



EFEITO DAS PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA

*Alessandra Barboza Resende Martinez¹; Erika Andressa Simões de Melo¹;
Gabriel Santos Costa¹; Giulia Farias de Matos¹; Yandra Flaviana Siqueira de Souza¹;
Diogo Vilar da Fonsêca²*

¹ Acadêmicos de Medicina. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Paulo Afonso - BA, Brasil.

² Docente do Colegiado de Medicina de Paulo Afonso. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Paulo Afonso - BA, Brasil.

Contato: Diogo Vilar da FONSÊCA – E-mail: diogo.vilar@univasf.edu.br

Resumo: A enxaqueca é um dos distúrbios neurológicos mais comuns, que chega a afetar 15% da população mundial, sendo mais presente em mulheres do que em homens. Acredita-se que a ativação de mediadores inflamatórios seja o principal mecanismo em sua fisiopatologia. Terapias complementares estão sendo mais utilizadas, sendo que o emprego de plantas medicinais é a mais proeminente. O objetivo do presente trabalho é sumarizar as atividades de plantas no tratamento da enxaqueca por meio da análise de artigos. Como base de dados foi utilizado o PubMed e Science Direct, e após análise mediante critérios de exclusão e inclusão foram selecionadas 10 plantas diferentes, baseando-se na literatura encontrada entre os anos de 2015 e 2020. A análise dessas plantas mostrou que elas podem ser utilizadas de forma profilática ou sintomática. Contudo, é necessário que sejam feitos mais ensaios clínicos em humanos, buscando avaliar efetividade, reações adversas e toxicidade à longo prazo.

Palavras-chave: Transtornos de Enxaqueca; Plantas Medicinais; Fitoterapia.



Summary: Migraine, one of the most common neurological disorders affects 15% of the world's population, and is more present in women than in men. It is believed that its main pathophysiological mechanism is activation of inflammatory mediators. Complementary therapies are often used and medicinal plants are the most frequent choice. The objective of this study was to summarize the activities of plants when treating migraine; by means of analyses using articles from the literature. PubMed and Science Direct were used as the database, and after analysis using exclusion and inclusion criteria, 10 different plants were selected, based on the literature found between the years 2015 and 2020. The analyses showed that they may be used both prophylactically and symptomatically. However, more trials in humans are required to evaluate efficacy, side effects, adverse reactions, and long term toxicity.

Keywords: Migraine Disorders, Medicinal Plants, Phytotherapy

INTRODUÇÃO

A enxaqueca é um dos distúrbios neurológicos mais comuns (WANG *et al.*, 2015) caracterizada por dores de cabeça recorrentes, unilaterais, com duração de 4 a 72 horas (MANACK *et al.*, 2011) e intensidade que varia de moderada a intensa (LIPTON *et al.*, 2007). Usualmente é acompanhada de náuseas, vômitos, fonofobia e fotofobia (BORSOOK *et al.*, 2012). Tal distúrbio causa efeitos no indivíduo e na sociedade (SCHUSTER *et al.*, 2015), sendo considerada como a sexta doença mais incapacitante pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e a primeira quando comparada com outras desordens neurológicas (RAJAPAKSE e DAVENPORT, 2019). Estima-se que a enxaqueca chega a afetar 15% da população geral (ANDLIN-SOBOCKI *et al.*, 2005). Nos EUA, afeta um a cada sete americanos (BURCH *et al.*, 2015) e é mais presente em mulheres do que homens (MATHERS *et al.*, 2003).

Acredita-se que o óxido nítrico (NO) tem relação com a resposta inflamatória, através da ativação de mediadores inflamatórios (BOGDAN, 2001). Avanços na



compreensão dos mecanismos da enxaqueca, possibilitaram o aumento das opções para o tratamento (OLESEN e ASHINA, 2011).

O tratamento da enxaqueca é feito normalmente em duas fases: profilático e sintomático para a fase aguda (WILKINSON, 2005). O tratamento profilático tem como objetivos atuar sobre a frequência e a intensidade da dor, reduzindo-os, e potencializar os efeitos da terapia de abolição da enxaqueca (MODI e LOWDER, 2006), por meio da sua ação sobre os neuropeptídeos e estruturas envolvidas na gênese da doença (RAJAPAKSE e DAVENPORT, 2019). O tratamento mais utilizado para os sintomas agudos são anti-inflamatórios não esteroidais, além dos derivados do ergot e triptanos (DODICK et al., 2019). Os tratamentos disponíveis possuem diversas vantagens, porém possuem algumas limitações (GOADSBY, 2007), como o custo elevado (GUILBOT *et al.*, 2017) e efeitos adversos (WIDER *et al.*, 2015), dentre os quais a enxaqueca refratária (GOADSBY *et al.*, 2006). As terapias com plantas medicinais têm seu uso estimulado devido a problemas nos tratamentos convencionais (SUN-EDELSTEIN; MAUSKOP, 2011), como problemas de tolerabilidade não responsivos (GRECO *et al.*, 2016).

Portanto, o objetivo deste trabalho é sumarizar as atividades de plantas no tratamento da enxaqueca por meio da análise de artigos existentes na literatura.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma busca na base de dados “PubMed” e “Science Direct” dos artigos mais relevantes que mostravam uma relação direta entre a planta e a depleção da migrânea (enxaqueca). Para isso foram utilizados os seguintes descritores: “*migraine treatment AND medicinal plant*”, “*migraine treatment AND phytotherapy*” e “*migraine treatment AND therapeutic plant*”.

