



Enxaqueca: mal antigo com roupagem nova

Lenita Wannmacher*
e Maria Beatriz Cardoso Ferreira†

Resumo

O manejo de enxaqueca engloba medidas não-medicamentosas e medicamentosas, destinadas a tratamento agudo de crises e profilaxia de novos episódios. Algumas dessas estratégias não têm evidências para sustentá-las, principalmente em crianças. O aspecto mais bem estudado é o tratamento de crises de diferentes intensidades. Contemporaneamente, opta-se pelo uso de analgésicos simples e antiinflamatórios não-esteróides, isoladamente ou em associação com cafeína, coadjuvados por metoclopramida, em pacientes com enxaqueca de intensidade leve a moderada e náuseas. Triptanos e derivados ergóticos são destinados ao controle de crises intensas, em pacientes sem contra-indicações a eles. Os triptanos apresentam diferenças de eficácia marginais. Os medicamentos usados em profilaxia têm eficácia moderada e propiciam o surgimento de efeitos adversos.



Introdução

Enxaqueca é um tipo de cefaléia caracterizada por crises recorrentes que podem acompanhar-se de náusea, vômito, foto e fonofobia¹. É usualmente unilateral e pulsátil, de intensidade variável, sendo agravada por atividade física rotineira. Em média, o número de crises é de 1,5 por mês, e a duração varia de duas a 48 horas². Sua prevalência é de 5-25% em mulheres e 2-10% em homens. Predomina em pessoas com idade variando entre 35 e 45 anos. Após 45-50 anos, o predomínio em mulheres tende a cair³. Ocorre em 3 a 10% das crianças, afetando igualmente ambos os gêneros antes da puberdade, mas com predomínio em meninas após essa fase. São fatores de risco: predisposição familiar, estresse, ingestão de álcool, falta de alimentação e sono, mudança climática, odores e perfumes, menstruação e exercício. Cerca de 50% das crianças terão remissão espontânea após a puberdade^{4,5}. Esse distúrbio tem marcadas repercussões econômicas para o indivíduo e a sociedade, devido a faltas na escola e no trabalho, redução de eficiência no emprego, procura de serviços médicos e setores de emergência^{6,7}.

A história natural da enxaqueca compreende três estados - com aura (distúrbios neurológicos prodrômicos), sem aura e aura sem enxaqueca - que podem ocorrer em qualquer momento. Em coorte de base populacional⁸, 64% dos pacientes apresentaram enxaqueca sem aura, 18% com aura e 13% com e sem aura. Os restantes 5% apresentaram aura sem cefaléia.

O episódio de enxaqueca é autolimitado e raramente resulta em complicações neurológicas permanentes. Enxaqueca recorrente crônica (crises em 15 ou mais dias do mês, por mais de três meses, na ausência de abuso de medicamentos) pode causar incapacitação por dor e afetar a execução de atividades diárias e a qualidade de vida.

Quando uma crise intensa se prolonga por mais de 72 horas, com repercussões físicas e emocionais, diz-se que o paciente está em estado enxaquecoso (ou migranoso), o qual é frequentemente causado por abuso de medicamentos, associado à cefaléia de rebote. O padrão de crise é sempre o mesmo para cada indivíduo, variando apenas em intensidade. O espaçamento entre crises é variável.

A etiologia da enxaqueca é ainda controversa. Propõe-se que seja resposta do cérebro e de seus vasos sanguíneos a algum gatilho frequentemente externo⁹. A ativação de nociceptores meníngeos e vasculares, associada a modificações na modulação central da dor, provavelmente é a responsável pela cefaléia⁷.

O manejo da enxaqueca pode ser agudo (tratamento na vigência da crise) ou prolongado (nos períodos intercrises), sendo, então, considerado profilático, pois visa impedir a repetição dos episódios. Em crianças, justifica-se profilaxia quando a enxaqueca interfere com a vida escolar¹⁰.

* Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2000-2004. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

† Maria Beatriz Cardoso Ferreira é Professora Adjunta do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutora em Fisiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Especialista em Anestesiologia (TSA/SBA).

Tratamento e profilaxia incluem medidas não-medicamentosas e medicamentosas.

