

Tratamento agudo da migrânea. Fundamentos para aumentar a eficácia

Acute treatment of migraine. Fundamentals for increasing efficacy

Abouch V. Krymchantowski

Centro de Avaliação e Tratamento da Dor de Cabeça do Rio de Janeiro (Headache Center of Rio)

Abouch V. Krymchantowski *Tratamento agudo da migrânea. Fundamentos para aumentar a eficácia. Migrêneas cefaléias 2008;11(2):55-59*

RESUMO

A enxaqueca ou migrânea é uma doença altamente prevalente. A incapacidade provocada por suas crises resulta em sofrimento e perdas econômicas e sociais. O objetivo do tratamento agudo é restaurar a função normal do paciente tão rápido e consistente quanto possível. Existem várias opções de drogas para esta finalidade e a despeito dos recentes avanços na compreensão dos diferentes sistemas biológicos e mecanismos envolvidos na crise de enxaqueca, com o conseqüente desenvolvimento dos triptanos, as opções atuais de drogas ainda apresentam eficácia abaixo do desejável. Remissão rápida e total das crises, ausência de recorrência e de efeitos colaterais, atributos desejados por pacientes e médicos, não são obtidos por nenhuma droga isolada disponível atualmente. Tratamentos monoterápicos com os fármacos atualmente existentes resultam em insucesso em pelo menos um terço dos pacientes que suspendem seu tratamento devido a efeitos colaterais, eficácia incompleta, recorrência da cefaléia e até custo da medicação. Além disso, fundamentos racionais evidenciados nos últimos anos respaldam o uso de esquemas terapêuticos combinados que possam atuar em sistemas biológicos diferentes de forma simultânea. Essa revisão aborda esses fundamentos e a evidência de sua melhor eficácia.

Palavras-chave: Migrânea; enxaqueca; tratamento agudo; combinação de drogas; eficácia.

ABSTRACT

Migraine is a highly prevalent neurological disorder. It promotes disability resulting in suffering and considerable economic and social losses. The acute treatment of migraine aims at restoring the patient to normal function as fast and consistent as possible. Although numerous drugs are available for such approach and despite recent advances in the understanding of the different

biological systems and mechanisms involved in migraine attacks, current drug options, including the triptans, still stand below the desirable. Rapid and complete remission of pain, no recurrence and absence of side effects, are not obtained with available drugs used alone. The monotherapeutic treatment using current pharmacological agents result in drug interruption in up to one third of all patients due to side effects, incomplete efficacy, headache recurrence and even cost of medication. In addition, rational fundamentals for drug combinations aiming, simultaneously, at different biological systems involved in migraine pathophysiology are unquestionable. This paper reviews the evidence for this changing approach as well as the fundamentals for its better efficacy

Key words: Migraine; acute treatment; drug combination; efficacy.

INTRODUÇÃO

A migrânea é uma doença neurológica altamente prevalente que se manifesta clinicamente por crises de cefaléia intermitente moderada a intensa ou intensa apresentando-se frequentemente em localização unilateral e com sintomas associados.¹⁻³ A dor é pulsátil, latejante ou em caráter de pressão, acompanhada ou precedida por náusea e fobias sensoriais, piorando com atividades físicas rotineiras e promovendo incapacidade. A duração das crises pode chegar a 72 horas quando não são tratadas de forma eficaz.³ Os pacientes manifestam frequência variável de crises o que resulta em perdas econômicas e sociais importantes.^{4,5}

As fases de uma crise de cefaléia migranosa são quatro: (1) fase prodrômica com sintomas premonitórios e que podem anteceder a cefaléia em até 24 horas, (2) fase da aura com sinais e sintomas inequivocamente originados no córtex ou tronco cerebral, (3) fase da cefaléia propriamente dita e que se caracteriza pela presença de sintomas associados, e (4) fase de recuperação ou pós-drômica geralmente associada com repouso e sono. Até hoje, infelizmente, só a fase de cefaléia tem tratamento efetivo e, embora haja o conhecimento parcial dos mecanismos envolvidos, não existe uma forma definitiva e infalível de se lidar com todas as crises em pacientes diversos ou em um mesmo paciente.^{6,7}

