

# Cronologia do tratamento medicamentoso da crise migranosa

## Chronology of drug treatment of migraine attack

Raimundo Pereira da Silva Néto

Neurologista e Membro da Sociedade Brasileira de Cefaleia  
Centro de Neurologia e Cefaleia do Piauí – Teresina, PI, Brasil

Silva Néto RP. Cronologia do tratamento medicamentoso da crise migranosa.  
*Headache Medicine*. 2011;2(4):187-93

### RESUMO

No passado, a migrânea era tratada apenas durante as crises com o conhecimento e a cultura de cada civilização. Nesse ínterim, o uso das ervas medicinais contribuiu para o surgimento das primeiras medicações analgésicas, apesar de sua não especificidade para cefaleia, como o ácido acetilsalicílico e a dipirona. Durante o século XX, foram sintetizados os demais anti-inflamatórios não esteroides e os primeiros medicamentos específicos para a migrânea: a ergotamina e os triptanos. O desenvolvimento dos triptanos é considerado o maior avanço no tratamento da crise migranosa nos últimos 50 anos.

**Palavras-chave:** Migrânea; Cefaleia; Tratamento medicamentoso

### ABSTRACT

In the past, migraine was treated only during attacks with the knowledge and culture of each civilization. In the meantime, the use of medicinal herbs has contributed to the emergence of the first analgesic drugs, despite their non-specificity for headaches, such as acetylsalicylic acid and dipyron. During the twentieth century, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the first specific drugs for migraine were synthesized: ergotamine and triptans. The development of triptans is considered the greatest advance in the treatment of migraine attacks in the past 50 years.

**Keywords:** Migraine; Headache; Drug treatment

### O SURGIMENTO DOS ANALGÉSICOS E ANTI-INFLAMATÓRIOS

A partir do século XIX surgiram as primeiras substâncias químicas no combate à dor em geral, sendo utilizadas de forma rotineira no tratamento da crise migranosa apesar de suas inespecificidades.

Em 1826, dois químicos italianos, Brugnatelli e Fontana, identificaram os compostos ativos da casca do salgueiro (*Salix alba*), tais como a salicina. Esta substância agia como anti-inflamatório e analgésico e era metabolizada em ácido salicílico, mas causava irritação no estômago.

Finalmente, em 1829, o farmacêutico francês Henri Leroux isolou, pela primeira vez, a salicilina. Mais tarde, o químico italiano Raffaele Piria, em 1838, converteu-a, por hidrólise e oxidação, em ácido salicílico.<sup>(1)</sup>

Devido à persistência da irritação gástrica causada pela droga, o químico alemão Felix Hoffmann (1868-1946) sintetizou, em 1887, o ácido acetilsalicílico, numa forma estável que permitia o seu uso como fármaco.<sup>(2)</sup> No entanto, esse produto somente foi colocado à venda no dia 10 de outubro de 1903 pela empresa Bayer, com o nome de Aspirina®. Inicialmente, era vendida em pó, mas doze anos mais tarde ela ganhou a versão em comprimidos.

Nos anos de 1886 e 1887, foram desenvolvidas duas substâncias antipiréticas e analgésicas, a acetanilida e fenacetina, respectivamente. Em 1893, o químico norte-americano Harmon Northrop Morse (1848-1920)

sintetizou o paracetamol, também com notáveis propriedades antipiréticas e analgésicas. Tanto a acetanilida como a fenacetina e o paracetamol pareciam ter exatamente o mesmo efeito sobre o organismo.

Em 1895, foi constatada a presença de paracetamol em pacientes que haviam ingerido fenacetina; em 1889, em pacientes que haviam ingerido a acetanilida. Somente em 1948, os bioquímicos Julius Axelrod (1912-2004), nascido em Nova York, filho de judeus imigrantes da Polônia, e Bernard Brodie (1907-1989), nascido em Liverpool, no Reino Unido, constataram que o paracetamol era o maior metabólito da fenacetina e da acetanilida.<sup>(3)</sup>

Hoje, sabe-se que o paracetamol ou acetaminofeno é um fármaco com propriedades analgésicas, mas sem propriedades anti-inflamatórias clinicamente significativas e que atua por inibição da síntese das prostaglandinas. Esta substância também apresenta efeitos antipiréticos.

