

Evidência dos Modificadores do Sistema Renina-Angiotensina na Prevenção da Enxaqueca Episódica

Evidence of Renin-Angiotensin System Modifiers in the Prevention of Episodic Migraine

Sara Carneiro Alves¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5013-028X>), José Augusto Santos² (<https://orcid.org/0000-0002-2390-2897>), Catarina Ramos Rodrigues³ (<https://orcid.org/0000-0002-4730-113X>), Adriana Moura⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-9991-6320>)

Resumo:

Introdução: A enxaqueca é uma doença frequente e incapacitante. Modelos experimentais sugerem uma relação entre o sistema renina-angiotensina e o desenvolvimento de enxaqueca. Este artigo tem como objetivo rever a evidência dos inibidores deste sistema na redução da frequência dos episódios de enxaqueca.

Métodos: Foi efetuada a pesquisa de normas de orientação clínica (NOC), de revisões sistemáticas (RS) e meta-análises (MA), bem como de ensaios clínicos aleatorizados (ECA). O nível de evidência e forças de recomendação foram atribuídos recorrendo à escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT).

Resultados: Foram identificados 63 artigos, tendo sido selecionados oito: quatro NOC, duas RS/MA e duas RS.

Discussão/Conclusão: O tratamento preventivo da enxaqueca episódica pode ser efetuado com candesartan 16 mg/dia (FR B), embora ainda não seja recomendado como fármaco de primeira linha. O lisinopril também mostrou potencial na prevenção da enxaqueca episódica (FR B).

Palavras-chave: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; Perturbações de Enxaqueca/prevenção e controlo.

Abstract:

Introduction: Migraine is a common and disabling disease. Experimental models suggest an association between renin-angiotensin system and migraine development. This paper aims to review the evidence of angiotensin inhibitors in reducing migraine episodes.

Methods: We searched for guidelines, systematic reviews,

meta-analysis and randomized controlled trials. Level of evidence and strength of recommendation (SOR) attribution were based on *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT).

Results: We identified 63 articles, from which we selected eight: four guidelines, two meta-analysis and two systematic review.

Discussion/Conclusion: Candesartan 16 mg/day may be used as a preventive treatment of episodic migraine (SOR B), in spite of not being recommended as the first line of treatment. Lisinopril also showed some potential. (SOR B).

Keywords: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; Migraine Disorders/prevention & control.

Introdução

De acordo com o *Global Burden of Disease Study* 2016, a enxaqueca foi estimada como a 6ª doença mais frequente no mundo, com uma prevalência de 14,4% (18,9% nas mulheres e 9,8% nos homens).¹ Nesse ano, terá sido responsável por 45 milhões de anos perdidos por doença ou incapacidade a nível global.¹ Esta patologia representa, ainda, uma causa frequente de recurso aos serviços de saúde.²

O diagnóstico baseia-se na história clínica e na exclusão de outros tipos de cefaleia.³ A enxaqueca caracteriza-se por cefaleia recorrente, com episódios de dor com duração entre 4 a 72 horas, geralmente de localização unilateral, de tipo pulsátil, de intensidade moderada a grave, que agrava com a atividade física do dia-a-dia associada a náuseas e/ou fotofobia e fonofobia, podendo registar-se, ou não, sintomas de aura.⁴

Embora esta definição não esteja explícita na terceira edição da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3) é consensual, na literatura, que a enxaqueca episódica se defina pela ocorrência de até 14 dias de dor por mês.^{2,3,5,6} Distingue-se, assim, da enxaqueca crónica que se caracteriza pela presença de cefaleia em 15 ou mais dias por mês, durante mais de 3 meses, sendo necessária a ocorrência de dor com característica de enxaqueca em pelo menos 8 dias por mês.⁴

A orientação do doente com enxaqueca inicia-se pela promoção da literacia e pela tranquilização do doente,

¹MUnidade de Saúde Familiar Corino de Andrade, Agrupamento de Centros de Saúde Póvoa de Varzim/Vila do Conde, Portugal

²Unidade de Saúde Familiar Navegantes, Agrupamento de Centros de Saúde Póvoa de Varzim/Vila do Conde, Portugal

³Unidade de Saúde Familiar Eça de Queirós, Agrupamento de Centros de Saúde Póvoa de Varzim/Vila do Conde, Portugal

