

# Consenso Latinoamericano para las Directrices de Tratamiento de la Migraña Crónica

## 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 Latinoamericano para las Directrices de Tratamiento de la Migraña Crónica. *Headache Medicine*. 2012;3(4):162-72

### INTRODUCCIÓN

La Clasificación Internacional de las Cefaleas es el resultado de un gran esfuerzo para elaborar un sistema taxonómico de las diferentes condiciones que ocurren con la cefalea, estando catalogadas en ella más de 200 condiciones mórbidas en su segunda edición (International Headache Classification [ICHD-II], 2004).<sup>(1)</sup>

De manera simplificada, las cefaleas se pueden dividir en tres grupos:

- 1) Cefaleas primarias: condiciones cuyos mecanismos son eminentemente neuroquímicos;
- 2) Cefaleas secundarias o "atribuidas a": cuando existe un mecanismo bien determinado responsable de provocarla, como la cefalea atribuida a la meningitis bacteriana;
- 3) Neuralgias craneanas.

La migraña (o jaqueca) es el ejemplo típico de cefalea primaria. Se trata de una afección neurológica recurrente, a veces progresiva y altamente prevalente. Típicamente, la crisis de migraña se caracteriza por cefalea de intensidad moderada a severa, predominante en uno de los lados de la cabeza, con carácter pulsátil y que empeora con los esfuerzos físicos. Frecuentemente, asociada a náusea, vómitos, fotofobia y fonofobia. Las personas afectadas deben presentar exámenes físico y neurológico normales.

El término crónica es usado en la ICHD-II en tres situaciones distintas:

- a) Para referirse a la cefalea que persiste por un período de tiempo superior a tres meses del evento o de la resolución del proceso que la originó (por ejemplo, cefalea postraumática crónica);
- b) Para designar cefaleas que perduran por un período de tiempo mayor que el convencional para categorizar una cefalea como episódica (por ejemplo, cefalea en salvas crónica);
- c) Cuando la cefalea está presente en 15 o más días por mes, por más de tres meses. Esta es la acepción del término crónica en migraña crónica.

La migraña crónica es una condición con un predominio significativo en todo el mundo, con alto impacto socioeconómico y su manejo ha desafiado a los neurólogos. Los avances en la comprensión de sus mecanismos y de las condiciones asociadas a ella, así como, en las nuevas terapéuticas, han sido rápidos e importantes, hecho que motivó a la Sociedad Latinoamericana y Sociedad Brasileña de Cefalea a elaborar el presente consenso.

### EPIDEMIOLOGIA

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (World Health Organization,

2011 Ginebra) la cefalea representa uno de los motivos más frecuentes de consultas médicas, siendo la migraña una de las 20 enfermedades más incapacitantes.<sup>(2)</sup> Este tipo de cefalea presenta prevalencia una anual entre el 3% y 24,6% de la población mundial y un trabajo reciente relata que la prevalencia puede llegar al 27,5%.<sup>(3)</sup> En América Latina, el sexo masculino es afectado en un rango de 2,9% a 7,8% y el femenino, entre el 10,1% y 17,4%.

En 1994, se publicó el concepto de cefalea crónica diaria como un grupo heterogéneo de cefaleas primarias con duración mínima de cuatro horas diarias e incidencia en 15 o más días por mes, durante los últimos tres meses. Entre las cefaleas crónicas diarias, se incluyó la cefalea tipo tensional crónica, la migraña transformada, la cefalea diaria de inicio reciente y la hemicránea continua, destacándose la migraña transformada como la principal causa. En el 2004, se publicó la segunda edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (ICHD-II) la cual, introduce el término "migraña crónica", cuyos criterios de diagnósticos fueron modificados en el 2006, siendo también motivos de discusión. La falta de unificación de estos criterios dificulta los estudios epidemiológicos.

De acuerdo con la OMS, la prevalencia anual de cefalea crónica diaria es de 1,7% a 4% de la población adulta, representando la migraña crónica aproximadamente la mitad de los casos. En revisiones sistemáticas de estudios poblacionales mundiales, la prevalencia de migraña crónica oscila entre el 0,9% y 5,1%.<sup>(4,5)</sup>

En América Latina, los estudios epidemiológicos realizados sobre la migraña crónica revelaron las siguientes prevalencias: 5,12% (Brasil), 6,9% (Cuba) y 7,76% (Colombia) (evidencias B y C). No existen estudios de incidencia en América Latina.

De acuerdo con los estudios realizados en Estados Unidos, la prevalencia de la migraña crónica en adolescentes oscila entre el 0,76% y 1,48%. Para América Latina, no existen datos para este grupo poblacional.