A partir de 1955, o paracetamol foi comercializado nos EUA com o nome de Tylenol® e, no ano seguinte, na Inglaterra. Seu uso é extremamente popular, puro ou combinado com outros fármacos.

Em 1883, o químico alemão Ludwig Knorr (1859-1921) tentava sintetizar um antitérmico substituto da quinina, um produto de custo excessivamente alto e de eficácia relativa. Acidentalmente, obteve a antipirina, derivada da pirazolona. Posteriormente, em 1897, utilizando-se a antipirina, foi sintetizada a aminopirina, outro analgésico derivado pirazolônico. Somente em 1889, as propriedades analgésicas da antipirina e da aminopirina foram constatadas.

Em 1913, a empresa alemã Hoechst AG (hoje Sanofi-Aventis) desenvolveu a melubrina, o primeiro composto injetável da família pirazolona. Finalmente, em 1920, esta mesma empresa sintetizou o mais importante derivado pirazolônico, a dipirona, também chamada de metamizol ou metilmelubrina, composta de uma associação de melubrina (50%) e aminopirina (50%). No Brasil, a sua comercialização se iniciou em 1922, com o nome de Novalgina®, sendo o principal analgésico utilizado nas unidades de emergência para combater a crise migranosa.<sup>(4)</sup>

Em 1949, foi desenvolvido o primeiro anti-inflamatório não salicilato, a fenilbutazona, utilizada no tratamento da artrite reumatoide e doenças relacionadas.<sup>(1)</sup>

Em 1963, surgiu outro anti-inflamatório não salicilato, a indometacina, um derivado do ácido indolacético, sintetizada por Shen e colaboradores no laboratório

Merck Sharp. Difere, ligeiramente, dos outros anti-inflamatórios não esteroides nas suas indicações e efeitos tóxicos.<sup>(1)</sup>

A partir dos anos de 1960, novos fármacos passaram a ser sintetizados, hoje denominados de anti-inflamatórios não esteroides tradicionais, como: naproxeno, cetoprofeno, ibuprofeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam e diclofenaco.<sup>(1)</sup>

Em meados de 1975, o químico norte-americano George Moore, nascido em Boston (1941), juntamente com seus colaboradores nos Laboratórios Riker, desenvolveu a nimesulida. Esta droga foi, primeiramente, autorizada e vendida na Itália em 1985.<sup>(5,6)</sup>

O mecanismo de ação de todos esses medicamentos permaneceu desconhecido por bastante tempo, apesar do primeiro anti-inflamatório não esteroide, o ácido acetilsalicílico, ter sido criado no século XIX. Contudo, somente em 1971, o farmacologista inglês Sir John Vane (1927-2004) sugeriu que esses medicamentos agiam no sistema nervoso central e periférico inibindo a atividade da ciclooxigenase (COX), uma enzima responsável pela síntese de substâncias envolvidas na inflamação, tais como as prostaglandinas.<sup>(1,7)</sup> Em 1990, a partir dos estudos de Sir John Vane, foi demonstrada a existência da ciclooxigenase 1 (COX-1) e da ciclooxigenase 2 (COX-2).<sup>(1)</sup>

Em 1999, foram desenvolvidos os anti-inflamatórios do grupo dos coxibs, inibidores seletivos da COX-2, e foram lançados em vários países, inclusive no Brasil.

