

RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA

Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaléia

*Comite AD Hoc da Sociedade Brasileira de Cefaléia¹
Brazilian Headache Society (Filiada à International Headache Society)*

RESUMO - A Sociedade Brasileira de Cefaléia (SBCe) designou um Comitê *Ad Hoc* com o propósito de estabelecer um consenso sobre o tratamento profilático da migrânea e de elaborar recomendações para os profissionais da área médica. O Comitê baseou-se em evidências da literatura médica mundial e na experiência pessoal dos integrantes, respeitando-se a realidade dos medicamentos existentes em nosso meio.

PALAVRAS-CHAVE: enxaqueca, migrânea, tratamento profilático.

Recommendations for prophylactic treatment of migraine

ABSTRACT - The Brazilian Headache Society assigned an Ad Hoc Committee with the purpose of establishing a consensus about prophylactic treatment for migraine and of elaborating recommendations for professionals. The recommendations of the Committee are based in evidences of the world medical literature and on the personal experience of the members, respecting the reality of the existing medication resources in our country.

KEY WORDS: migraine, prophylactic treatment.

A Sociedade Brasileira de Cefaléia (SBCe) designou um Comitê *Ad Hoc* com os propósitos de estabelecer consenso sobre o tratamento profilático da migrânea e de elaborar recomendações para serem difundidos entre os profissionais da área médica.

O Comitê respaldou-se em evidências da literatura médica mundial e na experiência pessoal dos relatores, bem como procurou alicerçar-se nas realidades dos recursos medicamentosos existentes em nosso meio. No que diz respeito às drogas, a ordem de colocação das mesmas não indica preferência dos relatores nem grau de eficácia terapêutica.

A apreciação das evidências disponíveis na literatura teve como base as recomendações:

- *Classe I* - Evidência proporcionada por pelo menos um ensaio clínico bem desenhado, randomizado, com grupo controle.
- *Classe II* - Evidência proporcionada por pelo menos um estudo clínico do tipo caso controle ou estudos coorte.

- *Classe III* - Evidência proporcionada por especialistas ou estudos não randomizados ou relato de casos.

Foram criados 5 grupos de trabalho, cada um dos quais estudou um aspecto específico relacionado ao tratamento profilático

- Aspectos gerais do tratamento e tratamento não farmacológico
- Migrânea com e sem aura
- Migrânea na infância e adolescência
- Migrânea na mulher
- Migrânea e doenças ou condições associadas

Os participantes de cada um dos grupos de trabalho reuniram-se e preparam, por escrito, o consenso sobre o assunto que lhes coube. Após essa reunião, todos os participantes ouviram o apresentado pelo relator de cada grupo e, após a aprovação de todos os participantes, foi redigido este documento.

¹Sociedade Brasileira de Cefaléia (Brazilian Headache Society) afiliada à International Headache Society: Rio de Janeiro RJ – Brasil, 25-26 de Maio de 2001. Membros do Comitê AD Hoc: Aouch Valenty Krymchantowski, Americo dos Santos Poças Dágua Filho, Carla C. Jevoux, Carlos Alberto Bordini, Deusvenir de Souza Carvalho, Djacir Dantas Pereira de Macedo, Eliova Zukerman, Edgard Raffaelli Junior, Getulio Daré Rabello, João José Freitas de Carvalho, Jano Alves de Souza, Jayme Antunes Maciel, José Geraldo Speciali, José Martonio Almeida, José Luiz Dias Gherpelli, Liselotte Menke Barea, Luiz Paulo Queiroz, Marcelo Gabriel Veja, Marcelo Cedrinho Ciciarelli, Marco Antonio Arruda, Maria Eduarda Nobre D M Costa, Maurice Borges Vincent, Mauro Eduardo Jurno, Murilo Rubens Schaefer, Norma Fleming, Pedro Ferreira Moreira Filho, Paulo Helio Monzilo, Regina Pires de Albuquerque, Wilson Farias da Silva, Wilson Luiz Sanvito e Yara Dadalti Fragoso.

Recebido 21 Agosto 2001. Aceito 10 Outubro 2001.

Sociedade Brasileira de Cefaléia – a/c Dr. Jano Alves de Souza – Avenida Roberto Silveira 123 – 24230-150 Niterói RJ – Brasil.

1 ASPECTOS GERAIS DO TRATAMENTO E TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

1.1 PRINCÍPIOS GERAIS

- Cogitar o tratamento profilático para todos os pacientes com migrânea (diagnosticados de conformidade com os critérios da Sociedade Internacional de cefaléia de 1988) com o objetivo de melhorar sua qualidade de vida, diminuindo o grau de incapacidade relacionado às crises, reduzindo sua frequência e intensidade, bem como facilitando sua resposta ao tratamento abortivo.
- Avaliar o impacto sobre os aspectos pessoal, familiar, social e produtivo da migrânea na vida do paciente
- Estabelecer expectativas realistas para a tratamento
- Identificar morbidades associadas
- Identificar fatores desencadeantes e agravantes
- Avaliar o tipo do tratamento profilático a ser seguido (nenhum, episódico, periódico ou contínuo)
- Envolver o paciente no tratamento, incluindo o preenchimento de um diário de cefaléia
- Estabelecer critérios de eficácia terapêutica, opções e modificações do tratamento

1.2 INDICAÇÕES DA PROFILAXIA

Devem ser considerados conjuntamente os seguintes critérios:

- Frequência das crises: em geral, indica-se a profilaxia medicamentosa quando ocorrem três ou mais crises por mês.
- Grau de incapacidade importante (pessoal, familiar, social e produtiva): nesse caso, considerar a indicação de profilaxia, mesmo quando a frequência for menor do que a referida no item anterior (uma crise ao mês ou, mesmo, menos).
- Falência da medicação abortiva: ineficácia, uso abusivo ou excessivo, intolerância
- Subtipos especiais de migrânea: basilar, hemiplégica, com aura prolongada, com auras frequentes e atípicas e infarto migranoso
- Ineficácia da profilaxia não farmacológica quando tiver sido esta a preferência inicial do paciente