Aproximadamente el 50% de las personas con cefalea se automedican (OMS) y un problema frecuente es el uso excesivo de medicamentos sintomáticos, cuyos criterios diagnósticos están definidos por la International Headache Society (IHS).<sup>(1)</sup> Los trabajos publicados informan una prevalencia aproximada de 1,4% de cefalea atribuida al uso excesivo de medicamentos en la población en general y en centros especializados este porcentaje aumenta para un 30% a 50%.<sup>(6,7)</sup> En pacientes con migraña crónica, aproximadamente un 31% al 69% presentan uso excesivo de medicamentos.<sup>(4)</sup> En centros especializados de América Latina, se relata del 55% al 70%.<sup>(8)</sup>

La historia natural de la migraña crónica revela que el 26,1% vuelve a la condición de migraña episódica, el 33,9% persiste como migraña crónica y el 40% pasa a una transición continua entre las formas episódicas y crónica.<sup>(9)</sup> La tasa de conversión de migraña crónica para episódica aumenta con la edad, variando en el sexo femenino, de 1,7% (20 años) a 7,1% (60 años); en el sexo masculino, la variación es de 4,2% (20 años) a 8,3% (60 años).

En comparación con la migraña episódica, la forma crónica proporciona mayor incapacidad, impacto en la calidad de vida, frecuencia del sistema de salud y número de comorbilidades.<sup>(10)</sup>

Por paciente, se estima el costo directo anual de la migraña crónica en US\$ 4.144,00 y US\$ 1.883,00 respectivamente para los sistemas de salud de los Estados Unidos y del Canadá. Los costos correspondientes para los pacientes con migraña episódica son de US\$ 1.533,00 y US\$ 687,00. No se tienen datos para América Latina.<sup>(11)</sup>

Cabe mencionar que existen importantes barreras para la investigación y manejo de las cefaleas en todos los niveles, principalmente por la falta de políticas gubernamentales, poca repercusión de las informaciones en las instancias de toma de decisión, subnotificación del impacto socio económico de estas enfermedades a los sistemas de salud e insuficiente entrenamiento para los estudiantes de graduación y post-graduación (World Health Organization, 2011, Ginebra).<sup>(2)</sup>

## EVOLUCIÓN EN EL CONCEPTO DE MIGRAÑA CRÓNICA A PARTIR DE LA CEFALEA CRÓNICA DIARIA

La cefalea crónica diaria es un término descriptivo que engloba diferentes tipos de cefaleas, las cuales se caracterizan por síntomas que se presentan por lo menos 15 días al mes, en un período de más de tres meses, con duración mínima de cuatro horas por día, en la ausencia de enfermedades orgánicas.<sup>(12,13)</sup>

La migraña crónica es una enfermedad incapacitante. Ya se la intentó clasificar con diversos nombres: cefalea mixta crónica,<sup>(14)</sup> migraña transformada<sup>(13,15)</sup> y migraña crónica.<sup>(1,16)</sup> Actualmente, la Sociedad Internacional de Cefaleas la define conforme se muestra en la Tabla 1.

### Cefalea atribuida al uso excesivo de drogas hasta la clasificación actual.

La cefalea atribuida al uso excesivo de medicamentos analgésicos o antimigrañosos es una cefalea

Tabla 1. Criterios de diagnóstico de migraña crónica<sup>(16)</sup>

- A. Cefalea que ocurre en quince o más días por mes, por un período superior a tres meses
- B. Diagnóstico previo de migraña episódica sin aura
- C. Más de ocho días por mes: cefalea con criterios de migraña o alivio de la cefalea con triptanes o ergóticos
- D. Sin uso excesivo de analgésicos

secundaria del tipo crónico. Resulta de la interacción entre el agente terapéutico y la susceptibilidad del paciente.

Hasta el 2004, este problema era mencionado como "cefalea de rebote". La clasificación de la IHS (2004) incluyó el ítem "cefalea atribuida al uso excesivo de medicamento", que tiene entre los criterios de diagnósticos, el consumo excesivo regular por más de tres meses de uno o más medicamentos que pueden ser ingeridos para el tratamiento agudo o sintomático de la cefalea. En esta oportunidad, se establecieron criterios para el uso excesivo de medicamentos y la obligatoriedad de la mejoría de la cefalea en dos meses a partir de la suspensión del medicamento utilizada en exceso para que se pueda firmar el diagnóstico de migraña crónica.<sup>(1)</sup>

A partir de 2006, se propuso establecer el diagnóstico en el momento de la consulta, eliminando el criterio anterior.<sup>(16)</sup> El paciente acentúa su cefalea cuando utiliza en forma exagerada los analgésicos (Tabla 2).

En la práctica clínica, se observó que la migraña crónica puede presentarse con o sin uso excesivo de medicamento.

