

Sinapse®

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia
Journal of the Portuguese Society of Neurology

ISSN: 1645-281X E-ISSN: 2184-4240



Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2026 Headache Treatment Guidelines of the Portuguese Headache Society – 2026



Sumário/Table of Contents

Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2026 / Headache Treatment Guidelines of the Portuguese Headache Society – 2026

INTRODUÇÃO.....	7
1. PRINCÍPIOS GERAIS DA TERAPÊUTICA DAS CEFALÉIAS	9
1.1. Princípios Gerais de Abordagem / Plano Terapêutico	9
1.2. Terapêutica Não Farmacológica	10
1.2.1. Vantagens da Terapêutica Não Farmacológica	10
1.2.2. Tipos de Terapêuticas Não Farmacológicas.....	11
2. NEUROMODULAÇÃO.....	15
2.1. Neuromodulação na Enxaqueca	15
2.1.1. Neuromodulação Não Invasiva	15
2.1.2. Neuromodulação Invasiva	17
2.2. Neuromodulação na Cefaleia em Salvas	19
2.2.1. Neuromodulação Não Invasiva	20
2.2.2. Neuromodulação Invasiva	20
2.2.3. Outras Técnicas (Não Invasivas, Invasivas ou Destrutivas)	21
2.3. Neuromodulação noutras Cefaleias Trigémico-Autonómicas	21
3. ENXAQUECA	23
3.1. Medidas Gerais no Tratamento da Enxaqueca.....	23
3.2. Tratamento da Crise de Enxaqueca	24
3.2.1. Seleção do Tratamento	24
3.2.2. Tratamento com Fármacos Inespecíficos	25
3.2.3. Tratamento com Fármacos Anti-Eméticos	25
3.2.4. Tratamento com Fármacos Específicos	26
3.2.5. Tratamento Agudo com Outros Fármacos	28
3.2.6. Tratamento do Estado de Mal Migranoso	29
3.3. Tratamento Preventivo da Enxaqueca Episódica.....	29
3.3.1. Tratamento Não Farmacológico	31
3.3.2. Tratamento Farmacológico	31
3.4. Tratamento Preventivo da Enxaqueca Crónica.....	60
3.4.1. Medidas Gerais	60
3.4.2. Terapêutica da Crise	61
3.4.3. Terapêutica Profilática	61
4. CEFALÉIA TIPO TENSÃO	70
4.1. Medidas Não Farmacológicas	71
4.2. Tratamento da Crise.....	71
4.3. Tratamento Preventivo	71
5. CEFALÉIAS TRIGÉMINO-AUTONÓMICAS.....	73
5.1. Cefaleia em Salvas	73
5.1.1. Tratamento da Crise	73
5.1.2. Tratamento de Transição / Início de Surto	74
5.1.3. Tratamento Preventivo	75
5.1.4. Tratamento da Cefaleia em Salvas Refratária	76
5.2. Outras Cefaleias Trigémico-Autonómicas.....	77
5.2.1. Hemicrânia Paroxística Episódica, Crónica e Contínua	77
5.2.2. <i>Short-Lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks, with Conjunctival Injection and Tearing (SUNCT) or with Autonomic Symptoms (SUNA)</i>	79
6. OUTRAS CEFALÉIAS PRIMÁRIAS	80
6.1. Cefaleia Primária da Tosse	80
6.2. Cefaleia Primária do Exercício.....	81
6.3. Cefaleia Primária Associada à Atividade Sexual	81

6.4. Cefaleia Explosiva Primária	81
6.5. Cefaleia por Estímulo Frio	81
6.6. Cefaleia por Pressão Externa	81
6.7. Cefaleia Primária em Guinada	81
6.8. Cefaleia Numular	82
6.9. Cefaleia Hípica	82
6.10. Cefaleia Persistente Diária desde o Início	82
7. NEURALGIAS CRANIANAS E DORES OROFACIAIS	85
7.1. Neuralgia do Trigêmeo	85
7.1.1. Terapêutica Farmacológica de Base (Preventiva)	85
7.1.2. Terapêutica Hospitalar da Agudização (Crise)	86
7.1.3. Terapêutica Interventiva e/ou Cirúrgica	86
7.2. Outras Neuralgias Cranianas e Dores Orofaciais	89
7.2.1. Neuralgia do Nervo Glossofaríngeo	89
7.2.2. Neuralgia do Nervo Intermediário	90
7.2.3. Neuralgia do Nervo Occipital	91
7.2.4. Síndrome do Ardor Bucal	92
7.2.5. Dor Facial Persistente Idiopática	93
7.2.6. Dor Dentoalveolar Persistente Idiopática	94
8. POPULAÇÕES ESPECIAIS	95
8.1. População Pediátrica	95
8.1.1. Enxaqueca	95
8.1.2. Cefaleia Tipo Tensão	101
8.1.3. Cefaleias Trigémico-Autonómicas	102
8.1.4. Outras Cefaleias Primárias	102
8.1.5. Cefaleia Crónica	102
8.2. Mulheres em Idade Fértil, Gravidez, Amamentação e Menopausa	106
8.2.1. Enxaqueca	107
8.2.2. Cefaleia Tipo Tensão	113
8.2.3. Cefaleias Trigémico-Autonómicas	113
8.2.4. Neuralgias Cranianas	115
8.3. Pessoas Idosas e com Comorbilidades	117
8.3.1. Medicação Aguda ou Sintomática	118
8.3.2. Medicação Profilática	118
8.3.3. Cefaleias mais Frequentes nos Idosos	119
9. GESTÃO DA MEDICAÇÃO EM CEFALIAS	120
9.1. Cefaleias por Uso Excessivo de Medicação	120
9.1.1. Diagnóstico e Epidemiologia	120
9.1.2. Prevenção da Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos	121
9.1.3. Suspensão da Utilização Excessiva de Medicamentos ou Destoxificação	121
9.1.4. Tratamento da Síndrome de Abstinência	122
9.1.5. Introdução de Medicação Profilática	123
9.1.6. Estratégia de Tratamento	126
9.2. Interações Farmacológicas no Tratamento das Cefaleias	128
9.2.1. Absorção	129
9.2.2. Distribuição	129
9.2.3. Metabolização	129
9.2.4. Excreção e Eliminação	131
9.2.5. Interações Farmacodinâmicas	131
9.2.6. Resumo Final	133
10. SIGLAS E ABREVIATURAS	135
11. REFERÊNCIAS	136
Instruções aos Autores e Políticas Editoriais / Instructions for Authors and Editorial Policies	163

Índice de Tabelas

Tabela 1.1. Graus de Recomendação.....	8
Tabela 1.2. Níveis de Evidência.....	8
Tabela 2.1. Recomendações de Neuromodulação no Tratamento da Enxaqueca	16
Tabela 2.2. Recomendações de Neuromodulação na Cefaleia em Salvas	19
Tabela 3.1. Fármacos Abortivos Não Específicos (Analgésicos e Aínes)	26
Tabela 3.2. Fármacos Abortivos Específicos (Triptanos - Nível Evidência A)	27
Tabela 3.3. Contraindicações ao Uso de Triptanos	27
Tabela 3.4. Fármacos Específicos: Gepants, Ditanos, Ergotamínicos e Combinações.....	28
Tabela 3.5. Fármacos Utilizados na Abordagem do Estado de Mal Migranoso	29
Tabela 3.6. Metas a Atingir com Tratamento da Enxaqueca (segundo a IHS5 - 2025).....	31
Tabela 3.7. Fármacos Recomendados pela IHS para Tratamento Preventivo da Enxaqueca Episódica Segundo o Sistema Grade	32
Tabela 3.8. Fármacos Preventivos Inespecíficos para a EE e Níveis de Evidência.....	33
Tabela 3.9. Fármacos Preventivos Inespecíficos Orais - Dosagem, Efeitos Adversos e Contraindicações	34
Tabela 3.10. Fármacos Inespecíficos Preferidos ou a Evitar no Tratamento Preventivo Conforme as Comorbilidades	35
Tabela 3.11. Anticorpos Monoclonais para Prevenção da Enxaqueca	46
Tabela 3.12. Anticorpos Monoclonais – Efeitos Adversos e Contraindicações Propostas	50
Tabela 3.13. Patologias que Obrigam a Especial Precaução com os Tratamentos Anti-CGRP (mABs e Gepants).....	51
Tabela 3.14. Comparação de Gepants na Prevenção da Enxaqueca Episódica.....	53
Tabela 3.15. Fármacos Recomendados pela IHS Para a Enxaqueca Segundo a Classificação Grade	62
Tabela 3.16. Ensaios de Fase 2/3 na Enxaqueca Crónica	63
Tabela 4.1. Tratamento Agudo da CTT	72
Tabela 4.2. Tratamento Profilático Farmacológico da CTT	72
Tabela 4.3. Tratamento Profilático Não Farmacológico da CTT	72
Tabela 5.1. Terapêutica Aguda das Crises de Cefaleia em Salvas	74
Tabela 5.2. Terapêutica Preventiva de Transição na Cefaleia em Salvas.....	74
Tabela 5.3. Terapêutica Preventiva de Longa Duração da Cefaleia em Salvas.....	75
Tabela 5.4. Hemicrânia Paroxística – Tratamento de Fase Aguda	78
Tabela 5.5. Hemicrânia Paroxística – Tratamento Prolongado.....	78
Tabela 5.6. Hemicrânia Contínua – Tratamento de Fase Aguda.....	78
Tabela 5.7. Hemicrânia Contínua – Tratamento Prolongado	78
Tabela 5.8. Tratamento de Transição (SUNCT e SUNA).....	79
Tabela 5.9. Tratamento Preventivo (SUNCT e SUNA).....	79
Tabela 6.1. Recomendações Terapêuticas – Outras Cefaleias Primárias	83
Tabela 7.1. Terapêutica da Nevralgia do Trigêmeo	87
Tabela 7.2. Terapêutica da Nevralgia do Nervo Glossofaríngeo	89
Tabela 7.3. Terapêutica da Nevralgia do Nervo Intermediário	91
Tabela 7.4. Nevralgia do Occipital – Tabela Resumo do Tratamento Farmacológico	92
Tabela 7.5. Síndrome do Ardor Bucal – Tabela Resumo do Tratamento Farmacológico	93
Tabela 7.6. Dor Facial Persistente Idiopática – Tabela Resumo do Tratamento Farmacológico	94
Tabela 7.7. Dor Dentoalveolar Persistente Idiopática – Tabela Resumo do Tratamento Farmacológico	95
Tabela 8.1. Fármacos Usados no Tratamento Agudo da Enxaqueca na Idade Pediátrica	97
Tabela 8.2. Resumo das Orientações Terapêuticas nas Mulheres em Idade Fértil, Gravidez, Amamentação e Menopausa	115
Tabela 9.1. Terapêutica Preventiva de Longa Duração da Cefaleia em Salvas.....	125
Tabela 9.2. Interações a Nível Farmacodinâmico, com Fármacos Usados no Tratamentos das Cefaleias	132
Tabela 10.1. Interações Farmacológicas.	134

Órgão oficial / Affiliations:

Conselho Português para o Cérebro; Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência; Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla; Liga Portuguesa Contra a Epilepsia; Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral; Sociedade Portuguesa de Cefaleias; Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento; Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares; Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia; Sociedade Portuguesa de Neurofisiologia Clínica e Medicina do Sono; Sociedade Portuguesa de Neurologia; Sociedade Portuguesa de Neuropatologia; Sociedade Portuguesa de Neuropediatria.

Director / Director:

Miguel Viana-Baptista (Presidente da Sociedade Portuguesa de Neurologia), Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental e Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Editor-Chefe / Editor-in-Chief:

Filipe Palavra, Unidade Local de Saúde de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Editores Associados / Associate Editors:

Isabel Luzeiro Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal
Miguel Rodrigues, Unidade Local de Saúde de Almada-Seixal, Almada, Portugal
José Vale, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal
Isabel Pavão Martins, Unidade Local de Saúde de Santa Maria e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
Elsa Parreira, Unidade Local de Saúde de Amadora/Sintra, Amadora, Portugal
Cristina Januário, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
Maria José Sá, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal
João Lemos, Unidade Local de Saúde de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
Mamede de Carvalho, Unidade Local de Saúde de Santa Maria e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
Teresa Coelho, Unidade Local de Saúde de Santo António e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal
Manuel Melo Pires, Unidade Local de Saúde de Santo António e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal
Patrícia Canhão, Unidade Local de Saúde de Santa Maria e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
António Martins da Silva, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal
Pedro Alberto Silva, Unidade Local de Saúde de São João e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal
Sónia Batista, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal
José Ferro, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal
Leonor Correia Guedes, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal
Luís Maia, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal
Manuel Correia, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal
Ricardo Taipa, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal
Sofia Reimão, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal

Conselho Editorial / Editorial Board

Isabel Luzeiro, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal
José Vale, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal
José Barros, Unidade Local de Saúde de Santo António e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal
Isabel Pavão Martins, Unidade Local de Saúde de Santa Maria e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
Mamede de Carvalho, Unidade Local de Saúde de Santa Maria e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
António Martins da Silva, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal
Cristina Januário, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
Teresa Coelho, Unidade Local de Saúde de Santo António e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal
Raquel Gil-Gouveia, Hospital da Luz e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
Vitor Oliveira, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
José Pimentel, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Consultora de Estatística / Statistical Consultant:

Maria Carolina Silva, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Editor Técnico / Technical Editor:

Helena Donato, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

Assistente Editorial / Editorial Assistant:

Ana Catarina Lopes

Propriedade, Edição e Administração / Property, Editing and Management:

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Open Access:

A revista SINAPSE® está licenciada com uma Licença Creative Commons – Atribuição-Não Comercial-Sem Derivações 4.0 Internacional.
 SINAPSE is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 International License.
 CC BY-NC

Periodicidade / Periodicity:

Trimestral

Versão electrónica / Electronic version:

www.sinapse.pt

Indexação / Indexing-Abstracting:

EMBASE – Elsevier
 SCOPUS – Elsevier
 IndexRMP

Contactos / Editorial Contacts:

Sociedade Portuguesa de Neurologia
 Trav. Álvaro Castelões, nº 79-2º andar-sala 9
 4450-044 Matosinhos, Portugal
Tm.: +351 933 205 202
Correio electrónico / Email: sinapse.spn@gmail.com

Design / Publishing:

Next Color, Porto

Imagem de capa: aquarela da autoria de Manuela Crespo.

Produção gráfica / Graphic production:

Registo / Register: Isenta de registo por não estar à disposição do público em geral (Despacho da ERC em 05/12/2012)

Impressa em papel ecológico e livre de cloro, papel não ácido/Printed in acid-free paper.

Registo de Marca / Trade Mark: 358 268 (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)

ISSN: 1645-281X

E-ISSN: 2184-4240

Depósito Legal / Legal Deposit: 172 674/01

Tiragem / Edition: 2000 exemplares / 2000 units

Preço unitário / Price per number: 10€

Assinatura anual / Annual subscription: 15€

A SINAPSE® está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org
 This journal subscribes to the principles and guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

Revista Oficial da Sociedade Portuguesa de Neurologia
 (www.spneurologia.com)

Official Journal of the Portuguese Society of Neurology
 (www.spneurologia.com)

GUIDELINES

Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2026

Headache Treatment Guidelines of the Portuguese Headache Society – 2026

 Andreia Costa ^{1,2};  Carlos Andrade ³;  Carlos Fontes Ribeiro ⁴;  Catarina Fernandes ⁵;  Elsa Parreira ^{6,7,#};  Filipa Sotero ⁸;  Filipe Palavra ^{4,9,10};  Gonçalo Bonifácio ^{7,11};  Helena Gens ⁵;  Henrique Delgado ^{7,12};  Inês Carrilho ¹³;  Isabel Luzeiro ¹⁴;  Isabel Pavão Martins ^{8,15};  Liliana Pereira ¹⁶;  Miguel Rodrigues ¹⁶; Paula Esperança ¹⁷;  Raquel Gil Gouveia ^{7,18,#,*};  Sara Machado ⁶;  Sara Varanda ¹⁹

#-Edição e Coordenação

1-Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de São João, Porto, Portugal

2-Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

3-Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal

4-Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

5-Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

6-Serviço Neurologia, Unidade Local de Saúde de Amadora / Sintra, Amadora, Portugal

7-Centro de Cefaleias, Serviço de Neurologia, Hospital da Luz Lisboa, Lisboa, Portugal

8-Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal

9-Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

10-Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (ICBR), Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

11-Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde da Arrábida, Setúbal, Portugal

12-Serviço de Neurologia, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

13-Serviço de Neuropediatria do Centro Materno Infantil do Norte, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal

14-Serviço de Neurologia, Hospital CUF, Coimbra, Portugal

15-Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

16-Serviço Neurologia, Unidade Local de Saúde Almada-Seixal, Almada, Portugal

17- Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de São José, Lisboa, Portugal (aposentada)

18-Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Católica Portuguesa, Lisboa, Portugal

19-Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/GU/233/2026>

Resumo

As normas de orientação terapêutica constituem ferramentas fundamentais de apoio à prática clínica, promovendo decisões consistentes e baseadas na evidência. Este documento corresponde à 4.^a edição das recomendações da Sociedade Portuguesa de Cefaleias, elaboradas pela sua Comissão Científica. As versões anteriores foram publicadas em 2004, 2009 e 2021. A presente versão (2026) reflete a atualização das opções terapêuticas, que justifica a necessidade de revisão periódica.

O objetivo foi fornecer recomendações terapêuticas atualizadas, abrangentes e baseadas na evidência para o tratamento das cefaleias primárias, nevralgia do trigémeo e cefaleia por uso excessivo de medicação. Estas orientações pretendem apoiar a prática clínica em diferentes contextos, sendo particularmente úteis para internos, médicos não especialistas em cefaleias, neurologistas, médicos de medicina geral e familiar e outros clínicos.

As recomendações foram elaboradas por um grupo de peritos da Sociedade Portuguesa de Cefaleias, com base na revisão das normas nacionais anteriores, resultados de ensaios clínicos relevantes e recomendações internacionais. Nas situações com menor evidência disponível, nomeadamente nas cefaleias raras, foram considerados a opinião de especialistas e dados provenientes de pequenas séries clínicas.

São abordadas intervenções não farmacológicas, incluindo medidas gerais de estilo de vida, prevenção do uso excessivo de medicação, neuromodulação e intervenções complementares, como terapia cognitivo-comportamental, *biofeedback* e acupuntura. Na enxaqueca, são apresentadas recomendações baseadas na evidência, distinguindo

Informações/Informations:

Guidelines, publicado em Sinapse, Volume 26, Suplemento 1, julho 2026. Versão eletrónica em www.sinapse.pt;

Guidelines, published in Sinapse, Volume 26, Supplement 1, July 2026. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2026. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2026. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Cefaleia/tratamento; Gestão da Dor; Guias de Prática Clínica; Perturbações de Enxaqueca/tratamento.

Keywords:

Headache/therapy;
Migraine Disorders/therapy;
Pain Management;
Practice Guidelines as Topic.

***Autor Correspondente /
Corresponding Author:**

Raquel Gil Gouveia
Centro de Cefaleias
Serviço de Neurologia
Hospital da Luz
Avenida Lusíada, 100
1500-650 Lisboa, Portugal
rgilgouveia@gmail.com

Recebido / Received: 2026-04-16

Aceite / Accepted: 2026-06-19

Publicado / Published: 2026-09-25

entre terapêutica farmacológica não específica e terapêutica específica, tanto no tratamento agudo como na prevenção, nos contextos de enxaqueca episódica e crónica. São também fornecidas orientações para o tratamento agudo e preventivo da cefaleia tipo tensão e das cefaleias trigémico-autónomas. Na nevralgia do trigêmeo e noutras nevralgias cranianas são revistos os tratamentos farmacológicos com evidência de eficácia, sendo igualmente consideradas intervenções cirúrgicas nos casos refratários. Aborda-se ainda o tratamento da cefaleia por uso excessivo de medicação, incluindo estratégias de descontinuação e otimização da terapêutica preventiva. São consideradas populações especiais, como crianças, mulheres grávidas ou a amamentar e idosos com múltiplas comorbilidades e polimedicação. São igualmente analisadas as interações medicamentosas mais relevantes, particularmente ao nível farmacocinético, quer no tratamento agudo quer no tratamento preventivo. Estas recomendações foram concebidas para serem abrangentes, mas também práticas, procurando sintetizar a evidência mais relevante em quadros de consulta rápida, facilitando a sua aplicação no dia-a-dia clínico.

Este documento apresenta recomendações terapêuticas atualizadas, abrangentes e orientadas para a prática clínica no tratamento das cefaleias, refletindo os avanços mais recentes nesta área.

Abstract

Therapeutic guidelines are essential tools in clinical practice, supporting consistent and evidence-based decision-making. This document represents the 4th edition of the Portuguese Headache Society guidelines, developed by its Scientific Committee. Previous editions were published in 2004, 2009 and 2021. The present update (2026) reflects increasing therapeutic options and growing innovation in this field, which have made periodic revision necessary.

We aimed to provide healthcare professionals with updated, comprehensive, evidence-based guidance on the management of primary headaches, trigeminal neuralgia and medication-overuse headache. These recommendations are intended to support clinical practice across different levels of care, including residents, non-specialists, neurologists, general practitioners and other clinicians.

The recommendations were developed by a panel of experts from the Portuguese Headache Society, based on a review of previous national guidelines, relevant clinical trials and international recommendations. In areas with limited evidence, particularly rare headache disorders, expert opinion and data from small case series were also considered.

Non-pharmacological approaches are addressed, including general lifestyle measures, prevention of medication overuse, neuromodulation, and complementary interventions such as cognitive-behavioural therapy, biofeedback, and acupuncture. For migraine, evidence-based recommendations are provided, distinguishing between non-specific and migraine-specific pharmacological therapies, both for acute treatment and preventive strategies, in the contexts of episodic and chronic migraine. Guidance is also provided for the acute and preventive treatment of tension-type headache and trigeminal autonomic cephalalgias. In trigeminal neuralgia and other cranial neuralgias, evidence-based pharmacological options are reviewed, and surgical interventions are considered for refractory cases. The management of headache disorders in special populations, such as children, pregnant or breastfeeding women, and elderly patients with multimorbidity and polypharmacy, is specifically addressed. Treatment-related issues are also discussed, including the prevention and management of medication-overuse headache, with emphasis on withdrawal strategies and optimization of preventive therapy, as well as clinically relevant drug interactions, particularly pharmacokinetic interactions involving both acute and pre-

ventive treatments. These recommendations are designed to be comprehensive but also practical, with the most relevant evidence summarized in tables to facilitate rapid consultation in daily clinical practice.

