

Consenso Latino-Americano para as Diretrizes de Tratamento da Migrânea Crônica

Latin American Consensus Guidelines for the Treatment of Chronic Migraine

Giacomozzi AR, Vindas AP, da Silva Junior AA, Bordini CA, Buonanotte CF, Roesler CA, Brito CM, Perez C, Carvalho DS, Macedo DD, Piovesan EJ, Sarmiento EM, Melhado EM, Éckeli FD, Kowacs F, Sobrino F, Rabello GD, Rada G, Souza JA, Casanovas JR, Durán JC, Calia LC, Medina LR, Queiroz LP, Ciciarelli MC, Valença MM, Cusicanqui M, Jimenez MK, Goycochea MT, Peres MF, Sandoval MV, Vincent MB, Gomes MV, Diez M, Aranaga N, Barrientos N, Kowacs PA, Moreira Filho PF

Consensus Latino-Americano para as Diretrizes de Tratamento da Migrânea Crônica. *Headache Medicine*. 2012;3(4):150-61

INTRODUÇÃO

A Classificação Internacional das Cefaleias é o resultado de um esforço grandioso para elaborar um sistema taxonômico das diferentes condições que ocorrem com cefaleia, estando nela catalogadas mais de 200 condições mórbidas em sua segunda edição (International Headache Classification [ICHD-II], 2004).⁽¹⁾

De maneira simplificada, pode-se dividir as cefaleias em três grupos:

- 1) Cefaleias primárias: condições cujos mecanismos são eminentemente neuroquímicos;
- 2) Cefaleias secundárias ou "atribuídas a": quando há um mecanismo bem determinado passível de provocá-la, como cefaleia atribuída à meningite bacteriana;
- 3) Neuralgias cranianas.

A migrânea (ou enxaqueca) é o exemplo típico de cefaleia primária. Trata-se de uma afecção neurológica recorrente, por vezes progressiva e altamente prevalente. Tipicamente, a crise de migrânea se caracteriza por cefaleia de intensidade moderada a forte, predominante em um dos lados da cabeça, com caráter pulsátil e que piora com os esforços físicos. Frequentemente, associa-se a náusea, vômitos, fotofobia e fonofobia. As pessoas afetadas devem apresentar exames físico e neurológico normais.

O termo crônica é usado na ICHD-II em três situações distintas:

- a) Para se referir à cefaleia que persiste por um período de tempo superior a três meses do evento ou da resolução do processo que a originou (por exemplo, cefaleia pós-traumática crônica);
- b) Para designar cefaleias que perduram por um período de tempo maior que o convencionado para categorizar uma dada cefaleia como episódica (por exemplo, cefaleia em salvas crônica);
- c) Quando a cefaleia está presente em 15 ou mais dias por mês, por mais de três meses. Essa é a acepção do termo crônica em migrânea crônica.

A migrânea crônica é uma condição com prevalência significativa em todo o mundo, com alto impacto socioeconômico e seu manuseio tem desafiado os neurologistas. Os avanços na compreensão de seus mecanismos e das condições a ela associadas, bem como nas novas terapêuticas, têm sido rápidos e importantes, fato que motivou a Sociedade Latino-Americana e a Sociedade Brasileira de Cefaleia a elaborar o presente consenso.

EPIDEMIOLOGIA

De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (World Health Organization, 2011, Geneva), a cefaleia representa um dos motivos mais fre-

quentes de consultas médicas, constando-se a migrânea entre as vinte doenças mais incapacitantes.⁽²⁾ Essa modalidade de cefaleia apresenta prevalência anual entre 3% e 24,6% da população mundial, e um trabalho recente refere que a prevalência pode chegar até a 27,5%.⁽³⁾ Na América Latina, o sexo masculino é afetado em uma faixa entre 2,9% e 7,8%, e o feminino, entre 10,1% e 17,4%.

Em 1994, foi publicado o conceito de cefaleia crônica diária como um grupo heterogêneo de cefaleias primárias com duração mínima de quatro horas diárias e ocorrência em 15 ou mais dias por mês, durante os últimos três meses. Entre as cefaleias crônicas diárias, foram incluídas a cefaleia do tipo tensional crônica, a migrânea transformada, a cefaleia diária de início recente e a hemibrânquia contínua, destacando-se migrânea transformada como a principal causa. Em 2004, foi publicada a segunda edição da Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-II), que introduz o termo "migrânea crônica", cujos critérios de diagnósticos foram modificados em 2006, sendo também motivos de discussão. A falta de unificação desses critérios dificulta os estudos epidemiológicos.

De acordo com a OMS, a prevalência anual de cefaleia crônica diária é de 1,7% a 4% da população adulta, representando a migrânea crônica aproximadamente a metade dos casos. Em revisões sistemáticas de estudos populacionais mundiais, a prevalência de migrânea crônica oscila entre 0,9% e 5,1%.^(4,5)

Na América Latina, os estudos epidemiológicos sobre a migrânea crônica realizados revelaram as seguintes prevalências: 5,12% (Brasil), 6,9% (Cuba) e 7,76% (Colômbia) (evidências B e C). Não existem estudos de incidência na América Latina.

De acordo com estudos realizados nos Estados Unidos, a prevalência da migrânea crônica em adolescentes oscila entre 0,76% e 1,48%. Para a América Latina, não existem dados para esse grupo populacional.

Aproximadamente 50% das pessoas com cefaleia se automedicam (OMS) e um problema frequente é o uso excessivo de medicamentos sintomáticos, cujos critérios diagnósticos estão definidos pela International Headache Society (IHS).⁽¹⁾ Os trabalhos publicados informam prevalência aproximada de 1,4% de cefaleia atribuída a uso excessivo de medicamentos na população geral, e em centros especializados essa porcentagem aumenta para 30% a 50%.^(6,7) Em pacientes com migrânea crônica, entre 31% e 69% apresentam

uso excessivo de medicamentos.⁽⁴⁾ Em centros especializados da América Latina relatam-se entre 55% e 70%.⁽⁸⁾

A história natural de migrânea crônica revela que 26,1% retornam à condição de migrânea episódica, 33,9% persistem como migrânea crônica e 40% fazem uma transição contínua entre as formas episódica e crônica.⁽⁹⁾ A taxa de conversão de migrânea crônica para episódica aumenta com a idade, variando, no sexo feminino, de 1,7% (20 anos) a 7,1% (60 anos); no sexo masculino, a variação é de 4,2% (20 anos) a 8,3% (60 anos).