Tabla 2. Criterios de cefalea atribuida al uso excesivo de medicamento para diversas sustancias de acuerdo a ICHD-II<sup>(1)</sup>

- A. Cefalea ocurre 15 ó más días por mes
- B. Consumo regular de uno o más medicamentos para el tratamiento sintomático agudo, definidos en los siguientes subtipos:
  1. Analgésicos comunes no combinados: ingestión de por lo menos 15 días por mes durante un mínimo de tres meses
  2. Ergotamina, triptanes, opiáceos o analgésicos combinados: ingestión de por lo menos diez días por mes durante un período mínimo de tres meses
- C. La cefalea se desarrolló o empeoró significativamente durante el período de uso excesivo

### Mecanismos

La cronificación de la migraña es un proceso gradual. Las crisis evolucionan de esporádicas a frecuentes y finalmente pasan para diarias o casi diarias. Este mecanismo es bidireccional, pudiendo existir remisiones espontáneas o inducidas. Este fenómeno presenta alteraciones clínicas, funcionales y estructurales.<sup>(17,18)</sup>

El mecanismo fisiopatológico de la migraña crónica aún no fue establecido con seguridad. Probablemente es un disturbio de múltiples factores, participando más de un nivel del sistema nervioso. La hipersensibilidad central del complejo trigémeo-vascular<sup>(19-21)</sup> aumenta la excitabilidad o reduce los mecanismos inhibidores del dolor. La alta frecuencia de crisis de migraña y la susceptibilidad genética, entre otros factores como las comorbilidades, favorecen este mecanismo fisiopatológico.

### COMORBILIDADES

Comorbilidad es la presencia en un mismo paciente, de dos o más condiciones en una frecuencia mayor que la esperada por casualidad.

Existen evidencias de comorbilidad entre la migraña y las condiciones mencionadas a seguir.

#### Enfermedades cerebrovasculares

Las lesiones isquémicas subclínicas en la circulación posterior son más frecuentes en pacientes con migraña, principalmente con aura.<sup>(22)</sup> Además de esto, los accidentes vasculares encefálicos (AVE) isquémicos y la migraña están asociados.<sup>(23)</sup> El AVE isquémico es más prevalente en la migraña crónica que en la población general; comparativamente, la migraña episódica presenta mayor comorbilidad con AVE isquémico que la migraña crónica.<sup>(24)</sup> La migraña crónica también se asocia significativamente menos a la historia familiar de AVE que la migraña episódica.<sup>(25)</sup>

#### Enfermedades cardiovasculares

La migraña, particularmente aquella con aura, se asocia a la mayor incidencia de infarto del miocardio y a la claudicación vascular.<sup>(26)</sup> No existen datos en la literatura que demuestren la asociación entre enfermedades cardiovasculares y migraña crónica. Los primeros trabajos sugirieron la asociación entre la migraña y el foramen oval permeable,<sup>(27)</sup> sin embargo, esto no fue confirmado en estudios posteriores.<sup>(28)</sup> No existen trabajos específicos sobre la asociación del foramen oval patente y la migraña crónica.

#### Trastornos psiquiátricos

Los trastornos del humor, de ansiedad y la migraña son condiciones comórbidas.<sup>(29)</sup> Hay pocos trabajos sobre la comorbilidad entre la migraña crónica y la depresión. Tanto en la población general, como en las que buscan clínicas especializadas, la migraña crónica reveló comorbilidad con depresión mayor, distimia, trastorno bipolar,

trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, somatizaciones y fobias.<sup>(30)</sup> Un estudio sugiere falta de asociación entre migraña crónica y trastorno obsesivo-compulsivo.<sup>(24)</sup>

### Otros trastornos neurológicos

Hay evidencias de comorbilidad entre la migraña episódica y otras condiciones neurológicas,<sup>(24)</sup> como epilepsia,<sup>(31)</sup> síndrome de Ménière, vértigo paroxístico posicional benigno, cinetosis<sup>(32)</sup> y esclerosis múltiple.<sup>(33)</sup> Con relación a la migraña crónica y epilepsia, un estudio reveló que no existe comorbilidad.<sup>(31)</sup> No hay trabajos relativos a la migraña crónica y demás condiciones neurológicas.

### Otras enfermedades

La migraña crónica es comórbida con hipertensión arterial sistémica, hiperlipidemia, sinusitis, asma, enfisema pulmonar, úlcera péptica, insomnio y fibromialgia.<sup>(24,34,35)</sup> El síndrome del intestino irritable presenta comorbilidad con migraña,<sup>(36)</sup> pero no existen datos disponibles al respecto de la asociación con migraña crónica. La relación entre cefaleas y disfunción temporomandibular es controvertido, aunque se describa comorbilidad con migraña.<sup>(37,38)</sup>

### Factores de riesgo

Los factores de riesgo para la cronificación de la migraña se dividen en:

- no modificables (o no fácilmente modificables): incluyen edad, sexo femenino, etnia blanca, factores genéticos y bajos niveles educacionales y socioeconómicos;
- modificables (descritos a seguir).