This document provides updated, comprehensive and practical evidence-based recommendations for the management of headache disorders, reflecting current advances in therapeutics and aiming to support clinicians across different settings.

INTRODUÇÃO

As cefaleias, em particular a enxaqueca e a cefaleia tipo tensão, constituem um importante problema de saúde pública, pela sua elevada prevalência e impacto significativo na qualidade de vida. Dados mais recentes do *Global Burden of Disease* (GBD 2023), estimam que cerca de 2,9 mil milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de cefaleias comuns (enxaqueca, cefaleia tipo tensão e cefaleia por uso excessivo de medicação), um número que tem vindo a aumentar ao longo das últimas décadas, sobretudo em consequência do crescimento populacional, sem evidência de redução sustentada, na ausência de intervenções de saúde pública dirigidas.^{1,2}

A carga destas doenças é particularmente expressiva em termos de anos vividos com incapacidade (YLDs), sendo a enxaqueca consistentemente uma das principais causas de incapacidade a nível global desde o GBD 2013, posição que se mantém nas análises mais recentes. Este impacto é especialmente marcado em populações jovens e em idade ativa, onde a enxaqueca constitui uma das principais causas de incapacidade, com repercussões relevantes no desempenho académico, profissional e social. Adicionalmente, verifica-se uma clara predominância no sexo feminino, refletindo fatores biológicos e hormonais, o que contribui para um impacto desproporcionado nas mulheres ao longo da vida.^{1,2}

Para além da repercussão sobre a saúde, as cefaleias afetam significativamente a funcionalidade diária, limitando a participação nas atividades habituais, reduzindo a produtividade e gerando custos económicos elevados, tanto diretos como indiretos, associados ao absentismo e, de forma particularmente relevante, ao presentismo.¹⁻³

Entre as cefaleias, a cefaleia por uso excessivo de medicação assume especial importância pelo seu impacto e por ser uma condição potencialmente evitável. Resulta frequentemente de uma utilização inadequada de terapêuticas agudas e está associada a agravamento da frequência e intensidade das cefaleias, contribuindo

de forma significativa para a carga global da doença. A sua prevenção e tratamento constituem, por isso, uma prioridade em termos de saúde pública e de prática clínica.¹ Apesar desta elevada carga, as necessidades em cuidados de saúde permanecem largamente insatisfeitas. Mesmo em países com elevados recursos, uma proporção significativa de doentes não recorre a cuidados médicos, e muitos dos que o fazem não têm acesso a tratamentos adequados. Na União Europeia, e considerando unicamente a enxaqueca, apenas 15% a 20% dos doentes recorreu a um profissional de saúde por causa das suas cefaleias, só 3,5% a 10% tem acesso a terapêuticas agudas específicas e eficazes, e uma percentagem significativamente inferior (entre 1,5% e 6,4%) está corretamente medicada com preventivos.^{1,4} Esta lacuna compromete objetivos globais de saúde, incluindo a cobertura universal de saúde e os planos de ação da Organização Mundial da Saúde para as doenças neurológicas.¹⁻³

Importa salientar que as necessidades dos doentes são heterogéneas. Enquanto uma minoria requer abordagens especializadas e multidisciplinares, uma grande proporção beneficiaria significativamente de intervenções simples, acessíveis e custo-efetivas, desde que devidamente integradas nos sistemas de saúde. Neste contexto, intervenções organizadas e políticas de saúde adequadas, têm potencial para gerar ganhos substanciais em saúde populacional.

Tem-se assistido, ainda assim, a uma evolução positiva, em parte impulsionada por iniciativas internacionais como a campanha “*Lifting the Burden: the Global Campaign against Headache*”, desenvolvida em colaboração com a Organização Mundial da Saúde e várias sociedades científicas, que tem contribuído para uma maior consciencialização, melhor caracterização epidemiológica e integração das cefaleias nas agendas de saúde pública.

A Sociedade Portuguesa de Cefaleias (SPC) tem publicado regularmente recomendações terapêuticas para as cefaleias mais comuns, adaptadas à realidade nacional, com o objetivo de apoiar a prática clínica. Face aos avanços significativos no conhecimento científico

e às novas opções terapêuticas disponíveis, bem como aos dados mais recentes sobre a carga global da doença, tornou-se necessária a atualização destas recomendações. As recomendações terapêuticas são um instrumento que facilita a tomada de decisões na abordagem dos doentes, permitindo a melhor prática clínica baseada na evidência científica. Não pretendem de modo nenhum substituírem-se ao clínico na sua decisão, mas permitem uma escolha terapêutica mais eficiente, mais segura e mais custo-efetiva.

Esta ferramenta de apoio ao clínico, é tão útil ao médico generalista (obviamente menos familiarizado com as práticas clínicas correntes nesta área especializada da Medicina) como ao neurologista especializado em cefaleias. Incorporámos neste manual o resultado da revisão da evidência científica publicada na literatura bem como as recomendações de organizações científicas internacionais como a European Headache Federation (EHF) e a International Headache Society (IHS). Infelizmente nem sempre existe suficiente evidência científica para suporte das orientações terapêuticas;

é o caso das cefaleias mais raras em que não existem ensaios clínicos. Nestes casos apresentamos a opinião de peritos baseados nos relatos existentes na literatura. Este manual não pretende ajudar ao diagnóstico das várias entidades. Para isso remetemos o leitor para a Classificação Internacional de Cefaleias, 3ª edição (ICHD-3) da IHS, onde encontrará os critérios de diagnóstico atualizados para todos os tipos de cefaleias primárias e secundárias e ainda para as nevralgias e dores faciais. A tradução portuguesa⁵ desta última versão da classificação, realizada por membros da SPC, encontra-se disponível e de acesso livre na página web da nossa sociedade.

Contemplamos no início deste documento os princípios gerais de tratamento comuns à maioria das cefaleias crónicas com especial enfoque nas terapias não farmacológicas, na neuromodulação e na mudança dos estilos de vida.

Abordaremos o tratamento farmacológico das várias entidades considerando os níveis de evidência e os graus de recomendação adotados pela Direção Geral de Saúde (**Tabelas 1.1 e 1.2**).⁶

Tabela 1.1. Graus de Recomendação⁶

Grau de recomendação	Descritivo
Grau I	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento é benéfico, útil e eficaz.
Grau II	Existem evidências contraditórias e/ou divergência de opiniões sobre a utilidade/eficácia de determinado tratamento ou procedimento.
Grau IIa	Evidências/opinião maioritariamente a favor da utilidade/eficácia
Grau IIb	Utilidade/eficácia pouco comprovada pelas evidências/opinião.
Grau III	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento não é benéfico/eficaz e poderá ser em certas situações prejudicial.

Tabela 1.2. Níveis de Evidência⁶

Nível de evidência	Descritivo
Nível A	Informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou meta-análises.
Nível B	Informação recolhida a partir de um único ensaio clínico aleatorizado ou estudos alargados não aleatorizados.
Nível C	Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos.

Especial relevo mereceu a enxaqueca (episódica e crónica), pela sua elevada prevalência e impacto na qualidade de vida e porque é o tipo de cefaleia mais frequente nas consultas. É também na área da enxaqueca que têm surgido maiores inovações terapêuticas que terão o respetivo destaque.

Neste manual não considerámos o grande grupo das

cefaleias secundárias (com uma única exceção: as cefaleias secundárias a uso excessivo de medicamentos, pela sua relevância e estreita relação com as outras cefaleias primárias), já que nessas cefaleias, o tratamento da dor de cabeça depende da causa subjacente, na maioria dos casos.

Abordaremos também situações particulares em que a

decisão terapêutica pode ser especialmente difícil: é o caso da população pediátrica, dos idosos ou das mulheres grávidas ou a amamentar; serão ainda equacionadas as questões das interações medicamentosas mais importantes.

Por fim, em particular na redação das recomendações relativas à utilização dos fármacos mais recentes e à sua inclusão no arsenal terapêutico, foi realizada uma reunião plenária de todos os peritos envolvidos na elaboração deste documento, com o objetivo de estabelecer um consenso. Este consenso foi posteriormente validado através do método de Delphi, com base na resposta a cinco questões relevantes da prática clínica, as quais representam recomendações da Sociedade Portuguesa de Cefaleias, com destaque nos respetivos capítulos.

Referências

1. Steiner TJ, Adarmouch L, Berring-Uldum A, Gil-Gouveia R, Jensen R, Shirane R, et al. Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. International Headache Week 2026: March 15-21. J Headache Pain. 2026;27:69. doi: 10.1186/s10194-026-02314-1.
2. Steiner TJ, Husøy A, Stovner, LJ. GBD2021: headache disorders and global lost health – a focus on children, and a view forward. J Headache Pain. 2021; 25:91. doi.org/10.1186/s10194-024-01795.
3. Husøy AK, Steiner TJ. GBD 2023: over twice the health loss from headache disorders among females compared with males, and one fifth of the loss is attributable to medication overuse. J Headache Pain. 2025;26:227. doi: 10.1186/s10194-025-02192-z.
4. Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. J Headache Pain. 2018;19:10. doi: 10.1186/s10194-018-0839-1
5. Pereira Monteiro J, Barros J, Esperança P, Fernandes G, Gil Gouveia R, Luzeiro I, et al. Classificação Internacional de Cefaleias - 3a Edição, Tradução Portuguesa. Sinapse. 2018;18:1–172.
6. Direção Geral da Saúde. Normas Clínicas Graus de Recomendação e Níveis de Evidência. [acedido em Abril 2026]: Disponível em: http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos_Manuais_DGS/Graus_Recomendacao_Niveis_Evidencia.

1. PRINCÍPIOS GERAIS DA TERAPÊUTICA DAS CEFALÉIAS

1.1. Princípios Gerais de Abordagem / Plano Terapêutico

1. Estabelecer o diagnóstico. Apenas perante um diagnóstico correto a terapêutica será bem-sucedida. Será aliás pertinente que nos questionemos, perante a refratariedade de uma cefaleia, se o diagnóstico terá sido bem estabelecido: o doente tem apenas um tipo de cefaleia? Tem outras doenças que possam contribuir para a

cefaleia? (apneia de sono, hipertensão arterial? etc.)

2. Fornecer aos doentes noções precisas da doença. Explicar que os exames complementares de diagnóstico são normais nas cefaleias primárias; são pedidos para sabermos que não têm aspetos patológicos e não para fazerem diagnóstico. Esta explicação evita que os exames sejam repetidos sem necessidade. Diferenciar desencadeantes e causa.

3. Encorajar o doente a identificar e evitar fatores desencadeantes, como por exemplo: a ingestão de certos alimentos, excesso de cafeína, intervalos grandes entre refeições, ingestão de álcool, situações de stress, esforços físicos, alterações do ritmo do sono, relação com contraceção hormonal, menstruação, terapêutica hormonal de substituição na menopausa, esforço físico intenso, postura incorreta durante o sono ou no trabalho.

4. Abordar a escolha de um tratamento particular, modo de utilização e efeitos indesejáveis expectáveis. Assegurar-se de que o doente percebeu bem o que lhe foi dito tanto em relação à cefaleia como ao tratamento. Estar atento às expectativas do doente e definir objetivos apropriados, discutindo os benefícios esperados e o tempo que demora a serem atingidos.

5. Envolver ativamente o doente no tratamento, pedindo para preencher corretamente os calendários de cefaleias, salientando a importância que estes têm na ajuda no diagnóstico e na monitorização do efeito terapêutico ou na ausência dele. O calendário deve ser de fácil preenchimento e explicado previamente como o fazer. Quando complicado ou extenso, desincentiva o doente a preenchê-lo. Atualmente alguns doentes preferem “apps” de registo de cefaleias ao calendário de papel. A escolha do tratamento depende da frequência e intensidade das crises, da presença e graduação da incapacidade temporária e da presença de sintomas associados, como náuseas e vômitos. Em certas cefaleias como na enxaqueca e cefaleias em salvas não há terapêutica curativa que elimine a cefaleia de vez.

6. Criar um esquema terapêutico individualizado, considerando a resposta e a tolerância a medicamentos específicos. Considerar comorbilidades. Salientar que a terapêutica deve ser cumprida. O doente já fez algum tratamento de base? Com que fármacos e por quanto tempo? Por que não resultou? Por que abandonou? De um modo geral e na maioria dos casos, o tratamento deverá ser dividido em sintomático, abortivo, de fase aguda ou da crise e tratamento profilático.

a) **O tratamento sintomático** consiste na utilização de agentes que revertem, abortam ou reduzem a dor e os possíveis sintomas acompanhantes. A escolha da medicação depende de fatores como a frequência, a intensidade da dor, a presença ou ausência de sintomas acompanhantes como vômitos, o início de ação da medicação, a biodisponibilidade do medicamento, as comorbidades e doenças co-existent, os efeitos adversos da medicação e a história prévia dos medicamentos utilizados. O uso da medicação sintomática não deverá exceder 2-3 dias por semana (menos de 10 dias /mês) no caso de anti-inflamatórios não esteroides e analgésicos, e 2 dias por semana (menos de 8 dias por mês) no caso dos triptanos,¹ a fim de se evitar uma “cefaleia por uso excessivo de medicação”.

Poderá ser utilizada isolada ou associada à medicação preventiva. A via de administração é muito importante. Quando as náuseas são significativas, deve ser feito o uso concomitante de antieméticos. Como a gastroparésia é frequente nas crises de enxaqueca, serão de ponderar as vias rectal, nasal ou parentérica.¹

b) **O tratamento preventivo ou profilático** é utilizado para prevenir as crises bem como para reduzir a sua intensidade. Deverá ser instituído quando a frequência for superior a determinado número por mês dependendo do tipo de cefaleia em causa; quando a intensidade e a duração das crises justificar o uso da terapêutica preventiva mesmo que as crises sejam pouco frequentes; quando a utilização da medicação sintomática for excessiva em frequência ou dose, quando a medicação sintomática não puder ser utilizada (contraindicação, por exemplo) e para potenciar a medicação sintomática. Tal como no tratamento sintomático dever-se-á ter em conta as comorbidades e os possíveis efeitos adversos. Ao contrário dos tratamentos específicos da enxaqueca, os tratamentos não específicos requerem normalmente titulação de dose, pelo que habitualmente se preconiza um começo com doses baixas e um aumento gradual (“start low and go slow”). Nestes casos, a melhoria não é imediata, começando geralmente 4 semanas após o início, havendo de esperar cerca de 8 semanas para certificar que a medicação não é eficaz. A terapêutica preventiva deverá ser mantida pelo menos 6 a 12 meses antes da redução e suspensão.

7. Evitar a automedicação e o uso excessivo de medicação. O uso excessivo de analgésicos deverá ser evitado pois é causa da “cefaleia por uso excessivo de medicação”. A ICHD-3 estabeleceu diferentes limiares para o diagnóstico desta: ingestão regular de ergotâmicos, triptanos ou combinação de analgésicos ou opiáceos em pelo menos 10 dias/mês durante pelo menos 3 meses, ou, no caso de analgésicos simples (p.ex. AINEs e paracetamol), pelo menos 15 dias por mês durante pelo menos 3 meses.² A via de administração depende do tipo de cefaleia em causa.

É dever do médico explicar o mecanismo do agravamento da cefaleia devido ao uso excessivo de analgésicos e dever do doente cumprir as diretivas médicas. Só coresponsabilizando o doente no cumprimento da terapêutica se pode obter um bom resultado.^{3,4}

8. Saber quando pedir exames complementares de diagnóstico. Nas cefaleias agudas os seguintes sintomas/sinais aumentam significativamente a probabilidade de encontrar uma alteração nos estudos imagiológicos: a) aumento progressivo da frequência da cefaleia; b) existência de sinais focais; c) cefaleia que desperta o doente durante o sono, sobretudo quando a dor é crónica (embora tal possa ocorrer na enxaqueca e na cefaleia em salvas); d) características atípicas da cefaleia, cefaleia que não preencha os critérios de enxaqueca ou de outra cefaleia primária; e) presença de fator de risco adicional como deficiência imunitária. O estudo imagiológico não é habitualmente necessário em doentes com enxaqueca e cefaleia tipo tensão crónicas, exame neurológico normal e dor com características mantidas ao longo dos meses ou anos. Frequentemente, os exames são pedidos para tranquilizar o doente e não tanto por serem mesmo necessários, o que não é boa prática clínica. Uma avaliação assertiva e cuidada e a boa comunicação com o doente cria confiança e evita exames desnecessários.³⁻⁵

1.2. Terapêutica Não Farmacológica ⁶

1.2.1. Vantagens da Terapêutica Não Farmacológica

- Reduzir a frequência e intensidade das cefaleias com consequente redução do uso excessivo de medicação (prevenção da Cefaleia por uso excessivo de medicação)
- Reduzir os efeitos secundários de medicamentos agudos, sobretudo em doentes com patologia gas-

trointestinal, cardiovascular, renal

- c) Evitar o aparecimento de tolerância aos fármacos, o que pode ser um problema no tratamento de cefaleias crónicas
- d) Custo-benefício: sobretudo nas técnicas que podem ser praticadas pelo próprio doente e que não implicam custos excessivos, comparativamente ao custo dos medicamentos
- e) Contraindicação ao tratamento farmacológico
- f) Preferência dos doentes
- g) Pode ser preferencialmente escolhida na população pediátrica, nas grávidas e doentes com comorbilidades que contraindiquem tratamento farmacológico.
- h) A combinação de tratamento farmacológico ao não farmacológico mostrou ser mais eficaz que cada um separadamente.⁶

1.2.2. Tipos de Terapêuticas Não Farmacológicas

Modificação de estilo de vida

Otimizar a homeostase - manter uma boa hidratação, evitar intervalos longos entre refeições e ter uma alimentação equilibrada, evitar cafeína em excesso, se possível evitar ingestão de álcool, ter uma boa higiene de sono, ter uma boa postura no trabalho e/ou outras atividades (sobretudo da cabeça e pescoço, quando se trabalha com computadores, por ex.)

Exercício físico

O exercício deve ser adequado aos vários tipos de cefaleias. O exercício aeróbico está recomendado para a profilaxia da enxaqueca. No entanto o exercício durante a crise agrava a dor. O exercício físico regular parece aumentar os níveis de beta-endorfinas no plasma, dos fatores neurotróficos e dos endocanabinóides alterando assim o limiar para desencadear a enxaqueca.^{6,7} A ausência de exercício físico é um fator de risco para desenvolver enxaqueca.⁸

Recomendações recentes sobre a prescrição de exercício físico na enxaqueca,⁹ concluíram que o exercício aeróbico (sem especificar parâmetros), o exercício físico aeróbico contínuo de intensidade moderada, o ioga, e recomendações de estilo de vida (que incluem exercício físico regular, horário de sono regular, horário de refeições estável, hidratação adequada, relaxamento e evicção de uso excessivo de medicação), obtiveram um nível de evidência B.

Acupuntura

A acupuntura tradicional chinesa é amplamente utilizada no Oriente e tem vindo a ganhar crescente popularidade no Ocidente para tratamento da dor, tanto em patologias agudas como crónicas. Pode ser aplicada sob a forma tradicional, através da inserção manual de agulhas muito finas em pontos específicos, ou através de modalidades não invasivas, como técnicas térmicas, elétricas ou acupressão. A acupuntura pode ainda ser classificada como “verdadeira” ou “sham” (placebo), sendo esta última realizada em pontos não clássicos; existe alguma evidência de que ambas podem apresentar eficácia clínica.⁶

A técnica de “picada seca” (*dry needling*) distingue-se por envolver a inserção de agulhas diretamente em pontos dolorosos e pontos gatilho, em oposição aos pontos tradicionais da acupuntura. É utilizada sobretudo em contexto de fisioterapia, particularmente no tratamento de contraturas musculares, e pode ser eficaz na cefaleia tipo tensão e na cefaleia cervicogénica.^{10,11}

As teorias modernas sobre o mecanismo de ação da acupuntura baseiam-se na indução de analgesia endógena, na inibição do processamento da dor e na modulação da inflamação neurogénica, através de vias aferentes periféricas e centrais do sistema trigeminal. Existe evidência bioquímica de que a acupuntura influencia a atividade dos sistemas serotoninérgico, endocanabinóide e opióide, promovendo a libertação de endorfinas e reduzindo a concentração de mediadores inflamatórios.⁶ Para além destes mecanismos, os seus efeitos podem também estar parcialmente associados ao efeito placebo, particularmente nos casos de acupuntura “sham”.

No contexto da enxaqueca, uma revisão da Cochrane que incluiu 22 ensaios clínicos aleatorizados, envolvendo cerca de 5000 doentes, concluiu que a acupuntura, quando associada à terapêutica sintomática, reduz a frequência das crises.¹²

Relativamente à enxaqueca menstrual, uma revisão abrangente de 39 ensaios clínicos (2584 participantes), demonstrou redução da intensidade da dor (avaliada pela escala VAS), bem como da frequência e duração das crises, além de melhorias nos scores HIT-6 e MHI (*menstrual headache index*). A redução mais significativa foi observada na intensidade da enxaqueca. Contudo, devido à heterogeneidade dos estudos, o grau de evidência permanece incerto, sendo recomendada a realização de ensaios clínicos aleatorizados de grande escala (evidência nível A, grau IIa).¹³

Na cefaleia tipo tensão, uma revisão da Cochrane (2016) revelou resultados controversos. Em 11 ensaios analisados, apenas dois compararam acupuntura com tratamento convencional, não sendo cegos e apresentando diferenças basais entre os grupos. Em sete ensaios que compararam acupuntura verdadeira com “sham”, verificou-se uma redução $\geq 50\%$ da frequência de cefaleias em 51% dos doentes no grupo de acupuntura verdadeira versus 43% no grupo “sham”, com resultados semelhantes aos seis meses.¹⁴ (evidência nível A, grau de recomendação IIa). Estudos comparativos com fisioterapia, massagem e exercício não demonstraram superioridade significativa da acupuntura, embora apresentassem qualidade metodológica limitada.¹⁴

Mais recentemente (2024), uma análise de 42 ensaios clínicos (4103 participantes) demonstrou que a combinação de acupuntura elétrica com ventosaterapia foi mais eficaz do que a terapêutica ocidental isolada. Na redução da frequência das cefaleias, a acupuntura elétrica destacou-se como a mais eficaz, seguida da combinação de acupuntura manual com técnica “*plum blossom*” (evidência nível A, grau IIa).¹⁵

Uma meta-análise indireta (2024) que comparou acupuntura com antidepressivos tricíclicos na profilaxia da cefaleia tipo tensão, não demonstrou diferenças significativas de eficácia, embora a acupuntura tenha apresentado menos efeitos adversos (evidência nível A, grau II).¹⁶

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda a utilização da acupuntura no tratamento e prevenção da cefaleia tipo tensão,¹⁷ destacando a sua eficácia na redução da intensidade e duração da dor, bem como no consumo de medicação e na comorbilidade emocional. No entanto, sublinha a necessidade de estudos mais homogêneos e metodologicamente robustos.

