: 634-638.
- Michulka DM, Blanchard EB, Appelbaum KA, et al. The refractory headache patient-2. High medication consumption (analgesic rebound) headache. *Behav Res Ther* 1989; 27: 411-420.
- Nicolodi M, DelBianco PL e Sicuteri F. The way to serotonergic use and abuse in migraine. *Int J Clin Pharmacol Res* 1997; 17: 79-84.
- Page H. Rebound headache from ergotamine withdrawal. *JAMA* 1981; 246: 719.
- Rapoport A, Stang P, Gutterman DL, et al. Analgesic rebound headache in clinical practice: Data from a physician survey. *Headache* 1996; 36: 14-19.
- Roswell AR, Neylan C e Wilkinson M. Ergotamine induced headache in migrainous patients. *Headache* 1973; 13: 65-67.
- Saper JR. Drug overuse among patients with headache. *Neurol Clin* 1983; 1: 465-477.
- Schneider P, Aull S, Baumgartner C, et al. Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal: Five-year followup. *Cephalalgia* 1996; 16: 481-485.
- Schneider P, Aull S e Feucht M. Use and abuse of analgesics in tension-type headache. *Cephalalgia* 1994; 14: 162-167.
- Seller EM, Busto UE, Kaplan HL, et al. Comparative abuse liability of codeine and naratriptan. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 121.
- Tfelt-Hansen P e Krabbe AA. Ergotamine. Do patients benefit from withdrawal? *Cephalalgia* 1981; 1: 29-32.
- Von Korff M, Galer BS e Stang P. Chronic use of symptomatic headache medications. *Pain* 1995; 62: 179-186.
- Walker J, Parisi S e Olive D. Analgesic rebound headache: Experience in a community hospital. *Southern Med J* 1993; 86: 1202-1205.
- 8.3 Cefaleia atribuída a privação de substância**
- Abbott PJ. Caffeine: A toxicological overview. *Med J Aust* 1986; 145: 518-521.
- Epstein MT, Hockaday JM e Hockaday TDR. Migraine and reproductive hormones through the menstrual cycle. *Lancet* 1975; i: 543-548.
- Laska EM, Sunshine A, Mueller F, et al. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* 1984; 251: 1711-1718.
- Lichten E, Lichten J, Whitty A e Pieper D. The confirmation of a biochemical marker for women's hormonal migraine: The depo-oestradiol challenge test. *Headache* 1996; 36: 367-371.
- Silverman K, Evans SM, Strain EC e Griffiths RR. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *NEJM* 1992; 327: 1109-1114.
- Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. I. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. *Neurology* 1975; 25: 239-244.
- Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. II. Attempted prophylaxis by continuous estradiol administration. *Neurology* 1975; 25: 245-250.
- Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972; 22: 355-365.
- Somerville BW. The role of progesterone in menstrual migraine. *Neurology* 1971; 21: 853-859.
- van Dusseldorp M e Katan MB. Headache caused by caffeine withdrawal among moderate coffee drinkers switched from ordinary to decaffeinated coffee: A 12 week double blind trial. *BMJ* 1990; 300: 1558-1559.

## **Anexo 2**

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Etinilestradiol + Gestodeno	Nausea; Headache	Não Grave	Provável	Descrito	Hormonas e Medicamentos Usados no Tratamento das Doenças Endócrinas	21	Feminino
Amilase	Headache	Não Grave	Possível	Não Descrito	Aparelho Locomotor	40	Masculino
Loflazepato de etilo	Nervousness; Insomnia; Dizziness; Headache	Não Grave	Provável	Descrito	Sistema Nervoso Central	82	Masculino
Metipranolol + Pilocarpina	Headache; Vomiting; Conjunctivitis	Grave	Provável	Descrito	Medicamentos Usados em Afeções Oculares	74	Feminino
Valeriana	Headache	Não Grave	Não classificável	Descrito	Sistema Nervoso Central	29	Masculino
Tramadol	Vomiting; Nausea; Dizziness; Diplopia; Myalgia; Headache	Grave	Possível	Descrito	Sistema Nervoso Central	49	Feminino
Celecoxib	Abdominal pain; Dysuria; Urinary retention; Headache	Não Grave	Possível	Descrito	Aparelho Locomotor	31	Feminino
Furosemida	Syncope; Vomiting; Diarrhoea; Sweating increased; Hypotension NOS; Headache	Grave	Possível	Não Descrito	Aparelho Cardiovascular	63	Masculino