Progressivamente, surgiram vários questionamentos sobre a segurança desses coxibs, especialmente com relação à toxicidade cardiovascular. Por isso, foram retirados do mercado brasileiro: o rofecoxib (Vioxx®), em setembro de 2004; o valdecoxib (Bextra®), em abril de 2005 e o lumiracoxib (Prexige®), em outubro de 2008. Ainda restam o celecoxib (Celebra®) e o etoricoxib (Arcoxia®), mas vendidos somente com a retenção da receita médica, de acordo com Resolução nº 79, de 5 de novembro de 2008, da Portaria nº 344/98 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Na Tabela 1, mostra-se a classificação tradicional, baseada na estrutura química, de alguns anti-inflamatórios convencionais de uso corrente.<sup>(7)</sup>

## O USO DE NEUROLÉPTICOS E CORTICOIDES

Em 1977, o neurologista italiano Federigo Sicuteri (1920-2003) foi o primeiro a propor a associação entre dopamina e migrânea.<sup>(8)</sup> A partir da segunda metade

| Tabela 1 - Anti-inflamatórios não esteroides |                             |                           |                |
|--|-----------------------------|---------------------------|----------------|
| Estrutura química                            | Nome farmacológico          | Medicamento de referência | Laboratório    |
| Derivados salicilados                        | Ácido acetilsalicílico      | Aspirina                  | Bayer          |
| Derivados paraminofenólicos                  | Acetaminofeno (Paracetamol) | Tylenol                   | Jansen-Cilag   |
| Derivados pirazolônicos                      | Metamizol (Dipirona)        | Novalgina                 | Sanofi-Aventis |
| Fenamatos                                    | Fenilbutazona               | Butazona                  | Boehringer     |
|  | Ácido mefenâmico            | Ponstan                   | Pfizer         |
|  | Etofenamato                 | Aspisport                 | Bayer          |
| Derivados indólicos                          | Indometacina                | Indocid                   | Merck Sharp    |
|  | Etodolaco                   | Flancox                   | Apsen          |
| Derivados do ácido propiônico                | Cetoprofeno                 | Profenid                  | Sanofi-Aventis |
|  | Ibuprofeno                  | Alivium                   | Mantecorp      |
|  |                             | Dalsy                     | Abbott         |
|  | Naproxeno                   | Naprosyn                  | Bayer          |
| Derivados do ácido enólico                   | Piroxicam                   | Feldene                   | Pfizer         |
|  | Tenoxicam                   | Tilatil                   | Roche          |
|  | Meloxicam                   | Movatec                   | Boehringer     |
| Derivados do ácido acético                   | Diclofenaco                 | Cataflam                  | Novartis       |
| Sulfonilidas                                 | Nimesulida                  | Nisulid                   | Aché           |
| Coxibs                                       | Celecoxib                   | Celebra                   | Pfizer         |
|  | Valdecoxib                  | Bextra                    | Pfizer         |
|  | Etoricoxib                  | Arcoxia                   | Merck Sharp    |
|  | Rofecoxib                   | Vioxx                     | Merck Sharp    |
|  | Lumiracoxib                 | Prexige                   | Novartis       |
| Outros                                       | Cetorolaco                  | Toragesic                 | Sigma Farma    |

dos anos de 1990, Stephen Peroutka e colaboradores avaliaram o comportamento dos receptores deste neurotransmissor em migranosos.<sup>(9)</sup>

Devido ao antagonismo em receptores dopaminérgicos, começou-se a estudar os neurolépticos no tratamento agudo da migrânea, especialmente a clorpromazina e o haloperidol.

Em 1950, o químico francês Paul Charpentier sintetizou a clorpromazina, uma substância antipsicótica da classe das fenotiazinas, usada pela primeira vez em 1952 em pacientes esquizofrênicos. Ela atua inibindo os receptores pós-sinápticos dopaminérgicos mesolímbicos no cérebro e tem como efeito adverso o bloqueio de receptores alfa-1 adrenérgico.

Em 1958, o médico belga Paul Jansen (1926-2003) sintetizou o haloperidol, um fármaco da classe das butirofenonas que possui potente ação antiemética com fraco poder sedativo no bloqueio de receptores alfa-adrenérgicos. Além do efeito em receptores dopaminérgicos, também é antagonista de receptores serotoninérgicos.<sup>(10)</sup>

Em 1982, Iverson, pela primeira vez, observou a resposta terapêutica da clorpromazina parenteral no tratamento da migrânea.<sup>(11)</sup> A partir daí, inúmeros trabalhos foram realizados utilizando-se a clorpromazina ou o haloperidol.<sup>(12-15)</sup>

Atualmente, o uso de neurolépticos no tratamento agudo da migrânea vem mostrando resultados animadores.<sup>(16,17)</sup> Em 1999, Bigal et al.<sup>(4)</sup> comprovaram que a clorpromazina parenteral é tão eficaz quanto a dipirona, isoladamente ou associada a anti-inflamatórios. No Brasil, o maior entusiasta no uso de neurolépticos para tratamento de cefaleia na emergência é o neurologista Paulo Hélio Monzillo, de São Paulo.