Medidas não-medicamentosas

Em 25% dos casos, a identificação e a possível remoção de condicionantes eliminam ou minimizam a necessidade de medicamentos. Em mulheres com enxaqueca clássica, sobretudo nas fumantes, devem-se evitar contraceptivos orais, pois aumentam a frequência e a intensidade das crises¹¹.

Na **crise** de enxaqueca, repouso em quarto escuro e silencioso é por vezes suficiente para abortar a dor. Em pacientes com dor leve e sintomas iniciais, compararam-se acupuntura, sumatriptano e placebo no abortamento da crise completa, o que ocorreu em 35%, 36% e 18%, respectivamente. O risco relativo de ter crise completa foi de 0,79 (IC95%: 0,64-0,99) para acupuntura versus placebo, de 0,78 (IC95%: 0,62-0,98) para sumatriptano versus placebo e de 1,03 (IC95%: 0,64-1,68) para acupuntura versus sumatriptano. Em pacientes que, apesar do tratamento, não obtiveram alívio de dor, um segundo estudo de intervenção foi tentado, cujo desfecho era redução em pelo menos 50% da dor em duas horas. O segundo tratamento com acupuntura atingiu o objetivo em 13% dos pacientes, enquanto a segunda injeção de sumatriptano o fez em 55% dos pacientes e sumatriptano em substituição a placebo melhorou a dor em 80% dos pacientes¹².

Para **profilaxia**, recomendam-se sono e alimentação regulares, exercícios físicos e não ingestão de alimentos desencadeantes, como vinho tinto e outras bebidas alcoólicas, chocolate, queijo, embutidos, alimentos ricos em glutamato de sódio e nitritos¹³⁻¹⁶. Outras medidas incluem hipnoterapia, biofeedback, homeopatia, acupuntura, estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS), ajustes oclusais, manipulação cervical, técnicas de relaxamento e abordagens psicológicas e cognitivo-comportamentais, com resultados variáveis^{17,18}.

Estudo aberto e randomizado¹⁹ avaliou a eficácia de acupuntura, TENS e laserterapia em 60 mulheres, durante quatro meses, na ausência de profilaxia medicamentosa, mostrando redução na frequência de crises por mês com as três intervenções. Os estudos disponíveis ainda são limitados, dificultando o estabelecimento de recomendações a respeito do uso de terapias não-convencionais.

Medidas medicamentosas

Tratamento sintomático das crises

Vários medicamentos, isoladamente ou em combinação, são usados para controle sintomático das crises (ver quadro a seguir). Há poucos ensaios clínicos com tamanho e desenho adequados para comparar a eficácia relativa das opções disponíveis. Outro problema é a falta de consenso sobre o desfecho a ser avaliado. A ausência sustentada de dor parece ser o objetivo terapêutico mais apropriado. Com base nos dados existentes, vários grupos

farmacológicos mostram-se eficazes²⁰. Os resultados são melhores se o tratamento é iniciado precocemente, quando, então, menores doses dos medicamentos são suficientes.

Alcalóides do ergot:

ergotamina, diidroergotamina

Triptanos:

sumatriptano, zolmitriptano, naratriptano, rizatriptano, eletriptano, almotriptano, frovatriptano

Analgésicos não-opioides e AINE:

ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, ácido tolfenâmico

Combinação de analgésicos opioides e não-opioides:

codeína + paracetamol

Antieméticos:

metoclopramida

A *American Academy of Family Physicians* e o *American College of Physicians of American Society of Internal Medicine*²¹ propõem analgésicos não-opioides e AINE (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, ácido tolfenâmico, associação de ácido acetilsalicílico, paracetamol e cafeína) como terapia de primeira linha. Agentes específicos para enxaqueca - diidroergotamina (intranasal), sumatriptano (oral ou subcutâneo), zolmitriptano, naratriptano, eletriptano, rizatriptano (orais) - são indicados para pacientes que não respondem a AINE ou têm crises graves. Ainda se recomendam antieméticos para vômitos e náuseas, considerados sintomas incapacitantes na crise de enxaqueca.

Comparação entre analgésicos não-opioides e antiinflamatórios não-esteróides, com e sem antieméticos ou cafeína, alcalóides do ergot e triptanos

AINE são agentes de primeira linha para tratamento de crises leves a moderadas de enxaqueca ou crises graves a eles responsivas no passado. Evidências mais consistentes existem para ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno sódico, ácido tolfenâmico, diclofenaco e sua associação a cafeína, medicamentos que se mostraram superiores a placebo. Atribui-se à cafeína a propriedade de aumentar a velocidade de início de efeito de ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno e ergotamina.