1.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO – ESCOLHA DO(S) MEDICAMENTO(S)

Devem ser considerados conjuntamente os seguintes critérios:

- Eficácia, tolerabilidade e segurança estabelecidas por estudos clínicos apropriados ou opinião de especialistas
- Doenças associadas e transtornos nos períodos intercríticos
- Interações medicamentosas e farmacológicas
- Relação custo / benefício
- Preferências do paciente
- Particularidades como gravidez, intenção de engravidar, amamentação, idade (crianças e idosos) e alergias

1.4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO – PRINCÍPIOS E ESTRATÉGIAS

Devem ser considerados conjuntamente os seguintes critérios:

- Avaliar o uso abusivo ou excessivo de medicações abortivas e orientar a sua descontinuidade
- Optar por medicação com melhor relação entre eficácia terapêutica e efeitos colaterais, começando com baixa dose que pode ser incrementada gradualmente
- Dar preferência à monoterapia; em casos selecionados, a politerapia pode ser mais conveniente.
- Estar familiarizado com os efeitos colaterais possíveis.
- Avaliar cada esquema terapêutico por prazo mínimo de 02 meses
- Manter esquemas terapêuticos eficazes (melhora acima de 75% na intensidade e frequência das crises avaliada pelo diário da cefaléia) pelo menos por 06 meses, descontinuando gradativamente, quando a melhora estiver consolidada.
- Retomar esquema terapêutico prévio ou modificá-lo em caso de recidiva das crises e neste caso prolongar o tratamento pelo tempo que for necessário, levando-se em conta as limitações particulares da metisergida.
- Dar atenção especial a situação particulares como gravidez, intenção de engravidar, amamentação, alergias e idade (crianças e idosos).

1.5 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO – RECOMENDAÇÕES

Educação

- Fazer o paciente entender a migrânea como doença fundamentalmente biológica
- Motivar a adesão da (o) paciente ao tratamento
- Discutir com a (o) paciente a cronobiologia da migrânea
- Discutir as opções de tratamento profilático associado ou não ao tratamento agudo
- Explicar em linguagem acessível os mecanismos da migrânea e sua predisposição genética
- Explicar a importância de se evitarem os fatores desencadeantes e agravantes comprovados para o seu caso particular
- Explicar a importância e estimular o uso de um diário de cefaléia

Os métodos a seguir foram avaliados com base na literatura existente e as recomendações fundamentadas em evidências científicas e opiniões consensuais de especialistas. Os métodos aqui não recomendados podem ser eventualmente utilizados em pacientes selecionados e motivados que demonstrem preferência ou benefício prévio com os mesmos.

- a) Biofeedback e técnicas de relaxamento - Recomendado em casos selecionados (Evidência classe II). Obs: Ineficaz na enxaqueca menstrual e particularmente eficaz em crianças.

- b) Terapia cognitiva comportamental - Recomendada em casos selecionados (Evidência classe II). Obs: Particularmente útil quando coexiste nível elevado de estresse e motivação da (o) paciente.
- c) Dieta - Restrição dietética específica e individualizada está indicada apenas para pacientes com desencadeante(s) alimentar (es) comprovado(s) (Evidência classe II).
- d) Acupuntura - Recomendada em casos selecionados. A acupuntura pode ter algum papel no tratamento dos pacientes com migrânea, porém, a qualidade e a quantidade dos estudos que a recomendam não são plenamente convincentes. Deve ser considerada método auxiliar e de eficácia limitada e permanece à espera de novos estudos com metodologia adequada (Evidência classe II).
- e) Psicoterapia - Recomendada em casos selecionados (Evidência classe III).
- f) Fisioterapia - Recomendada em casos selecionados (Evidência classe III).
- g) Homeopatia - Não é recomendada na profilaxia da enxaqueca (Evidência classe I).
- h) Inúmeros outros métodos terapêuticos têm sido tentados para o tratamento da migrânea, porém, pela inexistência de informações científicas sobre sua utilidade, não serão citados.

2 TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA COM AURA E MIGRÂNEA SEM AURA

Os seguintes grupos farmacológicos têm sido utilizados na profilaxia da migrânea: Grupo 1. Beta-bloqueadores; Grupo 2. Antidepressivos; Grupo 3. Bloqueadores dos canais de cálcio; Grupo 4. Antagonistas da serotonina; Grupo 5. Antiepilépticos; Grupo 6. Miscelânea.

Grupo 1. Betabloqueadores - Os bloqueadores beta-adrenérgicos têm sido amplamente utilizados na profilaxia da migrânea. Seu mecanismo exato de ação não está totalmente esclarecido. Aqueles que possuem eficácia com-

provada na migrânea são: propranolol, atenolol, nadolol e metoprolol. Estas substâncias têm em comum o fato de serem desprovidas de atividade simpatomimética intrínseca (Tabela 1).

Grupo 2. Antidepressivos - Os antidepressivos tricíclicos têm eficácia comprovada por vários estudos em profilaxia de migrânea. Admite-se que ajam por inibir a recaptção da serotonina e noradrenalina. Sua ação antimigranosa independe da ação antidepressiva. Essas drogas são particularmente úteis na migrânea associada a sintomas depressivos, insônia, abuso de analgésicos e ergóticos, alta frequência de crises e cefaléia do tipo tensional. Até o momento, não há dados convincentes para a indicação de inibidores seletivos da recaptção da serotonina na profilaxia da migrânea. No tocante aos inibidores da monoaminoxidase (IMAO), as interações medicamentosas e alimentares determinadas por este grupo de drogas desaconselham seu uso em profilaxia de migrânea (Tabela 2).

Grupo 3. Bloqueadores dos canais de cálcio - Grupo heterogêneo de substâncias das quais somente a flunarizina tem atividade antimigranosa bem comprovada (Tabela 3).