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Itraconazol	Vomiting; Headache; Dizziness; Tremor	Grave	Provável	Não Descrito	Medicamentos Anti-infecciosos	42	Feminino
Bleomicina	Headache; Tachycardia; Palpitation; Hypertension	Não Grave	Condicional	Não Descrito	Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores	74	Feminino
Desogestrel + Etinilestradiol	Diarrhoea; Headache	Não Grave	Possível	Descrito	Hormonas e Medicamentos Usados no Tratamento das Doenças Endócrinas	43	Feminino
Nitrofurantoína	Headache; Nausea; Vertigo; Asthenia; Back pain; Abdominal pain; Malaise	Grave	Possível	Descrito	Aparelho Geniturinário	24	Feminino
Fenofibrato	Headache; Sweating increased; Malaise; Vomiting; Diarrhoea	Grave	Não classificável	Descrito	Aparelho Cardiovascular	43	Masculino
Beta-histina	Headache	Não Grave	Não classificável	Descrito	Sistema Nervoso Central	46	Masculino
Zolpidem	Headache; Anxiety; Nervousness; Vomiting; Dreaming abnormal	Não Grave	Possível	Descrito	Sistema Nervoso Central	49	Feminino

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Sulfametoxazol + Trimetoprim	Rash; Pruritus; Fever; Headache; Renal pain	Não Grave	Definitiva	Descrito	Medicamentos Anti-infecciosos	50	Feminino
Omeprazol	Headache; Constipation; Nausea aggravated	Não Grave	Possível	Descrito	Aparelho Digestivo	42	Masculino
Lisinopril	Diarrhoea; Fatigue; Headache; Dizziness; Confusion; Paraesthesia; Sweating increased	Não Grave	Possível	Descrito	Aparelho Cardiovascular	76	Feminino
Bisoprolol	Impotence aggravated; Headache; Impotence	Grave	Possível	Descrito	Aparelho Cardiovascular	50	Masculino
Rofecoxib	Headache; Ataxia; Vertigo; Nausea; Vomiting; Pruritus	Não Grave	Provável	Descrito	Aparelho Locomotor	68	Masculino
Etofenamato	Coughing; Headache	Não Grave	Provável	Não Descrito	Aparelho Locomotor	74	Feminino
Vacina contra a difteria e o tétano	Headache; Injection site inflammation; Injection site pain; Rash maculo-papular; Muscle weakness NOS	Grave	Definitiva	Descrito	Vacinas e Imunoglobulinas	50	Feminino



Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Metilprednisolona	Nausea; Headache	Não Grave	Possível	Descrito	Hormonas e Medicamentos Usados no Tratamento das Doenças Endócrinas	65	Feminino
mononitrato de isossorbida	Headache	Não Grave	Provável	Descrito	Aparelho Cardiovascular	49	Feminino
Glucosamina	Nausea; Headache	Não Grave	Possível	Descrito	Aparelho Locomotor	78	Feminino
Dimeticone + Pancreatina + Pepsina e outras associações	Headache; Tachycardia; Dizziness	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Digestivo	43	Feminino
Trimetazidina	Urticaria; Vision abnormal; Epistaxis; Headache	Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Cardiovascular	74	Feminino
Calcitonina de salmão	Chest pain; Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Locomotor	70	Feminino
Nimesulida	Headache; Paraesthesia; Back pain	Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Locomotor	62	Feminino
Paroxetina	Diarrhoea; Vomiting; Tremor; Headache; Dyskinesia	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sistema Nervoso Central	62	Feminino