Nas crises leves e moderadas de enxaqueca, **ácido acetilsalicílico** supera o placebo^{22,23}. Sua associação à metoclopramida provou ser tão eficaz quanto a terapia com ergóticos²⁴ e triptanos^{25,26} no alívio da dor em duas horas. **Paracetamol** também pode ser utilizado, tendo eficácia bem demonstrada, tanto isoladamente²⁷ quanto em associação com ácido acetilsalicílico e cafeína.²⁸ Para alívio de dor em duas horas, paracetamol na dose de 1000 mg foi mais eficaz do que placebo (NNT[†]=7,8; IC95%: 4,8-21,0). Em dose de 650 mg, mostrou-se ineficaz²⁹. Não se observou diferença significativa entre

[†]NNT = número de pacientes que é necessário tratar. Ver: http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/HSE_URM_ATB_0304.pdf

ácido acetilsalicílico (1000 mg) e a associação de paracetamol e codeína (400 mg + 25 mg) no tratamento da crise, embora ambos tenham sido mais eficazes que placebo. Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo³⁰, envolvendo 1.357 pacientes com enxaqueca não-incapacitante, mostrou que a associação de paracetamol, ácido acetilsalicílico e cafeína (250 mg + 250 mg + 65 mg) aliviou significativamente a dor em relação ao placebo (NNT=3,8).

Em presença de náuseas, **metoclopramida** (agente antiemético e pró-cinético) pode ser combinada a analgésicos não-opioides para acelerar a absorção destes últimos. Entretanto, não é recomendada rotineiramente em adultos e não deve ser administrada a pacientes mais jovens, pois pode causar distonia. Ondansetrona e congêneres, em monoterapia, não demonstraram eficácia em enxaqueca. Revisão³¹ avaliou a eficácia da associação oral de ácido acetilsalicílico (650 a 900 mg) e metoclopramida (10 mg) em comparação a placebo, sumatriptano ou diidroergotamina. A associação apresentou efeitos comparáveis aos de sumatriptano por via oral e superiores aos de diidroergotamina. Em ensaio clínico aberto randomizado³², a probabilidade de sucesso terapêutico com a associação de ácido acetilsalicílico e metoclopramida diminuiu à medida que a gravidade da incapacitação relacionada à cefaléia aumentou. Entre pacientes mais incapacitados, apenas 26% tiveram suas crises controladas adequadamente com essa combinação.

Em ensaio clínico piloto, randomizado, duplo-cego, cruzado (n=16), a associação de metoclopramida (10 mg) e sumatriptano (50 mg) foi comparada a sumatriptano mais placebo em pacientes com crises moderadas a graves não responsivas a triptanos. A associação aliviou ou fez cessar dor, em duas horas, em 44% das 16 crises, em comparação a 31% com sumatriptano isolado. As taxas de recidiva não diferiram significativamente entre as intervenções³³.

Revisão sistemática³⁴ de sete ensaios clínicos controlados por placebo encontrou limitadas evidências de melhora da dor com administração oral de **ergotamina**, isoladamente (1 a 6 mg) ou em associação a cafeína (100 mg). Ergotamina e seus derivados foram menos eficazes que sumatriptano. Não houve diferença entre uso isolado de ergotamina e em associação a metoclopramida sobre intensidade da cefaléia ou necessidade de medicamento adicional. Paralelamente, a incidência de efeitos adversos foi alta, em comparação com placebo, AINE e sumatriptano. Diidroergotamina pode ser útil em pacientes com crises de maior duração ou alta taxa de recorrência com uso de triptanos. As principais vantagens de ergotamina e diidroergotamina são baixo custo e grande experiência de uso. Complexa farmacologia, farmacocinética desfavorável, efeitos vasoconstritores generalizados e sustentados e alta frequência de abuso e cefaléias de rebote constituem as principais desvantagens desses fármacos².