Grupo 4. Antagonistas serotoninérgicos - O primeiro grupo de medicações eficazes para a profilaxia da migrânea foi o dos antagonistas serotoninérgicos. Os principais fármacos deste grupo são metisergida, pizotifeno e ciproptadina, esta última particularmente utilizada na infância. Embora a metisergida seja muito eficaz, seus efeitos adversos exigem particular atenção no seu uso (Tabela 4).

Grupo 5. Drogas antiepilépticas - Na última década, há estudos demonstrando que alguns antiepilépticos são eficazes na profilaxia da migrânea (Tabela 5).

Grupo 6. Miscelânea - Outras medicações foram utilizadas na profilaxia da migrânea, baseadas nas propostas de fisiopatologia desta cefaléia. São elas drogas dopaminérgicas, antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, cofatores do metabolismo da serotonina (riboflavina) e toxina botulínica. Destas, apenas a riboflavina e a toxina botulínica foram estudadas em protocolos duplo-cegos, com resultados positivos (Tabela 6).

Tabela 1. Bloqueadores beta-adrenérgicos: doses e efeitos adversos na profilaxia da migrânea.

Droga	Posologia em mg/dia (número de tomadas / dia)	Efeitos adversos
Propranolol	40-240 (2 a 3)	Hipotensão arterial, bradicardia,
Atenolol	25-150 (1 a 2)	sonhos vívidos, pavor noturno, insônia,
Nadolol	40-120 (1 a 2)	astenia, impotência sexual, broncoespasmo,
Metoprolol	100-200 (1 a 2)	depressão

Tabela 2. Antidepressivos tricíclicos: doses e efeitos adversos na profilaxia da migrânea.

Droga	Posologia em mg/dia (número de tomadas / dia)	Efeitos adversos
Amitriptilina	12,5 – 75 (1 a 3)	Sonolência, ganho de peso, constipação intestinal, taquicardia, secura de mucosas (em particular xerostomia), hipotensão postural, aumento da perspiração, alteração da libido, retenção urinária
Nortriptilina	10 – 75 (1 a 3)	

Tabela 3. Bloqueadores de canais de cálcio: doses e efeitos adversos na profilaxia da migrânea.

Droga	Posologia em mg/dia (número de tomadas / dia)	Efeitos adversos
Flunarizina	5 - 10 (1)	Sonolência, ganho de peso, depressão, síndromes extrapiramidais, astenia, dores musculares, parestesias

Tabela 4. Antagonistas serotoninérgicos: doses e efeitos adversos na profilaxia da migrânea.

Droga	Posologia em mg/dia (número de tomadas / dia)	Efeitos adversos
Metisergida	2 - 6 (3) Doses acima de 2mg aumentam o risco de fibroses de serosas e valvares	Náuseas, vômitos, desconforto abdominal, epigastria, diarreia ou constipação, câimbras, insônia, sensação de irrealidade, confusão mental, alucinações, ansiedade, depressão, astenia, artralgia, ganho de peso, vasoconstrição periférica, claudicação arterial intermitente dos membros inferiores, angina pectoris, fibrose de serosas e valvares. * Interrupções por 4 semanas a cada 4 - 6 meses
Pizotifeno	1,5 – 3 (1-3)	Sonolência, ganho de peso, boca seca, náuseas, vertigens, constipação intestinal.

Tabela 5. Drogas antiepilépticas: doses e efeitos adversos dos antiepilépticos na profilaxia da migrânea.

Droga	Posologia em mg/dia (número de tomadas / dia)	Efeitos adversos
Ácido Valpróico	500-1500 (2-3)	Sonolência, ganho de peso, tremor, alopecia, ataxia, epigastria, náuseas. Hepatopatia. O divalproato tem efeitos adversos gastrointestinais de menor frequência e intensidade.
Divalproato de sódio	500-1500 (1-2)	
Gabapentina	300-2400 (1-3)	Sonolência
Topiramato	25-200 (1-3)	Sonolência, parestesias, perda de peso, alterações cognitivas, alterações do paladar. Anorexia. Diarreia. Predisposição a nefrocalcinose.

Tabela 6. Eficácia e efeitos adversos dos fármacos mais utilizados na profilaxia de migrânea.

Fármaco	Eficácia	Efeitos Adversos	Classe de evidência
Betabloqueadores	++++	++	Classe I
Amitriptilina	++++	++	Classe I
Nortriptilina	+++	++	Classe II
Flunarizina	+++	+++	Classe I
Metisergida	++++	++++	Classe I
Pizotifeno	++	+++	Classe II
Ácido Valpróico	+++	+++	Classe I
Divalproato	+++	++	Classe I
Gabapentina	++	+	Classe I
Topiramato	++	++	Classe II

3 MIGRÂNEA NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

Na maioria das crianças e adolescentes, o tratamento profilático medicamentoso não é necessário. São essenciais orientação e tranquilização dos pais e do paciente sobre a natureza benigna e sobre a possibilidade de remissão espontânea. Considerar que, nas crianças, as crises são mais curtas, respondem melhor ao tratamento agudo não medicamentoso e há elevado índice de remissão espontânea.

Analisar caso a caso os fatores desencadeantes, preferencialmente através de um diário. Lembrar que medicações utilizadas para outras finalidades podem desencadear cefaléia.

3.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Há poucos estudos bem conduzidos sobre o tratamento profilático da migrânea na criança e adolescente. A maior parte dos dados é baseada em opiniões de especialistas ou em dados adaptados de estudos realizados em adultos.

É necessário considerar as condições clínicas e/ou psicológicas coexistentes e dar preferência a formulações de ação mais prolongada, permitindo a utilização em dose única diária e melhorando a aderência ao tratamento.

A duração do tratamento profilático é muito variável. Opiniões encontradas na literatura referem-se a manutenção por quatro a 12 meses. A interrupção deve ser lenta e gradual, preferentemente num período favorável na vida familiar e escolar (férias).

Na prática clínica, as medicações mais frequentemente prescritas são: flunarizina, propranolol, pizotifeno (Tabela 7).