#### a) Frecuencia de las crisis

Cuanto mayor la frecuencia de las crisis de migraña, mayor el riesgo de cronificación. Comparados a los pacientes con cero a cuatro días de cefalea por mes, los pacientes con cinco a nueve días tienen seis veces más chance de desarrollar cefalea crónica diaria, incluyendo migraña crónica. Los pacientes con diez a 14 días de cefalea presentan un riesgo veinte veces mayor.<sup>(39)</sup>

#### b) Uso excesivo de medicamento analgésico

El riesgo para desarrollar migraña crónica es diecinueve veces mayor en pacientes que usan en exceso medicaciones analgésicas, comparados a los que no lo hacen.<sup>(39)</sup> Los medicamentos utilizados en el tratamiento agudo de la migraña presentan diferentes potenciales para inducir la cronificación; los opioides y barbitúricos

independientemente de la frecuencia de uso, elevan este riesgo. Por otro lado, el uso controlado de triptanes (menos de diez días por mes) no mostró potencial de cronificación significativo. Los antiinflamatorios no hormonales (menos de diez días por mes) se asocian a la reducción del riesgo de cronificación de la migraña.<sup>(40)</sup>

#### c) Obesidad

El índice de masa corporal igual o superior a 30 es un factor de riesgo para el desarrollo de cefalea crónica diaria.<sup>(41)</sup> La razón de probabilidad de evolución para migraña crónica es 1,4 en pacientes con sobrepeso, 1,7 en obesos y 2,2 en obesos mórbidos, comparados a los que tienen peso normal.<sup>(42)</sup>

#### d) Ronco

El ronco es dos veces más prevalente en pacientes con cefalea crónica diaria, cuando es comparado a los de cefalea episódica, siendo probablemente, un factor de riesgo independiente para la progresión.<sup>(43)</sup> No existen datos específicos disponibles para migraña crónica.

#### e) Consumo de cafeína

El consumo de cafeína en la dieta en cantidad superior a 241 mg/día se reveló un factor de riesgo moderado para la transformación de cefalea episódica en crónica en mujeres con edad inferior de 40 años. Además de esto, se demostró que pacientes con cefalea crónica diaria consumen más analgésicos conteniendo cafeína que aquellos con cefalea episódica, especialmente mujeres con edad inferior a los 40 años de edad y migrañosos.<sup>(44)</sup> No hay datos específicos disponibles sobre la migraña crónica.

#### f) Comorbilidades psiquiátricas y eventos estresantes

La migraña crónica es tres veces más frecuente en pacientes con ansiedad y depresión cuando son comparados con aquellos sin comorbilidad psiquiátrica.<sup>(45)</sup> La migraña crónica también se demostró más frecuente en pacientes que presentaron importantes cambios de vida en el último año, como separación, pérdidas financieras y de familiares.<sup>(46)</sup>

## POSIBLES CIRCUNSTANCIAS QUE SUGIEREN LA INTERNACIONE DEL PACIENTE MIGRAÑOSO

Eventualmente, el paciente con migraña crónica puede necesitar de internación hospitalaria. Las circunstancias para admisión del paciente pueden estar rela-

cionadas con el tratamiento de la propia enfermedad, sus complicaciones, efectos adversos de medicamentos y enfermedades asociadas. La hospitalización también puede ser realizada para la reevaluación diagnóstica.

Las siguientes recomendaciones están basadas en normas de buenas prácticas clínicas.

Situaciones para considerar internación hospitalaria:

- Falta de respuesta al tratamiento apropiado, en régimen ambulatorio.
- Historial de atenciones frecuentes en unidad de emergencia.
- Estado migrañoso o crisis refractaria al tratamiento agudo en la unidad de emergencia.
- Náusea intensa, vómitos o diarrea ocasionando deshidratación, disturbio hidroelectrolítico y/o impidiendo el tratamiento por vía oral. Debe prestarse atención especial en condiciones como embarazo, puerperio, insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica grave y arritmias.
- Alteración de los datos vitales hemodinámicos (presión arterial y frecuencia cardíaca) y respiratorios (frecuencia respiratoria y saturación de O<sub>2</sub>).
- Necesidad de interrumpir el uso excesivo de medicamentos sintomáticos (analgésicos y antimigrañosos agudos) y el tratamiento de manifestaciones relacionadas a la toxicidad y/o fenómenos de dependencia/rebote que no pueden ser manejados con seguridad en régimen ambulatorio (tratamiento parenteral y/o monitoreo intensivo de síntomas).
- Crisis epilépticas sub-entrantes o status epilepticus, reacciones alérgicas graves, insuficiencia renal o hepática, plaquetopenia, sangrado, insuficiencia vascular, infección grave.
- Necesidad concomitante de internación psiquiátrica (riesgo de agresión, suicidio, exposición moral, psicosis grave, desintoxicación de dependientes químicos, abstinencia).
- Cuando la revisión del diagnóstico requiere procedimientos que sean mejor realizados en régimen hospitalario.
- Presencia de factores psicosociales que impidan el tratamiento adecuado fuera de un ambiente controlado.