Em comparação com a migrânea episódica, a forma crônica proporciona maiores incapacidade, impacto na qualidade de vida, utilização do sistema de saúde e número de comorbidades.⁽¹⁰⁾

Por paciente, estima-se o custo direto anual da migrânea crônica em US\$4.144,00 e US\$1.883,00, respectivamente, para os sistemas de saúde dos Estados Unidos e do Canadá. Os correspondentes custos para os pacientes com migrânea episódica são de US\$1.533,00 e US\$687,00. Não se dispõem de dados para a América Latina.⁽¹¹⁾

Cabe mencionar que há importantes barreiras à investigação e ao manejo das cefaleias em todos os níveis, com falta de políticas governamentais, pouca repercussão das informações nas instâncias de tomada de decisão, subnotificação do impacto socioeconômico dessas doenças aos sistemas de saúde e treinamento insuficiente para os estudantes de graduação e pós-graduação (World Health Organization, 2011, Geneva).⁽²⁾

EVOLUÇÃO NO CONCEITO DE MIGRÂNEA CRÔNICA A PARTIR DA CEFALEIA CRÔNICA DIÁRIA

A cefaleia crônica diária é um termo descritivo que engloba diferentes tipos de cefaleias, as quais se caracterizam por sintomas que se apresentam, pelo menos, 15 dias por mês durante mais de três meses, com duração mínima de quatro horas por dia, na ausência de doenças orgânicas.^(12,13)

A migrânea crônica é uma doença incapacitante. Tentou-se classificá-la por meio de diversos nomes: cefaleia mista crônica,⁽¹⁴⁾ migrânea transformada,^(13,15) e migrânea crônica.^(1,16) Atualmente, a Sociedade Internacional de Cefaleias a define conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Critérios de diagnóstico de migrânea crônica⁽¹⁶⁾

- A. Cefaleia que ocorre em 15 ou mais dias por mês, por um período superior a três meses
- B. Diagnóstico prévio de migrânea episódica sem aura
- C. Mais de oito dias por mês: cefaleia com critérios de migrânea ou alívio da cefaleia com triptanas ou ergóticos
- D. Sem uso excessivo de analgésicos

Cefaleia atribuída ao uso excessivo de drogas até a classificação atual

A cefaleia atribuída ao uso excessivo de medicamentos analgésicos ou antimigranosos é uma cefaleia secundária do tipo crônico. Resulta da interação entre o agente terapêutico e a suscetibilidade do paciente.

Até 2004, referia-se a esse problema como "cefaleia de rebote". A classificação da IHS (2004) incluiu o item "cefaleia atribuída ao uso excessivo de medicamento", que tem entre os critérios de diagnósticos o consumo excessivo regular por mais de três meses de um ou mais medicamentos que podem ser ingeridos para o tratamento agudo ou sintomático da cefaleia. Nessa ocasião, estabeleceram-se critérios para o uso excessivo de medicação e a obrigatoriedade da melhora da cefaleia, dentro de dois meses a partir da suspensão da medicação utilizada em excesso para que se possa firmar o diagnóstico de migrânea crônica.⁽¹⁾

A partir de 2006, propôs-se o estabelecimento do diagnóstico no momento da consulta, eliminando o critério anterior.⁽¹⁶⁾ O paciente acentua sua cefaleia enquanto estiver fazendo uso excessivo de analgésicos (Tabela 2).

Na prática clínica, observou-se que a migrânea crônica pode apresentar-se com ou sem uso excessivo de medicação.

Tabela 2. Critérios de cefaleia atribuída ao uso excessivo de medicação para diversas substâncias de acordo com a ICHD-II⁽¹⁾

- A. Cefaleia que ocorre em 15 ou mais dias por mês
- B. Consumo regular de um ou mais medicamentos para o tratamento sintomático agudo, definidos nos seguintes subtipos:
 1. Analgésicos comuns não combinados: ingestão, pelo menos, em 15 dias por mês durante, no mínimo, três meses
 2. Ergotamina, triptanas, opiáceos ou analgésicos combinados: ingestão, pelo menos, em dez dias por mês durante, no mínimo, um período de três meses
- C. A cefaleia foi desenvolvida ou piorou significativamente durante o período de uso excessivo

Mecanismos

A cronificação da migrânea é um processo gradual. As crises evoluem de esporádicas a frequentes e, finalmente, para diárias ou quase diárias. Esse mecanismo é bidirecional, podendo haver remissões espontâneas ou induzidas. Esse fenômeno apresenta alterações clínicas, funcionais e estruturais.^(17,18)

O mecanismo fisiopatológico da migrânea crônica ainda não foi estabelecido com certeza. Provavelmente, é um distúrbio de fatores múltiplos, tendo a participação de mais de um nível do sistema nervoso. A hipersensibilidade central do complexo trigêmeo-vascular⁽¹⁹⁻²¹⁾ aumenta a excitabilidade ou reduz os mecanismos inibidores da dor. A alta frequência de crises de migrânea e a suscetibilidade genética, entre outros fatores como as comorbidades, favorecem esse mecanismo fisiopatológico.

COMORBIDADES

Comorbidade é a ocorrência, em um mesmo paciente, de duas ou mais condições em uma frequência maior do que a esperada pelo acaso.

Há evidências de comorbidade entre a migrânea e as condições mencionadas a seguir.

Doenças cerebrovasculares

As lesões isquêmicas subclínicas na circulação posterior são mais frequentes em pacientes com migrânea, principalmente com aura.⁽²²⁾ Além disso, os acidentes vasculares encefálicos (AVEs) isquêmicos e a migrânea estão associados.⁽²³⁾ O AVE isquêmico é mais prevalente na migrânea crônica do que na população geral; comparativamente, a migrânea episódica apresenta maior comorbidade com AVE isquêmico do que a migrânea crônica.⁽²⁴⁾ A migrânea crônica também significativamente se associa menos à história familiar de AVE do que a migrânea episódica.⁽²⁵⁾

Doenças cardiovasculares

A migrânea, particularmente a com aura, associa-se à maior incidência de infarto do miocárdio e à claudicação vascular.⁽²⁶⁾ Não há dados na literatura que demonstrem a associação entre doenças cardiovasculares e migrânea crônica. Os primeiros trabalhos sugeriram a associação entre migrânea e forame oval patente,⁽²⁷⁾ porém isso não foi confirmado em estudos subsequentes.⁽²⁸⁾ Inexistem trabalhos específicos sobre associação de forame oval patente e migrânea crônica.