Foram incluídos inicialmente na discussão exclusivamente artigos de língua inglesa e que tiveram resultados confiáveis e conclusivos sobre a enxaqueca entre os anos de 2015 e 2020. Como critérios de exclusão, foram eliminados trabalhos não conclusivos e substâncias isoladas de plantas. Com base nas plantas citadas nos

artigos encontrados, fizemos uma segunda busca na literatura, menos restrita, entre os anos 2000 e 2020, com o objetivo de encontrarmos dados para a introdução teórica geral do trabalho e específica de cada planta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na primeira busca para os resultados, foram encontrados no total 111 artigos. Com a leitura dos títulos, retirando os duplicados e mediante os critérios de exclusão e leitura dos resumos, foram selecionados 49 artigos. Após a leitura completa verificou-se que 36 não cumpriam os critérios de inclusão e por isso foram retirados, restando 13 artigos. No decorrer da execução do trabalho, foram necessárias novas referências específicas sobre as plantas que foram inicialmente encontradas. Para essa busca, foi utilizado o PubMed novamente, e os descritores utilizados foram os nomes científicos das plantas com a adição do descritor “*migraine*” (exemplo: *Tanacetum parthenium* AND *migraine*). Foram selecionados através dos mesmos critérios de exclusão e inclusão 2 artigos, somando 15 artigos na primeira fase. Na segunda busca, foram selecionados mais 37 artigos, somando ao todo 52 referências utilizadas nesse trabalho (Figura 1).

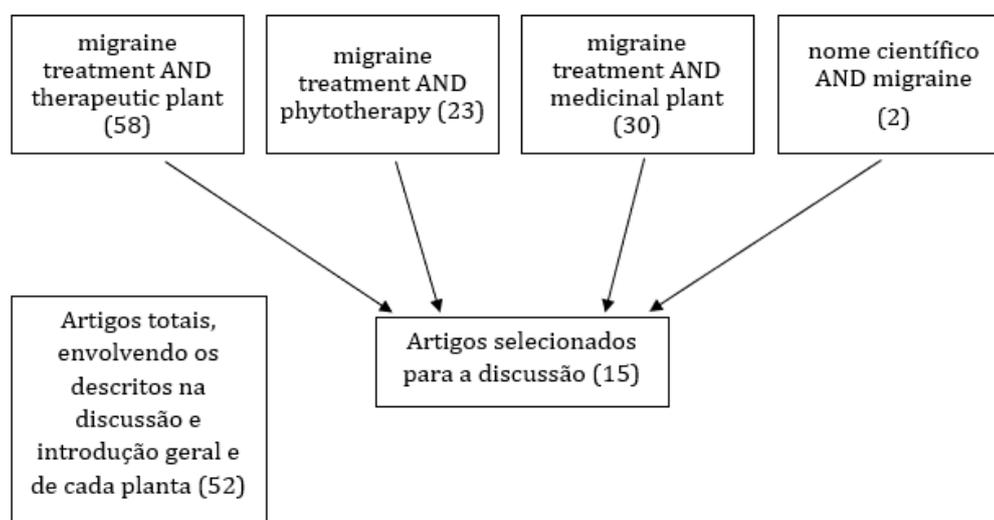


Figura 1: Fluxograma mostrando descritores utilizados no PubMed e Science Direct, artigos selecionados e o respectivo número de artigos encontrados em cada busca entre parênteses.



As informações coletadas foram dispostas na Tabela 1, após a discussão, que aborda os principais aspectos de cada planta, como o mecanismo de ação, doses e partes utilizadas.

Andrographis paniculata

A *Andrographis paniculata* é uma planta herbácea, da família *Acanthaceae*, utilizada na medicina asiática (JARUKAMJORN e NEMOTO, 2008) em virtude de sua ação anti-inflamatória via inibição da enzima ciclooxigenase (PARICHATIKANOND *et al.*, 2010); ações imunoestimulantes e anticancerígenas (AKBAR, 2011; VARMA *et al.*, 2011).

Greco e colaboradores (2016) fizeram um experimento em ratos Sprague-Dawley adultos machos para avaliar a efetividade de *A. paniculata* na enxaqueca induzida por injeção intraperitoneal de nitroglicerina, onde o efeito do extrato etanólico de partes aéreas da planta foi avaliado em duas fases, sendo primeira a fase aguda de nocicepção que aconteceu nos primeiros cinco minutos após a injeção, e a segunda, resposta tônica prolongada, que durou de 15 a 60 minutos depois da injeção. Observou-se que o extrato fez mais efeito na fase dois, que está relacionada com a ativação de mediadores inflamatórios e ativação dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal. Em contraste com resultados do grupo controle negativo, o extrato reduziu a expressão de RNAm para IL6.

Angelicae dahuricae

A *Angelicae dahuricae*, utilizada na Medicina Tradicional China para tratamento de enxaqueca, é uma raiz (JEONG *et al.*, 2015) da qual se extraem óleos voláteis que possuem efeitos analgésicos (NIE e SHEN, 2002).