## ENFOQUE TERAPÉUTICO TRADICIONAL: FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento de la migraña crónica debe ser siempre precedido por: una cuidadosa revisión del diagnóstico; detección de posibles factores de agrava-

miento y condiciones asociadas; estratificación de la gravedad/intratabilidad; establecimiento de monitoreo con diario de dolor.

Investigaciones diagnósticas complementarias deberán ser realizadas, conforme la revisión de la anamnesis y de los exámenes previos, tomando en consideración diagnósticos comorbidos o asociados.<sup>(47)</sup>

En la posible migraña crónica asociada a la probable cefalea por uso excesivo de analgésicos, se debe priorizar el tratamiento profiláctico con relación al tratamiento agudo. En el caso que los síntomas de dolor sean limitantes, se debe estimular la analgesia por métodos no farmacológicos. Sin embargo, las cefaleas intensas y/o con incapacidades (rebote/exacerbaciones) debe tratarse de manera enérgica.

### Objetivo del tratamiento de la migraña crónica

Considerar la expectativa del paciente con relación al tratamiento es fundamental. El objetivo del tratamiento es reducir la frecuencia e intensidad de las crisis y mejorar su respuesta al tratamiento agudo, disminuyendo su impacto en la calidad de vida del paciente.<sup>(48,49)</sup>

El enfoque de la migraña crónica involucra las siguientes modalidades de tratamiento: de las crisis; de transición; preventiva.

### Tratamiento sintomático de las crisis (exacerbación) de cefalea

El tratamiento farmacológico de la cefalea debe llevar en consideración: la medicación en uso excesivo asociada; al escenario (si es extrahospitalario u hospitalario); la formulación del fármaco (si es oral o parenteral); la eficacia del fármaco relativa a la intensidad del dolor; el potencial de desencadenar dependencia; la historia previa de intolerancia y respuestas idiosincrásicas; el perfil farmacodinámico; la respuesta a los tratamientos agudos previos; la estratificación del paciente en lo referente al grado de intratabilidad a tratamientos agudos.<sup>(50,51)</sup>

No existen estudios clase I de medicamentos sintomáticos en el tratamiento agudo en individuos con migraña crónica, se debe utilizar las evidencias existentes para migraña episódica. Se debe realizar tratamiento agudo pensando en su extensión para la etapa de transición, debiéndose priorizar, en ese sentido, los antiinflamatorios no hormonales, los corticosteroides y los neuromoduladores. El valproato de sodio, sulfato de magnesio, la clorpromazina y el haloperidol son medi-

camentos con efectos analgésicos y neuromoduladores de posible uso tanto hospitalario como extrahospitalario.<sup>(52-54)</sup> La clorpromazina y el haloperidol también pueden ser utilizados por el paciente en gotas sublinguales, considerándose la más rápida absorción y el menor metabolismo de primer pasaje.

El uso parenteral de valproato de sodio,<sup>(55)</sup> sulfato de magnesio,<sup>(56)</sup> clorpromazina,<sup>(57,58)</sup> haloperidol,<sup>(59)</sup> olanzapina,<sup>(60,61)</sup> lidocaína<sup>(57)</sup> y propofol<sup>(62)</sup> es particularmente útil en el tratamiento en ambiente hospitalario, y el uso de los cuatro primeros y/o de sus análogos<sup>(63,64)</sup> puede ser extendido para el tratamiento de transición y/o prevención. La dihidroergotamina parenteral, particularmente útil en el tratamiento de crisis de migraña, de exacerbaciones de migraña crónica y de cefaleas rebote,<sup>(57)</sup> no está disponible en Brasil y apenas en algunos países de América Latina.

### Tratamiento de transición

El tratamiento de transición es aquel que involucra medidas de duración limitada (menor que 30 días) precedentes o concomitantes al inicio del tratamiento preventivo. Ellas son: discontinuidad del fármaco en uso excesivo, si está presente; tratamiento sintomático de la cefalea rebote con analgésicos/antimigrañosos; tratamiento de los síntomas de abstinencia.