3.2 TRATAMENTO PROFILÁTICO NÃO FARMACOLÓGICO

As opções não farmacológicas de tratamento mais recomendadas pela literatura, porém pouco utilizadas em nosso meio, são as técnicas de relaxamento e biofeedback (evidência classe II). A acupuntura, apesar da existência de um único estudo bem conduzido demonstrando sua eficácia, ainda deve aguardar a realização de mais estudos.

Tabela 7. Tratamento farmacológico da migrânea na criança e no adolescente (em ordem alfabética).

Droga	Dose diária (em mg)	Administração (vezes / dia)	Opção preferencial	Contra-indicação	Evidencia
Amitriptilina	12,5-75	1	Depressão Ansiedade Insônia	Cardiopatia Glaucoma Epilepsia	Classe II
Ciproptadina	4 – 8	1-2	Baixa idade Inapetência Alergias	Gravidez Hepatopatia Glaucoma Obesidade	Classe III
Divalproato	15 – 45/Kg	2	Epilepsia	Hepatopatia Gravidez	Classe II
Flunarizina	2,5 - 10	1	Todas as formas de migrânea	Transtornos depressivos	Classe I
Pizotifeno	0,5 – 1,5	1	Inapetência	Gravidez Hepatopatia Glaucoma Obesidade	Classe III
Propranolol	1-2/Kg	2 -3	Obesos	Asma Cardiopatias Arritmias Diabetes	Classe III

4 MIGRÂNEA NA MULHER

Migrânea menstrual

1. Migrânea menstrual verdadeira – migrânea sem aura que ocorre, exclusivamente, no período compreendido entre 2 dias antes do início da menstruação e até 2 dias após o seu término.
2. Migrânea com exacerbação no período menstrual – migrânea que ocorre em qualquer parte do ciclo, com exacerbação da frequência e/ou da intensidade no período perimenstrual.

4.1 MIGRÂNEA MENSTRUAL VERDADEIRA

Antes de iniciar o tratamento é fundamental estabelecer os períodos em que as crises ocorrem com maior frequência através do preenchimento de um diário de dor pelo paciente. O tratamento profilático da migrânea menstrual deve ter caráter temporário, iniciando-se em intervalo de 1 a 14 dias antes do dia em que, usualmente, a cefaléia se inicia, sempre obedecendo ao padrão estabelecido pelo diário.

Se na terapia com antiinflamatório não esteróides (AINEs,) derivados da ergotamina ou triptanos não controlam adequadamente a migrânea menstrual pode ser considerada a possibilidade de terapia hormonal. Essa terapia pode ser realizada através da utilização do estrogênio em combinação com a progesterona. A progesterona, quando utilizada isoladamente, parece não ser eficaz na cefaléia. A terapia percutânea com gel de estradiol foi analisada por alguns autores com bons resultados, havendo entretanto outros estudos com resultados conflitantes.

A medicação deve ser iniciada dois dias antes da menstruação e mantida por sete dias. Nosso consenso é que esse tipo de tratamento só deve ser realizado de comum acordo com ginecologista ou endocrinologista e em caráter excepcional (Tabela 8).

4.2 MIGRÂNEA COM EXACERBAÇÃO NA FASE MENSTRUAL

Se a paciente já faz uso de alguma medicação profilática para migrânea e as crises menstruais são refratárias a esse tratamento, a dose da droga pode ser aumentada próximo ao período menstrual. Por exemplo: se o paciente usa 40 mg de propranolol ao dia, pode-se considerar uma dose de 80 mg/dia 4 - 5 dias antes do suposto dia do início das crises de cefaléia, retornando-se à dose habitual após o final da menstruação.

As medicações descritas no quadro acima para tratamento da migrânea menstrual verdadeira também devem ser utilizadas no tratamento desta classe de cefaléia quando a medida descrita no parágrafo anterior não se mostrar eficaz.

4.3 TRATAMENTO DA MIGRÂNEA NA GESTAÇÃO E LACTAÇÃO

Quando analisamos o tratamento da migrânea gestante, devemos levar em consideração os efeitos tanto da migrânea quanto das medicações sobre a mãe e sobre o feto. É preciso lembrar que a maioria das mulheres apresenta melhora da frequência das crises durante a gravidez, e avaliar possível risco sobre o feto das medicações utilizadas para o tratamento da migrânea.

Tabela 8. Doses, via de administração e nível de evidencia científica das medicações utilizadas na migrânea menstrual.

Antiinflamatórios*

Cloridrato de piridoxina	500mg – 2 doses / dia – iniciar no 14º dia do ciclo menstrual até o final da menstruação seguinte	VO	Classe III
Naproxeno sódico	550 mg – 12/12 h – iniciar 7 dias antes da menstruação até o 6º dia do ciclo	VO	Classe I
Ibuprofeno	200-400 mg – 2-3 doses / dia - iniciar 7 dias antes da menstruação até o 6º dia do ciclo	VO	Classe II
Cetoprofeno	25-50 mg – 3 doses /dia – iniciar 7 dias antes da menstruação até o 6º dia do ciclo	VO	Classe II
Ácido mefenâmico	500 mg – 3-4 doses / dia – iniciar 2-3 dias antes da menstruação até o seu término	VO	Classe II
Nimesulide	100 mg – 2-3 doses / dia – iniciar no 1º dia da cefaléia menstrual durante 10 dias	VO	Classe I
Tartarato de ergotamina	1mg – 1-2 doses /dia -iniciar no 1º dia da cefaléia menstrual por 3-5 dias	VO	Classe II
Triptanos			
Sumatriptano	25 mg – 3 doses / dia – 2-3 dias antes do início da cefaléia por 5 dias.	VO	Classe II
Naratriptano	1 a 2,5 mg – 2 doses / dia – 2 dias antes do início da cefaléia por 5 dias.	VO	Classe I
Bromocriptina	7,5 mg/dia – em três doses – continuamente	VO	Classe II

*Ácido tolfenâmico e outros antiinflamatórios não esteróides (AINEs) inibidores seletivos da COX2 (rofecoxibe e celecoxibe), também podem ser utilizados. Nota : Se um antiinflamatório não se mostrou eficaz para o tratamento da migrânea menstrual, um outro pode ser tentado com êxito.