Transtornos psiquiátricos

Os transtornos do humor, de ansiedade e a migrânea são condições comórbidas.⁽²⁹⁾ Há poucos trabalhos sobre a comorbidade entre a migrânea crônica e a depressão. Tanto na população geral quanto naqueles que procuram clínicas especializadas, a migrânea crônica revelou comorbidade com depressão maior, distímia, transtorno bipolar, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo, somatizações e fobias.⁽³⁰⁾ Um estudo sugere falta de associação entre migrânea crônica e transtorno obsessivo-compulsivo.⁽²⁴⁾

Outros transtornos neurológicos

Há evidências de comorbidade entre a migrânea episódica e outras condições neurológicas,⁽²⁴⁾ como epilepsia,⁽³¹⁾ síndrome de Ménière, vertigem paroxística posicional benigna, cinetose⁽³²⁾ e esclerose múltipla.⁽³³⁾ Com relação à migrânea crônica e epilepsia, um estudo revelou não haver comorbidade.⁽³¹⁾ Inexistem trabalhos relativos à migrânea crônica e às demais condições neurológicas.

Outras enfermidades

A migrânea crônica é comórbida com hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia, sinusite, asma, enfisema pulmonar, úlcera péptica, insônia e fibromialgia.^(24,34,35) A síndrome do intestino irritável apresenta comorbidade com migrânea,⁽³⁶⁾ mas não há dados disponíveis quanto à associação com migrânea crônica. A relação entre cefaleias e disfunção temporomandibular é controversa, embora se descreva comorbidade com migrânea.^(37,38)

Fatores de risco

Os fatores de risco para a cronificação da migrânea dividem-se em:

- não modificáveis (ou não facilmente modificáveis): incluem idade, sexo feminino, etnia branca, fatores genéticos e baixos níveis educacional e socioeconômico;
- modificáveis (descritos a seguir).

a) Frequência das crises

Quanto maior a frequência das crises de migrânea, maior o risco de cronificação. Comparados a pacientes com zero a quatro dias de cefaleia por mês, os pacientes com cinco a nove dias têm seis vezes mais chance de desenvolver cefaleia crônica diária, incluindo migrânea crônica. Os pacientes com dez a 14 dias de cefaleia apresentam um risco vinte vezes maior.⁽³⁹⁾

b) Uso excessivo de medicação analgésica

O risco para desenvolver migrânea crônica é 19 vezes maior nos pacientes que usam excessivamente medicações analgésicas, quando comparados àqueles que não o fazem.⁽³⁹⁾ Os medicamentos utilizados no tratamento agudo da migrânea apresentam diferentes potenciais para induzir a cronificação; os opioides e barbituratos, independentemente da frequência de uso, elevam esse risco. Por outro lado, a utilização controlada de triptanas (menos de dez dias ao mês) não mostrou potencial de cronificação significativo. Os anti-inflamatórios não hormonais (menos de dez dias ao mês) se associam à redução do risco de cronificação da migrânea.⁽⁴⁰⁾

c) Obesidade

O índice de massa corporal igual ou superior a 30 é um fator de risco para o desenvolvimento de cefaleia crônica diária.⁽⁴¹⁾ A razão de probabilidade de evolução para migrânea crônica é 1,4 em pacientes com sobrepeso, 1,7 em obesos e 2,2 em obesos mórbidos, comparados àqueles com peso normal.⁽⁴²⁾

d) Ronco

O ronco é duas vezes mais prevalente em pacientes com cefaleia crônica diária, quando comparado àqueles com cefaleia episódica, sendo, possivelmente, um fator de risco independente para a progressão.⁽⁴³⁾ Não há dados específicos disponíveis para migrânea crônica.

e) Consumo de cafeína

O consumo de cafeína na dieta em quantidade superior a 241 mg/dia revelou-se um fator de risco moderado para a transformação de cefaleia episódica em crônica em mulheres abaixo de 40 anos. Além disso, demonstrou-se que pacientes com cefaleia crônica diária consomem mais analgésicos contendo cafeína do que aqueles com cefaleia episódica, especialmente mulheres abaixo de 40 anos de idade e migranosos.⁽⁴⁴⁾ Não há dados específicos disponíveis sobre a migrânea crônica.

f) Comorbidades psiquiátricas e eventos estressantes

A migrânea crônica é três vezes mais frequente em pacientes com ansiedade e depressão quando comparados àqueles sem comorbidade psiquiátrica.⁽⁴⁵⁾ A migrânea crônica também se demonstrou mais frequente em pacientes que apresentaram importantes mudanças de vida no último ano, como separação, perdas financeiras e de familiares.⁽⁴⁶⁾

POSSÍVEIS CIRCUNSTÂNCIAS QUE SUGEREM A INTERNAÇÃO DO PACIENTE MIGRANOSO

Eventualmente, o paciente com migrânea crônica pode necessitar de internação hospitalar. As circunstâncias para admissão do paciente podem estar relacionadas com o tratamento da própria doença, suas complicações, efeitos adversos de medicamentos e doenças associadas. A hospitalização também pode ser feita para a reavaliação diagnóstica.

As recomendações a seguir são baseadas em normas de boas práticas clínicas.