⁴Unidade de Saúde Familiar Casa dos Pescadores, Agrupamento de Centros de Saúde Póvoa de Varzim/Vila do Conde, Portugal

seguindo-se a avaliação do impacto da doença e o estabelecimento de metas realistas para o tratamento.⁷ A correta identificação de fatores desencadeantes pode ser relevante, mas não deve ser sobrevalorizada dado que nem sempre podem ser identificados ou passíveis de serem evitados.⁷ A elaboração de calendários pode possibilitar a deteção de eventuais *triggers*, a monitorização do uso de medicação de alívio, a promoção da adesão e o registo do efeito terapêutico.⁷ Relativamente ao tratamento não farmacológico, recomenda-se uma dieta equilibrada, não havendo benefício com dietas específicas.⁷ Uma meta-análise recente mostrou evidência, embora de baixa a moderada qualidade, da prática de exercício aeróbio na diminuição da intensidade da dor, da frequência e da duração da enxaqueca, com impacto na melhoria da qualidade de vida.⁸ Dada a ausência de efeitos adversos, deve ser uma estratégia a considerar.⁸ As terapias de relaxamento e a terapia cognitivo-comportamental podem ajudar os doentes a gerir os sintomas, mas não existe evidência de qualidade a sugerir benefício.⁷

O tratamento farmacológico da enxaqueca pode consistir no alívio dos sintomas de forma aguda, ou ser profilático, quando apresenta como objetivo a redução da frequência dos episódios ou da intensidade da dor ao longo do tempo.⁶

O primeiro passo da medicação de alívio consiste no uso de anti-inflamatórios não esteróides, de paracetamol (no caso de contra-indicação para os primeiros) ou ambos, bem como de anti-eméticos.⁷ No caso de falência dos anteriores, o tratamento específico deve ser considerado.⁷ No entanto, a resposta aos triptanos apenas é obtida em 50% a 60% dos doentes, sendo o alívio, muitas vezes, apenas parcial.⁹ Além disso, estão contra-indicados na hipertensão arterial não controlada e nas doenças cardio e cerebrovasculares e não foram estudados em adultos com idade superior a 65 anos, pelo que deve haver precaução na sua utilização nesta faixa etária, sobretudo na presença de fatores de risco vascular.¹⁰

Deste modo, o tratamento profilático apresenta vantagens em ser instituído sempre que a doença acarrete um grau significativo de incapacidade, se os episódios forem frequentes ou de longa duração, se a terapêutica de fase aguda não for eficaz ou estiver contra-indicada ou perante risco de efeitos da medicação de fase aguda, incluindo a cefaleia por abuso medicamentoso.^{5,11} Este tipo de tratamento tem demonstrado impacto na melhoria da qualidade de vida e na diminuição da progressão para enxaqueca crónica.² A profilaxia deve ser mantida pelo menos três meses na dose máxima tolerada antes da avaliação da sua eficácia.¹⁰ Os fármacos classicamente usados com esta indicação (antiepiléticos, antidepressivos e betabloqueadores) apresentam eficácia incompleta^{5,9,12} e risco de interações medicamentosas.¹⁰ Além disso, pela sua reduzida especificidade,⁹ provocam frequentemente efeitos adversos,⁵ o que condiciona a adesão terapêutica e o seu uso prolongado.^{9,12} Assim, mantém-se a procura de agentes profiláticos eficazes e com melhor perfil de tolerância.⁹

Modelos experimentais sugerem que possa existir uma relação entre o desenvolvimento de enxaqueca e o sistema renina-angiotensina, embora o mecanismo exato ainda não seja claro.¹³ Atualmente, assume-se a presença de sistemas renina-angiotensina locais que funcionam de forma independente do sistémico, incluindo a nível cerebral, com ação na regulação da biodisponibilidade do óxido nítrico, da expressão de citocinas pró-inflamatórias, da desgranulação de mastócitos, da proliferação de músculo liso vascular e da modulação nociceptiva, o que pode contribuir para a patogénese da enxaqueca.¹³ Além disso, em doentes com enxaqueca, foram detetados níveis superiores de atividade da enzima conversora da angiotensina.¹⁴

Num estudo observacional, a enxaqueca associou-se a aumento do risco de enfarte do miocárdio, de acidente vascular cerebral isquémico e hemorrágico, de tromboembolismo venoso e de *flutter* e fibrilhação auriculares, sobretudo na presença de aura e em mulheres.¹⁵ Pelo contrário, os modificadores do sistema renina-angiotensina têm demonstrado benefícios cardiovasculares assentes não apenas no controlo da pressão arterial, mas também em efeitos não hemodinâmicos.¹⁶ Neste sentido, torna-se apelativa a avaliação da sua eficácia num grupo de doentes que parece apresentar um risco cardiovascular superior ao da população em geral. Além disso, dado que alguns estudos apontam para um maior risco de hipertensão em doentes com enxaqueca, estes fármacos podem assumir um papel relevante na sua orientação.^{17,18} Outra vantagem que apresentam é o facto de possuírem menos contra-indicações do que os betabloqueadores, podendo ser prescritos com maior segurança no caso de asma, de bloqueios de condução cardíaca ou na presença de diabetes ou fatores de risco para o seu desenvolvimento.¹⁹

Assim, tendo em conta o aparente envolvimento do sistema-renina angiotensina na fisiopatologia da enxaqueca e o facto dos modificadores deste sistema serem fármacos geralmente bem tolerados, de baixo custo e com vantagens na modulação dos fatores de risco vascular, este artigo tem como objetivo rever a evidência dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e dos antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA) na redução da frequência dos sintomas na enxaqueca episódica.