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Omeprazol	Headache; Myalgia; Arthralgia; Diarrhoea	Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Digestivo	24	Masculino
Indometacina	Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Locomotor	70	Feminino
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Headache; Nausea; Hypotension NOS; Crying abnormal	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Hormonas e Medicamentos Usados no Tratamento das Doenças Endócrinas	35	Feminino
Paroxetina	Chest pain; Muscle weakness NOS; Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sistema Nervoso Central	48	Feminino
Paroxetina	Headache; Myalgia	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sistema Nervoso Central	54	Feminino
Fluoxetina	Dizziness; Vomiting; Nausea; Tachycardia; Abdominal pain; Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sistema Nervoso Central	31	Feminino
Rofecoxib	Abdominal pain; Headache; Gait abnormal	Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Locomotor	61	Feminino
Levofloxacina	Headache; Parosmia; Vision abnormal	Grave	Sem informação	Sem informação	Medicamentos Anti-infecciosos	66	Masculino

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Primidona	Somnolence; Headache; Ataxia	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sistema Nervoso Central	#NULO!	Feminino
Idebenona	Headache; Nausea; Diarrhoea	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sistema Nervoso Central	38	Feminino
Cefaclor	Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Medicamentos Anti-infecciosos	61	Masculino
Ticlopidina	Headache; Nausea; Vomiting	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sangue	32	Feminino
Ciprofloxacina	Nausea; Tremor; Headache	Grave	Sem informação	Sem informação	Medicamentos Anti-infecciosos	50	Feminino
Ticlopidina	Vomiting; Faecal abnormality NOS; Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sangue	25	Feminino
Imipramina	Headache; Vision abnormal; Malaise; Chest pain	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sistema Nervoso Central	66	Feminino
Nitroglicerina	Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Cardiovascular	71	Feminino

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Nifedipina	Flushing; Chest pain; Headache; Dyspnoea; Oedema legs	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Cardiovascular	60	Feminino
Ciprofloxacina	Insomnia; Sweating increased; Nausea; Paraesthesia; Mouth dry; Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Medicamentos Anti-infecciosos	57	Feminino
Omeprazol	Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Digestivo	53	Feminino
Cefixima	Malaise; Headache; Nausea; Vomiting	Grave	Sem informação	Sem informação	Medicamentos Anti-infecciosos	30	Feminino
Ciprofloxacina	Muscle weakness NOS; Myalgia; Fatigue; Dizziness; Headache	Grave	Sem informação	Sem informação	Medicamentos Anti-infecciosos	22	Feminino
Sinvastatina	Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Cardiovascular	62	Feminino
Mometasona	Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Medicamentos usados em Afeções Otorinolaringológicas	68	Masculino
Sulfato ferroso + ácido fólico	Nausea; Vomiting; Headache; Taste perversion	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sangue	43	Feminino

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Metformina	Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Hormonas e Medicamentos Usados no Tratamento das Doenças Endócrinas	59	Feminino
Atorvastatina	Headache	Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Cardiovascular	71	Feminino
Gliclazida	Nausea; Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Hormonas e Medicamentos Usados no Tratamento das Doenças Endócrinas	61	Feminino
Ciprofloxacina	Headache; Moniliasis	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Medicamentos Anti-infecciosos	64	Feminino
Ácido acetilsalicílico + Dipiridamol	Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sangue	61	Masculino
Valsartan	Eyelid oedema; Face oedema; Headache; Lacrimation; Retrosternal discomfort; Insomnia	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Cardiovascular	76	Feminino
Minociclina	Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Medicamentos Anti-infecciosos	45	Feminino

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Bromexina	Stomach feeling heavy; General malaise; Vomiting; Headache; Dyspnoea; Chills	Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Respiratório	38	Feminino
Ramipril + Hidroclorotiazida	Dizziness; Headache; Insomnia; Asthenia; Tiredness	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Cardiovascular	73	Feminino
Moxifloxacina	Tremor; Dizziness; Headache; Vomiting; Nausea	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Medicamentos Anti-infecciosos	72	Feminino
Escitalopram	Headache; Asthenia; Tiredness	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sistema Nervoso Central	31	Masculino
Óxido férrico sacarosado	Frontal headache; Dizziness	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sangue	34	Feminino
Iopromida	Headache; Cardio-respiratory arrest	Grave	Sem informação	Sem informação	Meios de diagnóstico	#NULO!	Masculino
Rosuvastatina	Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Cardiovascular	60	Feminino
Paroxetina	Dyspepsia; Anorexia; Epigastralgia; Dizziness; Headache; General malaise; Nausea	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sistema Nervoso Central	37	Feminino