Em 1935, o bioquímico americano Edward Calvin Kendall (1886-1972) descobriu, isolou e sintetizou parcialmente a cortisona, a partir do córtex das glândulas suprarrenais. Posteriormente, em 1949, o também americano Philip Showalter Hench (1896-1965) e seus colaboradores, da Clínica Mayo, nos EUA, constataram que esta substância provocava uma melhoria acentuada

sobre a artrite reumatoide. Mais adiante, comprovaram que sua ação combatia apenas a inflamação provocada por essa enfermidade. A descoberta foi o ponto de partida para o desenvolvimento de uma família de drogas anti-inflamatórias de vasto emprego, os corticoides.

Corticoides ou corticosteroides é o nome dado a um grupo de hormônios esteroides produzidos pelas glândulas suprarrenais ou de seus derivados sintéticos. São divididos em duas categorias: glicocorticoides e mineralocorticoides. Os primeiros, representados pelo cortisol, controlam o metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas e são anti-inflamatórios, enquanto os segundos, representados pela aldosterona, controlam os níveis de eletrólitos e água, principalmente por promoverem a retenção de sódio no rim.

O uso de dexametasona, via intravenosa, no tratamento da cefaleia é conhecido há muito tempo, embora na literatura médica existam poucos estudos duplo-cegos e randomizados, o que a torna uma substância de evidência classe III. Habitualmente, ela é prescrita para o tratamento do estado migranoso, em associação com a dipirona.<sup>(17,18)</sup>

## ERGOTAMINA, O PRIMEIRO MEDICAMENTO ESPECÍFICO

É importante ressaltar que, na metade do século XVII, o britânico Thomas Willis (1621-1675) descobriu que a migrânea tem aspectos hereditários e sofre influência da alimentação e do meio ambiente, além de ser causada pela vasodilatação.<sup>(19-21)</sup>

A explicação de Willis não curou ninguém, mas levou à descoberta de substâncias como o ergot, alcaloide extraído de um fungo que ataca o centeio, denominado de esporão de centeio (*Claviceps purpurea*). O uso do ergot foi registrado em 1833 e, mais tarde, no século XX, daria origem à ergotamina, o primeiro medicamento específico para a crise migranosa.

Em 1878 e 1894, Eulenberg, na Alemanha e Thomson, nos EUA, respectivamente, passaram a usar extratos fluidos de esporão de centeio no tratamento das crises de migrânea.<sup>(22)</sup>

Em 1918, o químico suíço Arthur Stoll (1887-1971), durante seus trabalhos nos laboratórios Sandoz, isolou, pela primeira vez, a partir do ergot, a ergotamina. Em 1925, o também suíço Ernst Rothlin (1888-1972) utilizou a ergotamina subcutânea para uma crise de migrânea. No entanto, somente em 1926 o tartarato de ergotamina

foi utilizado por Maier no tratamento das crises de migrânea.<sup>(22,23)</sup>

Somente em 1938, os neurologistas americanos Harold George Wolf (1898-1962) e John Ruskin Graham (1909-1980) publicaram artigo comprovando a ação do tartarato de ergotamina na contração dos vasos sanguíneos dilatados durante a crise de migrânea. A partir daí, iniciou-se, definitivamente, a pesquisa moderna sobre essa doença.<sup>(22)</sup>

Em 1943, Arthur Stoll e outro químico suíço, Albert Hoffman (1906-2008), obtiveram, pela hidrogenação parcial do ácido lisérgico, a dihidroergotamina, uma substância menos tóxica que o tartarato de ergotamina.<sup>(23)</sup> No ano de 1945, a dihidroergotamina foi indicada para o tratamento das crises de migrânea, pelos neurologistas americanos Horton (o mesmo que descreveu a cefaleia de Horton, em 1939), Peters e Blumenthal, da Clínica Mayo.