Métodos

Este artigo assenta na metodologia de uma revisão baseada na evidência. De acordo com a pergunta PICO, definiu-se como população os doentes adultos com enxaqueca episódica, sendo a intervenção proposta a terapêutica com IECA ou ARA, em comparação com o placebo. O *outcome* avaliado foi a redução do número de episódios de enxaqueca. Assim, em maio de 2020, foi efetuada a pesquisa de normas de orientação clínica (NOC), revisões sistemáticas (RS) e meta-análises (MA) publicadas nos últimos 10 anos, bem como de ensaios clínicos aleatorizados (ECA) publicados nos últimos 3 anos nas seguintes bases de dados: GuidelineCentral, NICE, Cochrane,

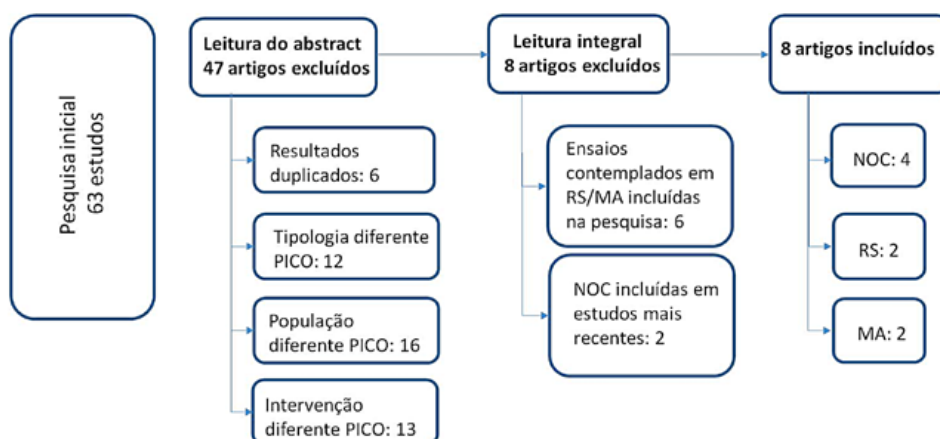


Figura 1: Fluxograma relativo ao processo de seleção dos artigos.

CPG infobase, BMJ, Bandolier, CRD Database e PubMed. A *query* utilizada foi a seguinte: (migraine) AND (prevention OR preventive OR prophylaxis) AND (angiotensin ii type 2 receptor blocker OR candesartan OR irbesartan OR losartan OR azilsartan OR olmesartan OR valsartan OR telmisartan OR eprosartan OR angiotensin converting enzyme inhibitors OR lisinopril OR enalaprilat OR perindopril OR ramipril OR captopril OR benazepril OR fosinopril OR quinapril). Foram incluídos os estudos com população humana, em idade adulta, cuja intervenção se baseou em IECA ou ARA. Foram excluídos os estudos ainda não concluídos, os que incluíram população pediátrica e os que compararam a terapêutica com IECA ou ARA com outros fármacos. O nível de evidência e as forças de recomendação dos estudos encontrados foram atribuídos recorrendo à escala *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)*.²⁰

Resultados

A pesquisa resultou em 63 estudos, que foram avaliados de forma independente pelos autores, inicialmente através da leitura do título e do resumo. As situações discordantes foram discutidas entre todos os autores, de forma a obter consenso relativamente à inclusão ou à exclusão do estudo em questão. Foram excluídos 6 resultados duplicados, 12 artigos de tipologia diferente da pretendida, 16 estudos com população diferente da pretendida e 13 estudos com intervenção divergente da definida no PICO. Deste processo de avaliação foram selecionados 16 estudos, tendo estes sido alvo de leitura do texto integral. Destes, foram excluídos 8 artigos que já se encontravam contemplados em trabalhos selecionados para esta revisão com maior nível de evidência ou data de publicação mais recente, no caso de igual evidência. Assim, foram incluídos 8 estudos: 4 NOC, 2 RS/MA e 2 RS (Fig. 1).

A informação relativa à sua caracterização e conclusões é apresentada nas Tabelas 1, 2 e 3.