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Pravastatina	Somnolence; Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Cardiovascular	79	Feminino
Tramadol + Paracetamol	Nausea; Diarrhoea; Headache; Difficulty sleeping	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sistema Nervoso Central	64	Feminino
Irbesartan + Hidroclorotiazida	Pruritus generalized; Papule; Dizziness; Headache; Nausea	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Cardiovascular	50	Masculino
Benzilpenicilina benzatínica + Benzilpenicilina potássica + Benzilpenicilina procaínica	Dizziness; Vision blurred; Headache; Nausea	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Medicamentos Anti-infecciosos	56	Masculino
Sertralina	Headache; Diarrhoea; Sweating	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Sistema Nervoso Central	65	Feminino
Ácido ibandrónico	Influenza-like symptoms; Headache; General body pain	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Locomotor	#NULO!	Feminino
Vacina contra a difteria e o tétano	Hyperpyrexia; Injection site oedema; Injection site redness; Injection site warmth; Weakness; Headache; Disability	Grave	Sem informação	Sem informação	Vacinas e Imunoglobulinas	57	Feminino
Vacina contra a difteria e o tétano	Headache; Nausea; Vaccination related malaise	Grave	Sem informação	Sem informação	Vacinas e Imunoglobulinas	38	Feminino

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Diclofenac + Misoprostol	Headache; Abdominal pain; Oedema lips & face; Eyelid oedema; Oedema upper limb; Oedema lower limb; Rash maculo-papular; Rash generalised	Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Locomotor	39	Masculino
Vacina contra a difteria e o tétano	Pyrexia; Headache; Myalgia	Grave	Sem informação	Sem informação	Vacinas e Imunoglobulinas	47	Feminino
Ranelato de estrôncio	Paresthesia; Oedema; Erythema; Vertigo; Loss of consciousness; Vomiting; Headache; Anaphylaxis	Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Locomotor	30	Feminino
Ranelato de estrôncio	Oedema; Erythema; Paresthesia; Vertigo; Loss of consciousness; Vomiting; Headache	Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Locomotor	31	Feminino
Domperidona	Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Digestivo	53	Feminino
Vacina contra a difteria e o tétano	Hyperpyrexia; Injection site pruritus; Headache; Injection site inflammation; Injection site induration; Bed rest	Grave	Sem informação	Sem informação	Vacinas e Imunoglobulinas	75	Feminino



Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Vacina contra a difteria e o tétano	Injection site oedema; Injection site induration; Injection site inflammation; Headache; Nausea; Dizziness; Tremor; Malaise	Grave	Sem informação	Sem informação	Vacinas e Imunoglobulinas	53	Masculino
Vacina contra a difteria e o tétano	Fainting; Headache; Chills; Epistaxis; Pyrexia; Myalgia	Grave	Sem informação	Sem informação	Vacinas e Imunoglobulinas	36	Feminino
Levocetirizina	Diarrhoea; Headache; Myalgia	Grave	Sem informação	Sem informação	Medicação Antialérgica	72	Feminino
Vacina contra o papilomavírus humano	Vomiting; Headache	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Vacinas e Imunoglobulinas	13	Feminino
Indometacina	Pyrexia; Pain; Application site cold feeling; Application site desquamation; Headache; Congestion nasal; Sneezing excessive	Não Grave	Sem informação	Sem informação	Aparelho Locomotor	56	Feminino
Azitromicina	Headache; Vertigo aggravated	Grave	Improvável	Descrito	Medicamentos Anti-infecciosos	18	Feminino