## A ERA DOS TRIPTANOS

Desde o isolamento da ergotamina, em 1918, e a síntese da dihidroergotamina, em 1943, não existia outra droga específica no tratamento da crise migranosa.

Finalmente, em 1972, o farmacologista inglês Patrick Humphrey (1946) iniciou sua pesquisa no laboratório Glaxo com a missão de encontrar uma droga agonista dos receptores serotoninérgicos, com mais especificidade e menos efeitos adversos do que a ergotamina.<sup>(24)</sup>

Em 1980, após alguns insucessos, finalmente ele sintetizou o composto AH25086, obtido por modificação da estrutura da serotonina, posteriormente denominado sumatriptano.<sup>(24)</sup>

O sumatriptano, um indol derivado do grupo dos triptanos, age como agonista dos receptores serotoninérgicos tipo 5-HT<sub>1B/1D</sub>, que levam à redução da vasodilatação meníngea, diminuição da liberação de neuropeptídeos e redução da transmissão sináptica nas terminações trigeminais.

A eficácia do sumatriptano no tratamento agudo da migrânea foi comprovada em vários estudos clínicos duplo-cego, primeiramente, publicados em 1989.<sup>(25)</sup> Contudo, para aumentar mais ainda esta eficácia e evitar a cefaleia rebote, deve-se associá-lo com algum anti-inflamatório não esteroide.<sup>(26)</sup>

Em 1991, o sumatriptano tornou-se disponível para uso clínico, inicialmente na Holanda e, finalmente, em 1993, chegou aos EUA e ao Brasil.<sup>(23,24,27)</sup> Posteriormente, outros triptanos foram desenvolvidos e vendidos, inclusive

no Brasil, entre 1998 e 1999, dentre eles, zolmitriptano, naratriptano e rizatriptano.<sup>(23)</sup> Além desses, existem triptanos que ainda não estão disponíveis no Brasil, como eletriptano, almotriptano, frovatriptano e avitriptano.

Hoje, não resta nenhuma dúvida que o desenvolvimento e o uso dos agonistas de receptores 5HT<sub>1B/1D</sub> foi o avanço isolado de maior impacto no tratamento das crises agudas de migrânea nos últimos 50 anos.<sup>(27)</sup>

## RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA

Em 2000, a Sociedade Brasileira de Cefaleia (SBCe) designou um Comitê Ad Hoc para estabelecer um consenso para o tratamento das crises de migrânea, visando elaborar recomendações para a difusão entre os profissionais da área médica. Esse Comitê procurou respaldo em evidências da literatura médica mundial e na experiência pessoal dos relatores.<sup>(28)</sup>

Nesse consenso, o tratamento a ser utilizado leva em consideração a eficácia e os efeitos adversos à terapêutica prévia e as contraindicações, assim como a intensidade e frequência das crises, a presença de sintomas e sinais associados e o tempo necessário para que o medicamento atinja a sua eficácia máxima.<sup>(28)</sup>

No tratamento das crises de intensidade leve prece-nizam-se os anti-inflamatórios não esteroides, associados ou não a antieméticos, enquanto que nas crises moderadas, além dessas medicações, é também recomendado o uso dos triptanos. Para as crises de forte intensidade, acrescentam-se os neurolépticos (clorpromazina e haloperidol) e corticoesteroide (dexametasona).<sup>(28)</sup>

A associação da medicação analgésica com antieméticos pode aumentar a eficácia do primeiro, além de diminuir a morbidade causada pelas náuseas e vômitos.<sup>(4)</sup> Pelo fato da migrânea possuir vários mecanismos neurotransmissoriais, outras combinações de analgésicos são, rotineiramente, utilizadas para se obterem efeitos adicionais. Comumente, é vista a associação de anti-inflamatórios não esteroides, analgésicos comuns (não opiáceos) ou dihidroergotamina com outras drogas, como a cafeína, mucato de isometepteno, antieméticos, ou até mesmo relaxantes musculares.