- I. Normas de orientação clínica (Tabela 1)
- II. Revisões sistemáticas com meta-análise (Tabela 2)
- III. Revisões sistemáticas (Tabela 3)

De forma a simplificar a leitura da informação e evitar a duplicação de dados, apesar de serem mencionados todos os estudos primários incluídos em cada fonte secundária, apenas são descritos no artigo com maior nível de evidência ou data mais recente de publicação, no caso de igual evidência. Relativamente à MA da autoria de Jackson,⁶ a informação relativa ao candesartan foi avaliada na Tabela 1, mas optou-se por manter a inclusão desta MA de forma a analisar os efeitos das outras substâncias estudadas (Tabela 2)

Discussão

A enxaqueca associa-se a um impacto importante na funcionalidade e na qualidade de vida.¹⁰ Por este motivo, a redução da frequência ou da intensidade dos episódios, ainda que modesta, pode significar ganhos consideráveis para os doentes.¹⁰ A decisão do início de tratamento profilático deve ser ponderada, sobretudo, com base no impacto que a doença acarreta para cada indivíduo, em vez de se apoiar apenas no número absoluto de episódios.¹⁰ A abordagem não farmacológica, com modificação do estilo de vida, gestão de fatores desencadeantes e intervenção comportamental, é essencial.²² A escolha do fármaco a prescrever deve fundamentar-se na evidência de eficácia da substância, nas suas interações, contraindicações e perfil de efeitos adversos, nas comorbilidades e fatores de risco do doente e na sua preferência.^{10,22}

Nos ensaios clínicos, habitualmente, considera-se que existe sucesso terapêutico quando se atinge uma redução de 30% a 50% da frequência e/ou intensidade dos episódios de enxaqueca,¹⁰ com a ausência de efeitos adversos intoleráveis.³⁰

Os resultados dos IECA e ARA na prevenção da enxaqueca episódica, ainda pouco compreendidos, parecem relacionar-se com a melhoria da capacidade de ajuste da perfusão cerebral em resposta à atividade neuronal, a alteração do tónus simpático, a inibição da vasoconstrição e a degradação de marcadores pró-inflamatórios como a substância P, a bradicinina e as encefalinas.¹² Além disso, aparentam possuir um papel na modulação dos mecanismos da dor,¹² baseado

Tabela 1: Normas de Orientação Clínica.

Autor (ano)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network ¹⁹ (2018) O candesartan 16 mg/dia pode ser considerado como tratamento profilático em doentes com enxaqueca episódica.								FR B	
Artigos incluídos	Autor (ano)	Tipo de estudo	Estudo primário	Tipo de estudo primário	População e amostra	Intervenção	Controlo	Outcome	Resultados	
Artigos incluídos	Jackson <i>et al.</i> ⁶ (2015)	MA	Tronvik <i>et al.</i> ²¹ (2003)	ECAC	Adultos (18-65 anos) com 2-6 episódios enxaqueca/mês (n = 60)	Placebo 4 sem, seguido de 12 sem de candesartan 16 mg, 4 sem de <i>washout</i> e mais 12 sem de placebo	Placebo 4 sem, seguido de mais 12 sem de placebo, 4 sem de <i>washout</i> e mais 12 sem de candesartan 16 mg	Número de horas e dias com enxaqueca	O candesartan foi favorável no número de dias com enxaqueca (12,6 vs 9,0; <i>p</i> < 0,001) e de horas com enxaqueca (59,4 vs 92,2; <i>p</i> < 0,001)	
			Stovner <i>et al.</i> ¹⁹ (2014)	ECAC	Adultos com ≥ 2 episódios de enxaqueca/mês (n = 72)	3 tratamentos de 12 sem com candesartan 16 mg, propranolol 160 mg de libertação modificada e placebo, com 4 sem de <i>washout</i> entre cada um	Placebo, em estudo duplamente cruzado	Número de dias com enxaqueca/mês	O candesartan foi superior ao placebo (2,95 dias/mês vs 3,53 dias/mês (<i>p</i> = 0,02) e não inferior ao propranolol	
Autor (ano)	Toward Optimized Practice ²² (2016) O candesartan 8mg/dia na primeira semana e, depois, 16 mg/dia é recomendado para profilaxia da enxaqueca. Pode ser a escolha nos doentes com hipertensão e geralmente apresenta poucos efeitos adversos. O lisinopril 10mg/dia durante 2 semanas e, depois, 20mg/dia também é uma opção. Apesar de ter um custo inferior ao candesartan pode associar-se a mais efeitos secundários.								FR B	
Artigos incluídos	Pringsheim <i>et al.</i> ⁵ (2012)	NOC	Schrader <i>et al.</i> ²³ (2001)	ECAC	Adultos (19-59 anos) com 2-6 episódios enxaqueca/mês (n = 60)	10mg/dia de lisinopril durante 1 sem e 20 mg/dia durante 11 sem, seguido de 2 sem de <i>washout</i> e mais 12 sem de placebo	Placebo durante 12 sem, seguido de <i>washout</i> de 2 sem e de seguida, 10 mg/dia de lisinopril durante 1 sem e 20 mg/dia durante 11 sem	Número de dias com enxaqueca	O lisinopril foi favorável na redução significativa nos dias com enxaqueca em 21% (14,6 vs 18,7)	
	Silbertstein <i>et al.</i> ¹¹ (2012)		Diener <i>et al.</i> ⁹ (2009)	ECAC	Adultos (18-65 anos) com 3-7 episódios de enxaqueca em 3 meses (n = 95)	80 mg de telmisartan durante 12 sem	Placebo	Número de dias de enxaqueca	Redução no número de dias enxaquecas em 38% com o telmisartan (4,53 dias) vs 15% com o placebo (6,45 dias) (<i>p</i> = 0,03)	
	Este artigo inclui, ainda, dados baseados em Stovner <i>et al.</i> , ¹⁹ Tronvik <i>et al.</i> , ²¹ e Schrader <i>et al.</i> ²³ apresentados na Tabela I									
	Sarchielli <i>et al.</i> ²⁴ (2012)	NOC	Schuh-Hofer <i>et al.</i> ²⁵ (2007)	Ensaio não controlado	Adultos (média de idades 38±5 anos), com 2-8 episódios de enxaqueca/mês (n = 21)	Lisinopril 5 mg/dia durante 12 sem	-	Número de episódios e de horas com enxaqueca	Redução de cerca de 50% de episódios no 3º mês (<i>p</i> < 0,0005) Redução do número de horas com enxaqueca de 44 para 22 h/mês (<i>p</i> = 0,008)	
	Este artigo inclui, ainda, dados baseados em Stovner <i>et al.</i> , ¹⁹ Tronvik <i>et al.</i> , ²¹ e Schrader <i>et al.</i> ²³ apresentados na Tabela I									
Evers <i>et al.</i>	NOC	Este artigo inclui dados baseados em Diener <i>et al.</i> , ⁹ e Schrader <i>et al.</i> ²³ apresentados na Tabela I								
Autor (ano)	Kouremenos <i>et al.</i> ²⁷ (2019) Candesartan 16-32 mg/dia deve ser adicionado à terapêutica de primeira linha.								FR C	
Autor (ano)	Steiner <i>et al.</i> ⁷ (2019) Candesartan 16 mg/dia mostrou evidência de eficácia. Recomenda-se iniciar com 8mg/dia e titular semanalmente.								FR C	