Tabela 9. Categorias de risco (Classificação da FDA).

Categoria A	Estudos controlados em seres humanos não mostraram riscos.
Categoria B	Sem evidências de risco em seres humanos, mas não existem estudos controlados em humanos.
Categoria C	Risco em seres humanos não foi comprovado
Categoria D	Presença de evidências de riscos aos seres humanos, em experimentos animais e humanos.
Categoria X	Contra-indicado na gravidez.

Tabela 10. Taxa de risco de teratogenicidade (TERIS).

N	Nenhum (A)
N – Min	Nenhum – mínimo (A)
Min	Mínimo (B)
Min – P	Mínimo – pequeno (D)
P	Pequeno
P – Mod	Pequeno – moderado
Mod	Moderado
A	Alto (X)
I	Indeterminado (C)

() = equivalência com a classificação da FDA.

Sendo assim, o uso de drogas antimigranosas no período gestacional deve ser analisado com muito critério e, na maioria das vezes, evitado. As medidas não farmacológicas, tais como o repouso, o *biofeedback*, o relaxamento e o gelo são boas alternativas. Entretanto, algumas mulheres continuam a apresentar crises intensas, freqüentes e refratárias aos tratamentos instituídos, algumas vezes associadas a náusea e vômitos com o risco de desidratação em alguns casos, colocando em risco a saúde da paciente e do feto. Nestes casos, a paciente e o seu par devem participar da decisão e conhecer os benefícios e os riscos que o tratamento pode produzir. As drogas mais frequentemente prescritas nessas pacientes são os beta-bloqueadores. Se a migrânea for muito intensa ou existirem comorbidades, outras drogas podem ser utilizadas, de acordo com o grau de risco estabelecido pelas Tabelas 1, 2 e 3.

Assim como na gravidez, durante a lactação, as medicações antimigranosas profiláticas devem ser, tanto quanto possível, evitadas. As medidas alternativas como as terapias físicas e o *biofeedback* devem ser as preferidas (Tabelas 9, 10 e 11).

4.4 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH) E MIGRÃNEA

Nas pacientes migranosas, a TRH pode minimizar os

Tabela 11. Anticonvulsivantes, antidepressivos e anti-hipertensivos.

	FDA	TERIS	Lactação
Anticonvulsivantes			
Gabapentina	C	I	Incerto
Ácido valpróico	D	P – Mod	Incompatível
Antidepressivos			
Amitriptilina	B	N – Min	Compatível
Nortriptilina	B	I	Compatível
Betabloqueadores			
Atenolol	C	I	Compatível
Metoprolol	B	I	Compatível
Nadolol	C	I	Compatível
Propranolol	C	I	Compatível
Antagonistas 5HT			
Pizotifeno	?	?	Compatível
Metisergida	?	?	Incompatível

ataques de cefaléia, principalmente, quando utilizada de maneira contínua. A TRH combinada de estrogênio e progesterona ajuda a estabilizar as grandes oscilações hormonais que ocorrem no climatério e promove reposição fisiológica na menopausa propriamente dita. Por outro lado, a TRH cíclica após o climatério pode exacerbar os sintomas migranosos, principalmente naquelas mulheres suscetíveis às flutuações hormonais. Esse fato pode ser notado, por exemplo, nas pacientes que apresentam melhora da migrânea após interrupção dos ciclos menstruais.

Portanto, para as pacientes sofredoras de migrânea a TRH contínua é a mais indicada. A reposição deve ser combinada ou seja, associada à progesterona, quando a mulher possui útero, com o objetivo de prevenir o câncer de endométrio; caso contrário o estrogênio pode ser administrado isoladamente.

Entretanto, em número considerável de pacientes ocorre piora dos ataques de migrânea com o início da TRH. Nesses casos, algumas estratégias podem ser utilizadas para minimizar esse efeito, tais como: (1) reduzir a dose de estrogênio, (2) alterar o tipo de estrogênio, (3) passar de terapia cíclica para contínua, (4) substituir a administração oral pela parenteral, (5) adicionar andrógenos, (6) tentar utilizar os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (MSRE). Essas mesmas estratégias podem ser utilizadas com os progestágenos. Deve-se ressaltar que qualquer tratamento com hormônios sexuais só deve ser ministrado pelo(a) ginecologista da paciente, cabendo ao neurologista apenas sugerir a sua instituição ou possíveis modificações no esquema escolhido, tendo como objetivo a melhora da migrânea.

5 MIGRÂNEA E DOENÇAS OU CONDIÇÕES ASSOCIADAS

No tratamento profilático da migrânea o terapeuta deve adotar estratégias visando eleger a droga ideal para o tipo de migrânea e, particularmente, para o perfil do migranoso a ser tratado. É importante saber manejar as drogas, e conhecer seus efeitos colaterais, suas contra-indicações, assim como as interações. Nesta seção será considerado o tratamento preventivo em face de doenças associadas. Nestes casos, há indicação do uso de determinado fármaco antimigranoso ou sua contra-indicação. Por exemplo, no migranoso com hipertensão arterial não-controlada deve-se indicar o uso de um betabloqueador e contra-indicar o uso da metisergida.

Com este propósito, serão expostas a seguir as indicações e contra-indicações das drogas antimigranosas na presença de doenças ou condições clínicas associadas (Tabela 12).

Observação: Na Tabela 12 e nos itens que se seguem, referimo-nos aos triptanos, cuja indicação principal continua sendo o tratamento das crises de migrânea, porém, alguns estudos têm demonstrado sua utilidade também na profilaxia periódica da migrânea menstrual. Apenas o naratriptano e sumatriptano foram estudados para essa finalidade. Como as contra-indicações de ambos assemelham-se, preferimos tratar deles em conjunto.