Na nevralgia do trigêmeo, a combinação de eletroacupuntura com doses baixas de carbamazepina parece ser eficaz em determinados casos.¹⁸ Uma análise recente de 13 revisões sistemáticas/meta-análises (2024) sugere que a acupuntura é uma abordagem promissora no tratamento da nevralgia do trigêmeo primária.¹⁹ Contudo, estes resultados devem ser interpretados com cautela, dada a limitada qualidade metodológica dos estudos disponíveis.

Biofeedback

O treino por *biofeedback* é uma técnica de autorregulação que permite ao indivíduo adquirir controlo sobre determinadas funções autonómicas, como a tensão mus-

cular, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura cutânea. Este controlo é obtido com recurso a dispositivos como eletromiografia (EMG), eletroencefalograma (EEG), eletrocardiograma (ECG) ou termómetros, sob orientação de profissionais especializados, ao longo de múltiplas sessões. Com o tempo, o doente tende a adquirir autonomia na aplicação destas técnicas.

As modalidades mais utilizadas são o *biofeedback* térmico, que promove o aquecimento periférico (nomeadamente das mãos), e o *biofeedback* por EMG, focado no controlo da tensão muscular dos músculos cranianos, cervicais e faciais.

O *biofeedback* tem demonstrado maior eficácia na cefaleia tipo tensão, contribuindo para a redução da frequência das crises, melhoria de sintomas ansiosos e depressivos e diminuição do consumo de analgésicos (evidência nível A, grau II).⁶ A sua combinação com terapêutica farmacológica pode potenciar os resultados.^{20,21} No entanto, uma proporção significativa de doentes não obtém alívio clínico relevante com esta abordagem.²²

Psicoterapia

Existem várias revisões sistemáticas com meta-análises que suportam a utilização de intervenções psicológicas no tratamento das cefaleias,²³⁻³⁰ embora a qualidade da evidência ainda necessite de ser reforçada. Atualmente, não existem recomendações específicas que permitam selecionar a técnica mais apropriada para cada doente (evidência nível C, grau II).

Estas intervenções apresentam, em geral, menos efeitos adversos do que as terapêuticas farmacológicas e, em alguns casos, eficácia equivalente. Contudo, a adesão permanece baixa, devido a limitações de acessibilidade (física e económica), bem como à menor aceitação por parte de alguns doentes e profissionais de saúde.

Fatores psicológicos como crenças disfuncionais, baixa motivação, reduzida perceção dos desencadeantes, baixa autoeficácia, dificuldades na aceitação da doença, traços de personalidade, comorbilidades psiquiátricas e estratégias inadequadas de *coping* têm sido associados à menor adesão a estas intervenções.³¹

Até à data, não existem recomendações baseadas na evidência robusta, para a utilização de hipnose ou manipulação cervical osteopática/quioprática na terapêutica aguda ou preventiva das cefaleias.

Técnicas de relaxamento, meditação, mindfulness e ioga

As técnicas de relaxamento visam a redução do stress,

da tensão muscular e da ativação autonómica simpática. Incluem práticas como *yoga*, meditação, *mindfulness*, exercícios respiratórios, treino autogénico e relaxação muscular progressiva.⁶

O *mindfulness*, definido como a capacidade de manter atenção plena no momento presente sem julgamento, tem ganho crescente relevância, sendo o protocolo *Mindfulness-Based Stress Reduction* (MBSR) o mais utilizado.^{32,33}

Estudos recentes demonstram que a combinação de *mindfulness* com terapêutica farmacológica pode melhorar significativamente parâmetros como a frequência das cefaleias, consumo de medicação, impacto funcional e qualidade de vida a longo prazo (evidência nível A, grau II).²⁵ No entanto, muitos estudos apresentam limitações metodológicas, sendo necessária investigação mais robusta.³²

A cefaleia tipo tensão, incluindo na população pediátrica, apresenta elevada prevalência e impacto significativo na qualidade de vida, especialmente na forma crónica. A sua abordagem deve ser multifatorial, considerando fatores como *stress*, sedentarismo, postura e contexto psicossocial, bem como a educação para evitar o uso excessivo de medicação.

Terapêutica cognitivo-comportamental; técnicas de controlo de stress

A terapêutica cognitivo-comportamental deve ser considerada como abordagem complementar à terapêutica farmacológica, particularmente em doentes com uso excessivo de analgésicos,³⁴ agravamento das cefaleias associado ao *stress* ou com impacto funcional significativo, nomeadamente nas cefaleias crónicas (≥ 15 dias/mês).

Doentes com enxaqueca, cefaleia tipo tensão e cefaleia em salvas apresentam frequentemente comorbilidades, como ansiedade, depressão, perturbações do sono e *stress*.⁶ Nestes casos, é essencial integrar fatores psicológicos – cognitivos, comportamentais e emocionais – no plano terapêutico.³⁵

A terapia cognitivo comportamental, baseada num modelo biopsicossocial, utiliza um conjunto de estratégias que visam melhorar o controlo da dor e a qualidade de vida. A educação do doente é um elemento central, promovendo uma melhor gestão das expectativas e da adesão terapêutica.⁶

Ensaio clínicos demonstram que a terapia cognitivo comportamental reduz a frequência, intensidade e duração das cefaleias primárias,³⁶⁻³⁸ com efeitos sustentados ao longo do tempo e comparáveis à farmaco-

terapia. Adicionalmente, apresenta benefícios ao nível do humor, qualidade de vida e adesão ao tratamento. Em população pediátrica, a combinação de intervenção comportamental, educação e terapêutica farmacológica demonstrou eficácia no controlo da enxaqueca.³⁹

Fisioterapia e massagem

A fisioterapia inclui mobilização e manipulação cervical, massagem, exercício terapêutico e técnicas de *needling*. Estas abordagens baseiam-se no contributo do componente cervical em várias cefaleias, nomeadamente enxaqueca e cefaleia tipo tensão.⁶

Na cefaleia tipo tensão, a fisioterapia pode proporcionar melhorias sustentadas na intensidade e frequência das crises.⁴⁰⁻⁴² Os programas de exercício devem privilegiar o fortalecimento dos músculos cervicais e da cintura escapular.

Importa salientar que as manipulações quiropráticas cervicais podem estar associadas a efeitos adversos raros, mas potencialmente graves, como disseções arteriais vertebrais e carótídeas.⁴³

Nutracêuticos^{44,45}

A utilização de nutracêuticos tem vindo a aumentar entre doentes com enxaqueca. Estes incluem substâncias como riboflavina, coenzima Q10, magnésio, ácidos gordos ómega-3, *feverfew* (*Tanacetum parthenium*) e *butterbur* (*Petasites hybridus*). Alguns destes agentes apresentam evidência de nível B na prevenção da enxaqueca.⁴⁶ No entanto, o *butterbur* não é recomendado devido ao risco de hepatotoxicidade.⁴⁷

Os suplementos orais de Magnésio na dose de 400-600 mg podem ser úteis na prevenção da enxaqueca, segundo a American Headache Society (AHS) e American Academy of Neurology (AAN)⁴⁷ - evidência nível B. A riboflavina (vitamina B2) 400 mg /dia, oral é também considerada como tendo um nível B de evidência, segundo a AAN.⁴⁷ O *feverfew* (*Tanacetum parthenium*) é uma planta herbácea, considerada com propriedades anti-inflamatórias e de aumento da serotonina em várias patologias, tendo evidência mista na redução da frequência da enxaqueca; é contraindicado na gravidez.⁴⁸

Apesar do seu perfil de segurança geralmente favorável, a evidência global permanece limitada (nível C), e a sua utilização deve ser individualizada. Deve ainda ter-se em atenção que nem todos os suplementos são seguros durante a gravidez e que não existem dados robustos na população pediátrica.^{48,49}

Referências

- Puledda F, Sacco S, Diener HC, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024;44. doi:10.1177/03331024241252666.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211. doi:10.1177/0333102417738202.
- Pan LLH, Ling YH, Wang SJ, Al-Hassany L, Chen WT, Chiang CC, et al. Hallmarks of primary headache: part 2—tension-type headache. *J Headache Pain*. 2025;26:164. doi:10.1186/s10194-025-02098-w.
- Raggi A, Leonardi M, Arruda M, Caponnetto V, Castaldo M, Coppola G, et al. Hallmarks of primary headache: part 1—migraine. *J Headache Pain*. 2024;25:189. doi:10.1186/s10194-024-01889-x.
- Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, Diener HC, Goadsby PJ, Ferrari MD, et al. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain*. 2015; 17:5. doi:10.1186/s10194-016-0596-y.
- Licina E, Radojicic A, Jeremic M, Tomic A, Mijajlovic M. Non-pharmacological treatment of primary headaches: a focused review. *Brain Sci*. 2023;13:1432. doi:10.3390/brainsci13101432.
- Amin FM, Aristeidou S, Baraldi C, Czapinska-Ciepiela EK, Ariadni DD, Di Lenola D, et al. The association between migraine and physical exercise. *J Headache Pain*. 2018;19:83. doi:10.1186/s10194-018-0902-y.
- Lei Y, Zhang L, Shan Z, Gan Q, Xie Q, Huang Y, et al. Poor healthy lifestyle and life's essential 8 are associated with higher risk of new-onset migraine: a prospective cohort study. *J Headache Pain*. 2024;25:82. doi:10.1186/s10194-024-01785-4.
- La Touche R, Fierro-Marrero J, Sánchez-Ruiz I, Rodríguez de Rivera-Romero B, Cabrera-López CD, Lerma-Lara S, et al. Prescription of therapeutic exercise in migraine: an evidence-based clinical practice guideline. *J Headache Pain*. 2023;24:68. doi:10.1186/s10194-023-01571-8.
- Pourahmadi M, Dommerholt J, Fernández-de-Las-Peñas C, Koes BW, Mohseni-Bandpei MA, Mansournia MA, et al. Dry needling for the treatment of tension-type, cervicogenic, or migraine headaches: a systematic review and meta-analysis. *Phys Ther*. 2021;101: pzab068. doi:10.1093/ptj/pzab068.
- Vázquez-Justes D, Yarzabal-Rodríguez R, Doménech-García V, Herrero P, Bellosa-López P. Effectiveness of dry needling for headache: a systematic review. *Neurologia*. 2022;37:806-815. doi:10.1016/j.nrleng.2019.09.010.
- Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehning M, Vertosick EA, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD001218. doi:10.1002/14651858.CD001218.pub3.
- Wu Q, Fan L, Wu D, Gao H, Han D, Hu H, et al. Determining the efficacy and safety of acupuncture for the treatment of menstrual migraine: an updated systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2025;16:1673321. doi:10.3389/fneur.2025.1673321.
- Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehning M, Shin BC, et al. Acupuncture for the prevention of tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD007587. doi:10.1002/14651858.CD007587.pub2.
- Wang Y, Lu W, Wang Y, Chen W, Zhao H. Efficacy of different acupuncture-related therapies for tension-type headache: a systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol*. 2024;15:doi:10.3389/fneur.2024.1481715.
- Tao QF, Huang YB, Yuan L, Shi YZ, Qin D, Ye K, et al. Acupuncture versus tricyclic antidepressants in the prophylactic treatment of tension-type headaches: an indirect treatment comparison meta-analysis. *J Headache Pain*. 2024;25:67. doi:10.1186/s10194-024-01776-5.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diagnosis and management of headache in young people and adults. [accedido em Abril 2026] Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG150>.
- Li R, Sun J, Luo K, Luo N, Sun R, Gao F, et al. Electroacupuncture and carbamazepine for patients with trigeminal neuralgia: a randomized controlled 2x2 factorial trial. *J Neurol*. 2024;271:5122-36. doi:10.1007/s00415-024-12433-x.
- He HX, Li YX, Xiao YS, Fan WH, Xue H. The efficacy of acupuncture for trigeminal neuralgia: an overview of systematic reviews. *Front Neurol*. 2024; 15:1375587. doi:10.3389/fneur.2024.1375587.
- Andrasik F. Biofeedback in headache: an overview of approaches and evidence. *Cleve Clin J Med*. 2010;77: S72-S76. doi:10.3949/ccjm.77. s3.13.
- Nestoriuc Y, Martin A, Rief W, Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2008;33:125-40. doi:10.1007/s10484-008-9060-3.
- Mullally WJ, Hall K, Goldstein R. Efficacy of biofeedback in the treatment of migraine and tension-type headaches. *Pain Physician*. 2009;12:1005-11.
- Dobos D, Szabó E, Baksa D, Gecse K, Kocsel N, Pap D, et al. Regular practice of autogenic training reduces migraine frequency and is associated with brain activity changes. *Front Behav Neurosci*. 2021; 15:780081. doi:10.3389/fnbeh.2021.780081.
- Fedeli D, Ciullo G, Demichelis G, Erbetta A, Fedeli D, et al. Longitudinal neurofunctional changes in medication overuse headache patients after mindfulness practice. *J Headache Pain*. 2024;25:97. doi:10.1186/s10194-024-01803-5.
- Grazzi L, D'Amico D, Guastafierro E, Demichelis G, Erbetta A, Fedeli D, et al. Efficacy of mindfulness added to treatment as usual. *J Headache Pain*. 2023;24:86. doi:10.1186/s10194-023-01630-0.
- Kohlert A, Wick K, Rosendahl J. Autogenic training for reducing chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Med*. 2022;29:531-42. doi:10.1007/s12529-021-10038-6.
- Wells RE, O'Connell N, Pierce CR, Estave P, Penzien DB, Loder E, et al. Effectiveness of mindfulness meditation vs headache education. *JAMA Intern Med*. 2021;181:317-28. doi:10.1001/jamainternmed.2020.7090.
- Bae JY, Sung HK, Kwon NY, Go HY, Kim TJ, Shin SM, et al. Cognitive behavioral therapy for migraine headache: a systematic review and meta-analysis. *Medicina*. 2021;58:44. doi:10.3390/medicina58010044.
- Harris P, Loveman E, Clegg A, Easton S, Berry N. Systematic review of cognitive behavioral therapy. *Br J Pain*. 2015;9:213-24. doi:10.1177/2049463715578291.
- Treadwell JR, Tsou AY, Rouse B, Ivlev I, Fricke J, Buse DC, et al. Behavioral interventions for migraine prevention. *Headache*. 2025;65:668-94. doi:10.1111/head.14914.
- Matsuzawa Y, Lee YSC, Fraser F, Langenbahn D, Shallcross A, Powers S, et al. Barriers to behavioral treatment adherence for headache. *Headache*. 2019;59:19-31. doi:10.1111/head.13429.
- Aemaz Ur Rehman M, Waseem R, Habiba U, Fahad Wasim M, Alam Rehmani S, Alam Rehmani M, et al. Efficacy of mindfulness-based intervention for chronic headaches. *Ann Med Surg*. 2022;78:103862. doi:10.1016/j.amsu.2022.103862.
- Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: past, present, and future. *Clin Psychol Sci Pract*. 2003;10:144-56. doi:10.1093/clipsy.bpg016.
- Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, Evers S, Jensen R, Lainez M, et al. European Academy of Neurology guideline on medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. 2020;27:1102-16. doi:10.1111/ene.14268.
- Martin PR, Aiello R, Gilson K, Meadows G, Milgrom J, Reece J. Cognitive behavior therapy for comorbid migraine. *Behav Res Ther*. 2015;73:8-18. doi:10.1016/j.brat.2015.07.005.
- Cousins S, Ridsdale L, Goldstein LH, Noble AJ, Moorey S, Seed P. Cognitive behavioral therapy and relaxation for migraine. *J Neurol*. 2015;262:2764-72. doi:10.1007/s00415-015-7916-z.

37. Klan T, Gaul C, Liesering-Latta E, Both B, Held I, Henne-mann S, et al. Cognitive-behavioral therapy for migraine prophylaxis. *Front Neurol.* 2022; 13:852616. doi:10.3389/fneur.2022.852616.
38. Yuan L, Pantila K, Niu XY, Zhang YX, Yang F, Zheng H. Psychological treatment for tension-type headache. *J Headache Pain.* 2025;27(1):1. doi:10.1186/s10194-025-02237-3.
39. Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, LeCates SL, Slater SK, Zafar M, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline. *JAMA.* 2013;310:2622-30. doi:10.1001/jama.2013.282533.
40. Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML. Physical therapy for headaches. *Cephalalgia.* 2016;36:1134-42. doi:10.1177/0333102415596445.
41. Onan D, Arikan H, Ekizoğlu E, Taşdelen B, Özge A, Martelletti P. Physiotherapy in chronic tension-type headache. *J Oral Facial Pain Headache.* 2025;39:34-48. doi:10.22514/jofph.2025.003.
42. Jung A, Eschke RC, Struss J, Taucher W, Luedtke K. Physiotherapy interventions for tension-type headache. *Cephalalgia.* 2022;42:944-65. doi:10.1177/03331024221082073.
43. Chaibi A, Russell MB. Cervical artery dissection risk in manual therapy. *Ann Med.* 2019;51:118-27. doi:10.1080/07853890.2019.1590627.
44. Orr SL. Diet and nutraceutical interventions for headache management. *Cephalalgia.* 2016;36:1112-33. doi:10.1177/0333102415590239.
45. Rajapakse T, Pringsheim T. Nutraceuticals in migraine. *Headache.* 2016;56(4):808-816. doi:10.1111/head.12789.
46. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, et al. Evidence-based guideline update: NSAIDs and complementary treatments. *Neurology.* 2012;78:1346-53. doi:10.1212/WNL.0b013e3182535d0c.
47. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and complementary treatments [retired]. *Neurology.* 2012;78:1346-53. doi:10.1212/WNL.0b013e3182535d0c.
48. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Ornello R, Raffaelli B, et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain.* 2017;18:106. doi:10.1186/s10194-017-0816-0.
49. Orr SL. Nutraceuticals in pediatric migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22:37. doi:10.1007/s11916-018-0692-6.

2. NEUROMODULAÇÃO

2.1. Neuromodulação na Enxaqueca

As opções de neuromodulação são uma alternativa não-farmacológica frequentemente questionada pelos doentes, com opções certificadas e com dados de segurança e eficácia disponíveis (**Tabela 2.1.**). Têm em comum utilizar estimulação dirigida – habitualmente elétrica – para modular a atividade neuronal. Para os profissionais, são não só armas potencialmente úteis em casos onde a terapêutica farmacológica se mostre ineficaz ou com riscos significativos, mas também um domínio terapêutico acerca do qual são cada vez mais chamados a esclarecer e informar.

2.1.1. Neuromodulação Não Invasiva

As opções não-invasivas são particularmente atrati-

vas, dado não obrigarem a riscos cirúrgicos, terem efeitos adversos mínimos e não apresentarem interações farmacológicas. Podem ser utilizadas isoladamente ou em associação com outras estratégias farmacológicas e não-farmacológicas, de acordo com a necessidade e preferência do doente, em linha com as recomendações da American Headache Society (AHS).^{1,2}

Oito dispositivos diferentes receberam aprovação para uso na Europa (marca CE - *Conformité Européenne*), mas a heterogeneidade de ensaios e respetivas medidas de eficácia limitam a qualidade de evidência e a força das recomendações possíveis³.

Estimulação trigeminal transcutânea supraorbitária (*Cefaly* e *HeadTerm*)

A estimulação trigeminal transcutânea supraorbitária utiliza protocolos de estimulação elétrica aplicados sobre a emergência dos nervos supraorbitários, com o objetivo de prevenir ou tratar uma crise de enxaqueca através de mecanismos periféricos (teoria do “portão” da dor) e centrais (modificação do córtex cingulado e do tálamo).^{4,5}

Dois dispositivos estão comercializados para o efeito, sendo os estudos pivotais com o *Cefaly* e tendo o *HeadTerm* sido considerado equivalente para a indicação de tratamento preventivo.

Dois estudos randomizados e controlados no tratamento agudo da enxaqueca episódica utilizaram protocolos de estimulação diferentes, um deles tratando crises com pelo menos três horas de duração com uma hora de estimulação, outro preconizando duas horas de estimulação administrada nas primeiras quatro horas de crise^{6,7}. As medidas de eficácia atualmente preconizadas para o tratamento agudo (livre de dor duas horas após tratamento; eficácia mantida às 24 horas) foram apenas atingidas no segundo ensaio, mas em meta-análise conjunta os resultados de eficácia são positivos e não foram reportados efeitos adversos significativos.⁸ O *HeadTerm* mostrou também eficácia no tratamento de crises em contexto de serviço de urgência, mas as medidas de eficácia não incluíram as atualmente preconizadas.⁹

Um único estudo randomizado e controlado no tratamento preventivo, apresentou múltiplas insuficiências metodológicas e não demonstrou redução significativa do número de dias de enxaqueca em doentes com enxaqueca episódica, reportando apenas um maior número de respondedores no protocolo de estimulação ativa.¹⁰

Tabela 2.1. Recomendações de Neuromodulação no Tratamento da Enxaqueca

	Grau de recomendação	Nível de evidência
Neuromodulação não-invasiva		
Tratamento da crise		
Estimulação trigeminal transcutânea supraorbitária	IIa	B
Estimulação concomitante trigeminal e occipital	IIa	A
Estimulação elétrica transcutânea à distância	IIa	B
Estimulação magnética transcraniana pulsada	IIa	B
Estimulação transcutânea do nervo vago	IIb	B
Estimulação transauricular do nervo vago	-	-
Oscilação cinética intranasal	IIb	C
Tratamento preventivo		
Estimulação trigeminal transcutânea supraorbitária ^(a)	IIb	B
Estimulação concomitante trigeminal e occipital	-	-
Estimulação elétrica transcutânea à distância	IIa	B
Estimulação magnética transcraniana pulsada	IIb	C
Estimulação transcutânea do nervo vago	IIb	A
Estimulação transauricular do nervo vago ^(b)	IIb	B
Oscilação cinética intranasal	IIb	B
Neuromodulação invasiva		
Estimulação do gânglio esfenopalatino	IIb	C
Estimulação dos nervos occipitais	IIb	B
Estimulação cerebral profunda	IIb	C

(a) apenas enxaqueca episódica

(b) apenas enxaqueca crônica

Estimulação concomitante trigeminal e occipital (Relivion)

A estimulação concomitante trigeminal e occipital é semelhante à anteriormente descrita para o trigêmeo, acoplada a um estimulador para a emergência dos grandes nervos occipitais. O mecanismo proposto envolve modulação com o complexo trigemino-cervical.