Legenda: ECAC: ensaio clínico aleatorizado controlado; FR: força de recomendação; MA: meta-análise; NOC: norma de orientação clínica; sem: semanas; vs: *versus*

na desfosforilação da proteína cinase ativada pelo mitogénio e na ação sobre canais iónicos que participam no controlo da nociceção.³⁶

O captopril, o lisinopril, o ramipril, o enalapril, o candesartan, o telmisartan e o olmesartan foram os fármacos estudados para este efeito. O candesartan é o que apresenta resultados mais consistentes na redução dos episódios de enxaqueca, apresentados em dois ensaios clínicos aleatorizados e controlados^{19,21} sendo recomendado nas várias guidelines.^{5,7,10,11,22,27} O lisinopril também atingiu resultados significativos, embora em estudos menos recentes e com dosagens diversas,^{23,25,33}

apresentando um perfil de efeitos adversos diferente.²² O captopril foi também responsável por melhorias significativas.^{28,31} No entanto, a sua curta semivida torna-o um fármaco pouco cómodo, o que poderá explicar o facto dos estudos mais recentes optarem por não avaliar esta substância. O enalapril foi estudado num único ensaio controlado, com resultados significativos.²⁹ O telmisartan, pelo contrário, embora tenha diminuído a frequência dos episódios relativamente ao início do tratamento, não foi capaz de se mostrar substancialmente superior ao placebo.⁹ O olmesartan³⁴ e o ramipril³⁵ são os fármacos com menor nível de evidência dado não terem sido

Tabela 2: Revisões sistemáticas com meta-análise.

Autor (ano)	Jackson <i>et al.</i> ⁸ (2015)						NE 2
	Inclui 3 estudos com IECA (captopril, enalapril e lisinopril) e 3 com ARA (candesartan e telmisartan). Os resultados da MA mostraram redução significativa da enxaqueca em relação ao placebo (MD = -1,12, IC 95%: -1,97, -0,27; I ² = 29,1%).						
Artigos incluídos	Autor (ano)	Tipo de estudo primário	População e amostra	Intervenção	Controlo	Outcome	Resultados
	Paterna <i>et al.</i> ²⁸ (1992)	ECAC	Média de idades 37(±11) anos (n = 26)	Captopril 25 mg 3x/dia durante 4 meses	Placebo	Frequência, duração e intensidade da enxaqueca	<i>Migraine Index Correct</i> – score derivado do produto da frequência, duração e intensidade da enxaqueca diminuiu significativamente com a toma de captopril (68,7 ± 65,68 vs 126,3 ± 168,6 com o placebo; <i>p</i> < 0,01)
	Sonbolestan <i>et al.</i> ²⁹ (2013)	ECAC	Doentes com (10-57 anos) com enxaqueca sem aura, com 4 ou mais episódios/mês.	Enalapril 5 mg 2x/dia durante 2 meses	Placebo	Frequência dos episódios de enxaqueca	Redução dos episódios superior a 50% no primeiro e segundo meses (<i>p</i> = 0,016)
Este artigo inclui, ainda, dados baseados em Diener <i>et al.</i> , ⁹ Stovner <i>et al.</i> , ¹⁹ Tronvik <i>et al.</i> , ²¹ e Schrader <i>et al.</i> ²³ apresentados na Tabela 1							
Autor (ano)	Shamliyan <i>et al.</i> ³⁰ (2013)						NE 2
	Inclui 4 estudos com IECA (lisinopril e captopril) e ARA (candesartan e telmisartan), que demonstraram eficácia na prevenção da enxaqueca: (OR 5,85; IC 97,5%: 2,53;14,65)						
Artigos incluídos	Autor (ano)	Tipo de estudo	População e amostra	Intervenção	Controlo	Outcome	Resultados
	Minervini <i>et al.</i> ³¹ (1987)	ECAC	Adultos (35- 64 anos) com sintomas de depressão e HTA (n = 12)	Captopril 50 mg 3x/dia durante 8 meses, seguido de <i>washout</i> de 4 semanas e 8 semanas de placebo	Placebo, em estudo duplamente cruzado	Frequência e duração dos episódios de enxaqueca	Redução significativa em relação ao placebo (<i>p</i> < 0,01). Todos os participantes reportaram melhoria superior a 50%
Este artigo inclui, ainda, dados baseados em Diener <i>et al.</i> , ⁹ Tronvik <i>et al.</i> , ²¹ e Schrader <i>et al.</i> ²³ apresentados na Tabela 1.							