Situações para considerar internação hospitalar:

- Falta de resposta ao tratamento apropriado, em regime ambulatorial.
- Histórico de atendimentos frequentes em unidade de emergência.
- Estado migranoso ou crise refratária ao tratamento agudo na unidade de emergência.
- Náusea intensa, vômitos ou diarreia ocasionando desidratação, distúrbio hidroeletrólítico e/ou impedindo o tratamento por via oral. Deve-se dar atenção especial em condições como gravidez, puerpério, insuficiência renal crônica, cardiopatia isquêmica grave e arritmias.
- Alteração dos dados vitais hemodinâmicos (pressão arterial e frequência cardíaca) e respiratórios (frequência respiratória e saturação de O₂).
- Necessidade de interromper o uso excessivo de medicamentos sintomáticos (analgésicos e antimigranosos agudos) e o tratamento de manifestações relacionadas à toxicidade e/ou fenômenos de dependência/rebote que não possam ser manejados com segurança em regime ambulatorial (tratamento parenteral e/ou monitoramento intensivo de sintomas).
- Crises epilépticas subentrantes ou *status epilepticus*, reações alérgicas graves, insuficiência renal ou hepática, plaquetopenia, sangramento, insuficiência vascular, infecção grave.
- Necessidade concomitante de internação psiquiátrica (risco de agressão, suicídio, exposição moral, psicose grave, desintoxicação de dependentes químicos, abstinência).
- Quando a revisão do diagnóstico requer procedimentos mais bem realizados em regime hospitalar.
- Presença de fatores psicossociais que impeçam o tratamento adequado fora de um ambiente controlado.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA TRADICIONAL: FARMACOLÓGICA E NÃO FARMACOLÓGICA

O tratamento da migrânea crônica deve ser sempre precedido por cuidadosa revisão do diagnóstico; detecção de possíveis fatores de agravamento e condições associadas; estratificação da gravidade/intratabilidade; estabelecimento de monitoração com diário de dor.

Investigações diagnósticas complementares deverão ser realizadas, conforme a revisão da anamnese e dos exames prévios, levando em consideração diagnósticos comórbidos ou associados.⁽⁴⁷⁾

Na possível migrânea crônica associada à provável cefaleia por uso excessivo de analgésicos, deve-se priorizar o tratamento profilático em relação ao tratamento agudo. Caso os sintomas de dor sejam limitantes, deve-se estimular a analgesia por métodos não farmacológicos. No entanto, deve-se tratar de maneira vigorosa as cefaleias intensas e/ou incapacitantes (rebote/exacerbações).

Objetivo do tratamento da migrânea crônica

Considerar a expectativa do paciente em relação ao tratamento é fundamental. O objetivo do tratamento é reduzir a frequência e intensidade das crises e melhorar sua resposta ao tratamento agudo, diminuindo seu impacto na qualidade de vida do paciente.^(48,49)

A abordagem da migrânea crônica envolve as seguintes modalidades de tratamento: das crises; de transição; preventiva.

Tratamento sintomático das crises (exacerbação) de cefaleia

O tratamento farmacológico da cefaleia deve levar em consideração a medicação em uso excessivo associada; o cenário (se extra-hospitalar ou hospitalar); a formulação do fármaco (se oral ou parenteral); a eficácia do fármaco relativa à intensidade da dor; o potencial de desencadear dependência; a história prévia de intolerância e respostas idiossincrásicas; o perfil farmacodinâmico; a resposta aos tratamentos agudos prévios; a estratificação do paciente quanto ao grau de intratabilidade a tratamentos agudos.^(50,51)

Inexistem estudos classe I de medicamentos sintomáticos no tratamento agudo em indivíduos com migrânea crônica, devendo-se utilizar as evidências existentes para migrânea episódica. Deve-se realizar tratamento agudo pensando na sua extensão para a fase de tran-

sição, devendo-se priorizar, nesse sentido, os anti-inflamatórios não hormonais, os corticosteroides e os neuromoduladores. O valproato de sódio, o sulfato de magnésio, a clorpromazina e o haloperidol são medicamentos com efeitos analgésico e neuromodulador de possível uso tanto hospitalar quanto extra-hospitalar.⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ A clorpromazina e o haloperidol também podem ser utilizados pelo paciente em gotas sublinguais, considerando-se a mais rápida absorção e o menor metabolismo de primeira passagem.

O uso parenteral de valproato de sódio,⁽⁵⁵⁾ sulfato de magnésio,⁽⁵⁶⁾ clorpromazina,^(57,58) haloperidol⁽⁵⁹⁾ olanzapina,^(60,61) lidocaína⁽⁵⁷⁾ e propofol⁽⁶²⁾ é particularmente útil no tratamento em ambiente hospitalar, e o uso dos quatro primeiros e/ou de seus análogos^(63,64) pode ser estendido para o tratamento de transição e/ou prevenção. A di-hidroergotamina parenteral, particularmente útil no tratamento de crises de migrânea, de exacerbações de migrânea crônica e de cefaleias rebote,⁽⁵⁷⁾ não está disponível no Brasil e apenas em alguns países da América Latina.

Tratamento de transição

Compreende-se por tratamento de transição aquele que envolve medidas de duração limitada (menor que trinta dias) precedentes ou concomitantes ao início do tratamento preventivo. São elas: descontinuação do fármaco em uso excessivo, se presente; tratamento sintomático da cefaleia rebote com analgésicos/antimigranosos; tratamento dos sintomas de abstinência.

A descontinuação do fármaco em uso excessivo, também chamada de desintoxicação, deve ser feita, se possível, de forma abrupta, exceto quando em associações contendo barbitúricos, benzodiazepínicos e opioides, situações em que a retirada precisa ser gradual.

Para tratar as crises de cefaleia, devem ser estimuladas medidas não farmacológicas. Quando utilizadas, as medicações sintomáticas deverão ser diferentes daquelas das quais se vinha fazendo uso excessivo e numa frequência limitada a dois dias por semana.

Os sintomas de abstinência podem ser tratados com antieméticos e corticosteroides, no entanto as evidências quanto à sua eficácia são limitadas ou contraditórias.⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾

Ainda como tratamento de transição, o uso de corticosteroides pode ser realizado por curtos períodos,

preferencialmente de até sete dias e em pacientes de difícil controle submetidos a tratamentos preventivos⁽⁶¹⁾ e/ou aqueles pacientes com migrânea crônica associada a uso excessivo de analgésicos do tipo "complexo" (mais de um ano de cronicidade, uso excessivo de medicações combinadas, múltiplas comorbidades psiquiátricas e tentativa[s] de "desintoxicação" prévia[s]).⁽⁶⁹⁾