Para comprovar a efetividade da *A. dahuricae* para a enxaqueca, Sun e colaboradores (2017) fizeram um experimento em que administrou-se nitroglicerina, subcutaneamente, em ratos Wister machos, desencadeando sintomas semelhantes aos da enxaqueca. Os sintomas apresentaram melhora naqueles que receberam o



tratamento com o óleo essencial da *A. dahuricae* (EOAD), o qual também provocou uma diminuição importante na expressão do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), que tem efeitos sobre a mediação inflamatória dural (EDVINSSON, 2015). Considerando-se também que a razão endotelina/óxido nítrico (ET/NO) está diminuída em crises de enxaqueca (sendo a ET um peptídeo vasoconstritor e o seu equilíbrio adequado com o NO que é vasodilatador), essa proporção determina a tensão adequada para que não haja o desenvolvimento de uma enxaqueca. Como resultado, foi observado que o EOAD tem efeitos sobre esse equilíbrio, já que aumentou os níveis de ET e, conseqüentemente, elevou a razão ET/NO, mantendo-a em níveis normais.

Feng e colaboradores (2018) realizaram um estudo em ratos Sprague–Dawley adultos machos, coadministrando o extrato da *A. dahuricae* com outro medicamento, a ligustrazina, em que a dosagem de *A. dahuricae* foi cerca do dobro do que tem se utilizado clinicamente. Observou-se que o extrato da *A. dahuricae* aumentou o tempo e a concentração máxima de ligustrazina, provocando, portanto, uma inibição do metabolismo da ligustrazina e um conseqüente aumento da concentração no plasma de ratos. Dessa forma, observou-se que existe um sinergismo farmacocinético na coadministração de tais compostos para o tratamento da enxaqueca.

Areca catechu

A *Areca catechu*, conhecida como noz de betel, é uma espécie de palma pertencente à família *Aracaceae*, popularmente utilizada na Índia para tratamento de enxaqueca (BHANDARE *et al.*, 2011). A *A. catechu* tem atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e analgésicas (BHANDARE *et al.*, 2010).

Bhandare e colaboradores (2015), utilizando ratas fêmeas Wistar albinas e camundongos fêmeas Swiss albinas, observaram que o extrato hidroalcolico das sementes de *Areca Catechu* (ANE) administrado oralmente, bloqueou a vocalização em ratos com enxaqueca induzida pela bradicinina, provavelmente através da inibição de liberação de neuropeptídios vasoativos e substâncias vasodilatadoras, como o



óxido nítrico. Através desse estudo concluiu-se que ANE é uma estratégia terapêutica promissora no tratamento de prevenção da migrânea.

Centella asiatica

A *Centella asiatica*, é uma folha pertencente à família *Apiaceae*, nativa do sudeste asiático (JAMIL *et al.*, 2007) e tradicionalmente usada na Medicina Chinesa, Ayurveda e medicina africana (CHEN *et al.*, 2003), que tem como um dos componentes principais o asiaticoside (LIANG *et al.*, 2008). Acredita-se que o extrato da planta tem atividade ansiolítico (JANA *et al.*, 2010) e antidepressiva (CHEN *et al.*, 2003).

Em estudos com ratos Wistar, Bobade e colaboradores (2015) induziram a enxaqueca por injeção intraperitoneal de nitroglicerina e observaram que o tratamento com administração intranasal do extrato das folhas da *C. asiatica* preveniu a enxaqueca, impedindo a hiperalgesia comumente provocada pela nitroglicerina, através da ativação dos receptores 5HT1A. Observou-se também que há efeitos sobre a manutenção das concentrações de serotonina (BOBADE *et al.*, 2015). Foi escolhida a via de administração intranasal devido às náuseas e vômitos que constantemente estão presentes nas crises graves de enxaqueca (LÁINEZ *et al.*, 2013).

Citrus medica

Citrus medica L., conhecida popularmente como cidra ou maçã persa, é uma fruta que pertence à família *Rutaceae*, oriunda, provavelmente, da China e da Índia. Há relatos na literatura de que ela possui efeito antioxidante, analgésico, antifúngico, antimicrobiano e antidiabético. Além disso é cardioprotetora, anti-hipertensiva, anti-hiperglicêmica e diurética, agindo predominantemente em órgãos como coração, estômago, fígado e cérebro. Seu provável mecanismo de ação se dá através da inibição da atividade da enzima alfa-glicosidase e da produção de nitróxido, o que inibe a vasodilatação endotelial dos vasos sanguíneos cranianos (CHHIKARA, 2018).



Jafarpour e colaboradores (2016) avaliaram a eficácia do xarope do sumo da fruta de *Citrus medica* L. Nesse estudo, 90 pacientes com enxaqueca foram divididos em três grupos iguais com 30 pessoas cada. Um grupo recebeu 15mL de xarope de cidra, ao outro grupo foi entregue comprimidos de 20mg de propranolol e o último grupo recebeu xarope de placebo. A frequência de ingestão dos comprimidos foi a mesma para todos os grupos (três vezes ao dia por quatro semanas). Foi observada frequência, duração média e padrão de intensidade da enxaqueca. O xarope de cidra apresentou resultados superiores ao placebo no que diz respeito à diminuição da duração da enxaqueca e intensidade da dor, porém a frequência dos casos não diminuiu significativamente quando comparado ao placebo. Já em relação ao propranolol, o xarope de cidra mostrou efeitos profiláticos comparáveis de intensidade e duração da enxaqueca. Assim, o xarope de cidra se mostrou uma alternativa eficaz, segura e bem tolerada para o tratamento da enxaqueca. No entanto, ainda são necessários estudos que não use formas farmacêuticas diferentes, como observada nesse estudo (comprimido e xarope) (JAFARPOUR et al., 2016).