No Brasil, a maioria das unidades de emergência não dispõe de medicações específicas para a crise migranosa, como os triptanos ou a ergotamina. Na maioria das vezes, a droga de eleição é a dipirona ou os demais anti-inflamatórios não esteroides.<sup>(4,29)</sup>

Todas as drogas, aqui apresentadas, têm indicação no principal sintoma da crise migranosa, a cefaleia. Ocasionalmente, a aura é o único sintoma da crise e, muitas vezes, sem resposta terapêutica.

Vale ressaltar que, por definição, a aura da migrânea deve durar menos de uma hora, o que dificulta a comparação do efeito das drogas sobre a mesma, já que há tendência espontânea ao desaparecimento desse sintoma. No entanto, Bigal et al. verificaram a evolução da aura em pacientes submetidos a placebo e a três drogas diferentes: dipirona, clorpromazina e sulfato de magnésio e concluíram que, após 30 minutos, o sulfato de magnésio foi o mais eficaz.<sup>(30)</sup>

Outros tratamentos não farmacológicos, tais como acupuntura, técnicas de relaxamento, biofeedback e psicoterapia, além da homeopatia têm sido considerados, entretanto não há evidências da eficácia destas medidas.<sup>28</sup> Destes, apenas a acupuntura parece exercer algum efeito benéfico, mas carecendo de mais estudos.<sup>(31)</sup>

## NOVAS DROGAS PARA A CRISE MIGRANOSA

Baseado nos mecanismos fisiopatológicos da migrânea, algumas drogas estão em desenvolvimento (estudos fase inicial III) e parecem promissoras, como os bloqueadores dos receptores de CGRP, os inibidores da síntese de óxido nítrico e os agonistas seletivos dos receptores 5HT<sub>1D</sub> e 5HT<sub>1F</sub>.

### Bloqueador dos receptores de CGRP

O peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), neuropeptídeo liberado de neurônios sensitivos do nervo trigêmeo, é um potente vasodilatador. O seu papel na fisiopatologia da migrânea foi sugerido em 1990, quando se observou um aumento de CGRP em amostra de sangue da veia jugular durante ataques de cefaleia. Também foi demonstrado que a sua infusão pode induzir uma crise migranosa.<sup>(32)</sup>

A partir desse conhecimento, a procura por um antagonista de receptores de CGRP tornou-se uma meta importante para novos tratamentos da migrânea. Em 2004, o médico pesquisador Tony W. Ho, diretor sênior de neurociências do Laboratório de Pesquisa Merck, na Pensilvânia, desenvolveu o olcagepant, mas tinha que ser administrado por via intravenosa. Posteriormente, foram realizados estudos com a administração oral telcagepant.<sup>(33)</sup>

O telcagepant, também conhecido como MK-0974, é um antagonista, ou seja, bloqueador dos receptores de CGRP e, após a síntese dos triptanos, ele é o primeiro medicamento desenvolvido, primariamente, para o tratamento da crise migranosa.<sup>(32)</sup> Em estudos clínicos, foi demonstrado que a sua eficácia antimigranosa é similar à dos triptanos, mas com a vantagem de não estar associado aos efeitos adversos cardiovasculares que, em raros casos, os triptanos podem gerar.<sup>(34)</sup> Ainda não está disponível no Brasil.

### Inibidores da síntese de óxido nítrico

O óxido nítrico (NO), também conhecido por monóxido de nitrogênio e monóxido de azoto, é um mensageiro molecular envolvido em várias funções biológicas, incluindo a neurotransmissão. Ele é sintetizado pelas células endoteliais, macrófagos e certo grupo de neurônios do cérebro.