1. EPILEPSIA - Recomenda-se o uso de divalproato e outras drogas antiepilépticas, como topiramato ou gabapentina; entretanto, as duas últimas drogas não têm eficácia plenamente confirmada. Não se recomenda o uso de antidepressivos tricíclicos.
2. ASMA - Deve ser evitado o uso de betabloqueadores e AINEs.
3. DIABETES MELLITUS - Deve ser evitado o uso de betabloqueadores.
4. SÍNDROME PARKINSONIANA - Deve ser evitado o uso da flunarizina.
5. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA – Recomenda-se o uso de betabloqueadores. Devem ser evitados a metisergida, os triptanos; usar os AINEs com precaução.
6. HIPOTENSÃO ARTERIAL - Recomenda-se o uso de metisergida. Devem ser evitados os betabloqueadores. Os antidepressivos tricíclicos podem ser usados com precaução.
7. ANGINA E INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO - É recomendado o uso de betabloqueadores. Devem ser evitados a metisergida, os triptanos e usados com precaução os antidepressivos tricíclicos.
8. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA - Devem ser evitados os antidepressivos tricíclicos, betabloqueadores e triptanos. Podem ser usados com precaução a flunarizina e a metisergida.
9. OUTRAS CARDIOPATIAS - Devem ser evitados os antidepressivos tricíclicos, betabloqueadores e metisergida.
10. DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA - Devem ser evitados os betabloqueadores e a metisergida. Usar com precaução os triptanos.
11. PROCESSOS FIBRÓTICOS - Devem ser evitados os betabloqueadores, a metisergida e o pizotifeno.
12. TREMOR ESSENCIAL – Recomenda-se o uso dos betabloqueadores. Utilizar com precaução os antidepressivos tricíclicos, a flunarizina e o divalproato.
13. DISCRASIAS SANGUÍNEAS E PÚRPURA - Devem ser evitados o divalproato, o topiramato e os AINEs. A gabapentina pode ser utilizada com precaução.
14. GLAUCOMA - Devem ser evitados os antidepressivos tricíclicos, o pizotifeno e a ciproheptadina.
15. HIPERTROFIA PROSTÁTICA - Devem ser evitados os antidepressivos tricíclicos, o pizotifeno e a ciproheptadina.
16. ÚLCERA PÉPTICA E COLITE ULCERATIVA - Devem ser evitados a metisergida e os AINEs; ter precaução com a ciproheptadina.
17. DISTÚRBIOS PSICO-AFETIVOS – Recomenda-se o uso dos antidepressivos tricíclicos para depressão e ansiedade, betabloqueadores para ansiedade e transtorno do pânico e divalproato para ansiedade e mania. Devem ser evitados os antidepressivos tricíclicos na mania e usados com precaução nas psicoses. Devem ser evitados os betabloqueadores e a flunarizina na depressão do humor.
18. OBESIDADE – Recomendado o uso do topiramato. Devem ser evitados a flunarizina, o pizotifeno e ciproheptadina. Podem ser usados com precaução os antidepressivos tricíclicos, betabloqueadores e o divalproato.
19. SÍNDROMES DOLOROSAS (Neuralgias) – Recomendam-se os antidepressivos tricíclicos, topiramato, gabapentina e AINEs.
20. NAS DOENÇAS HEPÁTICAS E RENAS todos os medicamentos devem ser usados com precaução, particularmente nos casos mais graves. A metisergida e o divalproato devem ser evitados mesmo nos casos mais leves.

Tabela 12. Outras doenças e condições associadas. Indicações, contra-indicações e precauções dos principais fármacos para profilaxia de migrânea.

	AINEs	Betabloq.	Bromocriptina	Ciproptadina	Divalproato	Flunarizina	Gabapentina	Metisergida	Piridoxina	Pizotifeno	Topiramato	Tricíclicos	Triptanos
Angina/IAM		S						N				P	N
Ansiedade		S	N		S							S	
Apnéia do sono		I										P	
Arteriosclerose grave		P						N					
Asma brônquica	N	N										I	
Bloqueio AV 2º e 3º grau		N										N	
Bradicardia		N											
Cefaléia do tipo tensional	S	I										S	
Colagenoses		I						N					
Colite ulceratia	N	I											
Constipação		I										P	
Depressão do humor		N				N						S	
Diabetes mellitus		N											
Discrasias sanguíneas	N	I			N		P				N		
Distúrbios da. ejaculação		I										P	
Doença do trato urinário sup.		I						N		P	N		
Doença Vascular Periférica		N						N					P
Doença hepática	P	P		P	N	P	P	N		P	P	P	P
Doença pulmonar		P											
Doença renal	P	P		P	P	P	P	N		P	N	P	P
Doença. cardíaca valvar		I						N					
Doenças cerebrovasculares	P	I						P				I	N
Doenças da tireóide	P	P										P	
Epilepsia		I			S		S				S	P	
Estados hiponatrêmicos		I										I	
Fadiga física		N				N						S	
Fibrilação atrial		I										P	
Fibromialgia	S	I										S	
Flebites e celulites MMII		I						N					
Glaucoma		I								N		N	
HAS	P	S						N					N
Hipertrofia prostática		I								N		N	
Hipertensão arterial		N	N					S				P	
ICC		N	N			P		P				N	N
Insônia		I								S		S	
Mania		I	N		S							N	
Obesidade		P			P	N				N	S	P	
Outras disfunções sexuais		P										P	
Parkinsonismo / distonias		I				N							
Processos fibróticos		N						N		N			
Psicoses		I										P	
Púrpura trombocitop. tromb.	N	I									N		
Rinites	P	I										I	
Sepse		I	N					N					
Síndrome nó sinusal		I										S	
Síndromes dolorosas crônicas	S	I					S				S		
Toxemia gravídica	P	I	N		P	P	N	N		P	N	P	N
Transtorno de pânico		S										S	
Tremor essencial		S			P	P						P	
Úlcera péptica	N	I	N					N					
Vertigem		I				S						I	

I, indiferente; N, não indicado; S, Sim, indicado; P, Deve-se ter precaução.