Coriandrum sativum

A fruta do *Coriandrum sativum*, componente da família *Lamiaceae*, cujas folhas são popularmente conhecidas como coentro, pode ser usada de forma isolada, oral ou tópica para tratar a dor de cabeça, pois o linalool, um dos principais e mais abundantes constituintes da fruta, inibe mediadores inflamatórios, além de possuir efeitos analgésicos e anti-inflamatórios já comprovados (KASMAEI *et al.*, 2016).

Para confirmar a efetividade do *C. sativum* no tratamento da cefaleia, Kasmaei e colaboradores (2016) realizaram um estudo com 68 pessoas divididas em grupo de intervenção que recebeu xarope de coentro com Valproato de sódio e grupo controle que recebeu Valproato de sódio e placebo concomitantemente. Durante um mês avaliou-se semanalmente o número de ataques, duração e gravidade da enxaqueca. Todos os aspectos apresentaram melhora no grupo de intervenção em relação ao



controle, porém por se tratar de um estudo que durou apenas um mês, não se pode confirmar eficácia à longo prazo.

Kamali e colaboradores (2018) estudaram a eficiência em relação a gravidade, duração e frequência das dores de cabeça causadas pela enxaqueca, de um produto da medicina tradicional iraniana, que combina flores de *Viola odorata* L., flores de *Rosa damascena* L. e frutos de *Coriandrum sativum* L. Neste estudo 88 pacientes foram divididos igualmente em dois grupos (intervenção e controle). Ao grupo de intervenção, administrou-se três vezes ao dia 500mg da combinação *V. odorata*, *R. damascena* e *C. Sativum*, além de 20mg de propranolol duas vezes ao dia. Já o grupo controle ingeriu, com a mesma posologia do fármaco estudado, cápsulas contendo amido em pó e duas vezes ao dia 20mg de propranolol. O estudo durou quatro semanas e concluiu que a combinação das plantas em questão causou a diminuição da gravidade, duração e frequência da cefaleia. Assim, conclui-se que o *C. sativum* pode ser eficaz para a melhora das dores de cabeça em pacientes com enxaqueca tanto na forma de xarope quanto combinado com outras plantas, além de não apresentarem efeitos adversos graves. Porém é necessário que se realizem estudos semelhantes a longo prazo (KAMALI, 2018).

Ligusticum chuanxiong

Ligusticum chuanxiong é uma erva nativa da China, pertencente à família *Umbellifera*. É muito utilizada na medicina popular chinesa, principalmente seu rizoma, que é conhecido por ter propriedades analgésicas e anti-inflamatórias e é também empregado no tratamento de doenças cardiovasculares e anormalidades menstruais (WANG *et al.*, 2011; ZHAO *et al.*, 2015). Além disso, sua eficácia no combate aos efeitos da migrânea tem sido testada.

Durante a crise migranosa, parece ocorrer alterações na barreira hematencefálica. Segundo Charles (2013), a serotonina (5-HT), aminoácidos excitatórios (EAAs) e a metaloproteinase de matriz (MMP)-9 participam dessas alterações. Aparentemente, a serotonina e os aminoácidos excitatórios competem



pelo receptor de NMDA (N-metil D-aspartato) e isso afeta a integridade da barreira, causando uma ruptura. A MMP-9 pode causar danos na estrutura e aumento da permeabilidade.

Diante disso, Wang e colaboradores (2015) fizeram um estudo com ratos em laboratório, em que utilizaram glicerina para produzir a dor associada à migrânea. Depois disso, uma solução diluída em etanol de *L. chuanxiong* foi administrada e os níveis de 5-HT, EAAs e MMP-9 foram observados. Os níveis de serotonina aumentaram gradativamente, diminuindo a vasodilatação e a permeabilidade da barreira hematencefálica. Os níveis de MMP-9 diminuíram, porém demoraram mais tempo.

Outro estudo similar, realizado por Pu e colaboradores (2019), demonstrou os mesmos efeitos. A dor migranosa foi induzida nos ratos através da glicerina e, após isso, foram utilizados os alcaloides totais do rizoma da chuanxiong (ATRCXs) através de injeção subcutânea. Nos ratos testados, os níveis de 5-HT e 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético, principal metabólito da serotonina) aumentaram consideravelmente após a administração dos ATRCXs, com melhores efeitos em doses moderadas (25 mg/kg).

Nesse mesmo estudo testou-se a influência dos ATRCXs sobre a expressão de c-Fos e c-Jun, duas proteínas acopladas que devem ser combinadas para a expressão do gene alvo (proto-oncogene). Após administração dos alcaloides da planta, os níveis de c-Fos e c-Jun sofreram uma redução significativa. Enquanto isso, o nível dos receptores de serotonina 5-HT_{1B} aumentou. Em ambos os casos, foi obtido um melhor resultado com doses moderadas dos ATRCXs (PU *et al.*, 2019).

Assim, a *L. chuanxiong* parece ser uma boa alternativa para o tratamento da enxaqueca porque, além de ter sido efetiva em regular os neurotransmissores envolvidos no processo de dor e seus receptores, não apresentou efeitos colaterais (WANG *et al.*, 2015; PU *et al.*, 2019).