Legenda: ARA: antagonista dos recetores da angiotensina; ECAC: ensaio clínico aleatorizado e controlado; IC: intervalo de confiança; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; HTA: hipertensão arterial; MA: meta-análise; NE: nível de evidência; OR: *odds ratio*; RS: revisão sistemática; vs: *versus*.

Tabela 3: Revisões sistemáticas.

Autor (ano)	Sassi, K <i>et al.</i> ³² (2020)						NE 2
	Todos os estudos clínicos reportaram melhoria da enxaqueca com os IECA e ARA.						
Artigos incluídos	Autor (ano)	Tipo de estudo	População e amostra	Intervenção	Controlo	Outcome	Resultados
	Montgomery ³³ (2001)	ECAC	Adultos com 2-6 episódios enxaqueca/mês (n = 60)	Lisinopril 10 mg/dia durante 1 semana seguido de 20mg/dia durante 11 semanas e placebo mais 12 semanas	Placebo durante 12 semanas, seguido de lisinopril 10 mg/dia durante 1 semana e lisinopril 20 mg/dia durante 11 semanas	Número de dias com enxaqueca	0 número de dias com enxaqueca diminuiu 22% (IC95%, 11-33)
	Charles ³⁴ (2006)	Ensaio clínico não controlado	Adultos com HTA ou pré-HTA, entre os 27 e os 76 anos (n = 24)	Olmesartan 10 a 40 mg durante 3 a 12 meses.	-	Frequência dos episódios de enxaqueca	Redução da frequência dos episódios em 82,5%
Este artigo inclui, ainda, dados baseados em Diener <i>et al.</i> , ⁹ Tronvik <i>et al.</i> , ²¹ Schrader <i>et al.</i> ²³ e Schuh-Hofer <i>et al.</i> ²⁵ apresentados na Tabela 1							
Autor (ano)	Dorosch <i>et al.</i> ¹² (2019)						NE 2
	O candesartan mostrou redução dos episódios de enxaqueca de forma significativa. Os 2 ensaios não controlados mostraram redução significativa em relação ao início do estudo.						
Artigos incluídos	Autor (ano)	Tipo de estudo	População e amostra	Intervenção	Controlo	Outcome	Resultados
	Park, HJ <i>et al.</i> ³⁵ (2013)	Ensaio clínico não controlado	Adultos (20-70 anos), com enxaqueca sem aura ou crônica e com HTA (n = 43)	Ramipril 2,5 mg 2x/dia durante 12 semanas	-	Número de dias com enxaqueca/mês	Redução dos dias de enxaqueca de 19,9±11,2 dias/mês para 12,0 ± 11,2 dias/mês às 12 semanas (<i>p</i> < 0,001)
Este artigo inclui, ainda, dados baseados em Diener <i>et al.</i> , ⁹ Stovner <i>et al.</i> , ¹⁹ e Schuh-Hofer <i>et al.</i> ²⁵ apresentados na Tabela 1, bem como em Sonbolestan <i>et al.</i> , ²⁹ descritos na Tabela 2.							

Legenda: ARA: antagonista dos recetores da angiotensina; ECAC: ensaio clínico aleatorizado e controlado; FR: força de recomendação; HTA: hipertensão arterial; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; NE: nível de evidência; RS: revisão sistemática.

avaliados em ensaios controlados, pelo que serão necessários mais estudos, com desenho mais adequado, para assegurar a sua eficácia.