La discontinuidad del fármaco en uso excesivo, también llamada de desintoxicación, debe ser realizada, si es posible, de forma abrupta, excepto cuando están asociadas con barbitúricos, benzodiazepinas y opioides, situaciones en que la retirada necesita ser gradual.

Para tratar las crisis de cefalea, se debe estimular medidas no farmacológicas. Cuando son utilizadas, las medicaciones sintomáticas deberán ser diferentes de aquellas de las cuales se venía haciendo uso excesivo y en una frecuencia limitada a dos días por semana.

Los síntomas de abstinencia pueden ser tratados con antieméticos y corticosteroides, sin embargo las evidencias en lo referente a su eficacia son limitadas o contradictorias.<sup>(65-68)</sup>

Aún como el tratamiento de transición, el uso de corticosteroides puede ser realizado por cortos períodos, preferencialmente de hasta siete días, y en pacientes de difícil control sometidos a tratamientos preventivos<sup>(61)</sup> y/o aquellos pacientes con migraña crónica asociada a uso excesivo de analgésicos del tipo "complejo" (más de un año de cronicidad, uso excesivo de medicaciones combinadas, múltiples comorbilidades psiquiátricas y tentativa[s] de "desintoxicación" previa[s]).<sup>(69)</sup>

### Tratamiento preventivo

Pocos medicamentos fueron probados para el tratamiento preventivo de migraña crónica. La onabotulinumtoxinA<sup>(70,71)</sup> y el topiramato<sup>(72-74)</sup> tiene estudios clase I y nivel de evidencia A, y el valproato de sodio,<sup>(75)</sup> un estudio clase I y nivel de evidencia B. La duración del tratamiento preventivo en la migraña crónica no está establecida, pero hay datos demostrando un substancial índice de recidiva en pacientes tratados por un año o menos con la suspensión precoz del tratamiento (inferior a un año).<sup>(54,74)</sup>

#### a) Topiramato

El uso de topiramato en el tratamiento profiláctico de la migraña "episódica" se basa en estudios clase I con nivel de evidencia A.<sup>(76-78)</sup> Estudios doble ciegos, placebo controlados, aleatorios y grupo paralelos, que evaluaron pacientes portadores de migraña crónica con uso excesivo de analgésicos, mostraron que el topiramato en dosis relativamente bajas (50 mg a 100 mg/día) redujo la frecuencia de los días con dolor<sup>(71,74)</sup> y mejoró la calidad de vida de esos pacientes.<sup>(79)</sup> Esta acción fue más eficiente después de las primeras cuatro semanas de uso de la droga.<sup>(79)</sup>

#### b) Valproato de sodio y divalproato

También se recomiendan valproato de sodio y divalproato en la profilaxis de la migraña episódica basado en estudios clase I con nivel de evidencia A.<sup>(80-82)</sup> Un estudio con valproato de sodio mostró también eficacia en el tratamiento de la migraña crónica, en dosis en torno de 1.000 mg/día, demostrando mayor eficacia cuando comparado al de la cefalea del tipo tensional crónica.

#### c) Otros fármacos

La amitriptilina, gabapentina, pregabalina y la tizanidina, aunque hayan sido estudiadas en la cefalea crónica diaria y hayan revelado eficacia (niveles de evidencia variando de I a III), no fueron investigados específicamente para la migraña crónica. La metisergida, un medicamento profiláctico muy útil en el manejo de pacientes de difícil manejo,<sup>(83)</sup> se viene tornando progresivamente indisponible en los mercados local e internacional.

Los procedimientos de neuroestimulación,<sup>(84)</sup> apesar de promisorios, aún no tienen bien establecido su papel. De la misma forma, los medicamentos comprobadamente preventivos para la migraña en su forma "episódica" pueden ser usados de forma aislada o combinada,

aunque no haya evidencia de la eficacia de ellos para la migraña crónica.<sup>(53)</sup>

#### d) *Toxina botulínica del tipo A*

La onabotulinumtoxinA está indicada en el tratamiento profiláctico de la migraña crónica, en pacientes de 18 a 65 años.<sup>(71,85)</sup>

Dos estudios (Phase I/II REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy [PREEMPT I e PREEMPT II]),<sup>(70,71)</sup> al utilizar un protocolo nuevo de aplicación de la toxina, demostraron reducción del número de días con cefalea y con migraña, de la intensidad y del número de horas de dolor, del consumo de triptanes y de otros medicamentos analgésicos,<sup>(71,85)</sup> independientemente de la interrupción del uso excesivo de analgésicos. La mejora de esos parámetros promovió un incremento en la calidad de vida de los pacientes<sup>(71,85)</sup> (clase I de evidencia).