Dois estudos randomizados e controlados mostraram eficácia no tratamento agudo da crise de enxaqueca, tanto às duas como às 24 horas. Os ensaios não re-

velaram efeitos adversos significativos, mas são ambos de pequenas dimensões, envolvendo 133 doentes no total.^{11,12} Não há ensaios no tratamento preventivo.

Estimulação elétrica transcutânea à distância (Nerivio)

A estimulação elétrica transcutânea à distância baseia-se na via descendente de inibição da dor, ativada por um estímulo algico no antebraço.^{13,14} Um ensaio randomizado e controlado com protocolo de estimulação de 30 a 45 minutos, iniciado na primeira hora de dor, mostrou eficácia às duas horas após tratamento, sem efeitos adversos graves reportados.¹⁴

Um ensaio para tratamento preventivo foi realizado com um total de 248 participantes, com um protocolo de estimulação em dias alternados e um tempo de seguimento curto (8 semanas), tendo demonstrado uma redução de 2,7 dias de enxaqueca por mês, comparado com placebo. Os participantes demonstraram boa adesão ao protocolo e não foram reportados efeitos adversos relacionados com o tratamento.¹⁵ O benefício foi atingido às duas semanas nos doentes com enxaqueca episódica e às seis semanas nos doentes com enxaqueca crônica.¹⁶

A estimulação elétrica transcutânea à distância tem dados de segurança para tratamento de crises na gravidez¹⁷ e na idade pediátrica a partir dos 6 anos de idade,^{18,19} inferindo dados de eficácia na prevenção em adolescentes a partir dos 12 anos.²⁰

Estimulação magnética transcraniana pulsada (SAVI Dual)

Este método de estimulação usa dois pulsos de estimulação magnética com 30 segundos de intervalo para interromper a despolarização cortical alastrante e modular os tratos tálamo-corticais em doentes com enxaqueca com aura.^{21,22} Um único ensaio com 164 doentes apresentou taxas de respondedores superiores às duas e 24 horas após tratamento, sem aumento dos efeitos adversos reportados.²³ Não há ensaios randomizados no tratamento preventivo, apenas dados de ensaios abertos.^{24,25}

A estimulação magnética transcraniana pulsada tem um estudo de exequibilidade e tolerabilidade no tratamento preventivo em adolescentes a partir dos 12 anos.²⁶

e) Estimulação transcutânea do nervo vago (gammaCore Sapphire)

O mecanismo de ação proposto é a inibição do complexo trigemino-cervical, bem como inibição direta da rede neuronal da dor.^{27,28} Um ensaio randomizado e controlado no tratamento das crises de enxaqueca, falhou a

demonstração de eficácia duas horas após o tratamento, apesar de dados secundários de eficácia terem sido positivos²⁹. Já para o tratamento preventivo, três ensaios controlados foram publicados, um com protocolo de estimulação tri-diária em doentes com enxaqueca episódica³⁰, outro semelhante que incluiu também doentes de enxaqueca crónica,³¹ e um terceiro que incluiu apenas doentes com enxaqueca crónica.³² Globalmente, estes ensaios mostraram segurança do método, mas falharam os *endpoints* primários de eficácia, demonstrando benefício apenas em algumas sub-análises. Uma meta-análise dos dois primeiros ensaios (protocolo semelhante) concluiu que a subpopulação que aderiu relativamente bem ao protocolo mostrou uma redução muito modesta do número de dias de enxaqueca (0,72; IC95%: 0,31-1,44).⁸

Estimulação transauricular do nervo vago (tVNS)

À semelhança do dispositivo anterior, o mecanismo de ação proposto envolve inibição direta da rede neuronal da dor e do complexo trigémino-cervical, havendo evidências de modulação funcional em estudos de ressonância magnética.^{33,34} Diferentes protocolos parecerem ter efeitos diferentes na conectividade cerebral³⁵ e um ensaio randomizado e controlado, mostrou benefício no protocolo com estimulação a 1-Hz no tratamento preventivo da enxaqueca crónica, ainda que com um número de doentes pequeno, e três dos 46 doentes tenham saído do estudo por ulcerações no local de estimulação.³⁶

A estimulação transcutânea do nervo vago tem dados preliminares de segurança em adolescentes a partir dos 13 anos de idade.³⁷

Oscilação cinética intranasal (Ozilia)

Este dispositivo consiste na inserção de uma cânula com um balão na cavidade nasal, que é depois usado para estimular os recetores nervosos da mucosa, com uma ligeira vibração durante cerca de 15 minutos em cada narina. O mecanismo de ação proposto é a modulação do sistema límbico e da rede sensitiva primária, demonstrada por ressonância magnética funcional.³⁸ Um estudo piloto com 35 participantes, mostrou benefício na escala visual analógica, não tendo conseguido poder estatístico na resolução da dor às duas e 24 horas.³⁹ Um ensaio randomizado e controlado com 132 participantes com enxaqueca crónica, mostrou redução dos dias de cefaleia e de enxaqueca durante até 70 dias após o tratamento, mas com elevada incidência de efeitos adversos (> 60% em ambos os braços de tratamento) com 6,3% de tonturas e epistaxis.⁴⁰

2.1.2. Neuromodulação Invasiva

Globalmente, as opções invasivas têm evidência de baixa qualidade, com estudos não controlados e com poucos dados de eficácia a longo prazo, essenciais quando se trata de procedimentos com mais complicações potenciais e, em alguns casos, irreversíveis.

Estimulação do gânglio esfenopalatino

Os dados de eficácia com a implantação de neuroestimuladores do gânglio esfenopalatino existem sobretudo na cefaleia em salvas, sendo o bloqueio anestésico a técnica mais frequentemente adaptada à enxaqueca. Mecanismos de ação possíveis para adaptar a técnica à enxaqueca foram descritos.⁴¹

Num estudo com 11 doentes com “enxaqueca medicamente refratária”, que foram submetidos a estimulação elétrica do gânglio esfenopalatino, houve 5 doentes a reportar ausência de resposta e apenas dois com resolução da dor.⁴²

Estimulação dos nervos occipitais

Um estudo prospetivo incluiu 37 doentes com enxaqueca crónica resistente, submetidos a implantação de estimulador occipital, reportando seguimento anual de pelo menos 7 anos em 31 dos doentes. A maioria dos doentes apresentou melhoria na escala visual analógica, no número médio de dias de cefaleia, na qualidade do sono e na toma de medicação analgésica, mas não houve qualquer grupo comparador, e nas medidas de eficácia não são reportados dados longitudinais, além da última visita.⁴³

Um estudo randomizado e controlado em doentes com “enxaqueca crónica intratável”, reportou taxas de respondedores de 39% no grupo de estimulação ajustável, concluindo tratar-se de uma prova de exequibilidade para estudos futuros. Contudo, 24% dos participantes tiveram migração de elétrodos.⁴⁴

Estimulação cerebral profunda

Um estudo de caso reportou utilização de elétrodos de estereo-EEG para planeamento de cirurgia de estimulação cerebral profunda num doente com enxaqueca resistente. Apesar dos achados promissores, a implantação de elétrodos de estimulação cerebral profunda não foi realizada.⁴⁵

Recomendações de neuromodulação na enxaqueca

As modalidades de neuromodulação não-invasiva pecam pelo preço elevado e limitada distribuição em Portugal, obrigando os doentes a obter os dispositivos pelos

próprios meios. A maior vantagem destes dispositivos é a ausência de interações medicamentosas e de efeitos adversos graves reportados nos estudos, favorecendo a sua utilização em casos selecionados, apesar do efeito terapêutico demonstrado ser frequentemente limitado. Em alguns casos, estudos de segurança e exequibilidade já foram realizados na idade pediátrica e em grávidas, suportando a maior segurança destas alternativas.

À data da redação deste documento, os estimuladores aqui descritos (à exceção da oscilação cinética intranasal) podem ser obtidos diretamente junto das respetivas empresas, estando os estimuladores trigéminais transcutâneos supraorbitários e o estimulador transauricular do nervo vago disponíveis sem necessidade de receita médica. Alguns dispositivos além dos referidos neste capítulo, que mimetizam os dispositivos estudados, mas sem evidência científica de eficácia ou segurança, estão disponíveis para venda livre em superfícies comerciais em Portugal.

Pelo contrário, as opções invasivas associam-se a mais riscos relacionados com a implantação e presença dos estimuladores, sendo os dados de eficácia limitados pelo número reduzido de doentes e natureza retrospectiva ou não controlada dos estudos. A recomendação é que estas opções sejam deixadas para casos muito selecionados e em contexto experimental, carecendo de suporte científico para um uso mais generalizado.

Referências

- Jicha C, Pham K. Neuromodulation for primary headache disorders: Advantages and challenges. *Headache J Head Face Pain*. 2024; 64: 226–8. doi:10.1111/head.14671
- Burch RC, Ailani J, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache J Head Face Pain*. 2022;62:111–2. doi:10.1111/head.14245
- Tassorelli C, Diener HC, Silberstein SD, Dodick DW, Goadsby PJ, Jensen RH, et al. Guidelines of the International Headache Society for clinical trials with neuromodulation devices for the treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2021;41:1135–51. doi:10.1177/03331024211010413
- Schoenen J, Coppola G. Efficacy and mode of action of external trigeminal neurostimulation in migraine. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:545–55. doi:10.1080/14737175.2018.1488588
- Lauritsen CG, Silberstein SD. Rationale for electrical parameter determination in external trigeminal nerve stimulation (eTNS) for migraine: A narrative review. *Cephalalgia*. 2019;39:750–60. doi:10.1177/0333102418796781
- Chou DE, Shnayderman Yurakh M, Winegarner D, Rowe V, Kuruvilla D, Schoenen J. Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2019;39:3–14. doi:10.1177/0333102418811573
- Kuruvilla DE, Mann JI, Tepper SJ, Starling AJ, Panza G, Johnson MAL. Phase 3 randomized, double-blind, sham-controlled Trial of e-TNS for the Acute treatment of Migraine (TEAM). *Sci Rep*. 2022;12:5110. doi:10.1038/s41598-022-09071-6
- Yuan H, Orr SL, Al-Karagholi MAM, Ashina M, Cohen F, Diener HC, et al. International Headache society evidence-based guidelines on the use of non-invasive neuromodulation devices for the acute and preventive treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2025;45:03331024251388377. doi:10.1177/03331024251388377
- Hokenek NM, Erdogan MO, Hokenek UD, Algin A, Tekyol D, Seyhan AU. Treatment of migraine attacks by transcutaneous electrical nerve stimulation in emergency department: A randomized controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2021; 39:80–5. doi:10.1016/j.ajem.2020.01.024
- Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gérard P, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2013;80:697–704. doi:10.1212/WNL.0b013e3182825055
- Daniel O, Tepper SJ, Deutsch L, Sharon R. External Concurrent Occipital and Trigeminal Neurostimulation Relieves Migraine Headache: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *Pain Ther*. 2022;11:907–22. doi:10.1007/s40122-022-00394-w
- Tepper SJ, Grosberg B, Daniel O, Kuruvilla DE, Vainstein G, Deutsch L, et al. Migraine treatment with external concurrent occipital and trigeminal neurostimulation—A randomized controlled trial. *Headache J Head Face Pain*. 2022;62:989–1001. doi:10.1111/head.14350
- Sirucek L, Ganley RP, Zeilhofer HU, Schweinhardt P. Diffuse noxious inhibitory controls and conditioned pain modulation: a shared neurobiology within the descending pain inhibitory system? *Pain*. 2023;164:463–8. doi:10.1097/j.pain.0000000000002719
- Yarnitsky D, Dodick DW, Grosberg BM, Burstein R, Ironi A, Harris D, et al. Remote Electrical Neuromodulation (REN) Relieves Acute Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Headache J Head Face Pain*. 2019;59:1240–52. doi:10.1111/head.13551
- Tepper SJ, Rabany L, Cowan RP, Smith TR, Grosberg BM, Torphy BD, et al. Remote electrical neuromodulation for migraine prevention: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Headache J Head Face Pain*. 2023;63:377–89. doi:10.1111/head.14469
- Blumenfeld AM, Rabany L, Ironi A, Stark-Inbar A, Harris D, Halker Singh RB, et al. Temporal Analysis of Remote Electric Neuromodulation for The Prevention of Migraine. *Pain Manag*. 2023;13:425–32. doi:10.2217/pmt-2023-0039
- Peretz A, Stark-Inbar A, Harris D, Tamir S, Shmueli S, Ironi A, et al. Safety of remote electrical neuromodulation for acute migraine treatment in pregnant women: A retrospective controlled survey-study. *Headache J Head Face Pain*. 2023;63:968–70. doi:10.1111/head.14586
- Werner K, Gerson T, Stark-Inbar A, Shmueli S, Ironi A, Szperka CL, et al. Acute treatment of migraine in children aged 6–11: Real-world analysis of remote electrical neuromodulation (REN). *Ann Child Neurol Soc*. 2024;2:135–45. doi:10.1002/cns3.20073
- Esparham A, Stark-Inbar A, Jekel L, Tamir S, Rabany L, Ironi A, et al. Acute Treatment of Migraine in Adolescents: Real-World Analysis of Remote Electrical Neuromodulation (REN). *Pediatr Neurol*. 2023; 142:51–5. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2023.02.008
- Monteith TS, Stark-Inbar A, Shmueli S, Harris D, Garas S, Ironi A, et al. Remote electrical neuromodulation (REN) wearable device for adolescents with migraine: a real-world study of high-frequency abortive treatment suggests preventive effects. *Front Pain Res*. 2023; 4:1247313. doi:10.3389/fpain.2023.1247313
- Andreou AP, Holland PR, Akerman S, Summ O, Fredrick J, Goadsby PJ. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain*. 2016;139:2002–14. doi:10.1093/brain/aww118
- Lloyd JO, Chisholm KI, Oehle B, Jones MG, Okine BN, Al-Kaisy A, et al. Cortical Mechanisms of Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation in Migraine. *Neurotherapeutics*. 2020;17:1973–87. doi:10.1007/s13311-020-00879-6

23. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:373–80. doi:10.1016/S1474-4422(10)70054-5
24. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, Shamim EA, Robbins MS, Hindiyyeh N, et al. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia.* 2018;38:1038–48. doi:10.1177/0333102418762525
25. Lloyd JO, Hill B, Murphy M, Al-Kaisy A, Andreou AP, Lambrou G. Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation for the preventive treatment of difficult-to-treat migraine: a 12-month prospective analysis. *J Headache Pain.* 2022;23:63. doi:10.1186/s10194-022-01428-6
26. Irwin SL, Qubty W, Allen IE, Patniyot I, Goadsby PJ, Gelfand AA. Transcranial Magnetic Stimulation for Migraine Prevention in Adolescents: A Pilot Open-Label Study. *Headache J Head Face Pain.* 2018;58:724–31. doi:10.1111/head.13284
27. Simon B, Blake J. Mechanism of action of non-invasive cervical vagus nerve stimulation for the treatment of primary headaches. *Am J Manag Care.* 2017;23: S312–6. PubMed PMID: 29144716.
28. Silberstein SD, Yuan H, Najib U, Ailani J, Morais ALD, Mathew PG, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for primary headache: A clinical update. *Cephalalgia.* 2020;40:1370–84. doi:10.1177/0333102420941864
29. Tassorelli C, Grazi L, De Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology.* 2018;91. doi:10.1212/WNL.0000000000005857
30. Diener HC, Goadsby PJ, Ashina M, Al-Karagholi MAM, Sinclair A, Mitsikostas D, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: The multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia.* 2019;39:1475–87. doi:10.1177/0333102419876920
31. Najib U, Smith T, Hindiyyeh N, Saper J, Nye B, Ashina S, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for prevention of migraine: The multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled PREMIUM II trial. *Cephalalgia.* 2022;42:560–9. doi:10.1177/03331024211068813
32. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, Grosberg BM, Cady RK, Dorlas S, et al. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology.* 2016;87:529–38. doi:10.1212/WNL.0000000000002918
33. Zhang Y, Huang Y, Li H, Yan Z, Zhang Y, Liu X, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) for migraine: an fMRI study. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46:145–50. doi:10.1136/rapm-2020-102088
34. Huang Y, Zhang Y, Hodges S, Li H, Yan Z, Liu X, et al. The modulation effects of repeated transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on the functional connectivity of key brainstem regions along the vagus nerve pathway in migraine patients. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1160006. doi:10.3389/fnmol.2023.1160006
35. Sacca V, Zhang Y, Cao J, Li H, Yan Z, Ye Y, et al. Evaluation of the Modulation Effects Evoked by Different Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Frequencies Along the Central Vagus Nerve Pathway in Migraine: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Neuromodulation Technol Neural Interface.* 2023;26:620–8. doi:10.1016/j.neurom.2022.08.459
36. Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain.* 2015;16:63. doi:10.1186/s10194-015-0543-3
37. Grazi L, Egeo G, Liebler E, Padovan AM, Barbanti P. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) as symptomatic treatment of migraine in young patients: a preliminary safety study. *Neurol Sci.* 2017;38:197–9. doi:10.1007/s10072-017-2942-5
38. Li TQ, Wang Y, Hallin R, Juto JE. Resting-state fMRI study of acute migraine treatment with kinetic oscillation stimulation in nasal cavity. *NeuroImage Clin.* 2016; 12:451–9. doi:10.1016/j.nicl.2016.08.014
39. Juto J, Hallin RG. Kinetic Oscillation Stimulation as Treatment of Acute Migraine: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Headache J Head Face Pain.* 2015;55:117–27. doi:10.1111/head.12485
40. Hoffmann J, Kaube H, Rimmele F, Jürgens TP, Nissilä M, Gaul C, et al. Kinetic Oscillation Stimulation for the Preventive Treatment of Chronic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *Neurology.* 2025;104: e210220. doi:10.1212/WNL.00000000000210220
41. Khan S, Schoenen J, Ashina M. Sphenopalatine ganglion neuromodulation in migraine: What is the rationale? *Cephalalgia.* 2014;34:382–91. doi:10.1177/0333102413512032
42. Tepper SJ, Rezai A, Narouze S, Steiner C, Mohajer P, Ansarinia M. Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache J Head Face Pain.* 2009;49:983–9. doi:10.1111/j.1526-4610.2009.01451.x
43. Rodrigo D, Acín P, Bermejo P. Occipital Nerve Stimulation for Refractory Chronic Migraine: Results of a Long-Term Prospective Study. *Pain Physician.* 2017;20:E151-9.
44. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ON-STIM feasibility study. *Cephalalgia.* 2011;31:271–85. doi:10.1177/0333102410381142
45. Zhao H, Zhang S, Wang Y, Zhang C, Gong Z, Zhang M, et al. A pilot study on a patient with refractory headache: Personalized deep brain stimulation through stereoelectroencephalography. *iScience.* 2024; 27:108847. doi:10.1016/j.isci.2024.108847

2.2. Neuromodulação na Cefaleia em Salvas

A neuromodulação poderá ser considerada, sobretudo, nos casos de cefaleia em salvas crónica refratária, definida como doentes que mantêm pelo menos 3 crises de intensidade elevada por semana, com falência prévia a 3 tratamentos preventivos em doses adequadas.¹ Nesta patologia, destacam-se uma técnica não invasiva (estimulação do nervo vago) e 3 modalidades invasivas: estimulação do nervo occipital, estimulação do gânglio esfenopalatino e estimulação cerebral profunda (**Tabela 2.2**).

Tabela 2.2. Recomendações de Neuromodulação na Cefaleia em Salvas

	Grau de recomendação	Nível de evidência
Neuromodulação não-invasiva (cefaleia em salvas)		
Estimulação transcutânea do nervo vago	I	A
Neuromodulação invasiva (cefaleia em salvas)		
Estimulação do gânglio esfenopalatino	IIa	A
Estimulação dos nervos occipitais	IIa	B
Estimulação cerebral profunda	IIa	B

2.2.1. Neuromodulação Não Invasiva

Estimulação não invasiva do nervo vago

O mecanismo de ação desta terapêutica na cefaleia em salvas não está completamente esclarecido e provavelmente poderá ser múltiplo – por exemplo, existe evidência de conexões entre o núcleo do trato solitário e o complexo trigémino-cervical, o que justificaria a estimulação do vago modelar um dos centros fisiopatológicos envolvidos nesta cefaleia.² A evidência original do seu potencial uso nas cefaleias veio da observação de uma melhoria da dor aquando da implantação do estimulador do nervo vago para outras patologias.^{2,3}

Atualmente, a estimulação do nervo vago, na cefaleia em salvas é não invasiva. Esta técnica foi estudada para o tratamento de fase aguda em 2 ensaios clínicos. Em ambos, o objetivo primário (livre de dor após 15 minutos) foi alcançado apenas nos doentes com cefaleia em salvas episódica (15% vs 6%; $p < 0,05$ e 48% vs 6%; $p < 0,01$), apresentando um bom perfil de segurança e tolerabilidade.^{4,5}

O papel preventivo desta terapêutica foi investigado, como terapia adjuvante, na cefaleia em salvas crónica. Num ensaio clínico, uma redução significativa do número de crises por semana foi observada no grupo tratado (-5,9 vs -2,1, $p = 0,02$); 40% dos doentes conseguiram uma redução superior a 50% do número de crises (versus controlo 8,3%; $p < 0,001$).⁶ Resultados semelhantes foram encontrados noutros estudos prospetivos e numa metanálise.^{7,8} Atualmente, o gammaCore® (um estimulador não invasivo do nervo vago) é recomendado pelo NICE para tratamento preventivo e agudo da cefaleia em salvas. O doente é considerado não respondedor na ausência de melhoria aos 3 meses.^{9,10}

A estimulação não invasiva pode ser recomendada como tratamento agudo na cefaleia em salvas episódica e como tratamento preventivo na crónica.