Atualmente, há extensa investigação sobre os efeitos de triptanos em crises de enxaqueca. Metanálise³⁵ e revisões sistemáticas^{36,37} confirmaram a eficácia de **sumatriptano** oral, intranasal e subcutâneo no tratamento de crise única de enxaqueca em adultos. Ausência de dor em duas horas ocorreu com doses orais de 25 mg (NNT= 7,5; IC95%: 2,7-142,0) e de 100 mg (NNT= 5,1; IC95%: 3,9-7,1). A maior dose determinou mais efeitos adversos, com NND[§] de 7,1 (IC95%:5,0-11,1). Em análise de ensaios clínicos que o compararam a outros

triptanos, o perfil de eficácia e de efeitos adversos foi geralmente similar. Ensaio clínico adicionais³⁰ mostraram superioridade de sumatriptano. Com uso subcutâneo de 6 mg houve o maior ganho terapêutico em uma hora. No entanto, a cefaléia pode recorrer em até 46% dos pacientes em 24 horas, provavelmente devido à menor duração de efeito. Outras limitações são necessidade de o paciente se auto-injetar, maiores incidência e intensidade de efeitos adversos, maior custo e restrições de emprego em presença de doenças cardiovasculares.

No tratamento agudo de crises de enxaqueca associadas a período menstrual, **zolmitriptano** oral aliviou a dor mais precocemente. Em 2 horas, houve alívio em 48% dos episódios tratados com o fármaco em comparação a 27% dos tratados com placebo (P < 0,0001), porém os efeitos adversos ocorreram em 16% versus 9% dos indivíduos, respectivamente³⁸. Zolmitriptano foi comparado à associação de ácido acetilsalicílico e metoclopramida no tratamento da crise enxaquecosa. Não houve diferença estatisticamente significativa (OR = 1,06; IC95%: 0,77-1,47; P = 0,72) entre o zolmitriptano e a associação quanto ao desfecho primário - alívio de dor 2 horas após a administração. Uma análise post hoc mostrou que mais pacientes em uso de zolmitriptano apresentaram ausência de dor 2 horas após a primeira dose dada em três crises comparativamente aos que receberam a associação (OR = 2,19; IC95%: 1,23-4,03; P = 0,007). Ambos os tratamentos reduziram náusea, vômito, fono e fotofobia associados à enxaqueca e foram bem tolerados²⁵.

Metanálise³⁹ de dez ensaios clínicos evidenciou a eficácia de **naratriptano** em crises moderadas a graves em comparação a placebo, sendo o efeito proporcional à dose. Para o desfecho ausência de dor em quatro horas, naratriptano (2,5 mg) foi superado por rizatriptano (10 mg) e sumatriptano (100 mg). Propiciou alívio de dor comparável ao de zolmitriptano (2,5 mg). Porém apresentou menos efeitos adversos que os demais representantes, com incidência similar à do placebo.

Ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo⁴⁰ evidenciou a eficácia de eletriptano para os desfechos alívio da dor em duas horas (NNT = 2,5 para a dose de 40 mg) e ausência de dor em duas horas (NNT = 4,4). O efeito foi proporcional às doses de 20 e 40 mg, mas não à de 80 mg. Teve início rápido com a dose de 40 mg (NNT = 20 em 0,5 hora; NNT = 5,3 em 1 hora). O perfil de efeitos adversos com a menor dose foi comparável ao do placebo. Comparado a zolmitriptano (2,5 mg), só evidenciou maior resposta analgésica com dose de 80 mg⁴¹. Em ensaio clínico randomizado e duplo-cego⁴², **eletriptano** mostrou maior ausência de dor em duas horas em relação a naratriptano (35% vs. 18%; P < 0,001), menor uso de medicamentos de resgate (15% vs. 27%; P < 0,01) e resposta mais sustentada em 24 horas (38% vs. 27%; P < 0,05). Em estudo de análise de custo-efetividade entre eletriptano (40 e 80 mg) e sumatriptano (50 e 100 mg) para alívio de dor em duas horas, o tratamento com eletriptano resultou em menor custo por crise eficazmente tratada⁴³.