O objetivo do tratamento agudo da enxaqueca é restaurar a função normal do paciente de forma rápida, eficiente e consistente, bem como aliviar ou eliminar a cefaléia e seus sintomas associados permitindo um alívio sustentado da crise e evitando-se o seu retorno antes de 24 horas.⁸ Embora existam várias opções de fármacos, é muitas vezes difícil escolher o que mais se adequa às características individuais do paciente, como a intensidade da crise, sua velocidade de progressão, a frequência com que se manifesta, a presença e a intensidade dos sintomas associados e o grau de incapacidade que provoca.⁹

As opções existentes de drogas podem ser consideradas específicas ou não-específicas, sendo as primeiras exemplificadas pelos triptanos e ergóticos (embora estes também atuem em receptores não relacionados ao processo migranoso) e as inespecíficas são exemplificadas pela aspirina, paracetamol, antiinflamatórios não-esteroidais, opióides e combinações fixas de analgésicos e cafeína, barbitúricos, etc.¹⁰ As drogas específicas para a crise de migrânea também podem ser utilizadas em outras cefaléias de origem neurovascular (como a cefaléia em salvas) enquanto as últimas podem ser usadas em uma gama enorme de síndromes álgicas não relacionadas necessariamente à enxaqueca.¹¹

PORQUE MUDAR A ABORDAGEM COMUM ATUAL?

Início rápido de alívio completo. Esse é o atributo mais importante de um tratamento agudo para as crises de enxaqueca de acordo com estudos realizados com populações de pacientes.¹² Embora existam drogas modernas e eficientes para esse tratamento, a maior parte delas não atende completamente a esse parâmetro de eficácia,¹³ e, mesmo que os triptanos tenham significado

um impacto positivo no tratamento, sua eficácia, especialmente nas formulações orais, não oferece alívio rápido, completo e consistente em todos os pacientes.¹⁴ Os percentuais de resposta variam consideravelmente e até um terço dos que utilizam essas drogas abandonam seus tratamentos por falta de eficácia, presença de efeitos colaterais, recorrência da dor antes de 24 horas e custo elevado da medicação. Além disso, a fase de aura, que representa desconforto e insegurança para muitos pacientes, não pode ser tratada de forma eficaz até o momento.¹⁵⁻¹⁸

Há fatores que prejudicam ainda mais a avaliação da eficácia real destas drogas. Muitos dos estudos realizados com os triptanos avaliaram o parâmetro alívio da dor, e não ausência de dor, em 2 horas.¹⁹ O estudo dos resultados também foi prejudicado em função da resposta variável ao placebo e de parâmetros inadequados como resposta absoluta ao invés de ganho terapêutico.²⁰ Os dados disponíveis com o sumatriptano subcutâneo e demais triptanos orais são bons exemplos da inadequação da análise de eficácia dos tratamentos atuais para as crises de enxaqueca. O ganho terapêutico do sumatriptano injetável comparado ao efeito placebo é de 51%-52%, mas os demais triptanos orais revelam-se eficazes em níveis bem inferiores, da ordem de 10% a 47% com relação ao ganho terapêutico.

A ergotamina e seus derivados, apesar de largamente utilizados no Brasil há mais de 40 anos, ainda demonstram falhas na análise de eficácia. Até hoje não se demonstrou em estudos controlados a sua eficácia comparada ao placebo. Além disso, sua farmacocinética é imprevisível, sua biodisponibilidade oral ou retal é inferior a 5% e sua consistência no tratamento das crises dos mesmos pacientes em momentos diferentes é profundamente variável.²¹⁻²³