2.2.2. Neuromodulação Invasiva

Estimulação do nervo occipital

A estimulação do nervo occipital é uma técnica invasiva, não destrutiva e potencialmente reversível.¹¹ A sua utilização baseia-se na convergência de aferências dos nervos occipitais com o núcleo trigeminal caudal, estrutura que se pensa ser parte da fisiopatologia da cefaleia em salvas.¹² Os primeiros estudos (pequenas séries)^{13,14} mostraram resultados promissores. Seguiram-se estudos não rando-

mizados e/ou sem ocultação, com números variáveis de doentes (35 a 105) mas que sugeriam taxas de respostas (definidas como uma melhoria de 50% das crises) entre 52,9% a 69%.¹⁵⁻¹⁷ De realçar que a estimulação occipital causa parestesias locais o que dificulta a realização de estudos contra placebo.¹¹ Tendo isto em consideração, o único ensaio clínico randomizado e duplamente oculto ($n = 150$), comparou a estimulação a 30% de intensidade (na suposição que não teria efeito terapêutico, mas causaria parestesias, servindo como grupo controlo), com 100%. A frequência semanal média de crises diminuiu, globalmente, de 15,75 para 7,38 (2,50 a 18,50; $p < 0,0001$) na semana 21-24, sendo que, em ambos os grupos, verificou-se uma melhoria.¹¹ Estudos iniciais sugeriram que o benefício terapêutico poderia perder-se numa percentagem dos casos.^{15,17} Contudo, no estudo de seguimento dos doentes do ensaio clínico supracitado, o benefício foi sustentado ao longo de um longo período de tempo (2-8 anos), sendo que uma percentagem inicial de doentes inicialmente considerados não respondedores (38%), teve uma resposta $\geq 50\%$ (em pelo menos metade do tempo de seguimento).¹⁸

O principal problema desta técnica são os efeitos adversos, relacionados sobretudo com o dispositivo: migração ou fratura de eletrodo, depleção de bateria ou infeção, o que levou o painel da European Academy of Neurology a não recomendar esta técnica, exceto se se considerar como alternativa prévia à cirurgia de estimulação cerebral profunda.¹⁹ Contudo, a maioria destes efeitos poderá ser superada com evoluções técnicas, como o desenvolvimento de eletrodos mais flexíveis com sistemas de ancoragem.²⁰ No futuro, exploração de paradigmas de estimulação diferentes, como *burst* (sem parestesias),²¹ podem-se revelar mais benéficos.

A estimulação do nervo occipital poderá ser considerada opção terapêutica em centros especializados para doentes com cefaleia em salvas crónica refratária.

No futuro, uma técnica não invasiva com estimulação nervosa elétrica transcutânea poderá revelar-se uma alternativa,²² sendo que mais estudos serão necessários.

Estimulação do gânglio esfenopalatino

O gânglio esfenopalatino tem um papel central na fisiopatologia da cefaleia em salvas, sendo um potencial alvo terapêutico.²³ A estimulação invasiva do gânglio esfenopalatino é efetuada após implantação do estimulador na fossa pterigopalatina. Esta técnica foi estudada como tratamento de fase aguda. Num primeiro ensaio clínico ($n = 32$) multicêntrico, 67,1% dos doentes com cefaleia

em salvas crônica obtiveram alívio da dor, com a estimulação, aos 15 minutos (comparado com 7,4% com estimulação placebo ($p < 0,0001$)). O perfil de tolerabilidade e segurança foi considerado bom, sendo que alguns doentes reportaram um efeito preventivo, com diminuição do número de crises.²⁴ Posteriormente, outro ensaio clínico maior ($n=93$) veio reafirmar a utilidade desta técnica em fase aguda, com alívio da dor aos 15 minutos em 62,46% (*versus* 38,87% no grupo controlo), observando-se também, numa análise *post-hoc*, uma redução do número de crises.²⁵ A eficácia é mantida ao longo do tempo.²⁶ Apesar de muito promissor, como tratamento de fase aguda e potencialmente, como tratamento preventivo, o dispositivo, que seja do nosso conhecimento, não se encontra disponível atualmente. Contudo, se, no futuro, esta situação for revertida, deverá ser uma opção.

Estimulação cerebral profunda

O hipotálamo é, provavelmente, a estrutura central mais importante na fisiopatologia da cefaleia em salvas.²³ A estimulação cerebral profunda surgiu como uma hipótese terapêutica, sendo que é habitualmente dirigida à porção posterior do hipotálamo.²⁷ Apenas um ensaio clínico, randomizado e com dupla ocultação, foi realizado. Neste, 11 doentes foram incluídos. O objetivo primário (alívio de dor após 1 mês de estimulação), não foi atingido. Contudo, no seguimento de 1 ano (sem ocultação), mais de metade dos doentes (6/11) reportaram uma diminuição superior a 50% da frequência semanal de crises.²⁸ Outros estudos (prospetivos e retrospectivos) reportaram benefício,²⁷ sendo que, duas meta-análises, estimaram uma taxa de resposta de cerca de 75%.^{29,30} A técnica tem um risco de hemorragia cerebral de cerca 2%,¹⁹ podendo resultar em morte. Assim, esta técnica poderá ser considerada em doentes com cefaleia em salvas refratária, idealmente após tentativas de estimulação de nervo occipital e, se disponível, gânglio esfenopalatino.

Outros alvos terapêuticos (como a área tegmental ventral)³¹ ou outras técnicas (como a estimulação cerebral profunda endoventricular)³² poderão revelar-se, no futuro, com menos riscos e possivelmente mais eficazes.

2.2.3. Outras Técnicas (Não Invasivas, Invasivas ou Destrutivas)

Outras técnicas foram tentadas em casos refratários, como a estimulação medular cervical,³³ a radiofrequência (ablação ou pulsada),^{34,35} a estimulação magnética transcraniana³⁶ ou a administração direta de toxina

botulínica no gânglio esfenopalatino.³⁷ Não existe uma evidência robusta que permita elaborar uma recomendação sobre estas técnicas.

2.3. Neuromodulação noutras Cefaleias Trigémico-Autonómicas

A hemicrânia paroxística (HP), hemicrânia contínua (HC) e a cefaleia de curta duração, unilateral, neuralgiforme (cefaleia de curta duração, unilateral, neuralgiforme com hiperemia conjuntival e lacrimejo [SUNCT] ou cefaleia de curta duração, unilateral, neuralgiforme com sintomas disautonómicos [SUNA]) são cefaleias raras, com algumas características semelhantes à cefaleia em salvas e, como tal, algumas das terapêuticas previamente descritas para esta, foram também tentadas nestas cefaleias trigémico-autonómicas. Numa análise retrospectiva, a estimulação não invasiva do nervo vago foi útil, como tratamento preventivo em cerca de metade dos doentes com HP, HC e SUNCT/SUNA, sendo que os últimos também a consideraram útil como tratamento agudo.³⁸ Contudo, outro estudo prospetivo, que incluiu doentes com HC ($n=4$) e SUNA ($n=2$), apenas em metade dos primeiros observou-se benefício.⁸

Outras pequenas séries ou casos reportaram o uso de outras técnicas invasivas, em particular no tratamento da SUNCT/SUNA, tais como estimulação medular cervical ($n=2$),³⁹ estimulação cerebral profunda ($n=11$),⁴⁰ estimulação do nervo occipital ($n=9$ e $n=31$),^{41,42} ou radiofrequência pulsada ($n=9$).⁴³ Apesar de promissoras, os estudos desenvolvidos não permitem estabelecer, com robustez, uma recomendação.

Referências

1. Mitsikostas DD, Edvinsson L, Jensen RH, Katsarava Z, Lampl C, Negro A, et al. Refractory chronic cluster headache: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2014;15:79. doi:10.1186/1129-2377-15-79.
2. Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Non-invasive neuromodulation of the cervical vagus nerve in rare primary headaches. *Front Pain Res*. 2023; 4:1062892. doi:10.3389/fpain.2023.1062892.
3. Sadler RM, Purdy RA, Rahey S. Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy. *Cephalalgia*. 2002;22:482-4. doi:10.1046/j.1468-2982.2002.00387.x.
4. Goadsby PJ, de Coi IF, Silver N, Tyagi A, Ahmed F, Gaul C, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: a randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia*. 2018;38:959-69. doi:10.1177/0333102417744362.
5. Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, Calhoun AH, McClure C, Saper JR, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of cluster headache: findings from the randomized, double-blind, sham-controlled ACT1 study.

- Headache. 2016;56:1317-32. doi:10.1111/head.12896.
6. Gaul C, Magis D, Liebler E, Straube A. Effects of non-invasive vagus nerve stimulation on attack frequency over time and expanded response rates in patients with chronic cluster headache: a post hoc analysis of the randomised, controlled PREVA study. *J Headache Pain*. 2017;18:22. doi:10.1186/s10194-017-0731-4.
 7. Simmonds L, Lagrata S, Stubberud A, et al. An open-label observational study and meta-analysis of non-invasive vagus nerve stimulation in medically refractory chronic cluster headache. *Front Neurol*. 2023; 14:1100426. doi:10.3389/fneur.2023.1100426.
 8. Trimboli M, Al-Kaisy A, Andreou AP, Murphy M, Lambru G. Non-invasive vagus nerve stimulation for the management of refractory primary chronic headaches: a real-world experience. *Cephalalgia*. 2018;38:1276-85. doi:10.1177/0333102417731349.
 9. O'Connell S, Dale M, Morgan H, Carter K, Morris R, Carolan-Rees G. gammaCore for cluster headaches: a NICE medical technologies guidance. *Pharmacoecon Open*. 2021;5:577-86. doi:10.1007/s41669-021-00276-5.
 10. Goadsby PJ, Feoktistov A, Anitescu M, Day M, Staats P. Non-invasive vagus nerve stimulation in cluster headache: a clinical practice guideline. *Pain Pract*. 2025;25:e70084. doi:10.1111/papr.70084.
 11. Wilbrink LA, de Coö IF, Doesborg PG, Mulleners WM, Teernstra OP, Bartels EC, et al. Safety and efficacy of occipital nerve stimulation for attack prevention in medically intractable chronic cluster headache (ICON): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, electrical dose-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:515-25. doi:10.1016/S1474-4422(21)00101-0.
 12. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*. 2003;126:1801-13. doi:10.1093/brain/awg190.
 13. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet*. 2007;369:1099-106. doi:10.1016/S0140-6736(07)60328-6.
 14. Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol*. 2007;6:314-21. doi:10.1016/S1474-4422(07)70058-3.
 15. Leone M, Proietti Cecchini A, Messina G, Franzini A. Long-term occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2017;37:756-63. doi:10.1177/0333102416652623.
 16. Miller S, Watkins L, Matharu M. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation: a cohort of 51 patients. *Eur J Neurol*. 2017;24:381-90. doi:10.1111/ene.13215.
 17. Leplus A, Fontaine D, Donnet A, Regis J, Lucas C, Buiset N, et al. Long-term efficacy of occipital nerve stimulation for medically intractable cluster headache. *Neurosurgery*. 2021;88:375-83. doi:10.1093/neuros/nyaa373.
 18. Brandt FB, Wilbrink LA, de Coö IF, Haan J, Mulleners WM, Huygen FJ, et al. A prospective open label 2-8 year extension of the randomised controlled ICON trial on the long-term efficacy and safety of occipital nerve stimulation in medically intractable chronic cluster headache. *EBioMedicine*. 2023; 98:104895. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104895.
 19. May A, Evers S, Goadsby PJ, et al. Leone M, Manzoni GC, Pascual J, . *Eur J Neurol*. 2023;30:2955-79. doi:10.1111/ene.15956.
 20. Lansbergen CS, de Vos CC, Brandt RB, Ferrari MD, Huygen FJ, Fronczek R. Occipital nerve stimulation in medically intractable chronic cluster headache. *Eur J Neurol*. 2024;31:e16212. doi:10.1111/ene.16212.
 21. García-Ortega R, Edwards T, Moir L, Aziz TZ, Green AL, FitzGerald JJ. Burst occipital nerve stimulation for chronic migraine and chronic cluster headache. *Neuromodulation*. 2019;22:638-44. doi:10.1111/ner.12977.
 22. Fogh-Andersen IS, Petersen AS, Jensen RH, Sørensen JCH, Meier K. Transcutaneous electrical nerve stimulation of the occipital nerves as treatment for chronic cluster headache. *Headache*. 2025;65:973-82. doi:10.1111/head.14889.
 23. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2018;17:75-83. doi:10.1016/S1474-4422(17)30405-2.
 24. Schoenen J, Jensen RH, Lantéri-Minet M, Láinez MJ, Gaul C, Goodman AM, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*. 2013;33:816-30. doi:10.1177/0333102412473667.
 25. Goadsby PJ, Sahai-Srivastava S, Kezirian EJ, Calhoun AH, Matthews DC, McAllister PJ, et al. Safety and efficacy of sphenopalatine ganglion stimulation for chronic cluster headache: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2019;18:1081-90. doi:10.1016/S1474-4422(19)30322-9.
 26. Jürgens TP, Barloese M, May A, Láinez JM, Schoenen J, Gaul C, et al. Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia*. 2017;37:423-34. doi:10.1177/0333102416649092.
 27. Uwishema O, Shariff S, Chakik JAE, Bisetegn LD, Alomari O, Wojtara M. Exploring the potential of deep brain stimulation in managing cluster headache: a systematic review. *BMC Neurol*. 2025;25:358. doi:10.1186/s12883-025-04373-4.
 28. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Iond S, Géraud G, Fabre N, et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain*. 2010;11:23-31. doi:10.1007/s10194-009-0169-4.
 29. Membrilla JA, Roa J, Díaz-de-Terán J. Preventive treatment of refractory chronic cluster headache: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2023;270:689-710. doi:10.1007/s00415-022-11436-w.
 30. Nowacki A, Schober M, Nader L, et al. Deep brain stimulation for chronic cluster headache: meta-analysis of individual patient data. *Ann Neurol*. 2020;88:956-69. doi:10.1002/ana.25887.
 31. Cheema S, Ferreira F, Parras O, Lagrata S, Kamourieh S, Pakzad A, et al. Association of clinical and neuroanatomic factors with response to ventral tegmental area DBS in chronic cluster headache. *Neurology*. 2023;101:e2423-33. doi:10.1212/WNL.0000000000207750.
 32. Chabardès S, Carron R, Seigneuret E, Torres N, Goetz L, Krainik A, et al. Endoventricular deep brain stimulation of the third ventricle: proof of concept and application to cluster headache. *Neurosurgery*. 2016;79:806-15. doi:10.1227/NEU.0000000000001260.
 33. Wolter T, Kiemen A, Kaube H. High cervical spinal cord stimulation for chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2011;31:1170-80. doi:10.1177/0333102411412627.
 34. Salgado-López L, de Quintana-Schmidt C, Belvis Nieto R, et al. Efficacy of sphenopalatine ganglion radiofrequency in refractory chronic cluster headache. *World Neurosurg*. 2019;122:e262-9. doi:10.1016/j.wneu.2018.10.007.
 35. Fang L, Jingjing L, Ying S, Lan M, Tao W, Nan J. Computerized tomography-guided sphenopalatine ganglion pulsed radiofrequency treatment in 16 patients with refractory cluster headaches: twelve- to 30-month follow-up evaluations. *Cephalalgia*. 2016;36:106-12. doi:10.1177/0333102415580113.
 36. Portocarrero-Sánchez L, Ríeza C, Díez-Tejedor E, León-Ruiz M, Díaz-de-Terán J. Evaluating repetitive transcranial magnetic stimulation for refractory chronic cluster headache prevention: insights from a randomized crossover pilot trial. *Brain Sci*. 2025;15:554. doi:10.3390/brainsci15060554.
 37. Aschehoug I, Bratbak DF, Tronvik EA. Long-term outcome of patients with intractable chronic cluster headache treated with injection of onabotulinum toxin A toward the sphenopalatine ganglion: an observational study. *Headache*. 2018;58:1519-29. doi:10.1111/head.13398.

38. Fernandes CS, Ashraf U, Goadsby PJ. Neuromodulation in trigeminal autonomic cephalalgias: 11-year experience of non-invasive vagus nerve stimulation. *Cephalalgia*. 2025;45(9):3331024251370339. doi:10.1177/03331024251370339.
39. Lambru G, Trimboli M, Palmisani S, Smith T, Al-Kaisy A. Safety and efficacy of cervical 10 kHz spinal cord stimulation in chronic refractory primary headaches: a retrospective case series. *J Headache Pain*. 2016;17:66. doi:10.1186/s10194-016-0657-2.
40. Miller S, Akram H, Lagrata S, Hariz M, Zrinzo L, Matharu M. Ventral tegmental area deep brain stimulation in refractory short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks. *Brain*. 2016;139:2631-40. doi:10.1093/brain/aww204.
41. Lambru G, Shanahan P, Watkins L, Matharu MS. Occipital nerve stimulation in the treatment of medically intractable SUNCT and SUNA. *Pain Physician*. 2014;17:29-41.
42. Miller S, Watkins L, Matharu M. Long-term follow up of intractable chronic short lasting unilateral neuralgiform headache disorders treated with occipital nerve stimulation. *Cephalalgia*. 2018;38:933-42. doi:10.1177/0333102417721716.
43. Ornello R, Palmisani S, Murphy M, Sacco S, Al-Kaisy A, Lambru G. Sphenopalatine ganglion pulsed radiofrequency for the treatment of refractory chronic SUNCT and SUNA: a prospective case series. *Headache*. 2020;60:938-45. doi:10.1111/head.13788.

3. ENXAQUECA

3.1. Medidas Gerais no Tratamento da Enxaqueca

A enxaqueca manifesta-se por crises recorrentes de cefaleias, alternando com períodos livres de sintomas. A cefaleia é tipicamente pulsátil, de intensidade moderada a severa e pode-se acompanhar de múltiplos sintomas. Os seus critérios de diagnóstico estão bem definidos na 3ª edição da Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3) assim como os seus principais subtipos.¹

O tratamento da enxaqueca é um tratamento integrado e assenta em três pilares: medidas gerais não farmacológicas, tratamento agudo sintomático e tratamento preventivo nos casos em que isso se justifique. O tratamento sintomático visa encurtar as crises quando elas surgem e o tratamento preventivo tem como objetivo a redução da frequência, intensidade e duração das crises e consequente redução da incapacidade resultante. O tratamento sintomático e o preventivo são geralmente farmacológicos embora possam ser utilizados métodos não farmacológicos como terapias cognitivas comportamentais ou neuroestimuladores externos alguns dos quais disponíveis no nosso país, conforme abordado nos capítulos 1 e 2.

Todos os doentes com enxaqueca, independentemente do número e intensidade das suas crises devem ser esclarecidos sobre a natureza da enxaqueca e dos

seus sintomas, aconselhados sobre o que a poderá melhorar e envolvidos ativamente no seu tratamento. O esclarecimento e aconselhamento dos doentes é uma etapa fundamental na consulta e absolutamente necessária para o sucesso de qualquer estratégia terapêutica. Os doentes devem ser tranquilizados sobre a natureza benigna da sua doença, mas alertados para os riscos de cronificação decorrente de uma utilização excessivamente frequente dos tratamentos sintomáticos.

Deve aconselhar-se a modificação do estilo de vida e a adoção de hábitos de vida saudável.^{2,3} Um doente com enxaqueca deve procurar dormir o número de horas suficiente e ter horários regulares de sono, evitar o jejum prolongado, ter uma alimentação variada e saudável, não fumar, ingerir a quantidade apropriada de água e evitar o excesso de cafeína. Também deve procurar controlar o stress e a ansiedade, praticar exercício físico regularmente sem exaustão, manter postura corporal adequada tanto de pé como sentado, evitando movimentos repetitivos e posições prolongadas. A adoção de um estilo de vida saudável com o cumprimento de horários regulares (sono e alimentação) e a prática de exercício físico de modo regular poderá estar associada a redução da frequência e intensidade das crises.⁴⁻⁶

De igual modo devem ser orientados sobre eventuais fatores desencadeantes das crises e sua evicção nos casos em que sejam relevantes e em que se justifique. Os fatores precipitantes mais frequentes são: o stress, as alterações do sono, estímulos ambientais (como condições atmosféricas particulares e exposição a estímulos visuais ou olfativos), o período menstrual e flutuações dos níveis das hormonas femininas e a ingestão de bebidas alcoólicas em especial o vinho tinto.⁷⁻⁹

Ainda sobre desencadeantes, devemos ter em conta a influência das condições laborais na enxaqueca e aconselhar sobre a luminosidade, ruídos, odores e qualidade do ar no local de trabalho ou na flexibilização horária adaptada ao indivíduo, de modo a respeitar o seu ciclo circadiano. Estas adaptações podem minimizar o impacto da enxaqueca sobre a produtividade laboral. O acesso ao tratamento da crise no local de trabalho, sala de repouso adequada à enxaqueca e um ambiente de compreensão pela entidade patronal e colegas, também favorecem melhores resultados.¹⁰⁻¹²

A enxaqueca associa-se a múltiplas comorbilidades que concorrem muitas vezes para o agravamento da própria enxaqueca; é o caso da depressão, da ansiedade

e das perturbações do sono. Estas comorbilidades deverão ser concomitantemente abordadas com opções terapêuticas dirigidas, farmacológicas ou não, de modo a se conseguir o controlo efetivo da enxaqueca.¹³

Referências

1. Pereira Monteiro J, Barros J, Esperança P, Fernandes G, Gil-Gouveia R, Luzeiro I, et al. Classificação Internacional de Cefaleias - 3a Edição, Tradução Portuguesa. Sinapse. 2018; 18:1–172.
2. Rosenberg L, Butler N, Seng EK. Health behaviours in episodic migraine: why behaviour change matters. *Curr Pain Headache Rep.* 2018; 22:6. doi: 10.1007/s11916-018-0721-5.
3. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain.* 2019; 20:57. doi: 10.1186/s10194-018-0899-2.
4. Annalisa G, Davide B, Marco A. Sport and migraine - A dynamic relationship. *Neurol Sci.* 2022;43:5749-51. doi: 10.1007/s10072-022-06273-8
5. Varangot-Reille C, Suso-Martí L, Dubuis V, Cuenca-Martínez F, Blanco-Díaz M, Salar-Andreu C, et al. Exercise and manual therapy for the treatment of primary headache: An umbrella and mapping review. *Phys Ther* 2022;102:pzab308. Doi: 10.1093/ptj/pzab308
6. Woldeamanuel YW, Cowan RP. The impact of regular lifestyle behaviour in migraine: a prevalence case-referent study. *J Neurol.* 2016; 263:669–76. doi: 10.1007/s00415-016-8031-5.
7. Park JW, Chu MK, Kim JM, Park SG, Cho SJ. Analysis of trigger factors in episodic migraineurs using a smartphone headache diary application. *PloS One.* 2016;11: e0149577. doi: 10.1371/journal.pone.0149577.
8. Pellegrino AB, Davis-Martin RE, Houle TT, Turner DP, Smitherman T. A. Perceived triggers of primary headache disorders: A meta-analysis. *Cephalalgia.* 2017; 38:1188–98. doi:10.1177/0333102417727535
9. Onderwater GLJ, van Oosterhout WPJ, Schoonman GG, Ferrari MD, Terwindt GM. Alcoholic beverages as trigger factor and the effect on alcohol consumption behavior in patients with migraine. *Eur J Neurol.* 2019;26:588-95. doi: 10.1111/ene.13861
10. Begasse de Dhaem O, Gharedaghi MH, Bain P, Hettie G, Loder E, Burch R. Identification of work accommodations and interventions associated with work productivity in adults with migraine: A scoping review. *Cephalalgia.* 2021;41:760-73. doi: 10.1177/0333102420977852
11. Leso V, Gervetti P, Mauro S, Macrini MC, Ercolano ML, Iavicoli I. Shift work and migraine: A systematic review. *J Occup Health.* 2020;62:e12116. doi: 10.1002/1348-9585.12116
12. Schiavone E, Sorrentino A, Merighi L, Ruiz de la Torre E, Sandrini G. How to Create a Migraine-Friendly Workplace. *Health Management.org.* 2022;22.
13. Dresler T, Caratozzolo S, Guldolf K, Huhn JI, Loiacono C, Niiberg-Pikksööt T, et al. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *J Headache Pain.* 2019;20:51. doi: 10.1186/s10194-019-0988-x.