Cada sesión debe repetirse después de 12 semanas hasta obtener una respuesta satisfactoria, por 2-3 ciclos<sup>(86)</sup> como mínimo. En los pacientes que no obtengan respuesta satisfactoria después de ese período no existe evidencia de beneficio en la continuidad del tratamiento.<sup>(87)</sup> No existe consenso en lo referente a la duración del tratamiento. Es importante resaltar que en los estudios hubo acompañamiento durante 56 semanas.<sup>(71,85)</sup> La presencia de alojinia<sup>(88)</sup> es considerada un factor predictivo de buena respuesta. El uso de la onabotulinumtoxinA ya es aceptada como tratamiento profiláctico de primera línea en pacientes con migraña crónica o como de segunda línea en aquellos individuos farmacoresistentes.<sup>(89)</sup>

Estudios recientes demostraron eficacia semejante entre onabotulinumtoxinA y el topiramato en el tratamiento profiláctico de la migraña crónica, y los pacientes que recibieron onabotulinumtoxinA revelaron menos efectos colaterales y menor índice de abandono al tratamiento<sup>(90)</sup> (clase II de evidencia). La OnabotulinumtoxinA representa un arma más en el modesto arsenal terapéutico para la migraña crónica.

### Tratamientos no farmacológicos y terapias complementarias

El uso de medidas no farmacológicas y de terapias complementarias en la migraña crónica es limitado por la falta de estudios en esa condición específica. Una excepción a esta afirmación es la acupuntura, que fue evaluada, obteniéndose resultados promisorios.<sup>(91)</sup>

Las medidas no farmacológicas y las terapias complementarias más utilizadas por los pacientes, a pesar de evidencias sólidas,<sup>(92-95)</sup> incluyen: valorizar el inicio del

tratamiento con cambio de las actividades, tales como interrumpir las actividades en general durante una semana; yoga; meditación; relajamiento; terapias físicas de relajamiento; masajes; termoterapia; higiene del sueño; hábitos alimentarios regulares y saludables; restricción dietética específica para aquellos pacientes que presentan desencadenantes alimentarios; limitación del consumo de cafeína; actividad aeróbica ligera a moderada con regularidad; manejo del estrés; terapia cognitiva comportamental; busca de actividades y pensamientos placenteros; acupuntura y biofeedback.

### AUTORES

- **Alex Rodrigo Espinoza Giacomozzi.** Neurólogo de adultos, profesor adjunto de la Universidad de Santiago de Chile y miembro del Grupo de Cefaleas de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía (Sonepsyn).

- **Alexander Parajeles Vindas.** Profesor de la Universidad de Costa Rica y jefe del Servicio de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.

- **Ariovaldo Alberto da Silva Junior.** Doctor en Neurociencias, Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG); profesor de Neurología - Unifenas-BH; asistente del Ambulatorio de Cefaleas del Hospital das Clínicas de la UFMG.

- **Carlos Alberto Bordini.** Máster y doctor en Neurología en la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Profesor de Neurología de la Facultad de Medicina Barão de Mauá.

- **Carlos Federico Buonanotte.** Profesor de Neurología de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

- **Célia Aparecida de Paula Roesler.** Neuróloga titular de la Academia Brasileña de Neurología y miembro de las Sociedades Brasileña e Internacional de Cefalea.

- **Cláudio Manoel Brito.** Máster en Neurología en la Universidad Federal Fluminense (UFF) y profesor de Neurología del Centro Universitario de Volta Redonda.

- **Cristina Perez.** Profesora adida de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, y jefe del Servicio de Neurología del Hospital Maciel.

- **Deusvenir de Souza Carvalho.** Médico neurólogo, profesor Adjunto Doctor de Neurología Clínica de la Disciplina de Neurología y jefe del Sector de Investigación y Tratamiento de las Cefaleas de la Escuela Paulista de Medicina (EPM) de la Universidad Federal de São Paulo (Unifesp).

- **Djair Dantas Pereira de Macedo.** Profesor adjunto de Neurología de la UFRN y miembro de la Sociedad Brasileira e Internacional de Cefaleia.