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Sitagliptina	Headache; Nausea	Não Grave	Definitiva	Descrito	Hormonas e Medicamentos Usados no Tratamento das Doenças Endócrinas	96	Feminino
Vacina contra a pandemia da gripe	Headache; Myalgia; Hyperthermia; Odynophagia	Não Grave	Provável	Descrito	Vacinas e Imunoglobulinas	33	Feminino
Vacina contra a pandemia da gripe	Sleep walking; Tachycardia; Sleep terror; Headache; Parasomnia	Grave	Provável	Não Descrito	Vacinas e Imunoglobulinas	14	Masculino
Vacina contra a pandemia da gripe	Diarrhea; Headache; Myalgia; Fever; Odynophagia; Nausea; Vomiting	Grave	Provável	Descrito	Vacinas e Imunoglobulinas	34	Feminino
Vacina contra a pandemia da gripe	Breathlessness; Fatigue; Headache	Não Grave	Possível	Descrito	Vacinas e Imunoglobulinas	51	Feminino
Trastuzumab	Chills; Headache; Hypotension; Numbness of limbs	Não Grave	Definitiva	Descrito	Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores	38	Feminino
Vacina contra a pandemia da gripe	Myalgia aggravated; Headache; Drowsiness; Chewing difficulty; Tinnitus; Diarrhea	Grave	Provável	Não Descrito	Vacinas e Imunoglobulinas	54	Masculino

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Vacina contra a pandemia da gripe	Myalgia; Arthralgia; Headache	Não Grave	Improvável	Descrito	Vacinas e Imunoglobulinas	54	Feminino
Vacina contra a pandemia da gripe	Headache; Leg pain	Não Grave	Possível	Descrito	Vacinas e Imunoglobulinas	42	Feminino
Vacina contra a pandemia da gripe	Headache	Não Grave	Possível	Descrito	Vacinas e Imunoglobulinas	45	Feminino
Anastrozol	Headache; Diarrhea	Não Grave	Possível	Descrito	Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores	78	Feminino
Dobesilato de cálcio; Ebastina	Fever; Tachycardia; Generalised muscle aches; Headache; Dizziness; Sickness; Diarrhea	Grave	Improvável	Descrito	Aparelho Cardiovascular	53	Feminino
Solifenacina	Dry mouth; Blurred vision; Abdominal pain; Urinary infection; Headache; Somnolence; Esophagus burn; Taste bitter; Myalgia aggravated; Altered saliva; General body pain	Grave	Provável	Descrito	Aparelho Geniturinário	56	Feminino
Diazepam	Anxiety; Headache aggravated; Insomnia; Agitation	Não Grave	Definitiva	Descrito	Sistema Nervoso Central	61	Feminino

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Metoclopramida	Headache; Tremor; Hyperthermia; Light sensitivity to eye	Grave	Definitiva	Descrito	Aparelho Digestivo	24	Feminino
Metilfenidato	Headache	Não Grave	Provável	Descrito	Sistema Nervoso Central	9	Masculino
Agomelatina	Headache; Galactorrhoea	Não Grave	Possível	Não Descrito	Sistema Nervoso Central	26	Feminino
Interferão beta-1a	Headache	Não Grave	Definitiva	Descrito	Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores	41	Feminino
Dinoprostona	Headache; Fetal tachycardia; Vomiting; Tremor	Grave	Provável	Descrito	Aparelho Geniturinário	23	Feminino
Vacina contra a difteria e o tétano	Pain in arm; Fever; Headache; Arthralgia; Exanthema; Feeling hot; Redness	Não Grave	Definitiva	Descrito	Vacinas e Imunoglobulinas	67	Feminino
Etinilestradiol + gestodeno	Headache; Anxiety; Esophageal pain	Não Grave	Não classificável	Descrito	Hormonas e Medicamentos Usados no Tratamento das Doenças Endócrinas	15	Feminino