Revisão do *Clinical Evidence*⁴ não encontrou ensaios clínicos que evidenciassem efeitos de paracetamol, codeína, AINE, triptanos por vias oral ou nasal e antieméticos na enxaqueca de crianças e

[§]NND = número de pacientes que é necessário tratar para se detectar um dano. Ver: http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/HSE_URM_ATB_0304.pdf

adolescentes. Os poucos ensaios clínicos existentes não têm qualidade metodológica adequada. Nessa condição, há sugestão da utilidade de paracetamol, ibuprofeno e sumatriptano (intranasal)⁴⁴.

Tratamento sintomático em emergências

Crises de enxaqueca graves, prolongadas e não-responsivas à automedicação são tratadas em serviços clínicos ou de emergência com diidroergotamina (via intravenosa ou intramuscular) ou sumatriptano (via subcutânea). Se houver insucesso terapêutico, utilizam-se metoclopramida (10 mg, por via intravenosa)⁴⁵, proclorperazina (10 mg, por via intravenosa) ou clorpromazina (3 injeções intravenosas de 0,1 mg/kg, uma a cada 15 minutos). Raramente há necessidade de hospitalização em estados enxaquecosos. Neles se emprega diidroergotamina intravenosa, por três a quatro dias, suspendem-se todos os outros fármacos e administram-se líquidos intravenosos, especialmente se houver desidratação associada⁴⁶.

Profilaxia da enxaqueca

Na profilaxia, a eficácia dos medicamentos é avaliada por diminuição de duração e intensidade das crises e seu espaçamento num período de dois a três meses. Apenas para alguns fármacos há evidências consistentes sobre eficácia na prevenção de enxaqueca.

São usados **antidepressivos tricíclicos**, em doses inferiores às antidepressivas, com menor latência para o início de efeito analgésico. Em metanálise⁴⁷ de trinta e oito ensaios clínicos randomizados, paralelos ou cruzados, controlados por placebo ou outro tratamento ativo, que avaliou eficácia de antidepressivos tricíclicos, antagonistas de serotonina e inibidores seletivos da recaptção de serotonina na profilaxia de enxaquecas ou cefaléia tensional, o tratamento com antidepressivos tricíclicos apresentou chance duas vezes maior de melhorar a dor (NNT = 3). Ensaio randomizado, duplo-cego e cruzado⁴⁸ comparou amitriptilina a propranolol na profilaxia de enxaqueca, concluindo que a primeira reduziu significativamente gravidade, frequência e duração das crises, enquanto o segundo diminuiu apenas a gravidade das mesmas. Em revisão sistemática de 19 ensaios clínicos⁴⁹, **inibidores seletivos de recaptção de serotonina** mostraram resultados inconsistentes na profilaxia de enxaqueca.

Anticonvulsivantes (carbamazepina, clonazepam, valproato de sódio e topiramato) apresentam-se moderadamente eficazes, porém seu uso é limitado por reações adversas e interações medicamentosas. Revisão sistemática²⁹ que incluiu três ensaios clínicos controlados por placebo (n=350) avaliou especificamente a eficácia preventiva de ácido valproíco. Observou-se redução de 50% no número de crises ou de dias com enxaqueca em aproximadamente metade dos pacientes. O NNT foi de 3,5 (IC95%: 2,6-5,3). A incidência de efeitos adversos foi significativamente maior com o anticonvulsivante, sendo mais comuns náuseas, tontura e sonolência. Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo⁵⁰, topiramato (100 e 200 mg/dia), administrado por 18 semanas, reduziu a frequência média mensal de crises, já no primeiro mês de profilaxia ($P<0,05$). As taxas de resposta para o desfecho "mínimo de 50% de

redução na frequência mensal de crise" foram de 39% (com 50 mg/dia; $P=0,01$), 49% (com 100 mg/dia; $P<0,001$) e 47% (com 200 mg/dia; $P<0,001$) em comparação ao placebo (23%). Parestesias, fadiga, náuseas e diarreia foram as principais causas de suspensão do tratamento com topiramato.

Bloqueadores beta-adrenérgicos (propranolol, metoprolol, atenolol, nadolol e timolol) têm-se mostrado eficazes em numerosos ensaios clínicos⁵¹, sendo considerados tratamento de primeira linha, especialmente em pacientes com enxaqueca associada a estresse. Apresentam boa tolerabilidade. O tratamento costuma durar seis meses e o efeito benéfico se prolonga por mais tempo.