Radix scutellaria

A *Radix scutellaria* (RS) é uma erva muito utilizada na medicina tradicional chinesa com diversas finalidades, pois possui efeitos anti-inflamatório, antioxidante e anticonvulsivante, onde a parte utilizada é a raiz (SHANG *et al.*, 2010).

Cui e colaboradores (2017) relataram o efeito da *R. scutellaria* em reduzir os níveis de óxido nítrico sérico, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina plasmático, relação ET/NO em ratos com enxaqueca induzida por nitroglicerina. Esses índices indicaram claramente que os efeitos no tratamento da enxaqueca da RS processada em vinho são melhores que a RS bruta. Isso porque foi visualizada a indução de mudanças nas microestruturas da erva quando o solvente foi adicionado durante seu processamento em vinho, comprovando que isso foi capaz de aumentar a dissolução da mesma. Essas mudanças foram responsáveis pelo afrouxamento do tecido denso e aumento da área superficial total das amostras, o que permite que o solvente penetre no tecido solto e altere a estrutura interna da RS. Quanto à distribuição do tamanho dos poros, o aumento de poros pequenos, que interagem com a área superficial total no RS processada em vinho, pode fornecer mais canais para a transferência de massa. Tudo isso demonstrou a eficácia da *R. scutellaria* processada em vinho no tratamento da enxaqueca.

Rosa damascena

Rosa damascena (Mill.) é membro da família *Rosaceae*. Não é conhecida apenas por seu uso na perfumaria, é uma erva medicinal com uma longa história de uso na medicina tradicional (NIAZI *et al.*, 2017). O uso do seu óleo vem sendo descrito historicamente para o tratamento da enxaqueca e outros distúrbios neurológicos, devido a seus efeitos anti-inflamatórios e analgésicos (HAJHASHEMI *et al.*, 2010; RAJAPAKSE e DAVENPORT *et al.*, 2019).

Niazi e colaboradores (2017) realizaram um estudo duplo cego com quarenta pacientes com dor de cabeça que foram distribuídos de forma aleatória. Os pacientes



foram tratados com óleo de *R. damascena* ou placebo aplicados topicamente. As respostas em pacientes ao utilizar o óleo de *R. damascena* ou placebo não foram significativamente diferentes. A diferenciação da síndrome, entre enxaqueca do tipo quente ou fria, utilizada pela medicina chinesa pôde ajudar na seleção de pacientes que podem se beneficiar do óleo de *R. damascena* tópico em alívio de curto prazo da intensidade da dor da enxaqueca. O uso tópico do óleo se mostrou eficaz na enxaqueca do tipo quente, caracterizado por doenças que têm um quadro inflamatório.

Um ensaio clínico randomizado foi realizado por Kamali e colaboradores (2018) do tipo duplo cego envolvendo 88 pacientes com enxaqueca, em que metade recebeu placebo, enquanto a outra recebeu um produto utilizado tradicionalmente na medicina iraniana para o tratamento de dores de cabeça. Trata-se de uma cápsula composta de uma mistura de flores de *Rosa damascena*, flores de *Viola odorata* e frutos de *Coriandrum sativum*. Ao final de 4 semanas de experimento, a combinação de *Rosa damascena*, *Viola odorata* e *Coriandrum sativum* mostrou-se eficaz no tratamento para redução das dores de cabeça em pacientes com enxaqueca.

***Tanacetum parthenium* L. (Feverfew)**

A *Tanacetum parthenium* L. (comumente chamada de feverfew, tanaceto ou matricária) é membro da família *Asteraceae*. Esta erva medicinal é usada há muito tempo, de forma empírica, para o tratamento da enxaqueca, de outras dores de cabeça e artrite reumatoide. Suas propriedades em reduzir a enxaqueca advêm da partenolida, seu principal componente ativo, que é responsável por relaxar o músculo liso vascular, inibir a liberação de serotonina das plaquetas e ainda age como anti-inflamatório, pois inibe a biossíntese de prostaglandinas (PAREEK *et al.*, 2011; MOSCANO *et al.*, 2019).

Em um estudo prospectivo, testou-se a eficácia do medicamento Antemig® Pileje, formado pela combinação do extrato das folhas de TAN, coenzima Q10 e magnésio, em adultos enxaquecosos sem histórico de uso excessivo de analgésicos,



triptanos ou opioides. Foram administradas 100mg de matricária, 100mg de coenzima Q10 e 112,5mg de Magnésio ao dia, por três meses. A eficácia foi notória, pois houve significativa diminuição do número de relatos de enxaqueca por dia de forma progressiva, com aumento crescente da porcentagem de indivíduos que relataram melhora (GUILBOT *et al.*, 2017).