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Ácido acetilsalicílico	Headache; Nausea; Vomiting; Diarhea	Não Grave	Definitiva	Descrito	Sangue	56	Masculino
Lisados polibacterianos	Headache; Nausea	Não Grave	Possível	Descrito	Vacinas e Imunoglobulinas	60	Feminino
Nifedipina	Tremor; Tachycardia; Headache; Visual disturbance; Consciousness loss	Grave	Definitiva	Descrito	Aparelho Cardiovascular	#NULO!	Feminino
Rituximab	General malaise; Headache	Não Grave	Definitiva	Descrito	Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores	35	Masculino
Ezetimiba	Nausea; Headache; Malaise	Não Grave	Provável	Descrito	Aparelho Cardiovascular	71	Feminino
Fluvastatina	Headache	Não Grave	Possível	Descrito	Aparelho Cardiovascular	73	Feminino
Bisoprolol	Tachycardia; Epigastralgia; Headache; Feeling of gastrointestinal fullness	Não Grave	Não classificável	Não Descrito	Aparelho Cardiovascular	56	Feminino

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Pitavista	Headache; Vomiting; Crisis hypertensive; Dizziness	Grave	Possível	Não Descrito	Aparelho Cardiovascular	66	Feminino
metamizol magnésico; paracetamol + tiocolquicosido	Frontal headache	Não Grave	Possível	Não Descrito	Sistema Nervoso Central	47	Feminino
bupropiom	headache; dizziness; vertigo	Não Grave	Possível	Não Descrito	Sistema Nervoso Central	60	Masculino
Fluoxetina	Nausea; insomnia; fatigue; headache	Não Grave	Provável	Descrito	Sistema Nervoso Central	47	Feminino
Atorvastatina	Dizziness; Nausea; Headache	Não Grave	Possível	Descrito	Aparelho Cardiovascular	62	Feminino
Estradiol + nomegestrol	headache	Grave	Provável	Descrito	Hormonas e Medicamentos Usados no Tratamento das Doenças Endócrinas	34	Feminino
Fluoxetina	Headache	Não Grave	Definitiva	Descrito	Sistema Nervoso Central	84	Feminino

Dados extrapolados da base de dados da UFC

Fármacos - DCI	RAM	Gravidade	Causalidade	Conhecimento prévio	Grupo Terapêutico	Idade	Sexo
Ácido alendrónico + Colecalciferol	Joint ache; Muscular pain; Headache	Não Grave	Possível	Descrito	Aparelho Locomotor	41	Feminino
Levotiroxina sódica	Headache; Malaise	Não Grave	Definitiva	Descrito	Hormonas e Medicamentos Usados no Tratamento das Doenças Endócrinas	39	Feminino
Docetaxel	Anaphylaxis, Feeling of warmth, Headache, Low back pain, Nausea, Redness facial	Grave	Provável	Descrito	Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores	42	Feminino
Tocilizumab	Febricula, Headache, Joint pain, Odynophagia, Oedema, Pruritus, Soft palate disorder, Tinnitus, Tremor, Vertigo	Grave	Provável	Não Descrito	Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores		Feminino
Carboplatina	Anaphylaxis; Dyspnea; Feeling of warmth; Headache; Nausea; Redness facial; Tachycardia; Epigastralgia	Grave	Definitiva	Descrito	Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores	47	Feminino
Rosuvastatina	Headache	Não Grave	Não classificável	Descrito	Aparelho Cardiovascular	56	Feminino

**Dados extrapolados da base de dados da UFC**

<b>Fármacos - DCI</b>	<b>RAM</b>	<b>Gravidade</b>	<b>Causalidade</b>	<b>Conhecimento prévio</b>	<b>Grupo Terapêutico</b>	<b>Idade</b>	<b>Sexo</b>
Docetaxel	Anaphylaxis; Dyspnea; Face red; Headache; Tightness in chest	Grave	Definitiva	Descrito	Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores	76	Masculino
Isoniazida	Headache; Transaminases increased	Grave	Definitiva	Não Descrito	Medicamentos Anti-infecciosos	32	Feminino
Golimumab	Headache	Não Grave	Possível	Descrito	Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores	32	Masculino