REFERÊNCIAS

Aspectos gerais do tratamento e tratamento não farmacológico.

- Fox AW, Davis RL. Migraine chronobiology. *Headache* 1998;38:436-441.
- Gauthier JG, Carrier S. Long-term effects of biofeedback on migraine headache: a prospective follow-up study. *Headache* 1991;31:605-612.
- Hickling EJ, Silverman DJ, Loos W. A non-pharmacological treatment of vascular headache during pregnancy. *Headache* 1990;30:407-410.
- Holroyd KA, Penzien DB. Pharmacological versus non-pharmacological prophylaxis of recurrent migraine headache: a meta-analytic review of clinical trials. *Pain* 1990;42:1-13.
- Marjolijn Sorbi MA, Bert Tellegen B, Du Long A. Long-term effects of training in relaxation and stress-coping in patients with migraine: a 3-year follow-up. *Headache* 1989;29:111-121.
- Matchar DB, McCrory DC, Gray RN. Toward evidence-based management of migraine. *JAMA* 2000;284:2640-2641.
- Mauskop A. Alternative therapies in headache. *American Academy of Neurology Syllabus* 2001:S29-S34.
- McGrady A, Wauquier A, McNeil A, Gerard G. Effect of biofeedback-assisted relaxation on migraine headache and changes in cerebral blood flow velocity in the middle cerebral artery. *Headache* 1994;34:424-428.
- Medina JL, Diamond S. The Role of diet in migraine. *Headache* 1978;18:31-34.
- Melchart D, Linde K, Fischer P, et al. Acupuncture for recurrent headaches: a systematic review of randomized controlled trials. *Cephalalgia* 1999;19:779-786.
- Peatfield RC, Glover V, Littlewood JT, Sandler M, Clifford Rose F. The prevalence of diet-induced migraine. *Cephalalgia* 1984;4:179-183.
- Peatfield RC. Relationships between food, wine, and beer-precipitated migrainous headaches. *Headache* 1995;35:355-357.
- Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *Canadian Headache Society. CMAJ* 1997;156:1273-1287.
- Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG et al. Guidelines for the nonpharmacologic management of migraine in clinical practice, *Canadian Headache Society, CMAJ* 1998;159:47-54.
- Richardson GM. Cognitive-behavioral therapy for migraine headaches: a minimal-therapist-contact approach versus a clinic-based approach. *Headache* 1989;29:352-357.
- Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:754-762.
- Tfelt-Hansen P. Prophylactic pharmacotherapy of migraine: some practical guidelines. *Neuro Clin* 1997;15:153-165.
- Van Hook E. Nonpharmacological treatment of headaches; why? *E Clin Neurosci* 1998;1:43-49.
- Markley HG, Gasser PA, Markley ME, et al. Fluoxetine in prophylaxis of headache: clinical experience. *Medical Center of Central Massachusetts, Worcester, Massachusetts, USA:164-165.*
- Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001;41:119-128.
- Meienberg O, Amsler F. Moclobemide in the prophylactic treatment of migraine. A retrospective analysis of 44 cases. *Eur Neurol* 1996;36:109-110.
- Mitsikostas DD, Polychronidis I. Valproate versus flunarizine in migraine prophylaxis: a randomized, double-open, clinical trial. *Funct Neurol* 1997;12:267-276.
- Noone JF. Clomipramine in the prevention of migraine. *J Int Med Res* 1980;8 (Suppl.3):49-52.
- Ramadan NM, Schultz LL, Gilkey SJ. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy, utilization and cost. *Cephalalgia* 1997;17:73-80.
- Rapoport AM. Pharmacological prevention of migraine. *Clin Neurosci* 1998;5:55-59.
- Saper JR, Silberstein SD, Lake AE, Winters ME. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994;34:497-502.
- Silberstein SD. Divalproex sodium in headache: literature review and clinical guidelines. *Headache* 1996;36:547-555.
- Silberstein SD. Methysergide. *Cephalalgia* 1998;18:421-435.
- Silberstein SD. Tratamento preventivo das cefaléias. *Annual Meeting The American Academy of Neurology. Rio de Janeiro Publicações Científicas, 2001:3-7.*
- Solomon S. Current concepts in migraine therapy. *Seminars in Headache Management* 1996;1:1-14.
- Tfelt-Hansen P. Prophylactic pharmacotherapy of migraine: some practical guidelines. *Neuro Clin* 1997;15:153-165.
- Tfelt-Hansen P, Welch KMA. Prioritizing prophylactic treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (Ed). *The headaches*, 2 Ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2000:499-500.
- Turkewitz LJ, Casaly JS, Dawson GA, Wirth O. Phenelzine therapy for headache patients with concomitant depression and anxiety. *Headache* 1992;32:203-207.
- Von Seggern RL, Mannix LK, Adelman JU. Efficacy of topiramate in prophylactic treatment of migraines in patients refractory to preventive intervention: a retrospective chart analysis. *Cephalalgia* 2000;20:423.
- Wilson MC. Efficacy of topiramate in the prophylactic treatment of intractable chronic migraine: a retrospective chart analysis. *Cephalalgia* 2000;20:301.
- Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, et al. Migraine prophylaxis. a comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987;44:486-489.
- Ziegler DK, Turwitz A, Preskom S, Hassanein RS, Seim J. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine. Pharmacokinetic and therapeutic effects. *Arch Neurol* 1993;50:825-830.