Todos os ensaios mostraram uma redução dos episódios de enxaqueca em comparação com o número basal. No entanto, em comparação com o placebo, as diferenças nem

sempre foram estatisticamente significativas.¹² Os estudos que usam placebo na enxaqueca identificaram um decréscimo do número de episódios entre as 4 e as 12 semanas e um aumento a partir das 16 semanas, sendo que às 24 semanas registaram-se valores semelhantes aos basais. Assim, conclui-se que existe um importante efeito do placebo nesta patologia, o que reforça a necessidade e importância da realização de ensaios controlados.⁶

Relativamente aos efeitos adversos, os principais foram a tosse, as tonturas²³ e as parestesias.²¹ O aparecimento de tonturas revelou-se transitório.^{25,34} Em alguns estudos, não foram relatadas diferenças significativas comparativamente ao placebo.^{9,21} As desistências por efeitos adversos deveram-se sobretudo a tosse^{25,28} ou a fadiga,^{19,23} enquanto outros estudos não apresentaram perdas de seguimento por intolerância aos fármacos.^{29,35} No geral, não foram reportados efeitos adversos graves.

Neste momento, não existem estudos suficientes para compreender se os benefícios ocorrem apenas com determinadas substâncias ou se será efeito de classe. O candesartan e o telmisartan poderão ser os fármacos mais promissores, dado que são os ARA mais lipofílicos e, portanto, com maior capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica.^{12,32} No entanto, os resultados obtidos com substâncias que não atravessam essa barreira, tais como o olmesartan, sugerem que pelo menos parte da sua ação ocorra a nível periférico.³²

As principais limitações desta revisão prendem-se com a inclusão de dados provenientes de estudos com amostras pequenas e com períodos curtos de *follow-up*. Além disso, as populações são heterogêneas no que diz respeito às comorbilidades associadas, o que impede uma generalização dos dados. Devido ao reduzido número de doentes incluídos, as comparações entre hipertensos e não hipertensos também não foram exequíveis.²⁵

Os IECA e ARA não são ainda recomendados como terapêutica profilática de primeira linha, tendo em conta a evidência algo limitada, devido ao número reduzido de ensaios realizados, com amostras de pequena dimensão.¹² No entanto, nos doentes com falência terapêutica ou contra-indicação para os fármacos aprovados, podem constituir uma alternativa válida.¹³ No caso de doentes com hipertensão arterial e enxaqueca, será de ponderar o seu uso como primeira linha, bem como de considerar a alteração para um IECA ou ARA com maior nível de evidência demonstrado, de modo a maximizar o efeito e a simplificar o regime terapêutico.¹²

Relativamente ao eventual risco de hipotensão, a sua monitorização não foi abordada em todos os estudos. No caso do telmisartan, registou-se um decréscimo de pressão arterial sistólica de 4,6 mmHg, mas a média de pressão arterial registada no final do estudo não diferiu do placebo.⁹ Os autores que avaliaram o efeito do ramipril 5 mg/dia não encontraram redução significativa na pressão arterial.³⁵ No caso do candesartan, a pressão arterial foi significativamente inferior no grupo do ARA

em comparação com o placebo (115/70 ± 16/10 mmHg vs 126/77 ± 20/11 mmHg), mas os efeitos adversos referidos pelos doentes nos dois grupos, nomeadamente as tonturas, não diferiram. Os estudos com lisinopril optaram por uma intervenção com dosagem gradualmente crescente,^{23,33} o que poderá ser importante na prática para avaliação da sua tolerabilidade. Os doentes com patologia renal crónica foram excluídos da avaliação, mas a monitorização da função renal após a intervenção não foi relatada em nenhum estudo. Considera-se que este é um aspeto que deverá ser tido em conta na prática, sobretudo nos doentes com fatores de risco para hipercaliémia como, por exemplo, medicados com diuréticos poupadores de potássio.

Uma vantagem destes fármacos centra-se na experiência adquirida por médicos de várias especialidades ao longo do tempo, dada a sua vasta utilização no tratamento da hipertensão arterial, no que diz respeito ao seu manuseamento, monitorização, interações medicamentosas e gestão de efeitos secundários, o que pode não acontecer com os antiepiléticos atualmente aprovados. Outro benefício consiste na ausência de efeitos cognitivos, que são comuns com o topiramato.¹⁰

Em relação às mulheres em idade fértil, mantém-se a necessidade de uma contraceção eficaz dado o seu potencial teratogénico.²

Conclusão

A evidência disponível indica que o tratamento preventivo da enxaqueca episódica pode ser efetuado com candesartan 16 mg/dia (FR B), embora ainda não seja recomendado como fármaco de primeira linha. O lisinopril também mostrou potencial na prevenção da enxaqueca episódica (FR B). São necessários mais estudos, com um maior número de utentes e tempo de seguimento mais prolongado para avaliar com maior precisão o papel destes agentes na prevenção da enxaqueca episódica. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Sara Carneiro Alves – sara.c.alves@gmail.com