Há outras opções para o tratamento das crises de migrânea e estas incluem antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) e analgésicos simples isolados ou combinados com cafeína e/ou metoclopramida. As características destes compostos são largamente variáveis, mas alguns podem apresentar ganhos terapêuticos similares a 100mg do sumatriptano (em torno de 29%-30%).²⁴ A recorrência (retorno da cefaléia após a mesma ter evoluído de forte ou moderada para leve ou ausente antes de 24 horas) também é fator limitante no uso das drogas para o tratamento agudo da migrânea. O sumatriptano, por exemplo, pode provocar recorrência após 6-7 horas com a formulação em spray nasal, após 17 horas com uso de comprimidos e após dez horas com a injeção sub-

cutânea. Isso pode resultar em reuso e uso excessivo pelo paciente.²⁶

A crise de migrânea envolve mecanismos fisiopatológicos diversos como hipofunção serotoninérgica, inflamação neurogênica e hipersensibilidade dopaminérgica,¹⁴ além de evidências recentes demonstrarem sensibilização periférica e central que evolui para alodínia cutânea e refratariedade ao tratamento com triptanos. Desta forma, alívio consistente frequentemente não é alcançado e há necessidade de se atuar simultaneamente em mais de um sistema envolvido para a obtenção de melhor eficácia da medicação usada.²⁷

A inflamação na crise de enxaqueca é também crucial. Distúrbios transitórios nas funções corticais sensoriais liberam potássio e hidrogênio iônicos na circunvizinhança de fibras sensoriais na *dura mater* levando à ativação de nociceptores meníngeos e secreção de CGRP (peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina) e iniciando um processo de inflamação neurogênica com a introdução de histamina, serotonina, bradicinina e prostaglandinas no ambiente.^{27,28} A hipersensibilidade mecânica se desenvolve nos receptores duros mediando assim a característica latejante da cefaléia e sua exacerbação com a tosse, com o curvar para frente e com quaisquer outras atividades que resultem em elevação da pressão intracraniana.²⁹

Todo esse processo inflamatório sensibiliza neurônios do corno posterior medular e do núcleo caudal do trigêmeo promovendo alodínia cutânea na região cutânea periorbital ipsilateral que evolui, ao longo de 3-4 horas, para áreas do corpo distantes do segmento cefálico com o recrutamento de neurônios talâmicos e sensibilização central.^{30,31}

COMPROVAÇÃO DA MELHOR EFICÁCIA DA COMBINAÇÃO DE DROGAS

A ação das drogas atuais em abordagens monoterapêuticas atuando em cada sistema biológico envolvido na crise pode resultar em melhora parcial da crise migranosa. É lógico, então, que se avenge utilizar a combinação de fármacos direcionada a mais de um desses sistemas com o objetivo, pelo menos teórico, de obter-se maior eficácia no tratamento quando comparado à ação em apenas um sistema biológico envolvido na fisiopatologia da crise de enxaqueca.^{14,32} Além disso, o uso de fármacos que atinjam mais rapidamente o seu início de ação e possam exercer sua atividade farmacológica antes do desenvolvimento da alodínia cutânea e da sensibili-

zação central pode oferecer melhor consistência na eficácia ao longo de diversos ataques tratados.²⁶

Mesmo antes do advento dos triptanos, a combinação de agentes terapêuticos já era utilizada e demonstrava maior eficácia. O uso do agente gastrocinético e antidopaminérgico metoclopramida antes da administração oral de um ergótico, para promover absorção gástrica mais rápida, é sugerido desde a década de 80.³³ Na Inglaterra, a associação de um antagonista dopaminérgico (domperidona), um analgésico simples (paracetamol), repouso e um derivado da ergotamina foi eficaz em 91% dos pacientes tratados.³⁴

Em atendimentos emergenciais de crises intensas, a combinação de substâncias também é sugerida como mais eficaz. Callahan and Raskin³⁵ evidenciaram que o uso da dihydroergotamina (DHE) e da proclorperazina, um agente farmacológico com ação antidopaminérgica, administrados por via intravenosa, são altamente eficazes para pacientes atendidos nessas circunstâncias.