3.2. Tratamento da Crise de Enxaqueca

As crises de enxaqueca têm como sintoma cardinal a cefaleia, mas a dor nunca surge isolada, acompanhando-se de náuseas, com ou sem vômitos (80%/40%-50%), fotofobia (60%), fonofobia (50%) e osmofobia (10%),

agravando-se tipicamente com o movimento, esforço físico ou mental.¹

O tratamento farmacológico da crise visa a resolução completa dos sintomas, de forma a permitir a retoma de atividades da vida diária, utilizando a menor dose de fármaco eficaz e com menos efeitos adversos.² Na maioria dos ensaios clínicos, o resultado pretendido é resolver a cefaleia até 2 horas após a sua administração e durante pelo menos 24 horas.³

Existem várias classes de fármacos disponíveis com evidência de nível elevado para o tratamento da crise de enxaqueca, dividindo-se em inespecíficos – que incluem os analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os procinéticos – e os específicos, que incluem, triptanos, ergotamínicos e, mais recentemente, novas classes terapêuticas, como os ditanos e gepants.

3.2.1. Seleção do Tratamento

A seleção de um fármaco em detrimento de outro deve basear-se no perfil do doente: idade, aspetos clínicos, sintomas associados (náuseas, vômitos ou vertigem), comorbilidades, estados fisiológicos (gravidez, amamentação) e preferências de via de administração. Existem duas abordagens, a estratificada e a dirigida, de acordo com a intensidade das crises e a eficácia dos fármacos.⁴ A regra de ouro é que os tratamentos sintomáticos são tanto mais eficazes quanto mais precocemente forem administrados.

Crises ligeiras

Os fármacos indicados em primeira linha são os inespecíficos por via oral como analgésicos simples, como o paracetamol (nível de evidência B), e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), entre os quais o ibuprofeno, o naproxeno, o diclofenac e o ácido acetilsalicílico (nível de evidência A).⁵⁻⁷ Em caso de náuseas ou vômitos e ausência de resposta aos fármacos anteriores, poderá ser necessária a administração de fármacos endovenosos em contexto de urgência, como paracetamol, acetilsalicilato de lisina e cetorolac (nível de evidência A) ou metamizol magnésico (nível de evidência B).⁵⁻⁷

Crises moderadas a intensas

Recomenda-se a utilização de fármacos específicos como os triptanos (nível de evidência A).⁵⁻⁷ A escolha do triptano deverá ser efetuada caso a caso e a ausência de resposta a um deles não prediz necessariamente a falência de um outro triptano. Para que o doente possa ser clinicamente considerado refratário a triptanos,

RECOMENDAÇÃO SPC Como escolher o tratamento agudo para controlar a crise de enxaqueca?
A educação do doente sobre o uso correto da medicação aguda e o reconhecimento precoce da crise é fundamental para maximizar a eficácia terapêutica.
Os triptanos constituem a terapêutica específica mais eficaz para o tratamento agudo da enxaqueca. A associação de triptanos com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) pode apresentar eficácia superior à utilização isolada de triptanos, devendo ser considerada em doentes com resposta insuficiente aos triptanos em monoterapia.
Os gepants constituem uma alternativa eficaz, podendo ser utilizados em doentes com contraindicação, intolerância ou resposta insuficiente aos triptanos, isolados ou em associação com AINEs.
Sempre que possível, deve ser disponibilizada ao doente mais do que uma opção terapêutica para o tratamento agudo, incluindo alternativas específicas e inespecíficas, de forma a otimizar o controlo das crises de acordo com a sua progressão, intensidade e sintomas acompanhantes.
Em doentes com náuseas precoces ou intensas, deve ser considerada a associação de fármacos procinéticos ou antieméticos que melhorem a motilidade gástrica e a absorção da terapêutica oral. Nos doentes com crises de duração habitual prolongada (≥ 24 horas), deve-se privilegiar a utilização de fármacos com semivida mais longa, de forma a reduzir o risco de recorrência da cefaleia.
A SPC alerta que, em Portugal, à data da elaboração destas recomendações, os fármacos com ação na via do CGRP, não se encontram comparticipados para utilização como terapêutica aguda.

deverá existir falência terapêutica a três moléculas distintas.³ Em caso de falência ou intolerância aos triptanos existem outras terapêuticas específicas – os gepants, como o rimegepant e, num futuro próximo, o atogepant. Como alternativa, existem os ditanos, mas a sua comercialização foi, à data, descontinuada. Atualmente, existem disponíveis diversas combinações farmacológicas, nomeadamente de sumatriptano com naproxeno e ácido acetilsalicílico com paracetamol e cafeína, ambas com nível de evidência A, que podem ser uma opção em caso de resposta parcial com a monoterapia.⁷

Estado de mal migranoso

É uma complicação da enxaqueca, com ou sem aura, definindo-se como uma crise persistente, refratária e debilitante, com duração superior a 72 horas, sem recuperação e com incapacidade funcional.⁸ A abordagem recomendada é a administração da medicação por via endovenosa (ou, em alternativa, intramuscular), pelo seu início de ação mais rápido e pela refratariedade ao tratamento oral previamente utilizado. O plano deverá ser personalizado, tendo em conta as comorbilidades e medicações concomitantes (ver secção VI ‘Tratamento do estado de mal migranoso’).

3.2.2. Tratamento com Fármacos Inespecíficos (Tabela 3.1)

Paracetamol

O paracetamol é considerado um analgésico simples e apresenta um nível de evidência B,⁵⁻⁷ no que diz respeito à eficácia no tratamento das crises de enxaqueca. No entanto é um fármaco com um perfil de efeitos secundários mais favorável que os AINEs. A sua utilização

deve ser limitada a menos de 14 dias por mês ou menos de 10 dias por mês se em combinação com outros fármacos, para diminuir o risco de cefaleia por uso excessivo de medicação.

Metamizol

Amplamente usado em Portugal, na forma de metamizol magnésico, é também designado de dipirona. Tem nível de evidência B como tratamento sintomático na enxaqueca.^{7,9} No que diz respeito aos efeitos secundários, embora rara, há risco de agranulocitose, pelo que a sua utilização deve ser monitorizada.

AINEs

São amplamente utilizados para o tratamento agudo da enxaqueca e apresentam um nível de evidência A nas crises ligeiras.^{5,7} Estes estão contraindicados em doentes com úlcera péptica, doença intestinal inflamatória, *bypass* gástrico, alergia à aspirina, insuficiência renal e uso concomitante de anticoagulantes. Tal como com o paracetamol, o seu uso deve ser inferior a 14 dias por mês, de forma a diminuir o risco de cefaleia por uso excessivo de medicação.

3.2.3. Tratamento com Fármacos Anti-Eméticos

Alguns dos sintomas associados às crises de enxaqueca são as náuseas e/ou vómitos. O uso de fármacos antieméticos tem assim um papel no tratamento das crises; estudos demonstraram o aumento da eficácia em associação com outros fármacos abortivos. Dentro deste grupo a metoclopramida (30 mg/dia) e a domperidona (30 mg/dia) têm nível de evidência B no tratamento agudo da enxaqueca e são uma opção como

Tabela 3.1. Fármacos Abortivos Não Específicos (Analgésicos e Aines)^{5,7}

Fármaco	Nível Evidência	Dose (mg)	Vias de administração	Efeitos secundários	Comentários
AAS/Acetil-salicilato lisina	A	1000	Oral (EV*)	Síndrome de Reye, efeitos gastrointestinais, hemorragias, insuficiência renal e reações alérgicas	Semivida mais longa (6 horas). Formulação efervescente tem início de ação mais rápido.
Ibuprofeno	A	400-600	Oral	Tonturas, sonolência, efeitos gastrointestinais, hemorragias, trombocitopenia, insuficiência renal aguda.	Rápido início de ação e semivida curta (2 horas)
Naproxeno	A	500-550	Oral	Melhor perfil de segurança cardiovascular	Início de ação mais lento e longa duração de ação (semivida de 14 horas).
Diclofenac potássico	A	50-100	Oral	Efeitos gastrointestinais cefaleia, tonturas, edemas. Uso prolongado ou em doses elevadas pode aumentar o risco de problemas cardiovasculares, renais e hepáticos.	Rápido início de ação, semivida curta (2 horas)
Cetorolac	A	10-30	EV	Risco de hemorragias, úlceras e insuficiência renal.	
Paracetamol	B	1000	Oral e EV	Hepatotoxicidade, reações alérgicas, sonolência, tonturas	Semivida curta (2-3 horas): necessidade de doses adicionais, menos efeitos secundários gastrointestinais
Metamizol magnésico	B	575 / 2000	Oral/EV	Agranulocitose, discrasias sanguíneas, alterações hepáticas, hipotensão, tonturas e vertigens.	Semivida curta (2-4 horas). Metabolizado em metabolitos ativos com eliminação mais lenta.

EV, endovenosa; mg, miligramas; * Acetato de lisina tem formulação endovenosa.

adjuvantes.^{5,7} Os efeitos secundários mais comuns são: sonolência, reações extrapiramidais, diarreia e náuseas. O ondansetrom (16 mg/dia) é outro fármaco desta classe com eficácia comparável aos restantes anti-eméticos e tem a vantagem da formulação orodispersível.¹⁰

A clorpromazina, por sua vez, pode ser utilizada em crises moderadas a severas com refratariedade aos fármacos orais (nível de evidência B).^{5,7} Está também indicada durante a gravidez (categoria B).⁷ Há necessidade de monitorização cardíaca durante a perfusão pelo risco de bradicardia e hipotensão.

3.2.4. Tratamento com Fármacos Específicos Triptanos

Os triptanos são moléculas agonistas dos recetores de serotonina 5-HT_{1B/1D}, pelo que a sua administração leva à redução da ativação do sistema trigémino-vascular, acompanhada de efeito vasoconstritor importante. Existem sete moléculas disponíveis em Portugal, todas com nível de evidência A e aprovação para utilização em adultos, algumas com aprovação também para a idade pediátrica e com possibilidade de administração por via oral, dispondo algumas delas de formulações que permitem

vias de administração alternativas.⁵⁻⁷ Na **Tabela 3.2** podemos ver as dosagens, vias de administração e regras de utilização. Não existe evidência de superioridade entre triptanos, por isso a escolha deve ser baseada na experiência prévia do doente, nas vias de administração possíveis, no perfil de instalação e duração das crises.³ No caso de resposta incompleta, a dose de triptano pode ser repetida mais uma vez (duas tomas em 24 horas), se ineficácia, podemos utilizar um outro triptano.^{2,3}

Os triptanos de formulação subcutânea (sumatriptano, 6 mg), nasal (zolmitriptano, 5 mg) ou orodispersível (zolmitriptano, 2,5-5 mg) devem ser considerados nas crises com instalação rápida ou na presença de vômitos, dado que são mais rapidamente absorvidos. Já nas crises com maior duração de ação ou em situações de miniprofilaxia, os triptanos com longa duração de ação, como é o caso do naratriptano (2,5 mg) e do frovatriptano (2,5 mg), são uma opção.

As contraindicações estão descritas na **Tabela 3.3**. Segundo a recente recomendação europeia, não existe uma contraindicação formal na gravidez; contudo os triptanos devem ser utilizados com precaução neste contexto, devendo ser evitada a sua prescrição, sempre que possível,

Tabela 3.2. Fármacos Abortivos Específicos (Triptanos - Nível Evidência A)⁵⁻⁷

Triptano	Dose (mg)	Vias de administração	Efeitos secundários	Comentários
Início de ação rápido e curta duração				
Sumatriptano	6 * 50/100	Subcutâneo Oral	Parestesias, rubor, rigidez cervical transitória, desconforto pré-cordial ou mandibular	Dor no local de injeção. Sem interação com CYP3A4.
Eletriptano	20/40*/80	Oral	Tonturas, sonolência, boca seca, náuseas, vômitos e sensações de aperto ou pressão no peito/garganta.	Bem tolerado Exclusivamente metabolizado pelo sistema CYP3A4 - interações medicamentosas
Rizatriptano	5/10*	Oral	Parestesias, rubor, rigidez cervical transitória, desconforto pré-cordial ou mandibular, palpitações.	Não deve ser associado a inibidores da MAO. Os seus níveis são aumentados pelo propranolol. Sem interação com CYP3A4
Almotriptano	12,5*	Oral	Tonturas, sonolência, parestesia, cefaleia.	Bem tolerado. O desconforto pré-cordial é muito raro.
Zolmitriptano	5 mg* 2,5*-5*	Spray nasal Orodispersível	Parestesias, rubor, rigidez cervical transitória, desconforto pré-cordial ou mandibular, palpitações.	Contraindicado em doentes com síndrome de Wolf-Parkinson-White
Início de ação lento e longa duração				
Naratriptano	2,5*	Oral		Bem tolerado
Frovatriptano	2,5*	Oral		Bem tolerado

* Dosagens e formulações disponíveis em Portugal.

no terceiro trimestre da gestação. Não esquecer que a utilização de triptanos em doentes medicados com inibidores seletivos de recaptação de serotonina (SSRI) ou de serotonina e noradrenalina (SNRI) deve ser ponderada, devido ao risco, ainda que raro, da síndrome serotoninérgica. Quanto à administração durante a aura, embora não existindo contraindicação, a sua toma durante essa fase não revelou maior eficácia. Assim, pelos riscos associados à vasoconstrição, não se recomenda a toma de triptanos

durante a aura sem cefaleia. De notar que se estima que cerca de um terço dos doentes são considerados não respondedores a triptanos.³

Em termos de interações podemos dizer que o eletriptano, o naratriptano e o frovatriptano são os triptanos com melhor perfil de segurança na associação aos IMAO; já no uso concomitante com sulfonamidas, os mais seguros são o rizatriptano, o naratriptano e o frovatriptano.^{3,6}

Tabela 3.3. Contraindicações ao Uso de Triptanos^{3,6}

Enxaqueca com aura do tronco cerebral ou hemiplégica HTA não controlada de forma sustentada
Doença coronária isquémica, vasoespasma coronário, angina de Prinzmetal
História prévia de AIT ou AVC
Colite isquémica
Doença arterial periférica
Insuficiência hepática ou renal grave
Tratamento concomitante com IMAO
Utilização de ergotamínicos nas 24 horas prévias ou concomitante ou IMAO Associação a SSRI e SNRI deve ser ponderada
Alergia às sulfonamidas

AIT, acidente isquémico transitório; AVC, Acidente vascular cerebral; IMAO, inibidores da monoaminooxidase (MAO).

Gepants (Tabela 3.4)

Este grupo de fármacos são classificados como antagonistas dos recetores do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e, ao invés dos anticorpos monoclonais anti-CGRP apresentam pequenas dimensões; não têm ação vasoconstritora. Em Portugal, já se encontram disponíveis o rimegepant (na dose de 75 mg) e, mais recentemente com esta indicação, após divulgação dos resultados do ensaio clínico ECLIPSE¹¹, o atogepant (em formulações de 10 e 60 mg), para tratamento da crise de enxaqueca. Nos EUA estão também disponíveis outros gepants: o zavegepant 10 mg, de administração nasal, e o ubrogepant, via oral, nas dosagens de 50 e 100 mg.

Ditanos

Este grupo de fármacos, cuja comercialização foi suspensa por opção estratégica da empresa, é representado pelo lasmiditano (50-100 mg).^{5,7} Os ditanos são agonistas dos receptores 5-HT_{1F} diferente dos triptanos, e por isso não causam vasoconstrição, tornando-os seguros para doentes com risco cardiovascular. O lasmiditano atua no sistema nervoso central, atravessando a barreira hematoencefálica, podendo causar tonturas e sedação como efeito secundário. Recomenda-se que, após a toma, a condução seja interdita durante de 8 horas.^{5,7}

3.2.5. Tratamento Agudo com Outros Fármacos**Ergotamínicos**

Em Portugal, existe um único medicamento contendo ergotamina em associação com paracetamol, cafeína e alcalóide, pelo facto da ergotamina ter sido restringida dado o perfil de segurança / risco do fármaco. A ergotamina é um fármaco com nível de evidência B, já a dihidroergotamina, tem nível de evidência A (mas não disponível em Portugal).⁵⁻⁷ No geral, considera-se que doentes que tenham sido medicados com ergotamina no passado e que tenham uma resposta satisfatória, na ausência de contraindicações à sua utilização ou sinais de abuso, poderão potencialmente continuar com este fármaco.

A ergotamina está contraindicada em mulheres grávidas ou que planeiam engravidar, partilhando as restantes contraindicações com os triptanos.

Corticosteroides

Os corticosteroides não demonstraram eficácia no tratamento abortivo das crises enxaqueca (nível de evidência B-C),^{5-7,12} embora haja estudos com dados contraditórios.

Opiáceos e barbitúricos

No que diz respeito aos opiáceos, barbitúricos e combinações de analgésicos contendo qualquer um

Tabela 3.4. Fármacos Específicos: Gepants, Ditanos, Ergotamínicos e Combinações⁵

Fármaco	Nível Evidência	Dose (mg)	Vias de administração	Efeitos secundários	Comentários
GEPANTS Rimegepant Atogepant Ubrogepant Zavegepant	A * A # A #	75 60 50-100 10	Oral Oral Oral Nasal	Obstipação, náuseas, fadiga e sonolência	* resultados de ensaio ECLIPSE # Ubrogepant e Zavegepant ainda não disponíveis em Portugal.
DITANOS Lasmiditano	A	50-100	Oral	Tonturas e sonolência	Não disponível em Portugal.
ERGOTAMÍNICOS Ergotamina Di-hidroergotamina	B A	1-2 0.5-3/1-2	Oral Spray nasal/ EV, IM ou SC	Síndrome de Raynaud, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e eventos isquémicos coronários e cerebrais.	Não disponível em Portugal.
COMBINAÇÕES AAS + paracetamol + cafeína Paracetamol + ergotamina + cafeína + beladona Naproxeno + sumatriptano	A B A	250+250+65 400+1+100+0,1 85+500	Oral	Associados a cada classe de fármaco utilizado na combinação.	Maior risco de cefaleia por uso excessivo de medicação.

destes fármacos, também não demonstraram superioridade no tratamento abortivo; dado o risco associado de desenvolvimento de cefaleia por uso excessivo de medicação, não estão recomendados.^{6,7}

3.2.6. Tratamento do Estado de Mal Migranoso

Como anteriormente referido, o estado de mal migranoso é uma complicação da enxaqueca, resultando de uma crise de enxaqueca persistente e refratária à terapêutica com fármacos abortivos por via oral ou a triptanos com outras vias de administração. É um motivo de envio ao serviço de urgência num doente já com o diagnóstico de enxaqueca. Os fármacos recomendados são: clorpromazina, o valproato de sódio e dexametasona (**Tabela 3.5**).^{5,6,8} Está ainda recomendado o bloqueio anestésico dos nervos occipitais, com lidocaína/ bupivacaína associado ou não a corticoides. Na presença de vômitos, está também indicada a prescrição de fármacos antieméticos e ou procinéticos (nível de evidência C).^{5,6,8} Recomenda-se ainda a hidratação do doente.

Referências

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
- Puledda F, Sacco S, Diener H-C, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. Cephalalgia. 2024;44:03331024241252666. doi: 10.1177/03331024241252666.
- Sacco S, Lampl C, Amin FM, Braschinsky M, Deligianni C, Uluduz D, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. J Headache Pain. 2022;23:133. doi: 10.1186/s10194-022-01502-z.
- Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener H-C, Mitsikostas

DD, Sinclair A, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat Rev Neurol. 2021;17:501-514. doi: 10.1038/s41582-021-00509-5.

- Palavra F, Salgado P, Oliveira R, Machado S. Abordagem das Principais Cefaleias Primárias e Nevralgias no Serviço de Urgência: Orientações da Sociedade Portuguesa de Cefaleias. Sinapse. 2026;25:210 - 226. doi: 10.46531/sinapse/GU/125/2025.
- Parreira EP, Ribeiro CAF, Gens H, Palavra F, Marques IB, Carilho I, et al. Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2021. Sinapse. 2021;21. doi: 10.46531/sinapse/GU/200048/2021.
- Gil-Gouveira R, Parreira E, Martins IP, Luzeiro I, Pereira RM, Plácido M, et al. Consenso das Sociedades Portuguesas de Cefaleias e Neurologia, Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar e MiGRA. Acta Méd Port. 2025;38:336-47. doi: 10.20344/amp.22496
- Kamourieh S, Rozen T, Anderson JM. Chapter 25 - Status migrainosus. In Swanson JW, Matharu M, editors. Handbook Clin Neurol. 2024; 199:413-39. doi: 10.1016/B978-0-12-823357-3.00017-3.
- Peres MFP, Scala WAR, Salazar R. Comparison between metamizole and triptans for migraine treatment: a systematic review and network meta-analysis. Headache Med. 2021;12:182-230. doi: 10.48208/HeadacheMed.2021.32.
- Talai A, Heilbrunn B. Ondansetron for Acute Migraine in the Pediatric Emergency Department. Pediatr Neurol. 2020;103:52-56. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.011.
- Dyck A, Brand-Schieber E, Ornello R, Lee MJ, Guo H, Luo L, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Acute Treatment of Migraine: Results from the ECLIPSE Trial. 19th European Headache Congress 2025- Lisbon 2025 in the abstract booklet.
- Woldeamanuel YW, Rapoport AM, Cowan RP. What is the evidence for the use of corticosteroids in migraine? Curr Pain Headache Rep. 2014;18:464. doi: 10.1007/s11916-014-0464-x.

3.3. Tratamento Preventivo da Enxaqueca Episódica

A enxaqueca episódica (EE) (aquela que ocorre menos de 14 dias por mês) constitui a forma mais comum de enxaqueca. Apresenta dois tipos principais: enxaqueca com aura e enxaqueca sem aura.¹ A incapacidade resultante da enxaqueca está diretamente relacionada com a frequência e a intensidade das crises.