Moscano e colaboradores (2019), em um estudo observacional multicêntrico, avaliaram a segurança e os efeitos dos comprimidos de Parena® (uma combinação de Mg²⁺ 169 mg, CoQ10 20 mg, Vitamina B2 4,8 mg, Feverfew 150 mg- 1,2 mg Parthenolides e *Andrographis paniculata* 100 mg) sobre a frequência e intensidade da cefaleia, por 16 semanas. O ensaio utilizou 91 crianças e adolescentes de 9 a 18 anos, com enxaqueca (com aura e sem aura) ou que relatavam cefaleia tensional. Administrou-se um comprimido duas vezes ao dia durante as 4 primeiras semanas e um comprimido ao dia nas 12 semanas seguintes. Ao final do estudo, observou-se que o medicamento em questão foi bem tolerado, pois apenas 4,4% dos pacientes cessaram o tratamento por apresentarem sintomas gastrointestinais, como náuseas e diarreia. Já em relação a eficácia do Parena®, evidenciou-se redução da frequência da dor de cabeça nos pacientes afetado por enxaqueca e cefaleia tensional, além de diminuição da intensidade da dor causada por enxaqueca com e sem aura, mesmo após a retirada do tratamento (semana 16).

Logo Parena® pode ser considerada uma alternativa potencialmente eficaz e segura para tratar a enxaqueca em crianças e adolescentes. Porém é necessário que se estude mais esse medicamento, inclusive comparando-o a placebo e verificando seus efeitos à longo prazo (MOSCANO *et al.*, 2019).

Assim, fica claro que *Tanacetum parthenium* é uma opção de planta eficiente e segura para o tratamento e profilaxia da enxaqueca com ou sem aura, adulta ou infantil. Seja ela combinada ou não com tratamento não farmacológico (AC), vitaminas anti-inflamatórias, magnésio, coenzima Q10 e outros extratos de ervas que possuem efeito sinérgico (DI GIACOMO *et al.*, 2019).

Tabela 1: Aspectos gerais das plantas selecionadas, organismos utilizados e principais resultados dos estudos encontrados.

Espécie da planta e família	Parte usada	Organismo utilizado	Doses (por dia)	Resultado	Referências
<i>Andrographis paniculata</i> (Acanthaceae)	Partes aéreas	Ratos	Extrato de <i>A. paniculata</i> 50mg/kg inoculados em suspensão intraperitoneal.	Ação anti-inflamatória via inibição da enzima ciclooxigenase; reduziu a expressão de RNA mensageiro de IL6.	(GRECO et al., 2016)
<i>Angelica dahuricae</i> (Umbelliferae)	Raiz	Ratos	35, 70 e 140 mg/kg do extrato da planta. 3h de teste	Diminuição da CGRP; aumento dos níveis de endotelina e da razão ET/NO.	(EDVINSSON, 2015; SUN et al., 2017;)
<i>Areca catechu</i> (Aracaceae)	Sementes	Ratos e camundongos (fêmeas)	250, 500 e 1000 mg/kg do extrato do óleo essencial.	Inibe o extravasamento de proteínas plasmáticas e induzida por bradicinina; inibe a NOS (óxido nítrico sintase); utilizada como medida preventiva.	(BHANDARE et al., 2015)
<i>Centella asiatica</i> (Apiaceae)	Folhas	Ratos	10 e 30 mg·kg ⁻¹ durante 7 dias de teste.	Impediu a hiperalgesia, através da	(BOBADE et al., 2015)



				ativação dos receptores 5HT1A; constrição de vasos através de receptores 5HT1B; manutenção das concentrações de serotonina.	
<i>Citrus medica</i> (Rutaceae)	Fruto	Humanos	15 ml de xarope do fruto durante 4 semanas.	Diminuição de duração da enxaqueca e diminuição da intensidade da dor.	(JAFARPOUR, <i>et al.</i> , 2016).
<i>Coriandrum sativum</i> (Lamiaceae)	Fruto	Humanos	Xarope de coentro + Valproato de sódio durante um mês.	Diminuição do número de ataques, duração e gravidade da enxaqueca.	(KASMAEI <i>et al.</i> , 2016).
<i>Ligusticum chuanxiong</i> (Umbellifera)	Rizoma (raiz)	Ratos	-	Aumento gradativo nos níveis de serotonina; diminuição dos níveis de MMP-9, porém de forma mais lenta.	(WANG <i>et al.</i> , 2015; PU <i>et al.</i> , 2019)
<i>Radix scutellaria</i> (Lamiaceae)	Raiz	Ratos	-	Redução do nível de NO sérico, CGRP de plasma, relação	(CUI <i>et al.</i> , 2017)



				NO / ET e aumento do conteúdo de ET.	
<i>Rosa damascena</i> (Rosaceae)	Flores	Humanos	50g de óleo essencial.	Uso tópico do óleo se mostrou eficaz na enxaqueca do tipo quente (classificação utilizada pela Medicina Chinesa).	(NIAZI et al., 2017; KAMALI et al., 2018)
<i>Tanacetum parthenium</i> (Asteraceae)	Folhas	Humanos	100mg/1 vez ao dia	Relaxa o músculo liso vascular, inibe a liberação de serotonina das plaquetas e ainda age como anti-inflamatório.	(GUILBOT et al., 2017; MOSCANO et al., 2019; DI GIACOMO et al., 2019)

CONCLUSÃO

Muitas plantas medicinais podem ser grandes aliadas no tratamento da enxaqueca, sejam na fase aguda, ou na profilaxia em pacientes com crises crônicas recorrentes. Em muitos casos é sabido, com base na fisiopatologia da migrânea descrita atualmente, que substâncias específicas presentes em algumas plantas inibem a progressão da dor. Algumas plantas citadas no presente estudo apresentam grande potencial de serem utilizadas no tratamento sintomático e/ou profilático da migrânea. Contudo, é necessário que sejam feitos mais ensaios clínicos em humanos, buscando avaliar efetividade, reações adversas e toxicidade em longo prazo.