Tratamento preventivo

Poucos medicamentos foram testados para o tratamento preventivo de migrânea crônica. A onabotulinum-toxina^(70,71) e o topiramato⁽⁷²⁻⁷⁴⁾ têm estudos classe I e nível de evidência A, e o valproato de sódio,⁽⁷⁵⁾ um estudo classe I e nível de evidência B. A duração do tratamento preventivo na migrânea crônica não está estabelecida, porém há dados demonstrando um substancial índice de recidiva em pacientes tratados por um ano ou menos com a suspensão precoce do tratamento (inferior a um ano).^(54,74)

a) Topiramato

O uso de topiramato no tratamento profilático da migrânea "episódica" se baseia em estudos classe I com nível de evidência A.⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾ Estudos duplo-cegos, placebo-controlados, aleatórios e grupo-paralelos, que avaliaram pacientes portadores de migrânea crônica com uso excessivo de analgésicos, mostraram que o topiramato em doses relativamente baixas (50 mg a 100 mg/dia) reduziu a frequência dos dias com dor^(71,74) e melhorou a qualidade de vida desses pacientes.⁽⁷⁹⁾ Essa ação foi mais eficiente após as primeiras quatro semanas do uso da droga.⁽⁷⁹⁾

b) Valproato de sódio e divalproato

Também se recomendam valproato de sódio e divalproato na profilaxia da migrânea episódica baseado em estudos classe I com nível de evidência A.⁽⁸⁰⁻⁸²⁾ Um estudo com valproato de sódio mostrou também eficácia no tratamento da migrânea crônica, em doses em torno de 1.000 mg/dia, demonstrando maior eficácia quando comparado ao da cefaleia do tipo tensional crônica.

c) Outros fármacos

A amitriptilina, a gabapentina, a pregabalina e a tizanidina, embora tenham sido estudadas na cefaleia crônica diária e tenham revelado eficácia (níveis de evidência variando de I a III), não foram pesquisadas espe-

cificamente para a migrânea crônica. A metisergida, uma medicação profilática bastante útil no manejo de pacientes de difícil manejo,⁽⁸³⁾ vem se tornando progressivamente indisponível nos mercados local e internacional.

Os procedimentos de neuroestimulação,⁽⁸⁴⁾ apesar de promissores, ainda não têm seu papel bem estabelecido. Da mesma forma, os medicamentos comprovadamente preventivos para a migrânea em sua forma "episódica" podem ser usados de forma isolada ou combinada, ainda que não haja evidência da eficácia deles para a migrânea crônica.⁽⁵³⁾

d) *Toxina botulínica do tipo A*

A onabotulinumtoxinA está indicada no tratamento profilático da migrânea crônica, em pacientes de 18 a 65 anos.^(71,85)

Dois estudos (Phase I/II REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy [PREEMPT I e PREEMPT II]),^(70,71) ao utilizarem um protocolo novo de aplicação da toxina, demonstraram redução do número de dias com cefaleia e com migrânea, da intensidade e do número de horas de dor, do consumo de triptanas e de outros medicamentos analgésicos,^(71,85) independentemente da interrupção do uso excessivo de analgésicos. A melhora desses parâmetros promoveu um incremento na qualidade de vida dos pacientes^(71,85) (classe I de evidência).

Cada sessão deve ser repetida após 12 semanas até resposta satisfatória, por no mínimo 2-3 ciclos.⁽⁸⁶⁾ Nos pacientes que não obtiveram resposta satisfatória após esse período não há evidência de benefício na continuidade do tratamento.⁽⁸⁷⁾ Não há consenso quanto à duração do tratamento. Importante salientar que nos estudos houve seguimento por até 56 semanas.^(71,85) A presença de alodinia⁽⁸⁸⁾ é considerada um fator preditivo de boa resposta. A utilização da onabotulinumtoxinA já é aceita como tratamento profilático de primeira linha em pacientes com migrânea crônica ou como de segunda linha naqueles indivíduos farmacorresistentes.⁽⁸⁹⁾

Estudos recentes demonstraram eficácia semelhante entre onabotulinumtoxinA e topiramato no tratamento profilático da migrânea crônica, e os pacientes que receberam onabotulinumtoxinA revelaram menos efeitos colaterais e menor índice de abandono ao tratamento⁽⁹⁰⁾ (classe II de evidência). OnabotulinumtoxinA representa mais uma arma no modesto arsenal terapêutico para migrânea crônica.

Tratamentos não farmacológicos e terapias complementares

O uso de medidas não farmacológicas e de terapias complementares na migrânea crônica é limitado pela falta de estudos nessa condição específica. Uma exceção a essa afirmativa é a acupuntura, que foi avaliada, obtendo-se resultados promissores.⁽⁹¹⁾

As medidas não farmacológicas e as terapias complementares mais utilizadas pelos pacientes, a despeito de evidências sólidas⁽⁹²⁻⁹⁵⁾ incluem: valorizar o início do tratamento com mudança das atividades, como interromper as atividades em geral durante uma semana; ioga; meditação; relaxamento; terapias físicas de relaxamento; massagens; termoterapia; higiene do sono; hábitos alimentares regulares e saudáveis; restrição dietética específica para aqueles pacientes que apresentam desencadeantes alimentares; limitação do consumo de cafeína; atividade aeróbica leve a moderada com regularidade; manejo do estresse; terapia cognitiva comportamental; busca de atividades e pensamentos prazerosos; acupuntura e biofeedback.

AUTORES

- **Alex Rodrigo Espinoza Giacomozzi.** Neurólogo de adultos, professor adjunto da Universidade de Santiago de Chile e membro do Grupo de Cefaleias da Sociedad de Neurologia, Psiquiatria e Neurocirurgia (Sonepsyn).

- **Alexander Parajeles Vindas.** Professor da Universidade de Costa Rica e chefe do Serviço de Neurologia do Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.

- **Arioaldo Alberto da Silva Junior.** Doutor em Neurociências, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); professor de Neurologia – Unifenas-BH; assistente do Ambulatório de Cefaleias do Hospital das Clínicas da UFMG.

- **Carlos Alberto Bordini.** Mestre e doutor em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Professor de Neurologia da Faculdade de Medicina Barão de Mauá.

- **Carlos Federico Buonanotte.** Professor de Neurologia da Universidade Nacional de Córdoba, Argentina.

- **Célia Aparecida de Paula Roesler.** Neurologista titular da Academia Brasileira de Neurologia e membro das Sociedades Brasileira e Internacional de Cefaleia.

- **Cláudio Manoel Brito.** Mestre em Neurologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF) e professor de Neurologia do Centro Universitário de Volta Redonda.