Mais recentemente, foi evidenciado que o uso combinado de um triptano (sumatriptano e rizatriptano) administrado oralmente com um antiinflamatório não-esteroidal (i.e., naproxen sodium, ácido tolfenâmico e rofecoxib), reduziu significativamente a recorrência da cefaléia e revelou maior eficácia no alívio da dor de cabeça, da náusea e da fotofobia. O sumatriptano combinado ao ácido tolfenâmico reduziu a recorrência da migrânea de 62,5% para 23,8% enquanto a sua combinação com o naproxen sodium promoveu redução desse fenômeno de 59% para 25,5% ($p < 0,0003$) quando comparado ao uso do sumatriptano com placebo.^{36,37} O alívio sustentado da cefaléia também é claramente superior com a combinação de sumatriptano (50mg) e naproxen sodium (500mg) quando comparado ao uso isolado de cada um e do placebo.³⁸ Nesse estudo multicêntrico e duplo-cego, 46% dos pacientes que utilizaram a combinação das drogas mantiveram-se sem dor moderada ou forte e sem usar nova medicação de resgate por 24 horas quando comparados aos pacientes que usaram sumatriptano isolado (29%), naproxen sodium isolado (25%) e placebo (17%). Outros dois estudos realizados com a dose de 85mg de sumatriptano e 500mg de naproxen sodium comprovaram a eficácia superior dessa combinação sobre o uso isolado de cada droga nos parâmetros: (a) 2-horas sem cefaléia, (b) alívio mantido em 24 horas sem uso de outros medicamentos de resgate, (c) ausência mantida de náusea, fotofobia e fonofobia em 24-horas pós-dose, (d) incidência de vômitos nas 24 horas pós-dose e (e) recorrência da cefaléia

dentro de 24 horas após o uso das drogas. Esses estudos tornaram-se responsáveis pela aprovação, pela agência reguladora americana de drogas, de um novo medicamento a ser lançado em breve para o tratamento agudo da migrânea.^{39,40}

O rizatriptano com ácido tolfenâmico e com rofecoxib foram significativamente mais eficazes no alívio da cefaléia, da náusea e da fotofobia, além de reduzirem significativamente a recorrência, no tratamento de 184 crises moderadas ou intensas, em 33 pacientes.⁴¹⁻⁴³ Mesmo para os pacientes com crises já intensas e presença de alodínia cutânea, a administração combinada de sumatriptano injetável e, duas horas após, de ketorolaco injetável intravenoso, foi eficiente na eliminação da crise em 76% dos pacientes tratados. Apenas aqueles com história de uso excessivo de opióides não responderam a este esquema combinado de fármacos.^{43,44}

A associação de rizatriptano com o agonista opióide periférico maleato de trimebutina, de ação nos receptores existentes nos plexos mioentéricos de Meissner e Auerbach, revelou franca superioridade no alívio da cefaléia em 70,1% das crises moderadas ou severas tratadas em comparação placebo-controlada com 29,9% das crises tratadas apenas com o rizatriptano ($p < 0,0001$). Náusea e fotofobia também melhoraram de forma significativa com a combinação desses dois fármacos quando comparado ao uso isolado do rizatriptano (respectivamente 76,3% vs. 23,7%, $p < 0,001$ e 73,4% vs. 26,7%, $p < 0,001$). Aqui, apesar da trimebutina não apresentar ação antidopaminérgica ou serotoninérgica central, como ocorre com outros gastrocinéticos, a eficácia do rizatriptano foi indiscutível, sugerindo que o aumento da velocidade de esvaziamento gástrico e conseqüente absorção da droga ativa administrada pode melhorar a eficiência dos tratamentos orais.⁴⁵

Embora devamos ressaltar a ausência de um desenho placebo-controlado em alguns desses estudos, a maior parte deles teve o mérito de observar o parâmetro ausência de dor e de sintomas associados após duas horas e não, como em inúmeros estudos prévios com o uso de triptanos isolados, do parâmetro subjetivo de "melhora ou alívio" da dor neste período. Apesar da necessidade de se realizarem estudos controlados para confirmar essas observações, o uso da combinação de fármacos para o tratamento agudo da migrânea é freqüente entre especialistas e entre aqueles que lidam com os pacientes refratários. Deve ser enfatizado que não existe até o presente momento um critério universalmente aceito sobre o que vem a ser "paciente refratário", mas

uma razoável proposta de critério, até que um consenso seja alcançado, foi apresentada previamente sugerindo a combinação de um triptano com um antiinflamatório não-esteroidal ou um analgésico simples e/ou uma droga gastrocinética para os pacientes que, em pelo menos cinco crises prévias, não obtiveram ausência de dor após dois horas e/ou não obtiveram ausência mantida da dor por 24 horas com suas opções tradicionais de tratamento.^{46,47}