- **Elcio Juliato Piovesan.** Doctor en Clínica Médica en la Universidad Federal de Paraná (UFPR) y docente en Medicina en la UFPR.
- **Elder Machado Sarmiento.** Máster en Neurología por la UFF y presidente de la Asociación Latinoamericana de Cefalea.
- **Eliana Meire Melhado.** Doctora en Neurología en la Universidad Estatal de Campinas y docente de Neurología de la Facultad de Medicina de Catanduva (SP).
- **Fabiola Dach Éckeli.** Doctora en Neurología en la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo (FMRP-USP). Neuróloga del Hospital das Clínicas da FMRP-USP.
- **Fernando Kowacs.** Neurólogo. Doctor en Medicina en la UFRGS. Profesor adjunto del Departamento de Clínica Médica de la Universidad Federal de Ciencias de la Salud de Porto Alegre. Miembro titular de la Academia Brasileira de Neurologia.
- **Fidel Sobrino.** Profesor de Posgrado de Neurología de la Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.
- **Getúlio Daré Rabello.** Doctor en Neurología en la FMUSP.
- **Grisel Rada.** Coordinadora de la Unidad de Neurología del Hospital Pérez Carreño, Caracas, Venezuela.
- **Jano Alves de Souza.** Máster y doctor en Neurología en la UFF y profesor adjunto de Neurología de la UFF.
- **Juan Carlos Durán.** Profesor de Fisiología de la Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.
- **Juana Rosa Casanovas.** Médica clínica y neuróloga adjunta del Hospital Vargas de Caracas de la Universidad Central de Venezuela.
- **Leandro Cotoni Calia.** Doctor en Neurología en la EPM/Unifesp y profesor titular de la Universidad de Santo Amaro (SP).
- **Luis Roberto Partida Medina.** Profesor titular de Posgrado de Neurología de la Universidad de Guadalajara, México.
- **Luiz Paulo de Queiroz.** Neurólogo de la Universidad Federal de Santa Catarina y Doctor en Ciencias/Neurología en la Unifesp.
- **Marcelo Cedrinho Ciciarelli.** Doctor en Neurología en la FMRP-USP. Docente de Neurología del Centro Educativo Barão de Mauá, en Ribeirão Preto.
- **Marcelo Moraes Valença.** Doctor y libre docencia de la FMRP-USP y Profesor Asociado de la Universidad Federal de Pernambuco.
- **Maria Cusicanqui.** Médica neuróloga de adultos del Hospital das Clínicas y profesora de Semiología de la Universidad Mayor de San Andrés, en La Paz, Bolivia.
- **Maria Karina Velez Jimenez.** Médica neuróloga clínica del Hospital Especialidades Centro Médico La Raza. Miembro del Grupo de Cefaleas de la Academia Mexicana de Neurología.
- **Maria Tereza Goycochea.** Médica neuróloga de Adultos y miembro del Grupo de Cefaleas de la Sociedad Neurológica Argentina.
- **Mário Fernando Prieto Peres.** Profesor del Curso de Posgrado de Neurología y Neurociencias de la Unifesp. Investigador sénior del Instituto del Cerebro del Hospital Israelita Albert Einstein.
- **Mario Victor Fuentealba Sandoval.** Profesor asociado de Neurología de la Universidad de Concepción, Chile.
- **Maurice Borges Vincent.** Doctor en Cefaleas/Neurología en la Universidad de Trondheim, Noruega; miembro del Cuerpo Editorial de Cephalalgia; profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal de Rio de Janeiro (UFRJ); jefe del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Clementino Fraga Filho (HUCFF) de la UFRJ.
- **Michel Volcy Gomes.** Médico neurólogo especialista en Cefaleas, presidente del Capítulo de Cefaleas de la ASS Colombiana de Neurología y Miembro del Comité de Educación de AHS.
- **Mónica Diez.** Médica neuróloga de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- **Nayeska Aranaga.** Neuróloga clínica de la Universidad Central de Venezuela y médico adjunto del Hospital Vargas.
- **Nelson Barrientos.** Profesor titular de Neurología de la Universidad Diego Portales y de la Universidad de Santiago, Chile.
- **Pedro André Kowacs.** Médico neurólogo.
- **Pedro Ferreira Moreira Filho.** Profesor asociado IV de Neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal Fluminense.

## REFERÊNCIAS

1. International Headache Society Classification Subcommittee. International classification of headache disorders, 2nd edition. Cephalalgia. 2004;24(suppl 1):1-160.
2. Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011. Geneva: WHO; 2011.



3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Davies P. Medication overuse headache: a silent pandemic. *Pain*. 2012;153(1):7-8. Comment in: *Pain*. 2012;153(1):56-61.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Saper JR. The mixed headache syndrome: a new perspective. *Headache*. 1982;22(6):284-6.
15. Mathew NT. Transformed migraine. *Cephalalgia*. 1993;13(suppl. 12):78-83.
16. Olesen J, Boussier 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.
17. 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.
18. Pozo-Rosich P. Migraña crónica: epidemiología e impacto. *Rev Neurol*. 2012 (suppl. 2):S3-S11.
19. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience*. 2009;161(2):327-41.
20. Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology*. 2009;72(5 suppl.):S3-S7.
21. Srikiatkachom A. Chronic daily headache: a scientist's perspective. *Headache*. 2002;42(6):523-37.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Bigal ME, Kurth T, Santanello 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.
27. 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.
28. 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, Prudeniano 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.
  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". *Migrâneas & 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 dexametasona 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. Dusitanond 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: 52<sup>nd</sup> 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