Migrânea com e sem aura

- Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache* 1992;32:101-104.
- Anthony M, Lance JW. Monoamine oxidase inhibition in the treatment of migraine. *Arch. Neurol* 1969;21:263-268.
- Bank J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache* 1994;34:476-478.
- Cady RK. Prophylactic therapy of migraine in primary care. *Headache Quarterly, Current Treatment and Research* 1996;(Suppl 1):6-12.
- Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979;36:695-699.
- Couch JR, Ziegler DK, Hassanein RS. Evaluation of amitriptyline in migraine prophylaxis. *Trans Am Neurol Assoc* 1974;99:94-98.
- Diener HC, Kaube H, Limmroth V. A practical guide to the management and prevention of migraine. *Drugs* 1998;56:811-824.
- Edwards KR, Glantz MJ, Shea P, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate versus placebo in the prophylactic treatment of migraine headache with and without aura. The 18th Annual Meeting of the American Pain Society, Oct. 21-24, Fort Lauderdale, Florida, USA 1999.
- Goadsby PJ. Migraine, aura, and cortical spreading depression: why are we still talking about it? *Ann Neurol* 2001;49:4-6.
- Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis; changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:684-690.
- Hering-Hanit R. Baclofen for prevention of migraine. *Cephalalgia* 1999;19:589-591.
- Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 1997;54:1141-1145.
- Landy S, McGinnis J, Curlin D, Laizure SC. Selective serotonin reuptake inhibitors for migraine prophylaxis. *Headache* 1999;39:28-32.
- Langohr HD, Gerber WD, Koletzki E, Mayer K, Schroth G. Clomipramine and metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind crossover study. *Headache* 1985;25:107-113.

Migrânea na infância e adolescência

- Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile migraine. *Pediatrics* 1987;79:593-597.
- Bille B, Ludvigsson J, Sanner G - Prophylaxis of migraine in children. *Headache* 1977; 17:61-63.
- Caruso JM, Brown WD, Exil G, Gascon GG. Efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache* 2000;40:672-676.
- Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol (Inderal) in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:737-741.
- Gillies D, Sills M, Forsythe I, Pizotifen (Sandomigran) in childhood migraine. A double-blind controlled trial. *Eur Neurol* 1986;25:32-35.
- Hershey AD, Powers SW, Bentti AL, deGrauw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000;40:539-549.
- Labbe EE. Treatment of childhood migraine with autogenic training and skin temperature biofeedback: a component analysis. *Headache* 1995; 35:10-13.
- Levanstein A. Comparative study of ciproheptadine, amitriptyline and propranolol in the treatment of pre adolescent migraine. *Cephalalgia* 1991 (suppl11):122-123.
- Lewis DW, Middlebrook M, Meballick L, Deline C. Naproxen for migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 1994;36:542-543.
- Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine in migraine. *Headache* 1981;21:235-239.
- Acta Neurol Scand 1974;50:109-115.
- Peroutka SJ, Allen GS. The calcium antagonist properties of cyproheptadine: implications for antimigraine action. *Neurology* 1984;34: 304-309.
- Pintov S, Lahat E, Alstein M, Vogel Z, Barg J. Acupuncture and opioid system implications on migraine. *Pediatritr Neurol* 1977;17:129-133.

- Salomon MA. Pizotifen (BC.105 - Sandomigran) in the prophylaxis of childhood migraine. *Cephalalgia* 1985;5(Suppl 3):174.
- Sartory G, Muller B, Metsch J, Pothmann R. A comparison of psychological and pharmacological treatment of pediatric migraine. *Behav Res Ther* 1998;36:1155-1170.
- Sorge F, Marano E. Flunarizine versus placebo in childhood migraine: a double-blind study. *Cephalalgia* 1985;3 (Suppl 2):145-148.

Migrânea na mulher

- Giacobozzo M, Gallo MF, Guidi V, Rico R, Scaricabarozzi I. Nimesulide in the treatment of menstrual migraine. *Drugs* 1993; 46(Suppl 1):140-141.
- Herzog AG. Continuous bromocriptine therapy in menstrual migraine. *Neurology* 1997;48:101-102.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338:1128-1137.
- Kudrow L. The relationship of headache frequency to hormone use in migraine. *Headache* 1975;15:37-40.
- MacGregor A. Treatment of migraine during pregnancy. *IHS News Headache* 1994;4:3-9.
- Mira M et al. Mephenamic acid in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1986;68:395-398.
- Newman L, Mannix LK, Landy S, et al. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo - controlled study. *Headache* 2001;41:248-256.
- Sances G, Martignoni E, Fioroni L, et al. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990;11:705-709.
- Silberstein SD, de Lignières B. Migraine, menopause and hormonal replacement therapy. *Cephalalgia* 2000;20:214-221.
- Silberstein SD, Massiou H. Headache during pregnancy and lactation. In Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. *The headaches*. 2.Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,2000:981-986.
- Silberstein SD. Headaches and women: treatment of the pregnant and lactating migraineur. *Headache* 1993; 33:533-540.
- Solbach P, Sargent J, Coyne L. Menstrual migraine headache: results of a controlled, experimental outcome study of non-drug treatment. *Headache* 1984; 24:75-78.

Migrânea e doenças ou condições associadas

- Cady RK. Prophylactic therapy of migraine in primary care. *Headache Quarterly* 1996;(Suppl 1):6-12.
- Evans RW, Mathew NT. *Handbook of headache*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Lance JW, Goadsby PJ. *Mechanism and management of headache*.6 Ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998.
- MICROMEDEX. *Healthcare Séries*, v. 108.
- Olesen J; Tfelt-Hansen P, Welch KMA. *The headaches*. Philadelphia: Lippincott: Williams & Wilkins, 2000.
- Rapoport AM. Pharmacological prevention of migraine. *Clin. Neurosci* 1998;5:55-59.
- Raskin NH. Acute and prophylactic treatment of migraine: practical approaches and pharmacologic rationale. *Neurology* 1993;43(Suppl. 3): S39-42.
- Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in clinical practice*. Oxford: Isis Medical Oxford, 1998.
- Tfelt-Hansen P. Prophylactic pharmacotherapy of migraine. *Neurol Clin* 1997;15:153.
- USP DI-DRUG INFORMATION FOR HEALTH CARE PROFESSIONAL. 12h.ed.
- Welch KMA. The therapeutics of migraine. *Current Science* 1993;6:264.