CONCLUSÃO

Embora as evidências demonstrem vantagens com a combinação de agentes farmacológicos de classes diferentes, atuando simultaneamente em mecanismos biológicos diversos envolvidos na crise migranosa, ainda são necessários mais estudos controlados. Apesar disso, o uso dessas combinações continua freqüente entre especialistas comprometidos com a melhora de seus pacientes. Fundamentos racionais são apresentados com mais freqüência e o respaldo clínico é cada dia mais abundante. A mudança no paradigma de tratamento agudo da enxaqueca é apenas uma questão de tempo.

REFERÊNCIAS

1. Stewart WF, Schechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity, disability, pain intensity and attack frequency and duration. *Neurology*. 1994;44(suppl 4):S24-S39.
2. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*. 1995; 15:45-68.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8(suppl 7):1-96.
4. Stewart WF, Lipton RB, Simon D. Work-related disability: results from the American migraine study. *Cephalalgia* 1996;16:231-8.
5. Lipton RB, Stewart WF. Prevalence and impact of migraine. *Neurol Clin*. 1997;15:1-13.
6. Ferrari MD, Haan J. Drug treatment of migraine attacks. In: Headache. Blue Books of Practical Neurology. Goadsby P, Silberstein SD (eds) Newton: Butterworth-Heinemann, 1997:117-30.
7. Lipton RB, Diamond S, Reed M, et al. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41:638-45.
8. Dodick DW. Acute and prophylactic management of migraine. *Clinical Cornerstone* 2001;4:36-52.
9. Tfelt-Hansen P, Lipton RB. Prioritizing treatment. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. New York: Raven Press;1993:359-62.
10. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine – Current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002;346:257-70.
11. Lipton RB, Stewart WF, Cady R, et al. 2000 Wolff Award. Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache*. 2000;40:783-91.