Morada: Unidade de Saúde Familiar Corino de Andrade, Agrupamento de Centros de Saúde Póvoa de Varzim/Vila do Conde

Rua Dr. Alberto Pimentel, S/N, 4490-602 Póvoa de Varzim

Received / Recebido: 28/09/2020

Accepted / Aceite: 02/11/2020

Publicado / Published: 15 de março de 2021

REFERÊNCIAS

- Global Burden of Disease 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17:954–76
- Ha H, Gonzalez A. Migraine headache prophylaxis. *Am Fam Physician.* 2019;99:17–24.
- Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16: 86–92.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2013;33:629–808
- Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society Guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci.* 2012;39:S1–59.
- Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS One.* 2015;10:e0130733
- Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain.* 2019;20:57.
- Touche RL, Pérez JJ, Acosta AP, Campodónico LG, García SM, Juárez DA, et al. Is aerobic exercise helpful in patients with migraine? A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports.* 2020;30(6):965–82.
- Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, Evers S, Straube A, Schumacher H et al. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia.* 2009;29:921–7.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN; 2018. (SIGN publication no. 155). [consultado Jun 2020] Disponível em: <http://www.sign.ac.uk>
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology.* 2012;78: 1337–45.
- Dorosch T, Ganzer CA, Lin M, Seifan A. Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in the Preventive Treatment of Episodic Migraine in Adults. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23:85.
- Ripa P, Omello R, Pistoia F, Carolei A, Sacco S. The renin–angiotensin system: a possible contributor to migraine pathogenesis and prophylaxis. *Expert Rev. Neurother.* 2014;14:1043–55.
- Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, Nakaso K, Nakashima K. Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods. *Pain.* 2007;128:209–14.
- Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horváth-Puhó E, Henderson VW et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ.* 2018;360:k96.
- Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet.* 2007;369:1208–19.
- Rist PM, Winter AC, Buring JE, Sesso HD, Kurth T. Migraine and the risk of incident hypertension among women. *Cephalalgia.* 2018;38:1817–24.
- Entonen AH, Suominen SB, Korkeila K, Mäntyselkä PT, Sillanmäki LH, Ojanlatva A, et al. Migraine predicts hypertension—a cohort study of the Finnish working-age population. *Eur J Public Health.* 2014;24:244–8.
- Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: a randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia.* 2014;34:523–32
- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Jeffrey S, Ewingman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician.* 2004;69:548–56.
- Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:65–9.
- Toward Optimized Practice (TOP). Primary care management of headache in adults – Clinical Practice Guideline. Alberta: TOP; 2016. 2nd ed. [consultado Jun 2020] Disponível em: <https://acct.albertadoctors.org/CPGs/Lists/CPGDocumentList/Primary-Care-Management-of-Headache-in-Adults.pdf>
- Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Trond Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ.* 2001;322: 19.
- Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain.* 2012;13:S31–70.
- Schuh-Hofer S, Flach U, Meisel A, Israel H, Reuter U, Arnold G. Efficacy of lisinopril in migraine prophylaxis—an open label study. *Eur J Neurol.* 2007;14:701–3.
- Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009;16:968–81.
- Kouremenos E, Arvaniti C, Constantinidis TS, Giannouli E, Fakas N, Kalamatas T et al. Consensus of the Hellenic Headache Society on the diagnosis and treatment of migraine *J Headache Pain.* 2019;20(1),113.
- Paterna S, di Pasquale P, Martino S, Arrostuto A, Ingurgio NC, Parrinello G, et al. Captopril versus placebo in the prevention of hemicrania without aura. A randomized double-blind study. *Clin Ter.* 1992;141:475–81.
- Sonbolestan SA, Heshmat K, Javanmard SH, Saadatinia M. Efficacy of enalapril in migraine prophylaxis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Prev Med.* 2013;4:72–7.
- Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *J Gen Intern Med.* 2013;28:1225–37
- Minervini MG, Pinto K. Captopril relieves pain and improves mood depression in depressed patients with classical migraine. *Cephalalgia.* 1987;7:485–6.
- Sassi KLM, Martins LB, de Miranda AS, Teixeira AL. Renin-angiotensin-aldosterone system and migraine: a systematic review of human studies. *Protein Pept Lett.* 2020;27:512–9.
- Montgomery L. Are angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors effective in preventing migraine in nonhypertensive patients? *J Fam Pract.* 2001;50:299.
- Charles JA, Jotkowitz S, Byrd LH. Prevention of migraine with olmesartan in patients with hypertension/prehypertension. *Headache.* 2006;46:503–7.
- Park H-J, Lee S-T, Kim M. Inhibitory control of angiotensin converting enzyme by ramipril in migraine. *Neurol Asia.* 2013;18:289–91.
- Bessagnet F, Magy L, Desmoulière A, Demiot C. The therapeutic potential of renin angiotensin aldosterone system (RAAS) in chronic pain: from preclinical studies to clinical trials. *Expert Rev Neurother.* 2016;16:331–9.