- **Cristina Perez.** Professora adida da Faculdade de Medicina da Universidade da República, Montevideu, Uruguai, e chefe do Serviço de Neurologia do Hospital Maciel.
- **Deusvenir de Souza Carvalho.** Médico neurologista, professor adjunto doutor de Neurologia Clínica da Disciplina de Neurologia e chefe do Setor de Investigação e Tratamento das Cefaleias da Escola Paulista de Medicina (EPM) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).
- **Djagir Dantas Pereira de Macedo.** Professor adjunto de Neurologia da UFRN e membro das Sociedades Brasileira e Internacional de Cefaleia.
- **Elcio Juliato Piovesan.** Doutor em Clínica Médica pela Universidade Federal do Paraná (UFPR) e docente em Medicina pela UFPR.
- **Elder Machado Sarmento.** Mestre em Neurologia pela UFF e presidente da Associação Latino-americana de Cefaleia.
- **Eliana Meire Melhado.** Doutora em Neurologia pela Universidade Estadual de Campinas e docente de Neurologia da Faculdade de Medicina de Catanduva (SP).
- **Fabiola Dach Éckeli.** Doutora em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Neurologista do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.
- **Fernando Kowacs.** Neurologista, doutor em Medicina pela UFRGS. Professor adjunto do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia.
- **Fidel Sobrino.** Professor de Pós-graduação de Neurologia da Universidade de La Sabana, Bogotá, Colômbia.
- **Getúlio Daré Rabello.** Doutor em Neurologia pela FMUSP.
- **Grisel Rada.** Coordenadora da Unidade de Neurologia do Hospital Pérez Carreño, Caracas, Venezuela.
- **Jano Alves de Souza.** Mestre e doutor em Neurologia pela UFF e professor adjunto de Neurologia da UFF.
- **Juan Carlos Durán.** Professor de Fisiologia da Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolívia.
- **Juana Rosa Casanovas.** Médica clínico e neurologista adjunto do Hospital Vargas de Caracas da Universidade Central da Venezuela.
- **Leandro Cotoni Calia.** Doutor em Neurologia pela EPM/Unifesp e professor titular da Universidade de Santo Amaro (SP).
- **Luis Roberto Partida Medina.** Professor titular de Pós-graduação de Neurologia da Universidade de Guadalajara, México.
- **Luiz Paulo de Queiroz.** Neurologista da Universidade Federal de Santa Catarina e doutor em Ciências/Neurologia pela Unifesp.
- **Marcelo Cedrinho Ciciarelli.** Doutor em Neurologia pela FMRP-USP. Docente de Neurologia do Centro Educacional Barão de Mauá, em Ribeirão Preto.
- **Marcelo Moraes Valença.** Doutor e livre-docente da FMRP-USP e professor associado de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de Pernambuco.
- **Maria Cusicanqui.** Médica neurologista de adultos do Hospital das Clínicas e professora de Semiologia da Universidad Mayor de San Andrés, em La Paz, Bolívia.
- **Maria Karina Velez Jimenez.** Médica neurologista clínico do Hospital Especialidades Centro Médico La Raza. Membro do Grupo de Cefaleias da Academia Mexicana de Neurologia.
- **Maria Tereza Goycochea.** Médica neurologista de adultos e membro do Grupo de Cefaleias da Sociedade Neurológica Argentina.
- **Mário Fernando Prieto Peres.** Professor do Curso de Pós-graduação de Neurologia e Neurociências da Unifesp. Pesquisador sênior do Instituto do Cérebro do Hospital Israelita Albert Einstein.
- **Mario Victor Fuentealba Sandoval.** Professor associado de Neurologia da Universidade de Concepción, Chile.
- **Maurice Borges Vincent.** Doutor em Cefaleias/Neurologia pela Universidade de Trondheim, Noruega. Membro do Corpo Editorial da Cephalalgia. Professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ.
- **Michel Volcy Gomes.** Médico neurologista especialista em Cefaleias, presidente do Capítulo de Cefaleias da ASS Colombiana de Neurologia e membro do Comitê de Educação da AHS.
- **Mónica Diez.** Médica neurologista da Universidade de Buenos Aires, Argentina.

• **Nayeska Aranaga.** Neurologista clínico da Universidade Central da Venezuela e médico adjunto do Hospital Vargas.

• **Nelson Barrientos.** Professor titular de Neurologia da Universidade Diego Portales e da Universidade de Santiago, Chile.

• **Pedro André Kowacs.** Médico neurologista.

• **Pedro Ferreira Moreira Filho.** Professor associado IV de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