12. Lipton RB, Hamelsky SW, Dayno JM. What do patients with migraine want from acute migraine treatment? *Headache*. 2002;42(suppl 1):3-9.
13. Saxena P, Tfelt-Hansen P. Triptans, 5-HT_{1B/1D} Receptor Agonists in the acute treatment of Migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. Second Edition. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2000:411-38.
14. Peroutka SJ. Beyond Monotherapy: Rational polytherapy in migraine. *Headache*. 1998;38:18-22.
15. Bates D, Ashford E, Dawson R, et al. Subcutaneous sumatriptano during the migraine aura. *Neurology*. 1994;44:1587-92.
16. Visser WH, de Vriend RH, Jaspers NHWM, Ferrari MD. Sumatriptan – nonresponders: a survey in 366 migraine patients. *Headache*. 1996;36:471-5.
17. Dahlof CG. How does sumatriptano perform in clinical practice? *Cephalalgia*. 1995;15(suppl 15):21-8.
18. Visser WH, de Vriend RH, Jaspers NHWM, Ferraria MD. Sumatriptan in clinical practice: a 2-year review of 453 migraine patients. *Neurology*. 1996;47:46-51.
19. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. International Headache Society. Members Handbook 2001/2002:113-98.
20. Saxena P, Tfelt-Hansen P. Triptans, 5-HT_{1B/1D} Receptor Agonists in the acute treatment of Migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. Second Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2000:411-38.
21. Dahlof C. Placebo-controlled clinical trials with ergotamine in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 1993; 13:166-71.
22. Wyss PA, Rosenthaler J, Nuesch E, Aellig WH. Pharmacokinetic investigation of oral and IV dihydroergotamine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;41:597-602.
23. Tfelt-Hansen P, Saxena P. Ergot alkaloids in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. Second Edition. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2000:399-409.
24. Tfelt-Hansen P, McEwen J. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in the Acute Treatment of Migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. Second Edition. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins;2000:391-7.
25. Ferrari MD, James MH, Bates D, et al. Oral sumatriptano: possible benefit of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. *Cephalalgia*. 1994;14:330-8.
26. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain*. 2001;89(2-3): 107-10.
27. Ferrari MD. Systemic biochemistry. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. Eds. *The Headaches*. New York:Raven Press, 1993: 179-83.
28. Ebersberger A, Averbek B, Messlinger K, Reeh PW. Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E₂ from rat dura mater encephali following electrical and chemical stimulation in vitro. *Neuroscience*. 1999;89:901-7.
29. Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1993;5:159-77.
30. Blau JN, Dexter SL. The site of pain origin during migraine attacks. *Cephalalgia*. 1981;1:143-7.
31. Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol*. 1998;79:964-82.
32. Krymchantowski AV. Combining therapies for the treatment of migraine. Is there a role? *Exp Review Neurotherap*. 2005; 5(2): 145-7.
33. Lance JW. Headache. *Ann Neurol*. 1981;10:1-10.
34. Wilkinson M. treatment of the acute migraine attack – current status. *Cephalalgia*. 1983;3:61-7.
35. Callahan M, Raskin N. A controlled study of dihydroergotamine in the treatment of acute migraine headache. *Headache*. 1986; 26:168-71.
36. Krymchantowski AV, Adriano M, Fernandes D. Tolfenamic acid decreases migraine recurrence when used with sumatriptano. *Cephalalgia*. 1999;19:186-7.
37. Krymchantowski AV. Naproxen sodium decreases migraine recurrence when administered with sumatriptano. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2-B):428-30.
38. Smith TR, Sunshine A, Stark SR, Littlefield DE, Spruill SE, Alexander WJ. Sumatriptan and naproxem sodium for the acute treatment of migraine. *Headache* 2005;45:983-91.
39. Sheftell F, Winner P, Finkel A, Lener S, White J, Nelsen A. Consistent sustained efficacy across 4 migraine attacks with a fixed single-tablet formulation of sumatriptano 85mg RT technology (and naproxen sodium 500mg (SumaRT/Nap)). *Headache*. 2007;47:769. Abstract
40. Winner P, Aurora S, Matthew N, Kori S, Lener S, Nelsen A. Migraine free rates accross four attacks treated with a fixed single-tablet formulation of sumatriptano 85mg RT technology (and naproxen sodium 500mg vs. placebo) *Headache*. 2007;47:770. Abstract
41. Krymchantowski AV, Barbosa JS. Rizatriptan combined with rofecoxib vs. rizatriptan for the acute treatment of migraine: an open pilot study. *Cephalalgia*. 2002;22:309-12.
42. Krymchantowski AV, Bigal ME. Rizatriptan versus rizatriptan plus rofecoxib versus rizatriptan plus tolfenamic acid in the acute treatment of migraine. *BMC Neurology*. 2004;28(4-1):10-5.
43. Smith T, Kudrow D, Stuart R, Littlefield D. Targeting multiple mechanisms in migraine treatment: sumatriptano and naproxen sodium is an effective acute migraine therapy. *Neurology*. 2005;64(suppl 1):A402. Abstract.
44. Jabukowski M, Levy D, Goor-Aryeh I, Collins B, Bajwa Z, Burstein R. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors. *Headache*. 2005;45:766. Abstract.
45. Krymchantowski AV, Bigal ME, Moreira PF. Rizatriptan vs. rizatriptan plus trimebutine for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled study. *Neurology*. 2005;64(suppl 1):A348. Abstract.
46. Krymchantowski AV. Acute treatment of migraine. Breaking the paradigm of monotherapy. *BMC Neurology*. 2004;28(4-1):4-9
47. Krymchantowski AV. Refractoriness in migraine treatment: what are we talking about? *Expert Rev Neurother*. 2005;5:557-9.

Recebido: 30/08/2008

Aceito: 02/09/2008

Endereço para correspondência

Dr. Abouch V. Krymchantowski

Rua Siqueira Campos 43/1002 - Copacabana

Rio de Janeiro - RJ - Brasil / Cep: 22031-070

Ph: 55-21-22 551055/Fax: 55-21-22352688

Email: abouchkrym@uol.com.br / www.dordecabeca.com.br