REFERÊNCIAS

AKBAR, Shahid. *Andrographis paniculata*: a review of pharmacological activities and clinical effects. **Alternative Medicine Review**, v. 16, n. 1, p. 66-77, 2011.

ANDLIN-SOBOCKI, Patrik et al. Cost of disorders of the brain in Europe. **European Journal of neurology**, v. 12, p. 1-27, 2005.

BHANDARE, Amol M.; VYAWAHARE, Neeraj S.; KSHIRSAGAR, Ajay D. Anti-migraine effect of *Areca Catechu* L. nut extract in bradykinin-induced plasma protein extravasation and vocalization in rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 171, p. 121-124, 2015.

BHANDARE, Amol et al. Evaluation of anti-migraine potential of *Areca catechu* to prevent nitroglycerin-induced delayed inflammation in rat meninges: Possible involvement of NOS inhibition. **Journal of ethnopharmacology**, v. 136, n. 1, p. 267-270, 2011.

BHANDARE, Amol M. et al. Potential analgesic, anti-inflammatory and antioxidant activities of hydroalcoholic extract of *Areca catechu* L. nut. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, n. 12, p. 3412-3417, 2010.

BOBADE, Vijeta et al. Prophylactic effects of asiaticoside-based standardized extract of *Centella asiatica* (L.) Urban leaves on experimental migraine: Involvement of 5HT_{1A/1B} receptors. **Chinese journal of natural medicines**, v. 13, n. 4, p. 274-282, 2015.

BOGDAN, Christian. Nitric oxide and the immune response. **Nature immunology**, v. 2, n. 10, p. 907-916, 2001.

BORSOOK, David et al. Understanding migraine through the lens of maladaptive stress responses: a model disease of allostatic load. **Neuron**, v. 73, n. 2, p. 219-234, 2012.

BURCH, Rebecca C. et al. The Prevalence and Burden of Migraine and Severe Headache in the United States: Updated Statistics From Government Health Surveillance Studies. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 55, n. 1, p. 21-34, 2015.

CHARLES, Andrew. The evolution of a migraine attack—a review of recent evidence. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 53, n. 2, p. 413-419, 2013.

CHEN, Y. et al. Effect of total triterpenes from *Centella asiatica* on the depression behavior and concentration of amino acid in forced swimming mice. **Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese medicinal materials**, v. 26, n. 12, p. 870-873, 2003.



CHHIKARA, Navnidhi et al. Citrus medica: nutritional, phytochemical composition and health benefits—a review. **Food & function**, v. 9, n. 4, p. 1978-1992, 2018.

CUI, Cheng-Long et al. The enhancement mechanism of wine-processed Radix Scutellaria on NTG-induced migraine rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 91, p. 138-146, 2017.

DI GIACOMO, Viviana et al. Multiple pharmacological and toxicological investigations on Tanacetum parthenium and Salix alba extracts: Focus on potential application as anti-migraine agents. **Food and Chemical Toxicology**, v. 133, p. 110783, 2019.

DODICK, David W. et al. Ubrogепant for the Treatment of Migraine. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, p.2230-2241, 2019

EDVINSSON, Lars. The journey to establish CGRP as a migraine target: a retrospective view. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 55, n. 9, p. 1249-1255, 2015.

FENG, Shan et al. A metabolism-based synergy for total coumarin extract of radix angelicae dahuricae and ligustrazine on migraine treatment in rats. **Molecules**, v. 23, n. 5, p. 1004, 2018.

GOADSBY, Peter J. Emerging therapies for migraine. **Nature Clinical Practice Neurology**, v. 3, n. 11, p. 610-619, 2007.

GOADSBY, P. J. et al. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. **Cephalalgia**, v. 26, n. 9, p. 1168-1170, 2006.

GRECO, Rosaria et al. Andrographis Paniculata shows anti-nociceptive effects in an animal model of sensory hypersensitivity associated with migraine. **Functional neurology**, v. 31, n. 1, p. 53, 2016.

GUILBOT, Angèle et al. A combination of coenzyme Q10, feverfew and magnesium for migraine prophylaxis: a prospective observational study. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 17, n. 1, p. 433, 2017.

HAJHASHEMI, Valiollah; GHANNADI, Alireza; HAJILOO, Mohammad. Analgesic and anti-inflammatory effects of Rosa damascena hydroalcoholic extract and its essential oil in animal models. **Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR**, v. 9, n. 2, p. 163, 2010.

JAFARPOUR, Mehrnaz et al. Effect of a traditional syrup from Citrus medica L. fruit juice on migraine headache: A randomized double blind placebo controlled clinical trial. **Journal of ethnopharmacology**, v. 179, p. 170-176, 2016.



JAMIL, S. Shakir; NIZAMI, Qudsia; SALAM, Mehboobus. *Centella asiatica* (Linn.) Urban—a review. 2007.

JANA, U. et al. A clinical study on the management of generalized anxiety disorder with *Centella asiatica*. **Nepal Med Coll J**, v. 12, n. 1, p. 8-11, 2010.

JARUKAMJORN, Kanokwan; NEMOTO, Nobuo. Pharmacological aspects of *Andrographis paniculata* on health and its major diterpenoid constituent andrographolide. **Journal of health science**, v. 54, n. 4, p. 370-381, 2008.