É bem conhecida a sua participação na fisiopatologia da migrânea, onde o uso de inibidores de NO pode abortar uma crise migranosa. Por outro lado, a administração intravenosa de nitratos pode desencadear cefaleia, mas com mais frequência em pacientes com migrânea.<sup>(32)</sup>

Apesar do importante papel do NO na migrânea, surpreendentemente, poucas pesquisas terapêuticas têm sido realizadas. Contudo, é digno de nota o estudo duplo-cego feito por Lassen et al. (1998), onde um grupo de 15 pacientes recebeu infusão de um inibidor da síntese de óxido nítrico (resposta de 67%), em comparação com um grupo semelhante que recebeu placebo (resposta de 14%).<sup>(35)</sup>

### Agonistas seletivos dos receptores 5HT1D e 5HT1F

Sabe-se que os triptanos, ao agirem em receptores serotoninérgicos 5-HT1B e 5-HT1D, causam, respectivamente, vasoconstrição e redução da inflamação neurogênica.

Recentemente, os receptores 5HT1D e 5HT1F foram testados em pacientes com migrânea, através de ensaios randomizados, controlados e duplo-cegos. O agonista seletivo do receptor 5-HT1D, PNU-142633, impede o extravasamento de plasma induzido pela estimulação do gânglio trigeminal. Por outro lado, o agonista seletivo do receptor 5-HT1F, LY334370, bloqueia a inflamação neurogênica ou a informação nociceptiva no núcleo

caudal do trigêmeo. Na dose testada, este último parece não ter efeito vasoconstrictor e pode, portanto, ser usado com segurança em pacientes com doenças vasculares.<sup>(39)</sup>

## CONCLUSÃO

Para o tratamento da crise migranosa, é necessário um maior esforço para o desenvolvimento de novos medicamentos e melhoria dos já existentes, para que se possa reduzir, substancialmente, o grande impacto negativo que a migrânea causa na sociedade, como o absenteísmo e a perda de produtividade.

## REFERÊNCIAS

1. Chahade WH, Giorgi RND, Szajubok JCM. Antiinflamatórios não hormonais. *Einstein*. 2008;6(Supl 1):S166-S74.
2. Carvalho WA, Carvalho RDS, Rios-Santos F. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase 2: avanços terapêuticos. *Rev Bras Anestesiol*. 2004;54(3):448-64.
3. Fontana JD. Analgésicos: questionamento à consagração. Disponível em: <<http://www.parana-online.com.br/canal/tecnologia/news/158551/?noticia=ANALGESICOS+QUESTIONAMENTO+A+CONSAGRACAO>> Acesso em: 30 nov. 2010.
4. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Tratamento da cefaleia em uma unidade de emergência da cidade de Ribeirão Preto. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(3-B):813-9.
5. Kontogiorgis CA, Hadjipavlou-Litina DJ. Non steroidal anti-inflammatory and anti-allergy agents. *Curr Med Chem*. 2002; 9(1):89-98.
6. Rainsford KD. The discovery, development and novel actions of nimesulide. In: *Nimesulide - actions and uses*. Switzerland: Birkhäuser, 2005, p. 1-30.
7. Brenol JCT, Xavier RM, Marasca J. Antiinflamatórios não hormonais convencionais. Disponível em: <[http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=326](http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=326)> Acesso em: 01 dez. 2010.
8. Mascia A, Afra J, Schoenen J. Dopamine and migraine: a review of pharmacological, biochemical, neurophysiological and therapeutic data. *Cephalalgia*. 1998;18(4):174-82. Comment in: *Cephalalgia*. 2001;21(6):706-7.
9. Peroutka SJ. Dopamine and migraine. *Neurology*. 1997;49(3):650-6.
10. Clinton JE, Sterner S, Stelmachers Z, Ruiz E. Haloperidol for sedation of disruptive emergency patients. *Ann Emerg Med*. 1987;16(3):319-32.
11. Iserson KV. Parenteral chlorpromazine treatment of migraine. *Ann Emerg Med*. 1983;12(12):756-8.
12. Dusitanond P, Young WB. Neuroleptics and migraine. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2009;9(1):63-70.
13. Fisher H. A new approach to emergency therapy of migraine headache with intravenous haloperidol: a case series. *J Emerg Med*. 1995;13(1):119-22.