Bloqueadores de canais de cálcio (nimodipino, diltiazem, nifedipino, verapamil e nicardipino) mostram efeito inexpressivo e variável em relatos de casos e pequenos ensaios⁵². Em geral, há redução da frequência de crises, mas a repercussão sobre sua intensidade é pequena. Podem decorrer semanas a meses antes de o benefício ser notado, o que reduz a adesão.

Ensaios clínicos com **agonistas alfa2-adrenérgicos** (clonidina e guanfacina) sugerem mínima eficácia, não havendo evidências conclusivas⁵¹.

Terapia hormonal na fase pré-menstrual com dose relativamente alta de estradiol (1,5 mg/dia, sob forma de gel), associado ou não a progestógeno, tem valor limitado. Evidências apontam para ausência de benefício nas mulheres cuja enxaqueca não se relaciona a ciclo menstrual⁵¹.

Em ensaio clínico controlado por placebo⁵², avaliou-se o efeito de 400 mg de **vitamina B2** (riboflavina) por três meses. Houve redução significativa de frequência de crises e número de dias de cefaléia, com NNT de 2,3. Não houve relato de efeitos adversos graves.

Para profilaxia de enxaquecas em crianças, o manejo do estresse é provavelmente benéfico. Não se conhece a eficácia de medidas medicamentosas nessa situação⁵.

Os resultados dos estudos contemporâneos, abaixo resumidos, fundamentam as decisões a serem tomadas em relação a tratamento agudo e profilaxia de enxaqueca.

Referências Bibliográficas

1. HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and face pain. **Cephalalgia**, Oslo, v. 8, p. 12-96, 1988.
2. GOADSBY, P. J.; LIPTON, R. B.; FERRARI, M. D. Drug therapy: migraine - current understanding and treatment. **New Engl J Med**, Boston, v. 346, p. 257-270, 2002.
3. STEWART, W. F. et. al. Age and sex specific incidence rates of migraine with and without visual aura. **Am J Epidemiol**, Baltimore, v. 134, p. 1111-1120, 1991.
4. BARNES, N.; MILLMAN, G.; JAMES, E. Migraine headache in children. **Clinical Evidence**, [S.l.], n. 10, dec 2003. [CD-Rom].
5. VICTOR, S.; RYAN, S. Drugs for preventing migraine headaches in children (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, n. 4, 2003.