JEONG, Su-Hyeon et al. Evaluation of the effects of *Angelicae dahuricae radix* on the morphology and viability of mesenchymal stem cells. **Molecular medicine reports**, v. 12, n. 1, p. 1556-1560, 2015.

KAMALI, Mohadese et al. Efficacy of combination of *Viola odorata*, *Rosa damascena* and *Coriandrum sativum* in prevention of migraine attacks: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. **Electronic physician**, v. 10, n. 3, p. 6430, 2018.

KASMAEI, Hosein Delavar et al. Effects of *Coriandrum sativum* syrup on migraine: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v. 18, n. 1, 2016.

LIANG, Xin et al. Antidepressant-like effect of asiaticoside in mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 89, n. 3, p. 444-449, 2008.

LIPTON, Richard B. et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. **Neurology**, v. 68, n. 5, p. 343-349, 2007.

LÁINEZ, Miguel JA; GARCÍA-CASADO, Ana; GASCÓN, Francisco. Optimal management of severe nausea and vomiting in migraine: improving patient outcomes. **Patient related outcome measures**, v. 4, p. 61, 2013.

MANACK, Aubrey N.; BUSE, Dawn C.; LIPTON, Richard B. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. **Current pain and headache reports**, v. 15, n. 1, p. 70-78, 2011.

MATHERS, Colin D. et al. Global burden of disease in 2002: data sources, methods and results. **Geneva: World Health Organization**, v. 54, 2003.

MODI, Seema; LOWDER, Dionne M. Medications for migraine prophylaxis. **American family physician**, v. 73, n. 1, p. 72-78, 2006.

MOSCANO, Filomena et al. An observational study of fixed-dose *Tanacetum parthenium* nutraceutical preparation for prophylaxis of pediatric headache. **Italian journal of pediatrics**, v. 45, n. 1, p. 36, 2019.



NIAZI, Maria et al. Efficacy of topical Rose (*Rosa damascena* Mill.) oil for migraine headache: A randomized double-blinded placebo-controlled cross-over trial.

Complementary therapies in medicine, v. 34, p. 35-41, 2017.

NIE, Hong; SHEN, Ying-jun. Effect of essential oil of *Radix Angelicae Dahuricae* on beta-endorphin, ACTH, NO and proopiomelanocortin of pain model rats. **Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica**, v. 27, n. 9, p. 690-693, 2002.

OLESEN, Jes; ASHINA, Messoud. Emerging migraine treatments and drug targets. **Trends in pharmacological sciences**, v. 32, n. 6, p. 352-359, 2011.

PAREEK, Anil et al. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. **Pharmacognosy reviews**, v. 5, n. 9, p. 103, 2011.

PARICHATIKANOND, Warisara et al. Study of anti-inflammatory activities of the pure compounds from *Andrographis paniculata* (burm. f.) Nees and their effects on gene expression. **International Immunopharmacology**, v. 10, n. 11, p. 1361-1373, 2010.

PU, Zhong-Hui et al. Alkaloids from the rhizomes of *Ligusticum striatum* exert antimigraine effects through regulating 5-HT_{1B} receptor and c-Jun. **Journal of ethnopharmacology**, v. 237, p. 39-46, 2019.

RAJAPAKSE, Thilinie; DAVENPORT, William Jephtha. Phytomedicines in the treatment of migraine. **CNS drugs**, v. 33, n. 5, p. 399-415, 2019.

SCHUSTER, Nathaniel M.; VOLLBRACHT, Sarah; RAPOPORT, Alan M. Emerging treatments for the primary headache disorders. **Neurological Sciences**, v. 36, n. 1, p. 109-113, 2015.

SHANG, Xiaofei et al. The genus *Scutellaria* an ethnopharmacological and phytochemical review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 128, n. 2, p. 279-313, 2010.

SUN, Jingbo et al. Chemical composition and antimigraine activity of essential oil of *Angelicae dahuricae* Radix. **Journal of medicinal food**, v. 20, n. 8, p. 797-803, 2017.

SUN-EDELSTEIN, Christina; MAUSKOP, Alexander. Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 51, n. 3, p. 469-483, 2011.

VARMA, Astha; PADH, Harish; SHRIVASTAVA, Neeta. Andrographolide: a new plant-derived antineoplastic entity on horizon. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, 2011.



WANG, Qiang et al. Effects of Ligusticum chuanxiong and Gastrodia elata on blood-brain barrier permeability in migraine rats. **Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 70, n. 6, p. 421-426, 2015.

WANG, Yi-Han et al. Effect and mechanism of senkyunolide I as an anti-migraine compound from Ligusticum chuanxiong. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 63, n. 2, p. 261-266, 2011.

WIDER, Barbara; PITTLER, Max H.; ERNST, Edzard. Feverfew for preventing migraine. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2015.

WILKINSON, Marcia. Treatment of migraine [J]. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**. v. 28, p. 659 – 661, 2005.

ZHAO, Xu et al. Simultaneous determination of senkyunolide I and senkyunolide H in rat plasma by LC-MS: application to a comparative pharmacokinetic study in normal and migrainous rats after oral administration of Chuanxiong Rhizoma extract. **Biomedical Chromatography**, v. 29, n. 9, p. 1297-1303, 2015.

Received: 25 August 2020

Accepted: 13 September 2020

Published: 02 April 2021