Tabela 3.5. Fármacos Utilizados na Abordagem do Estado de Mal Migranoso^{5,6,8}

Fármaco	Nível Evidência	Dose (mg)	Vias de administração	Efeitos secundários	Comentários
Clorpromazina	B	12,5 - 50	Endovenosa ou intramuscular	Hipotensão severa, sedação, taquicardia, síndrome maligno dos neurolépticos	Requer monitorização cardíaca e da tensão arterial durante a perfusão.
Valproato de sódio	A/B	400 - 1000	Endovenosa	Hepatotoxicidade, tonturas, vômitos, trombocitopenia.	
Dexametasona	C	4-16	Endovenosa	agitação, hiperglicemia, flushing, sudorese	* Apesar do nível de evidência
Bloqueio anestésico dos nervos occipitais	B	Lidocaína 1% Bupivacaína 0,5%	-		Podem ser feitos bloqueios com associação entre anestésicos e corticosteroides.

Abordaremos neste capítulo o tratamento preventivo da EE (com e sem aura) e no capítulo seguinte o tratamento da enxaqueca crónica (EC), aquela em que há mais de 15 dias por mês de cefaleias,¹ pois merecem uma abordagem diferenciada.

A instituição da terapêutica preventiva, na EE, não está indicada em todos os doentes, quer tenham aura ou não. Com a terapêutica preventiva, não se obtendo uma cura, pretende-se melhorar a qualidade de vida e de saúde do indivíduo e reduzir o agravamento progressivo do número de crises, com risco de progressão para enxaqueca crónica, de mais difícil tratamento e associada a pior qualidade de vida.

Os objetivos do tratamento preventivo da enxaqueca são²:

1. Reduzir a frequência (em mais de 50%), a intensidade e a duração das crises
2. Reduzir os sintomas acompanhantes
3. Aumentar a resposta à terapêutica aguda, evitando a escalada de tratamentos sintomáticos
4. Melhorar a função e diminuir a incapacidade durante as crises
5. Reduzir os custos (pessoais e socioeconómicos) associados à enxaqueca
6. Aumentar a qualidade de vida
7. Reduzir a incapacidade intercrítica
8. Evitar a progressão da doença (cronificação)
9. Capacitar o doente no controlo da sua doença.

A indicação para início de terapêutica irá depender da frequência com que as crises surgem, da sua intensidade e da magnitude da incapacidade e sofrimento por elas provocada,³ nomeadamente se motivam absentismo profissional ou escolar. Outros fatores a ter em conta na seleção de doentes para profilaxia são a resposta ao tratamento agudo, o risco de cronificação ou de progressão para cefaleia por uso excessivo de medicação, a presença de outras cefaleias e a preferência dos próprios doentes.⁴

A incapacidade provocada pela enxaqueca, para além do que é relatado pelo doente, deve ser quantificada do modo mais rigoroso e estandardizado possível, através de utilização de escalas de avaliação de impacto sobre a vida profissional, social e familiar (os denominados PRO 'patient reported outcomes').⁵ Também na documentação da resposta à terapêutica preventiva deve-se utilizar o calendário das crises e essas escalas de avaliação do impacto da enxaqueca, como por exemplo a escala MIDAS⁶ (*Migraine Disability Assessment Scale*) ou a HIT-6 (*Headache Impact Test*).⁷

A SPC recomenda a utilização de terapêutica preventiva/profilática na enxaqueca nas seguintes situações:

- 1) Crises frequentes (frequência superior a 4 dias de enxaqueca por mês).
- 2) Crises com duração e intensidade suficiente para interferirem de forma significativa com as atividades de vida diária (apesar da terapêutica aguda corretamente instituída).
- 3) Quando a terapêutica aguda não é eficaz ou produz efeitos adversos intoleráveis ou existem contraindicações à sua utilização.
- 4) Quando existe risco de uso excessivo de tratamento agudo (quando é utilizado mais do que duas vezes por semana) e de cronificação (crises muito frequentes ou com agravamento progressivo).
- 5) Preferência do doente (mesmo que menor frequência das crises).

Para além destas situações, a terapêutica preventiva deve também ser instituída em certos tipos raros de enxaqueca, mesmo que a frequência das crises seja menor, tais como, a enxaqueca hemiplégica, a enxaqueca com aura do tronco cerebral, a enxaqueca com aura prolongada ou severa e também quando já tenha ocorrido enfarte relacionado com a enxaqueca.² De um modo geral nos doentes com aura, o limiar para início de tratamento preventivo é menor.⁴

A decisão do início do tratamento preventivo deve ser personalizada e partilhada com o/a doente. Deverão ser explicados os vários tipos de tratamentos disponíveis e adequados a cada caso, os potenciais benefícios, efeitos secundários e riscos associados; neste processo deverá ser tido em conta a idade e especificidade de cada pessoa e a sua capacidade para aderir aos diferentes esquemas posológicos.⁴ É também importante discutir com o doente as expectativas realistas da eficácia e o prazo expectável para atingir essa resposta.

A SPC considera eficácia do tratamento preventivo da enxaqueca episódica,^{2,4} uma redução de pelo menos 50% de dias com cefaleia por mês. É também tida em conta uma melhoria clínica subjetiva significativa percebida pelo doente. São ainda valorizadas a melhoria da resposta ao tratamento abortivo e a redução da necessidade do seu consumo, bem como a redução da duração e intensidade das crises com melhoria da qualidade de vida e consequente diminuição da incapacidade associada.

Existe uma tendência atual para uma maior ambição nos objetivos terapêuticos (até pela disponibilidade de fármacos).

cos mais eficazes); a redução para metade do número de crises é claramente insuficiente nos casos de enxaqueca de alta frequência (acima de 8 crises por mês) ou na enxaqueca crónica. Assim, a IHS⁵ (International Headache Society) advoga que se tente obter um maior controlo das crises com um objetivo último de atingir ‘uma vida sem enxaqueca’: sem crises e sem impacto interictal. Na impossibilidade de se atingir esse objetivo ideal, deve-se tentar obter o denominado ‘controlo ótimo’, definido como redução para menos de 4 dias por mês de dor moderada a severa durante 3 meses, com resposta satisfatória ao tratamento agudo, levando a ausência de dor em menos de 2 horas (Tabela 3.6). A SPC está também alinhada com estes objetivos mais exigentes.

3.3.1. Tratamento Não Farmacológico

É preconizada a utilização de métodos não farmacológicos para tratamento preventivo da enxaqueca, sobretudo na presença de comorbilidades.^{8,9} Estes tratamentos estarão indicados nos doentes que preferem intervenções não farmacológicas, apresentem contraindicação, resposta insuficiente ou baixa tolerância aos medicamentos, mulheres grávidas, a amamentar ou que planeiem engravidar ou ainda pessoas que apresentem stress significativo ou estratégias inadequadas para lidar com o stress.

Para uma avaliação dos vários tratamentos disponíveis para a EE remete-se o leitor para o Capítulo 1 destas Recomendações sobre ‘Princípios Gerais Da Terapêutica Das Cefaleias’, na seção II sobre ‘Terapêutica Não Farmacológica’

Neuromodulação não invasiva

A neuromodulação poderá constituir uma alternativa não farmacológica para o tratamento preventivo da enxaqueca. Os neuroestimuladores externos podem ser utilizados como terapêutica única ou em associação com o tratamento farmacológico, em doentes que fa-

ham ou não tolerem fármacos, mas também poderão ser de primeira linha nos doentes que não desejem fazer prevenção farmacológica ou que apresentem contraindicações para a sua administração como por exemplo as mulheres grávidas e eventualmente a população adolescente.^{10,11}

Remete-se o leitor para o Capítulo 2 destas Recomendações, sobre ‘Neuroestimulação’ e para a seção I desse capítulo sobre ‘Neuromodulação na Enxaqueca’, onde são descritos os vários métodos disponíveis e a evidência de eficácia.

3.3.2. Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico da enxaqueca sofreu uma revolução na última década, com a utilização pela primeira vez de fármacos desenvolvidos especificamente para esta patologia. Anteriormente, o tratamento preventivo da enxaqueca era realizado recorrendo unicamente a fármacos inespecíficos, ou seja, medicamentos que tinham sido desenvolvidos para outras indicações clínicas e que se veio a verificar mais tarde que poderiam ser utilizados na profilaxia da enxaqueca. Esses fármacos, na sua grande maioria preventivos orais, são de baixo custo económico e têm eficácia demonstrada. No entanto, esta demonstração de eficácia é baseada em ensaios clínicos realizados há mais de 20-40 anos, com populações reduzidas e sem a robustez metodológica aconselhadas na atualidade,¹² produzindo assim evidência de baixa qualidade. De um modo geral, os fármacos inespecíficos apresentam efeitos secundários frequentes e contraindicações que limitam a sua utilidade na prática clínica.^{13,14}

Os fármacos específicos (que antagonizam as alterações fisiopatológicas das crises de enxaqueca), atuando na via do CGRP (peptídeo relacionado com o gene da calcitonina), constituem um avanço terapêutico substancial, por serem mais eficazes e melhor tolerados,¹⁵ permitindo maior adesão terapêutica. Como desvantagens,

Tabela 3.6. Metas a Atingir com Tratamento da Enxaqueca (segundo a IHS⁵ - 2025)

Nível de Controlo	Dias de Enxaqueca
Viver sem Enxaqueca	Sem dias de dor
Controlo Ótimo	<4 dias /mês e resposta ao tratamento abortivo leva a ausência de dor em menos de 2 horas
Controlo Modesto	4-6 dias/mês
Controlo Insuficiente	>6 dias/mês, consumo frequentes de tratamento abortivo e risco de progressão para cefaleia por uso excessivo de medicação
	<6 dias/mês, mas crises muito intensas, com muitos sintomas associados (vómitos, sinais focais) e com auras prolongadas

RECOMENDAÇÃO SPC Como escolher o tratamento preventivo a iniciar num doente com enxaqueca episódica?
A SPC entende que a escolha do tratamento preventivo deve considerar todas as opções existentes , assim como as características clínicas do doente, as comorbilidades, as suas preferências individuais e a sua capacidade de cumprir o plano terapêutico, devendo ser preferidos os fármacos com evidência mais robusta da sua eficácia e melhor tolerabilidade.
Incluem-se nas opções, por ordem alfabética, fármacos inespecíficos (amitriptilina, candesartan, flunarizina, metoprolol, propranolol, topiramato, valproato de sódio) e fármacos específicos dirigidos à via do CGRP (atogepant, eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab e rimegepant).
Os fármacos específicos dirigidos ao CGRP ou ao seu recetor, demonstram superioridade em termos de tolerabilidade e eficácia ¹⁵ , pelo que devem ser ponderados como terapêutica inicial, particularmente em doentes com contraindicações, intolerância ou menor probabilidade de adesão a fármacos orais inespecíficos.
A SPC alerta que, à data da elaboração destas recomendações, os fármacos que atuam na via do CGRP, quer orais quer injetáveis, por motivos farmacoeconómicos, têm a sua comparticipação aprovada apenas para doentes que tenham apresentado 3 ou mais falências preventivas prévias (por ineficácia, intolerância ou contra-indicação).

tem ainda um custo económico elevado e existe ainda experiência limitada na sua utilização na prática clínica, dada a sua introdução no mercado ser relativamente recente. A evidência da sua eficácia e tolerabilidade, no

entanto, é muito mais robusta que para os fármacos inespecíficos, pela qualidade dos ensaios clínicos.¹²

Existe uma grande heterogeneidade no tempo necessário para início de ação de cada medicamento; alguns

Tabela 3.7. Fármacos Recomendados pela IHS para Tratamento Preventivo da Enxaqueca Episódica Segundo o Sistema Grade. (Adaptado de IHS - 2025¹⁸)

Fármaco	Dose e via	Nível de recomendação	Qualidade da evidência
Fármacos Específicos			
Atogepant	60mg/dia, oral	Forte a favor	Elevada
Rimegepant*	75 mg /dias alternados, oral	Forte a favor	Moderada
Erenumab	70 e 140 mg/mês, SC	Forte a favor	Elevada
Fremanezumab	225 mg /mês, SC 675mg/ a cada 3 meses, SC	Forte a favor	Elevada
Galcanezumab	dose carga 240mg seguida 120 mg/mês, SC	Forte a favor	Elevada
Eptinezumab	100 e 300 mg EV, cada 3 meses	Forte a favor	Moderada
Fármacos Inespecíficos			
Topiramato	100 – 200 mg /dia oral	Forte a favor	Moderada
Amitriptilina	25 mg/dia oral	Fraco a favor	Moderada
Candesartan	16 mg /dia oral	Fraco a favor	Moderada
Topiramato	50 mg / dia oral	Fraco a favor	Baixa
Lisinopril	20 mg /dia oral	Fraco a favor	Baixa
Propranolol	160 mg/dia oral	Fraco a favor	Baixa
Bisoprolol *	5 a 10 mg/dia oral	Fraco a favor	Muito Baixa
Metoprolol*	200 mg/dia oral	Fraco a favor	Muito Baixa
Valproato de sódio	750 a 1500 mg/dia oral	Fraco a favor	Muito baixa
Lamotrigina	50 mg/dia oral	Fraco a favor	Muito baixa
Levetiracetam	1000 mg/dia oral	Fraco a favor	Muito baixa
Flunarizina *#	10 mg/dia oral		

*sem especificação se EE se EC; * a flunarizina, que na opinião de peritos da IHS deve ser utilizada por haver múltiplos ensaios com resposta positiva, não é considerada nas recomendações com base na evidência porque nenhum dos ensaios tinha os objetivos requeridos pela IHS.

(os específicos) podem atuar muito rapidamente logo na primeira semana ou até nas primeiras horas,^{16,17} mas a maioria necessita de pelo menos 4 a 6 semanas na dose eficaz, podendo haver respostas ainda mais tardias, sobretudo no caso dos inespecíficos. Deve ser levado em conta que própria enxaqueca tem um curso flutuante.

Assim, a SPC recomenda (de acordo com outras sociedades científicas)⁴ que se aguarde no mínimo 3 meses na dose alvo para se poder inferir da eficácia de um medicamento preventivo. No caso dos medicamentos injetáveis com administração trimestral, este prazo deve ser alargado para 6 meses.

Embora o tempo de manutenção do tratamento deva ser individualizado, como regra geral a SPC aconselha manter um tratamento eficaz no mínimo durante 12 meses para os fármacos injetáveis e pelo menos 6 meses para os fármacos orais⁴ antes de se considerar a sua suspensão.

Nos doentes com maior número de falências prévias e com um maior número de crises residuais, a SPC aconselha que se pondere o alargamento desse prazo pelo menos até aos 12-24 meses.

Se, após a suspensão, houver agravamento significativo, o tratamento deverá ser reinstituído o mais rapidamente possível.

Na **Tabela 3.7** apresentamos os vários fármacos recomendados pela IHS, nas suas normas de orientação terapêutica emitidas em 2025,¹⁸ para utilização no tratamento preventivo da EE, segundo o sistema de classificação GRADE.

Nos capítulos seguintes descreveremos em detalhe os vários fármacos inespecíficos (começando por estes) e específicos que podem ser utilizados na profilaxia da EE.

A. Fármacos Preventivos Inespecíficos

A.1. Fármacos Orais

Dispomos de múltiplos fármacos inespecíficos para profilaxia da enxaqueca, pertencendo a várias classes farmacológicas, conforme se pode constatar na **Tabela 3.8**. Estes fármacos são utilizados há várias décadas, havendo uma ampla experiência na sua utilização.

Apresentam frequentes efeitos secundários (**Tabela 3.9**), o que leva muitas vezes ao abandono do tratamento.^{13,14}

Regras gerais para o tratamento com preventivos inespecíficos

A SPC recomenda que a seleção de um preventivo inespecífico, baseada na evidência científica da sua eficácia, deve também ter em conta a experiência prévia do médico e do doente, o tipo de enxaqueca e as comorbilidades que o doente apresenta, a tolerabilidade, efeitos secundários e as contraindicações específicas de cada medicamento, bem como as possíveis interações com outros fármacos que o doente faça.

Deve ainda ter-se em conta se se trata de mulher em idade fértil, grávida ou que planeie engravidar e qual o método anticoncetivo que utiliza.²⁰ No final deste manual será abordada a terapêutica das cefaleias consoante as fases da vida da mulher.

Tabela 3.8. Fármacos Preventivos Inespecíficos para a EE e Níveis de Evidência^{2,19}

Fármacos orais	Níveis de Evidência		
	Nível A	Nível B	Nível C
Fármacos Anticrises Epiléticas (FACE)	Valproato de sódio		
	Topiramato		
Beta-bloqueantes	Metoprolol	Nadolol	Nebivolol
	Propranolol	Atenolol	Pindolol
		Bisoprolol	
Antidepressivos		Amitriptilina	
		Venlafaxina	
			Fluoxetina
Antagonistas de Canais Cálcio	Flunarizina		Verapamilo
Antagonistas dos Recetores da Angiotensina		Candesartan	
Fármacos Injetáveis		Bloqueios anestésicos	

Tabela 3.9. Fármacos Preventivos Inespecíficos Orais - Dosagem, Efeitos Adversos e Contraindicações³

Fármaco	Dose	Precauções/Contraindicações	Principais reações adversas
Antagonistas dos recetores beta - adrenérgicos		Asma e DPCO, ICC, doença de Raynaud, isquemia das extremidades, BAV, DMID, bradiarritmia	Bradicardia, hipotensão, pesadelos, insónia, depressão, disfunção erétil, fadiga, alterações gastrointestinais, dispneia
Propranolol	40-160 mg		
Metoprolol	50-200 mg		
Atenolol	50-100 mg		
Nadolol	40-240 mg		
Timolol	10-60 mg		
Antagonistas de canais de cálcio			
Flunarizina	5-10 mg	Parkinsonismo, depressão, obesidade	Sedação, depressão, aumento de peso, parkinsonismo
Antidepressivos			
Amitriptilina	10-150 mg	Glaucoma, hipertrofia prostática, mania/hipomania, hipoglicémia	Sonolência, secura mucosas, aumento de peso, obstipação, náuseas alterações da visão, arritmia, retenção urinária, cãimbras musculares, disfunção erétil, tremor, anorexia, alterações gastrointestinais, dermatopatias, hipotensão ortostática
Venlafaxina	75-150 mg	Risco de síndrome serotoninérgica, agitação em adolescentes, hiponatremia, risco hemorrágico, risco suicida, HTA, insuficiência renal	Insónia, sonolência, cefaleias, irritabilidade e agitação, convulsões, náuseas, obstipação, disfunção erétil, sudorese profusa, visão turva, midríase, taquicardia, alterações do humor
FACE			
Valproato de sódio	800-1500 mg	Hepatite, insuficiência hepática, gravidez, mulher em idade fértil, discrasia hemorrágica	Sonolência, tremor, queda cabelo, aumento peso, trombocitopenia, vômitos, pancreatite, dermatopatia, ataxia, encefalopatia, teratogeneidade
Topiramato	50 – 200 mg	Nefrolitíase, insuficiência renal ou hepática, miopia grave, mulher em idade fértil	Acidose metabólica, glaucoma e miopia aguda, litíase renal, teratogeneidade, defeito cognitivo, sonolência, agitação, fadiga, perda de peso, ataxia
Antagonistas dos recetores da angiotensina			
Candesartan	16-32 mg	Insuficiência hepática, insuficiência renal, gravidez	Hipotensão, hipercaliémia, tonturas cefaleias, náuseas, anemia, leucopenia, hiponatremia, hepatite

Não há evidência de vantagem de um ou outro fármaco inespecífico conforme o subtipo de enxaqueca (com e sem aura). A escolha do preventivo inespecífico, tem em conta muitas vezes o possível benefício de alguns efeitos adversos nas patologias comórbidas da enxaqueca, por exemplo, utilizar um betabloqueante em doentes hipertensos ou o topiramato em doentes obesos⁴ (**Tabela 3.10**).

No tratamento preventivo com fármacos inespecíficos, a SPC aconselha:

- 1) Iniciar o tratamento com doses baixas e aumentar lentamente e progressivamente a dose de modo

a minimizar os efeitos secundários e aumentar a adesão à terapêutica. A escalada da dose deve realizar-se até se atingir o efeito terapêutico desejado, a dose alvo pretendida ou surgir intolerabilidade.^{2,20}

- 2) Preferir posologias mais simples com menor número de tomas diárias.
- 3) Discutir previamente e esclarecer o doente sobre os possíveis efeitos secundários da medicação. Devem-se fornecer instruções sobre estratégias para a sua redução (por exemplo toma noturna em caso de sonolência, titulação mais lenta ou reforço

Tabela 3.10. Fármacos Inespecíficos Preferidos ou a Evitar no Tratamento Preventivo Conforme as Comorbilidades. Adaptado de IHS⁴

Classe / Fármaco	Comorbilidades que Podem Justificar Utilização Preferencial	Precauções / Contraindicações
Antidepressivos tricíclicos Amitríptilina	Insônia, depressão, ansiedade, dor neuropática, cefaleia tipo tensão	Bloqueio cardíaco, doença cardiovascular significativa, glaucoma (especialmente ângulo fechado), doença prostática, mania, síndrome das pernas inquietas
Inibidores da recaptação da noradrenalina/serotonina Venlafaxina	Depressão, ansiedade	HTA, insuficiência renal
Valproato de sódio	Epilepsia, mania, ansiedade, depressão	Disfunção hepática, diátese hemorrágica, alcoolismo, obesidade, gravidez (teratogêneo), tremor, parkinsonismo
Topiramato	Epilepsia, obesidade, mania, ansiedade, tremor essencial, alcoolismo	Litíase renal, insuficiência renal, glaucoma, depressão, queixas cognitivas, miopia, gravidez
Beta-bloqueantes Propranolol, Metoprolol	HTA, angina, ansiedade, tremor essencial, taquicardia	Asma, bloqueio cardíaco, ICC, hipotensão, bradicardia, doença de Raynaud, doença vascular periférica, DMID, disfunção sexual
Flunarizina	Tonturas, vertigens	Depressão, parkinsonismo
Candesartan	HTA	Hipotensão, gravidez
Candesartan	Insuficiência hepática, insuficiência renal, gravidez	Hipotensão, hipercaliemia, tonturas cefaleias, náuseas, anemia, leucopénia, hiponatremia, hepatite

DMID – diabetes mellitus insulino dependente, ICC – insuficiência cardíaca congestiva, HTA - hipertensão arterial.

hídrico), de modo a evitar o abandono precoce.