REFERÊNCIAS

- International Headache Society Classification Subcommittee. International classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24(suppl 1):1-160.
- Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011. Geneva: WHO; 2011.
- Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27(3):193-210.
- Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30(5):599-609.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68(5):343-9.
- Silva Junior AA, Tavares RM, Lara RP, Faleiros BE, Gomez RS, Teixeira AL. Frequency of types of headache in the tertiary care center of the Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brazil. *Rev Assoc Med Bras*. 2012; 58(6):709-13.
- Davies P. Medication overuse headache: a silent pandemic. *Pain*. 2012;153(1):7-8. Comment in: *Pain*. 2012;153(1): 56-61.
- Allena M, Katsarava Z, Nappi G; COMOESTAS Consortium. From drug-induced headache to medication overuse headache. A short epidemiological review, with a focus on Latin American countries. *J Headache Pain*. 2009;10(2):71-6. Comment in: *J Headache Pain*. 2009; 10(6):477-8; author reply 479-80.
- Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology*. 2011;76(8):711-8. Comment in: *Neurology*. 2011; 76(8):682-3.
- Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Socio-demographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(4):428-32.
- Stokes M, Becker WJ, Lipton RB, Sullivan SD, Wilcox TK, Wells L, et al. Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache*. 2011;51(7):1058-77.
- Cevoli S, Sancisi E, Pierangeli G, Grimaldi D, Zanigni S, Nicodemo M, et al. Chronic daily headache: risk factors and pathogenic considerations. *Neurol Sci*. 2006;27(suppl. 2):S168-S173.
- Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology*. 1996;47(4):871-5. Comment in: *Neurology*. 1997;49(2):638-9.
- Saper JR. The mixed headache syndrome: a new perspective. *Headache*. 1982;22(6):284-6.
- Mathew NT. Transformed migraine. *Cephalalgia*. 1993;13(suppl. 12):78-83.
- Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, et al. Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006;26:742-6. Comment in: *Cephalalgia*. 2007;27(5):469; author reply 469-70.
- Suh GI, Park JW, Shin HE. Differences in clinical features and disability according to the frequency of medication use in patients with chronic migraine. *J Clin Neurol*. 2012;8(3):198-203.
- Pozo-Rosich P. Migraña crónica: epidemiología e impacto. *Rev Neurol*. 2012 (suppl. 2):S3-S11.
- Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience*. 2009;161(2):327-41.
- Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology*. 2009;72(5 suppl.): S3-S7.
- Srikiatkhachom A. Chronic daily headache: a scientist's perspective. *Headache*. 2002;42(6):523-37.
- Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*. 2010; 30(2):129-36.
- Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010;123(7):612-24. Comment in: *Am J Med*. 2011;124(8):e9; author reply e11. *Evid Based Med*. 2010;15(6):193-4.
- Chen YC, Tang CH, Ng K, Wang SJ. Comorbidity profiles of chronic migraine sufferers in a national database in Taiwan. *J Headache Pain*. 2012;13(4):311-9.
- Yoon G, Baggaley S, Bacchetti P, Fu YH, Digre KB, Ptáček LJ. Clinic-based study of family history of vascular risk factors and migraine. *J Headache Pain*. 2005;6(5):412-6.
- Bigal ME, Kurth T, Santanillo N, Buse D, Golden W, Robbins M, et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology*. 2010; 74(8):628-35. Comment in: *Neurology*. 2010; 74(8):622-3.
- Tembl J, Lago A, Sevilla T, Solis P, Vilchez J. Migraine, patent foramen ovale and migraine triggers. *J Headache Pain*. 2007; 8(1):7-12.
- Garg P, Servoss SJ, Wu JC, Bajwa ZH, Selim MH, Dineen A, et al. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: results of a case-control study. *Circulation*. 2010;121(12):1406-12. Comment in: *Circulation*. 2010; 121(12):1377-8. *Circulation*. 2010;122(24):e582; author

- reply e583. *Circulation*. 2010;122(24):e581; author reply e583.
29. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(9):849-53.
 30. Teixeira AL, Costa EA, da Silva AA Jr, dos Santos IA, Gómez RS, Kummer A, et al. Psychiatric comorbidities of chronic migraine in community and tertiary care clinic samples. *J Headache Pain*. 2012;13(7):551-5.
 31. Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, Cramer JA, Reed ML, Morrison A, et al. Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*. 2011;52(2):308-15.
 32. von Brevern M, Neuhauser H. Epidemiological evidence for a link between vertigo and migraine. *J Vestib Res*. 2011;21(6): 299-304.
 33. Kister I, Caminero AB, Herbert J, Lipton RB. Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(6):441-8.
 34. de Tommaso M, Sardaro M, Serpino C, Costantini F, Vecchio E, Prudenzianno MP. Fibromyalgia comorbidity in primary headaches. *Cephalalgia*. 2009;29(4):453-64.
 35. Peres MF, Young WB, Kaup AO, Zukerman E, Silberstein SD. Fibromyalgia is common in patients with transformed migraine. *Neurology*. 2001;57(7):1326-8.
 36. Riedl A, Schmidtmann M, Stengel A, Goebel M, Wisser AS, Klapp BF, et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *J Psychosom Res*. 2008;64(6):573-82.
 37. Stuginski-Barbosa J, Macedo HR, Bigal ME, Speciali JG. Signs of temporomandibular disorders in migraine patients: a prospective, controlled study. *Clin J Pain*. 2010; 26(5): 418-21.
 38. Gonçalves DA, Camparis CM, Speciali JG, Franco AL, Castanharo SM, Bigal ME. Temporomandibular disorders are differentially associated with headache diagnoses: a controlled study. *Clin J Pain*. 2011;27(7):611-5.
 39. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*. 2004;62:788-90.
 40. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications in evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48:1157-68.
 41. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106:81-9.
 42. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology*. 2006;67(2):252-7.
 43. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology*. 2003;60(8): 1366-8.
 44. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*. 2004;63:2022-7. Comment in: *Neurology*. 2005;65(1):180; author reply 180.
 45. Tietjen GE, Peterlin BL, Brandes JL, Hafeez F, Hutchinson S, Martin VT, et al. Depression and anxiety: effect on the migraine-obesity relationship. *Headache*. 2007;47:866-75. Comment in: *Headache*. 2007;47(6):876-7.
 46. Scher AI, Stewart WF, Buse D, Krantz DS, Lipton RB. Major life changes before and after the onset of chronic daily headache: a population-based study. *Cephalalgia*. 2008;28(8):868-76.
 47. Lipton RB, Silberstein SD, Saper JR, Bigal ME, Goadsby PJ. Why headache treatment fails. *Neurology*. 2003;60(7): 1064-70.
 48. Yu S, Liu R, Zhao G, Yang X, Qiao X, Feng J, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache*. 2012;52(4):582-91.
 49. Stuginski-Barbosa J, Dach F, Bigal M, Speciali JG. Chronic pain and depression in the quality of life of women with migraine - A controlled study. *Headache*. 2012;52(3):400-8.
 50. Valença MM, Valença LPAA, Bordini C, Farias da Silva W, Speciali JG. Cefaleia de "difícil controle". *Migrãneas & Cefaleias*. 2003;6(4):117-20.
 51. Silberstein SD, Dodick DW, Pearlman S. Defining the pharmacologically intractable headache for clinical trials and clinical practice. *Headache*. 2010;50(9):1499-506. Comment in: *Headache*. 2010; 50(10):1637-9. *Headache*. 2011; 51(2):310-1.
 52. Sociedade Brasileira de Cefaleia. Recomendações para o tratamento da crise migranosa. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000; 58(2-A):371-89.
 53. Sociedade Brasileira de Cefaleia. Recomendações para o tratamento profilático da migrânea. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60(1):159-69.
 54. Pascual J. Chronic migraine: treatment. *Rev Neurol*. 2012; 54(suppl. 2):S31-8. [Article in Spanish]
 55. Schwartz TH, Karpistikiy VV, Sohn RS. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache*. 2002; 42(6):519-22.
 56. Demirkaya S, Vural O, Dora B, Topçuoğlu MA. Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache*. 2001;41(2):171-7.
 57. Paemeleire K, Crevits L, Goadsby PJ, Kaube H. Practical management of medication-overuse headache. *Acta Neurol Belg*. 2006;106(2): 43-51.
 58. Lane RL, Ross R. Intravenous chlorpromazine - preliminary results in acute migraine. *Headache*. 1985;25(6):302-4.
 59. Monzillo PH, Nemoto PH, Costa AR, Sanvito WL. Acute treatment of migraine in emergency room: comparative study between dexametasone and haloperidol. Preliminary results. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(2B):513-8. [Article in Portuguese].
 60. Hill CH, Miner JR, Martel ML. Olanzapine versus droperidol for the treatment of primary headache in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008;15(9):806-11.
 61. Silberstein SD, Peres MF, Hopkins MM, Shechter AL, Young WB, Rozen TD. Olanzapine in the treatment of refractory headache. *Headache*. 2002;42(6):515-8.
 62. Mendes PM, Silberstein SD, Young WB, Rozen TD, Paolone MF. Intravenous propofol in the treatment of refractory headache. *Headache*. 2002;42(7):638-41.