14. Lane PL, Ross R. Intravenous chlorpromazine: preliminary results in acute migraine. *Headache*. 1985;25(6):302-4.
15. Lane PL, McLellan BA, Baggoley CS. Comparative efficacy of chlorpromazine and meperidine with dimenhydrinate in migraine headache. *Ann Emerg Med*. 1989;18(4):360-5.
16. Costa AR, Monzillo PH, Sanvito WL. Uso da clorpromazina para tratamento de cefaleia no serviço de emergência. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(3-B):565-8.
17. Monzillo PH, Nemoto PH, Costa AR, Sanvito WL. Tratamento agudo da crise de enxaqueca refratária na emergência: estudo comparativo entre dexametasona e haloperidol. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(2-B):513-8.
18. Krychamtowski AV, Barbosa JS. Dexamethasone decreases migraine recurrence observed after treatment with a triptan combined with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3-B):708-11.
19. Mastrorocco D. História da enxaqueca. Disponível em: <[http://medicinabiologica.com.br/acervo\\_enxaqueca.asp?id=7](http://medicinabiologica.com.br/acervo_enxaqueca.asp?id=7)> Acesso em: 02 dez. 2010.
20. Peres, MFP. História da cefaleia. Disponível em: <<http://cefaleias.com.br/cefaleias/historia-dor-de-cabeca>> Acesso em: 03 dez. 2010.
21. Cristianini MC. Linha do tempo. Disponível em: <<http://historia.abril.com.br/ciencia/dor-cabeca-eterna-435737.shtml>> Acesso em: 29 nov. 2010.
22. Raffaelli Jr. E, Silva-Néto RP, Roesler CP. Dor de cabeça: um guia para entender as dores de cabeça e seus tratamentos. 5ª ed., Rio de Janeiro: Prestígio Editorial, 2005, 118 p.
23. Farias da Silva W. Enxaqueca. In: Farias da Silva W. Cefaleias - diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Medsi, 1989, 61-122 p.
24. Humphrey PP. The discovery of a new drug class for the acute treatment of migraine. *Headache*. 2007;47(Suppl 1):S10-S9.
25. Solomon S. Major therapeutic advances in the past 25 years. *Headache*. 2007;47(Suppl 1):S20-S2.
26. Krychamtowski AV, Jevoux CC. The experience of combining agents, specially triptans and non steroidal anti-inflammatory drugs, for the acute treatment of migraine - a review. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2007;2(2):141-4.
27. Humphrey PP. The discovery and development of the tryptans, a major therapeutic breakthrough. *Headache*. 2008;45(5):685-7.
28. Comitê Ad Hoc da Sociedade Brasileira de Cefaleia. Recomendações para o tratamento da crise migranosa. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2-A):371-89.
29. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Diclofenaco intramuscular no tratamento agudo migrânea. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(2-B):410-5.
30. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Eficácia de três drogas sobre a aura migranosa. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(2-B):406-9.
31. Wang QM, Wang JJ, Hu J, Jiao Y, Wu ZC, Yang JH, et al. Study on the best solution of immediate analgesia of acupuncture for migraine. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2010;30(10):798-801. [Article in Chinese].
32. Stovner LJ, Tronvik E, Hagen K. New drugs for migraine. *J Headache Pain*. 2009;10(6):395-406.
33. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, et al. Efficacy and tolerability of Mk-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomized, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2008;372(9656):2115-23. Comment in: *Lancet*. 2008;372(9656):2089-90. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(9):1523-6. *Lancet*. 2009;373(9668):1004; author reply 1004-5. *Lancet*. 2009;373(9668):1003; author reply 1003-4.
34. Connor KM, Aurora SK, Loeys T, et al. Long-term tolerability of telcagepant for acute treatment of migraine in a randomized trial. *Headache*. 2011;51(1):73-84.
35. Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Grover R, Donaldson J et al. Nitric oxide synthase inhibition: a new principle in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*. 1998;18:27-32.

Received: 8/28/2011

Accepted: 11/2/2011

Correspondência

**Raimundo Pereira da Silva Néto, MD**

Centro de Neurologia e Cefaleia do Piauí

Rua São Pedro, 2071 – Centro

Ed. Raimundo Martins, Salas 303/304

64001-260 – Teresina, PI, Brasil

Tel./fax: + 55 86 3221.9000

neurocefaleia@terra.com.br