Evidências contemporâneas sobre manejo medicamentoso de enxaqueca

- Para tratamento sintomático da crise de enxaqueca, vários medicamentos, isoladamente ou em combinação, mostram-se eficazes.
 - O controle da crise é melhor se o tratamento é iniciado precocemente.
 - Analgésicos não-opioides e antiinflamatórios não-esteróides são agentes de primeira escolha para tratamento de crises leves a moderadas de enxaqueca ou crises graves que responderam a AINE no passado (recomendação de especialistas).
 - Paracetamol isoladamente mostra-se menos eficaz que ácido acetilsalicílico isoladamente ou ácido acetilsalicílico associado a metoclopramida no tratamento de crises.
 - Associação de ácido acetilsalicílico e metoclopramida tem eficácia comparável à de sumatriptano oral e superior à de diidroergotamina em crises leves e moderadas de enxaqueca.
 - Emprego de ergotamina fica restrito a pacientes selecionados, com enxaqueca moderada ou grave não-responsiva a analgésicos comuns.
 - Triptanos são apropriados para tratamento de enxaqueca moderada e grave em pacientes sem contra-indicações (grau A de recomendação). Têm efeitos similares entre si.
 - Medicamentos profiláticos têm eficácia indefinida ou apenas moderada, acrescida de substanciais efeitos adversos.
6. OLDMAN, A. D. et. al. Pharmacological treatments for acute migraine: quantitative systematic review. **Pain**, Amsterdam, v. 97, p. 247-257, 2002.
 7. SILBERSTEIN S.D. Migraine. **Lancet**, London, v. 363, p. 381-391, 2004.
 8. LAUNER, L. J.; TERWINDT, G. M.; FERRARI, M. D. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. **Neurology**, New York, v. 53, p. 537-542, 1999.
 9. RANG, H. P. et. al. Other peripheral mediators: 5-hydroxy-tryptamine and purines. In: RANG, H. P. et. al. **Pharmacology**. 4 ed. New York: Churchill Livingstone, 2001. p. 164-176.
 10. MOREY, S. S. Guidelines on migraine: Part 4. General principles of preventive therapy. **Am Fam Physician**, Kansas City, v. 62, p. 2.359-2.360, 2000.
 11. TZOURIO, C. et. al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. **BMJ**, London, v. 310, p. 830-833, apr 1995. [Full text]
 12. MELCHART, D. et. al. Acupuncture versus placebo versus sumatriptan for early treatment of migraine attacks: a randomized controlled trial. **J Intern Med**, Oxford, v. 253, p.181-188, 2003.
 13. MILLICHAP, J.G.; YEE, M.M. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. **Pediatr Neurol**, Chippewa Falls, v. 28, p. 9-15, 2003.
 14. PEATFIELD, R.C. Relationships between food, wine, and beer-precipitated migrainous headaches. **Headache**, St. Louis, v. 35, p. 355-357, 1995.
 15. TROTSKY, M.B. Neurogenic vascular headaches, food and chemical triggers. **Ear Nose Throat J**, New York, v. 73, p.228-230, 235-236, 1994.
 16. SAVI, L. et. al.. Food and headache attacks. A comparison of patients with migraine and tension-type headache. **Panminerva Med**, Torino, v. 44, p. 27-31, 2002.
 17. SILBERSTEIN, S. D.; ROSENBERG, J. Multispeciality consensus on diagnosis and treatment of headache. **Neurology**, New York, v. 54, p. 1553, 2000.
 18. ERNST, E. Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine: a systematic review. **J Pain Symptom Manage**, Madison, v. 18, p. 353-357, 1999.
 19. ALLAIS, G. et al. Non-pharmacological approaches to chronic headaches: transcutaneous electrical nerve stimulation, lasertherapy and acupuncture in transformed migraine treatment. **Neurol Sci**, Milano, v. 24, Suppl 2, p. S138- S142, 2003.
 20. MOREY, S. S. Guidelines on migraine: Part 3. Recommendations for individual drugs. **Am Fam Physician**, Kansas City, v. 62, p. 2.145-2.148, 2000.
 21. SNOW, V. et. al. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 137, p. 840-849, 2002.
 22. MACGREGOR, E.A.; DOWSON, A.; DAVIES, P.T. Mouth-dispersible aspirin in the treatment of migraine: a placebo-controlled study. **Headache**, St. Louis, v. 42, p. 249-255, 2002.
 23. SCHWARZ, J.A.; HOHN, M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled, parallel group study. **Cephalalgia**, Oslo, v. 20, p. 663-667, 2000.
 24. LIMMROTH, V.; MAY, A.; DIENER, H. Lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. **Eur Neurol**, Basel, v. 41, p. 88-93, 1999.
 25. GERAUD, G.; COMPAGNON, A.; ROSSI, A. Zolmitriptan versus a combination of acetylsalicylic acid and metoclopramide in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, randomised, three-attack study. **Eur Neurol**, Basel, v. 47, p. 88-98, 2002.
 26. TFELT-HANSEN, P. et. al. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. **Lancet**, London, v. 346, p. 923-926, 1995.
 27. LIPTON, R.B. et. al. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. **Arch Intern Med**, Philadelphia, v. 160, p. 3486-3492, 2000.
 28. LIPTON, R.B. et. al. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. **Arch Neurol**, Chicago, v. 55, p. 210-217, 1998.
 29. MOORE, A.; MCQUAY, H. Migraine special issue. **Bandolier Extra: Evidence-based health care**, Oxford, p. 1-12, jan 2002. [Full text]