63. Dusanond P, Young WB. Neuroleptics and migraine. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2009;9(1):63-70.
64. Krymchantowski AV, Jevoux C, Moreira PF. An open pilot study assessing the benefits of quetiapine for the prevention of migraine refractory to the combination of atenolol, nortriptyline, and flunarizine. *Pain Med*. 2010;11(1):48-52.
65. Obermann M, Katsarava Z. Management of medication-overuse headache. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(9):1145-55.
66. Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2008;28(2):152-6. Comment in: *Cephalalgia*. 2008; 28(9):999-1000; author reply 1000.
67. Katsarava Z, Holle D, Diener HC. Medication overuse headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(2):115-9.
68. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia*. 2006;26:1192-8. Comment in: *Cephalalgia*. 2007; 27(6):568; author reply 568-9.
69. Rossi P, Jensen R, Nappi G, Allena M; COMOESTAS Consortium. A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence. *J Headache Pain*. 2009;10(6):407-17. Erratum in *J Headache Pain*. 2010; 11(1):85.
70. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-36. Comment in: *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(1):4-7. *Headache*. 2011; 51(6):1002-3; author reply 1003-5.
71. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al.; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804-14.
72. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al.; Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47(2):170-80. Comment in: *Nat Clin Pract Neurol*. 2007; 3(8):434-5.
73. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Baruffaldi R, Taffi R, Provinciali L. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2003;23(8): 820-4.
74. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27(7): 814-23. Erratum in: *Cephalalgia*. 2007;27(8):962.
75. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain*. 2008;9(1):37-41. Comment in: *J Headache Pain*. 2008; 9(1):3-4
76. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D; MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61(4):490-5.
77. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al.; MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(8):965-73. Comment in: *J Pediatr*. 2004; 145(3):419-20. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 5(8):1837-40.
78. Silberstein SD, Hulihan J, Karim MR, Wu SC, Jordan D, Karvois D, et al. Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study. *Clin Ther*. 2006; 28(7):1002-11. Erratum in: *Clin Ther*. 2006;28(9):1482.
79. Silberstein S, Lipton R, Dodick D, Freitag F, Mathew N, Brandes J, et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache*. 2009; 49(8):1153-62.
80. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 1992;12(2):81-4. Comment in: *Cephalalgia*. 1992;12(2):67.
81. Silberstein SD, Collins SD. Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: an open-label, long-term study. Long-term Safety of Depakote in Headache Prophylaxis Study Group. *Headache*. 1999;39(9):633-43. Comment in: *Headache*. 2001;41(5):515-7.
82. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al.; Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002;58 (11):1652-9.
83. Rowe A, Iachinski R, Rizelio V, Sato HK, Nascimento MT, Souza RK, et al. Hospital management of intractable headaches. The Instituto de Neurologia de Curitiba approach. *Headache Medicine*. 2011;2(4):194-9.
84. Lionetto L, Negro A, Palmisani S, Gentile G, Del Fiore MR, Mercieri MS, et al. Emerging treatment for chronic migraine and refractory chronic migraine. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2012;17(3):393-406.
85. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al.; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):793-803.
86. Diener HC. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. *Cephalalgia*. 2012;32(5):423-7.
87. Aurora S. Letter to the Editor. *Cephalalgia*. 2011;31(3):378-9.
88. Cutrer, FM, Mathew P, Garza I. Cutaneous allodynia as a prognostic factor in the treatment of migraine with Botulinum toxin. [Abstract PO-69]. Paper presented at: 52nd Annual Service Meeting of the American Headache Society. 2010 Jun 24-27; Los Angeles (CA).
89. Frampton JE. OnabotulinumtoxinA (Botox®): a review of its use in the prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine. *Drugs*. 2012;72(6):825-45.
90. Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (Botox®) and topiramate (Topamax) for the

prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache*. 2009;49(10):1466-78. Comment in: *Headache*. 2009;49(10):1401.

91. Yang CP, Chang MH, Liu PE, Li TC, Hsieh CL, Hwang KL, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia*. 2011; 31(15):1510-21.
92. Rossi P, Di Lorenzo G, Malpezzi MG, Faroni J, Cesarino F, Di Lorenzo C, et al. Prevalence, pattern and predictors of use of complementary and alternative medicine (CAM) in migraine patients attending a headache clinic in Italy. *Cephalalgia*. 2005;25(7):493-506.
93. Gaul C, Eismann R, Schmidt T, May A, Leinisch E, Wieser T, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients suffering from primary headache disorders. *Cephalalgia*. 2009; 29(10):1069-78.
94. Wells RE, Bertisch SM, Buettner C, Phillips RS, McCarthy EP. Complementary and alternative medicine use among adults with migraines/severe headaches. *Headache*. 2011;51 (7): 1087-97.
95. Kristoffersen ES, Grande RB, Aaseth K, Lundqvist C, Russell MB. Management of primary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *J Headache Pain*. 2012; 13(2):113-20.

Correspondência

Carlos Alberto Bordini

Faculdade de Medicina Barão de Mauá
cabord@com4.com.br

Recebido: 01/11/2012
Aceito: 03/11/2012