30. MORILLO, L. E. Migraine headache. **Clinical Evidence**, [S.l.], n. 8, p. 1339-1356, dec 2002.
31. CHABRIAT, H. et. al. Combined aspirin and metoclopramide in the acute treatment of migraine attacks: a review. **Headache Quart Curr Treatm Res**, [S.l.], v. 8, p. 118-121, 1997.
32. LIPTON, R. B. et. al. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. **JAMA**, Chicago, v. 284, p. 2.599-2.605, 2000.
33. SCHULMAN, E.A.; DERMOTT, K.F. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. **Headache**, St. Louis, v. 43, p.729-733, 2003.
34. DAHLOF, C. Placebo-controlled clinical trials with ergotamine in the acute treatment of migraine. **Cephalalgia**, Oslo, v. 13, p. 166-171, 1993.
35. HARRISON, D. L.; SLACK, M. K. Meta-analysis review of the effect of subcutaneous sumatriptan in migraine headache. **J Pharm Technol**, [S.l.], v. 12, p. 109-114, 1996.
36. Tfelt-Hansen, P. Efficacy and adverse effects of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. **Cephalalgia**, Oslo, v. 18, p. 532-538, 1998.
37. MCCrory, D. C.; GRAY, R. N. Oral sumatriptan for acute migraine (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, n. 3, 2003.
38. Loder, E. et. al. Efficacy and tolerability of oral zolmitriptan in menstrually associated migraine: a randomized, prospective, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study. **Headache**, St. Louis, v. 44, p. 120-130, 2004.
39. Ashcroft, D. M.; Millson, D. Naratriptan for the treatment of acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, Chichester, v. 13, p.73-82, 2004.
40. SHEFTELL, F.; RYAN, R.; PITMAN, V.; ELETRIPTAN STEERING COMMITTEE. Efficacy, safety, and tolerability of oral eletriptan for treatment of acute migraine: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study conducted in the United States. **Headache**, St. Louis, v. 43, p. 202-213, 2003.
41. STEINER, T. J. et. al. Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. **Cephalalgia**, Oslo, v. 23, p. 942-952, 2003.
42. GARCIA-RAMOS, G. et. al. Comparative efficacy of eletriptan vs. naratriptan in the acute treatment of migraine. **Cephalalgia**, Oslo, v. 23, p. 869-876, 2003.
43. WELLS, N. et. al. A cost-effectiveness analysis of eletriptan 40 and 80 mg versus sumatriptan 50 and 100 mg in the acute treatment of migraine. **Value Health**, Malden, v. 6, p.438-447, 2003.
44. ECCLESTON, C.; MALLESON, P. Managing chronic pain in children and adolescents. **BMJ**, London, v. 326, p. 1.408-1.409, 2003. [\[Full text\]](#)
45. TEK, D. S, et. al. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. **Ann Emerg Méd**, Lasing MI, v. 19, p. 1083-1087, 1990.
46. WELCH, K. M. A. Headache. In: LOESER, J. D. (ed) et. al. **Bonica's Management of Pain**. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 867-894.
47. TOMKINS, G. E. et. al. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. **Am J Med**, New York, v. 111, p. 54-63, 2001.
48. ZIEGLER, D. K. et. al. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine. Pharmacokinetic and therapeutic effects. **Arch Neurol**, Chicago, v. 50, p. 825-830, 1993.
49. JUNG, A. C.; STAIGER, T.; SULLIVAN, M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. **J Gen Intern Med**, [S.l.], v. 12, p. 384-389, 1997.
50. BRANDES, J. L. et. al.; MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. **JAMA**, Chicago, v. 291, p. 965-973, 2004.
51. MOREY, S. S. Guidelines on migraine: Part 5. Recommendations for specific prophylactic drugs. **Am Fam Physician**, Kansas City, v. 62, p. 2.535-2.539, 2000.
52. SCHOENEN, J., JACQUY, J., LENAERTS, M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. **Neurology**, New York, v. 50, p. 466-470, 1998.

Nº 9 - Febre: Mitos que determinam condutas.

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2004. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: SEN lote 19, Brasília - DF, CEP 70800-400

Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>

E-mail: webmaster.hse@bra.ops-oms.org

Responsável pelo projeto de Medicamentos e Tecnologias:

Nelly Marin Jaramillo - OPAS/OMS

Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama - OPAS/OMS

Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher e Maria Beatriz Cardoso Ferreira

Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha

Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho - OPAS/OMS

Normalização: Fábio Lima Cordeiro - Centro de Documentação (CEDOC) - OPAS/OMS

Layout e Diagramação: Formatos Design

Conselho Editorial:

Antonio de Pádua Pithon Cyrino (UNESP), Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados

é uma publicação do Projeto de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.



**Organização
Pan-Americana
da Saúde**

Escritório Regional para as Américas da
Organização Mundial da Saúde

Ministério
da Saúde



ISSN 1810-0791

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.