- 4) Permitir tempo necessário (e na dose suficiente) para a medicação exercer o seu efeito. Na maioria dos casos observa-se benefícios significativos até aos 3 meses¹⁸; após esse prazo, na ausência de resposta, deve mudar de preventivo^{2,20} (nível de evidência C).
- 5) Quando a resposta é parcial e/ou não se consegue aumentar a dose pelos efeitos secundários poderá ser útil mudar de preventivo, idealmente para uma classe terapêutica diferente⁴ (nível de evidência C). No caso dos FACE (fármacos anticrises epiléticas), dado os seus mecanismos de ação tão diversos, não é assumido haver um efeito de classe; assim a ineficácia ou a intolerabilidade de um antiepilético não prevê necessariamente ineficácia ou intolerabilidade de outro antiepilético.¹⁸ Na ineficácia ou intolerância de um ou mais fármacos inespecíficos, a SPC recomenda mudar para um preventivo específico (anticorpo monoclonal ou gepant) já que existe evidência de estes fármacos serem eficazes em doentes com múltiplas falências prévias (nível de evidência B).²¹
- 6) Quando a resposta é parcial e/ou não se consegue aumentar a dose pelos efeitos secundários poderá ser útil associar preventivos de classe terapêuticas diferentes ou com diferentes mecanismos de ação,^{2,4} não havendo, no entanto, evidência científica do

benefício desta estratégia. Esta associação poderá apresentar vantagem no manejo das comorbilidades e também no manejo dos efeitos secundários; no entanto, os fármacos inespecíficos apresentam risco de interações medicamentosas significativas pelo que devem ser associados com cautela, até porque muitas vezes se somam os mesmos efeitos secundários (como a sonolência/sedação).

Quando considerada a associação de preventivos, é preferível associar um dos fármacos específicos, com menor risco de interações medicamentosas.

A.1.1. Bloqueadores beta-adrenérgicos (nível de evidência A)

Os beta-bloqueantes (antagonistas dos recetores beta-adrenérgicos) foram a primeira classe de preventivos a serem utilizados na enxaqueca (desde 1960-70),²² e, pelo seu perfil de segurança, ampla disponibilidade e preço acessível, são também dos mais frequentemente prescritos.²³

Mecanismo de ação

Desconhece-se o mecanismo exato de ação dos beta-bloqueantes na profilaxia da enxaqueca. Estes fármacos, atravessam a barreira hematoencefálica podendo interagir com os sistemas catecolaminérgico e seroto-

ninérgico cerebral. Em estudos animais verificou-se que o propranolol inibe a onda de depressão alastrante relacionada com a aura e reduz a excitabilidade neuronal cortical.²⁴⁻²⁶ Reverte o aumento da amplitude dos potenciais evocados visuais verificadas nos doentes com enxaqueca, aumento esse atribuído à hiperexcitabilidade cortical típica desta cefaleia.²⁷ Não se sabe se há correlação entre este efeito biológico e a eficácia clínica.²⁸ Poderão também bloquear a nocicepção trigémino-vascular no núcleo ventroposteromediano do tálamo.²⁹

Evidência

Nem todos os bloqueantes beta-adrenérgicos tem a mesma evidência de eficácia. O propranolol (estudado em 74 ensaios) e o metoprolol (em 21 ensaios) são aqueles com nível de evidência de A sendo recomendada a sua utilização pela maioria das sociedades científicas internacionais.^{2,22,30,31} Os restantes beta-bloqueantes foram avaliados apenas em 1 ou 2 ensaios cada. O nadolol e o atenolol apresentam nível de evidência B segundo a American Headache Society (AHS), enquanto o nebivolol, o pindolol e o bisoprolol têm menor evidência de eficácia.²

O risco de viés de muitos destes ensaios é elevado, pelo que a qualidade desta evidência é baixa à luz das mais recentes orientações da IHS.¹⁸

Com base num conjunto de 20 ensaios referentes a 1291 doentes, a EHF²² conclui que existe evidência de certeza moderada que o propranolol foi mais eficaz que o placebo na redução dos dias de cefaleias por mês (-1,27; 95% IC: -2,25 to -0,3-1,5), que aumenta a proporção de doentes com resposta superior a 50% (RR de 1,65, IC 95%: 1.41 a 1.93). Em relação à descontinuação por efeitos secundários, em 15 ensaios (893 doentes) a EHF apurou com uma elevada certeza de evidência, que ela foi superior nos doentes a fazer propranolol, embora com reduzida magnitude (diferença de risco de 0,02, IC 95% 0,00 a 0,03). Segundo a avaliação numa metanálise de 21 ensaios,³¹ o metoprolol levou à redução de - 0,86 dias por mês (95% IC -1,4 a 0,34).

O propranolol foi ainda avaliado em comparação com outros fármacos com resultados semelhantes, nomeadamente quando comparando com o valproato de sódio³² e com o topiramato; com este último apenas para doses de propranolol de 160 mg.^{33,34} Na comparação com candesartan 16 mg, nortriptilina 40 mg e flunarizina,¹⁸ o propranolol (60-180 mg) apresentou

eficácia semelhante. Num estudo que comparou o propranolol com metoprolol com eficácias aparentemente semelhantes, o metoprolol apresentou perfil de efeitos secundários mais favorável.³⁵

Indicação

Os beta-bloqueantes estão indicados na terapêutica preventiva da EE (propranolol e metoprolol) (grau de recomendação I), desde que não haja contraindicação ou intolerância.

Estão especialmente indicados em doentes com hipertensão arterial concomitante, ansiedade ou tremor essencial.

Farmacocinética, dosagem e modo de administração

O propranolol é um bloqueante não seletivo, altamente solúvel nos lípidos que penetra facilmente a barreira hematoencefálica. É de metabolização hepática. Liga-se de forma significativa às proteínas plasmáticas o que deverá ser tido em conta se usado em simultâneo com outros fármacos com ligação às proteínas como o valproato de sódio ou a amitriptilina. Tem semivida de 4-5 horas pelo que a administração deve ser bidiária o que pode limitar a adesão.²³ Pela sua variabilidade farmacocinética deve ser feita titulação lenta para evitar efeitos secundários.³⁶

As doses recomendadas variam entre 40 a 160 mg/dia; pode ser eficaz com doses inferiores; as doses mais elevadas são mais eficazes.³⁷ Recomenda-se início de tratamento com doses baixas (20-40 mg por dia), aumentando progressivamente 40 mg por semana, de modo a permitir a vigilância de efeitos secundários, até um máximo de 160 mg conforme tolerabilidade, em doses repartidas 2 a 3 x ao dia. Uma descida da tensão arterial ou da frequência cardíaca deverá levar a suspensão do fármaco ou redução da dose.¹⁸

O metoprolol, é muito solúvel nos lípidos com boa penetração no SNC; é seletivo, inibindo apenas os receptores beta 1, tem também eliminação hepática mas, ao contrário do propranolol, tem fraca ligação às proteínas plasmáticas.²³ A sua semivida é de 3-7 horas e também tem uma variabilidade farmacocinética muito elevada requerendo titulação lenta para evitar concentrações plasmáticas elevadas que podem ser perigosas.³⁶ A sua eficácia é dose dependente.³⁸ A dose recomendada para o metoprolol é de 50 a 200 mg, para o timolol 20-30 mg, nadolol 20-240 mg e para o atenolol 50 a 100 mg

(estes últimos com níveis de evidência B).

A combinação dos bloqueadores beta com fármacos com diferentes mecanismos de ação pode em teoria aumentar a resposta dos doentes refratários à monoterapia.^{39,40} Em dois ensaios abertos a adição de valproato de sódio ou de topiramato (sobretudo esta) aumentou a eficácia em comparação com a monoterapia que tinha sido ineficaz; no entanto um estudo duplamente cego controlado com placebo não evidenciou benefício adicional com a combinação com topiramato,⁴¹ pelo que não há evidência que suporte a associação (grau de recomendação II, nível de evidência B). De igual modo a associação de propranolol com antidepressivos tricíclicos (nortriptilina) não evidenciou vantagem.⁴²

Contraindicações e precauções

Como grupo eles estão contraindicados em doentes que sofram de asma brônquica, doença pulmonar crónica obstrutiva (por interferirem com a broncodilatação em dose dependente; este efeito é menor no beta I seletivos como o metoprolol⁴³), doença de Raynaud, bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca congestiva,⁴⁴ doença arterial periférica e relativamente contraindicados acima dos 64 anos (pelo efeito cronotrópico negativo), na diabetes mellitus e na insuficiência renal. Estes fármacos não deverão ser utilizados nos casos de enxaqueca hemipléica dado não terem sido investigados nessa patologia.¹⁸

Efeitos adversos

Os efeitos secundários deste grupo correlacionam-se com o grau de seletividade para os recetores alfa ou beta, mas também depende da atividade intrínseca simpaticomimética, solubilidade lipídica e propriedades vasodilatadoras.

Mais frequentes são a fadiga, letargia, intolerância ao esforço, hipotensão arterial, tonturas, bradicardia sinusal, náuseas, broncospasmo, alterações do sono com pesadelos, sonhos vívidos e insónia. Provocam ainda atraso na condução levando a bloqueio auriculoventricular sobretudo se utilizado em conjunto com fármacos com ação semelhante. Os beta-bloqueantes não seletivos causam redução do débito cardíaco, bloqueiam a vasodilatação nos músculos e consequentemente podem aumentar a insuficiência vascular na doença arterial periférica e o fenómeno de Raynaud.⁴⁵ Alteram processo metabólicos como a glicogenólise e libertação de insulina, levando a redução do metabolismo da glicose.¹⁸

Apesar de habitualmente ser referida depressão como possível efeito secundário, uma extensa revisão de 45 anos de estudos não confirmou esta hipótese.^{46,47} De igual modo os efeitos sobre a função sexual (nomeadamente disfunção erétil) parecem ser mínimos. Pode ainda haver queda de cabelo associada ao propranolol.

Tolerabilidade e adesão terapêutica

Os beta-bloqueantes são habitualmente bem tolerados; no entanto a taxa de descontinuação do tratamento com propranolol nos diversos ensaios clínicos variou entre 20% e 23%,⁴⁸ em cerca de 8% por efeitos secundários. Fora do contexto dos ensaios, a percentagem que mantem a terapêutica ao fim de 6 meses é de 25% e ao fim de 12 meses é de apenas 14%¹³; as razões principais para o abandono do tratamento são baixa eficácia (42,8%) e efeitos secundários (35,9%).¹⁴

A.1.2 Antagonistas dos canais de cálcio

Flunarizina

Neste grupo farmacológico, apenas a flunarizina evidencia eficácia comparando com o placebo. A flunarizina é um antagonista dos canais de cálcio não seletivo que também bloqueia os canais de sódio dependentes de voltagem. Esta dupla ação poderá reduzir a excitabilidade neuronal e normalizar a hiperexcitabilidade cortical da enxaqueca.^{49,50} Atua ainda como antagonista dos recetores da dopamina D2. Foi demonstrado que reduz o número e a duração das ondas de despolarização alastrante.¹⁸ Tem ainda efeito antihistamínico e bloqueia a atividade os recetores HTI da serotonina.⁵¹

Evidência

Segundo os critérios utilizados pela SPC, é classificada a evidência da sua eficácia como nível A.⁹ Tal nível de classificação já não é aceite pelas sociedades científicas internacionais (EHF e IHS),^{18,51} dado que os 5 ensaios disponíveis foram realizados num número reduzido de doentes, a sua metodologia não foi suficientemente descrita (não são conhecidos critérios de inclusão nem caracterizada a população), pelo que não cumprem os atuais critérios para ensaios clínicos em enxaqueca. Desse modo a IHS recomenda-a para a profilaxia da EE apenas por opinião de peritos.¹⁸

A flunarizina foi superior ao placebo em reduzir a frequência das crises às 8, 12, 20 e 24 semanas de terapêutica, na análise conjunta de 5 estudos⁴² com um total

de 249 participantes: redução de 0,4 crises por mês em doentes com uma média de 4 crise por mês. A taxa de respondedores (redução superiores a 50%) foi significativamente maior que com o placebo (OR 8,86; 95% IC 3,57-22,0). No entanto é de ressaltar que os estudos existentes apresentam alto risco de enviesamento.

Não parece haver diferenças de eficácia entre a dosagem de 5 ou 10 mg de acordo com um estudo com mais de 500 participantes.⁵³ De igual modo não foram evidenciadas diferenças na eficácia clínica entre a flunarizina 10 mg/dia e o propranolol 60-160 mg em 7 estudos com um total de 1151 participantes^{52,53} ou o topiramato num pequeno estudo com 83 participantes.⁵⁴

Foi demonstrado o seu efeito sobre o sistema vestibular no modelo animal e em humanos⁵⁵; dois ensaios revelaram benefício nos sintomas vestibulares da enxaqueca vestibular.^{56,57}

Indicação

A flunarizina está indicada na profilaxia de EE, desde que não haja contraindicação ou intolerância (grau de recomendação IIa).

Poderá ser particularmente útil (pelo perfil de efeitos secundários) nos doentes com insónia e com peso inferior ao desejável. Está também indicada na profilaxia da enxaqueca vestibular, segundo recomendação da IHS e da EHF.^{18,51}

Farmacocinética, dosagem e modo de administração

Tem semivida terminal longa, de 15 dias, e demora quase 2 meses a atingir concentração estável e a revelar a sua eficácia.⁵⁸

A dosagem habitual é de 10 mg por dia, mas deverá ser reduzida para 5 mg em doentes que não a tolerem por sonolência ou nos doentes com idade superior a 65 anos. A toma deve ser realizada ao deitar pela sonolência associada. Não deve ser utilizada consecutivamente mais de 6 meses.⁵⁹

Efeitos adversos⁵⁹

Para além da sonolência outros efeitos secundários frequentes são o cansaço e o aumento de apetite e consequente aumento de peso (em especial nos tratamentos mais prolongados). Este efeito dever-se-á ao aumento dos níveis de leptina e a resistência à leptina.⁵⁰ Menos frequente é o humor depressivo, especialmente em mulheres que já sofreram anteriormente de depressão.

Podem ainda surgir nos tratamentos prolongados, sintomas extrapiramidais como tremor, rigidez, bradicinesia e síndrome das pernas inquietas. Os efeitos secundários são mais frequentes nos doentes idosos.

Outras reações adversas pouco frequentes, incluem: náuseas, epigastralgia, xerostomia, hiperplasia gengival, insónias, tonturas, cefaleias e irritabilidade.

Contraindicações e precauções

A flunarizina está contraindicada em doentes com depressão, doença de Parkinson, obstipação e hipotensão arterial. Está também contraindicada na gravidez e na amamentação. Deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência hepática, glaucoma ou prostatismo e deve ser evitada nos doentes obesos e nos doentes idosos.

Outros antagonistas dos canais de cálcio

Estudos de pequena dimensão avaliando a possível eficácia do verapamilo foram positivos (nível de evidência C) e estudos com nimodipina, nicardipina, e diltiazem não revelaram superioridade sobre o placebo não se podendo recomendar a sua utilização nesta indicação.²⁰

A.1.3. FACE (fármacos anticrises epiléticas)

Estes fármacos são também frequentemente utilizados na prevenção da EE. Os FACE com eficácia demonstrada nesta patologia e únicos aprovados para esta indicação são o valproato de sódio e o topiramato. Muitos outros foram testados na Enxaqueca (lamotrigina, zonisamida, gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levetiracetam, perampanel, lacosamida, clonazepam, tiagabina e vigabatrina)⁶⁰ mas nenhum tem aprovada a utilização na enxaqueca.

O mecanismo específico de atuação na enxaqueca ainda não é conhecido. Os FACE de um modo geral estabilizam o potencial de membrana neuronal através dos seus efeitos nos canais iónicos e reduzem a libertação de neuropeptídeos com efeito nociceptivo.⁶¹ Poderão também atenuar a inflamação neurogénica no sistema trigémino-vascular ou mesmo ter ação direta sobre a libertação do CGRP (peptído relacionado com o gene da calcitonina).⁶⁰

Neste grupo de fármacos é de considerar o risco de teratogenicidade, o que assume particular importância dada a elevada prevalência de enxaqueca em mulheres em idade fértil.

Ácido valpróico e Valproato de sódio (nível de evidência A)

O ácido valpróico (sintetizado pela primeira vez em 1882, como análogo do ácido valérico encontrado na valeriana), o valproato de sódio ou a combinação dos dois (divalproato ou valproato semisódico) têm evidência de eficácia na EE.⁶²

Mecanismo de ação

Possíveis mecanismos são o aumento da atividade neuroinibitória do GABA, a inibição dos sinais neuroexcitatórios do NMDA e em altas doses o aumento da concentração extracelular da serotonina, da dopamina e dos seus metabolitos ativos.⁶³ O ácido valpróico também bloqueia os canais de sódio dependentes da voltagem e os canais de cálcio tipo T e tem ação inibitória sobre a onda de depressão alastrante e sobre o núcleo do trigêmeo. Ele deprime a atividade dos neurónios serotoninérgicos dos núcleos da rafe dorsal.⁶⁰

Evidência

Uma metanálise de 10 ensaios⁶² (6 randomizados controlados com placebo, 4 contra comparadores ativos) confirmou a eficácia do valproato de sódio na prevenção da EE em grupos paralelos ou cruzados, com doses variando entre 800 a 1500 mg/dia. No entanto o número de participantes foi reduzido, os dados reportados foram incompletos e a variabilidade dos 'outcomes' foi grande, resultando num risco de viés elevado, pelo que a qualidade da evidência destes ensaios é baixa, de acordo com os novos critérios da IHS.^{18,64,65} As taxas de respondedores foram de 42% (30% a 66%) nos grupos ativos contra 21% (14% a 24%) no grupo placebo. Embora sem dados sobre o número de cefaleias por mês os resultados foram consistentes: a probabilidade de redução de 50% da frequência das cefaleias por mês foi duas vezes superior com o valproato comparado com placebo. Cerca de 12% dos doentes abandonaram o tratamento pelos efeitos secundários.

Dois estudos comparando valproato com flunarizina e com propranolol demonstraram eficácia semelhante na proporção de respondedores. Dois pequenos estudos comparando valproato com topiramato evidenciaram ligeira, mas significativa vantagem do topiramato (menos um dia por mês^{66,67}).

Não há evidência de eficácia sobre outros sintomas como aura ou pródromos.

Indicação

O valproato de sódio está indicado na profilaxia da EE (grau de recomendação I), desde que não haja contraindicação ou intolerância, havendo vantagem na sua utilização em doentes com epilepsia ou doença bipolar. Existe contraindicação formal para a sua utilização em mulheres em idade fértil.

Farmacocinética, dosagem e modo de administração

O valproato é rapidamente absorvido atingindo o pico de concentração plasmática entre as 1 e 4 horas. A sua semivida é longa, cerca de 8 a 20 horas e atinge-se a concentração de equilíbrio aos 3-5 dias; liga-se em 90% às proteínas plasmáticas,⁶² a insuficiência renal prolonga a sua semivida e é excretado pela urina em vários metabolitos.

Deve ser administrado na enxaqueca com baixa dosagem no início (250 mg), com aumento lento e progressivo conforme tolerabilidade até doses que variam entre os 250 mg e os 750 mg, administrados duas vezes ao dia. Obriga a monitorização hepática, do ionograma, hemograma e amilaseemia que deverá ser realizada 2 vezes ao ano. Não deve ser descontinuado abruptamente.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns são: náuseas, vómitos e desconforto gastrointestinal, sonolência, tonturas e desequilíbrio, defeito de memória, aumento de peso e sintomas e sinais extrapiramidais. Raramente podem ocorrer hepatite e pancreatite, que são reações idiosincráticas imprevisíveis.⁶⁸ Em 40%, pode haver alterações assintomáticas da função hepática. Podem surgir também trombocitopenia e outras discrasias sanguíneas requerendo vigilância analítica. Hiperandrogenismo, quistos do ovário e obesidade podem ocorrer em mulheres jovens.

Tem conhecidos efeitos teratogénicos nomeadamente defeitos do tubo neural (1%-2% risco espinha bífida) e risco de malformações *major*; está também associado a baixo QI e perturbações do neurodesenvolvimento em crianças cujas mães tomaram a droga durante a gravidez.

Contraindicações e precauções

Contraindicações absolutas são a gravidez (classificado como fármaco de categoria X na gravidez) e antecedentes de pancreatite ou doença hepática; outras

são trombocitopenia, pancitopenia e discrasias hemorrágicas. Pelo risco teratogénico é fortemente desaconselhada a sua utilização em mulheres em idade fértil que devem sempre ser avisadas do risco.

Topiramato (nível de evidência A)

O topiramato é um monossacarídeo derivado da D-frutose⁶⁹ e um antiepiléptico, com evidência de eficácia na profilaxia da Enxaqueca, sendo utilizado nesta patologia desde 1990.⁷⁰

Mecanismo de ação

O topiramato tem vários mecanismos de ação possíveis: bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem (reduzindo a frequência das ondas de despolarização e modulando a excitabilidade cortical), inibição da atividade excitatória do glutamato, inibição dos neurónios do complexo trigémino-cervical via ação do GABA e inibição da libertação de CGRP (péptido relacionado com o gene da calcitonina) nos neurónios pré-sinápticos do trigémeo bem como inibição da atividade dos neurónios nociceptivos do sistema trigémino-vascular e inibição da vasodilatação dural neurogénica por ação das vias GABAérgicas e glutamatérgicas.⁶⁰ Tem também ação inibitória sobre os canais de cálcio de alta voltagem e de uma forma crónica inibe a onda de depressão alastrante. Diminui, pois, a transmissão excitatória e aumenta a neurotransmissão inibitória.

Evidência

Embora com alguma limitação metodológica e algum risco de enviesamento, existe evidência da eficácia do topiramato na EE: 17 estudos publicados, duplamente cegos e randomizados, 10 deles contra placebo ($n=1727$) e os restantes 7 contra moléculas ativas. A duração do tratamento variou entre as 4 e as 52 semanas, em média 19 semanas.^{34,71,72} Os estudos com placebo evidenciaram que o topiramato é mais eficaz na redução dos dias de cefaleias do que o placebo e em todas as doses estudadas (50, 100 ou 200 mg) e em todos os prazos avaliados,⁷³ com redução de mais 1,2 dias que o placebo, em doentes em média com 5,6 dias de enxaqueca na *baseline*. A análise combinada de 9 estudos contra placebo ($n=1190$) evidenciou que os pacientes medicados com topiramato têm o dobro da probabilidade de responderem ao tratamento: 47% de respondedores no grupo ativo e 23% no grupo placebo.

Em apenas 2 estudos foram avaliadas medidas de qualidade de vida com resultados positivos.

Nos 3 estudos que avaliaram diferentes doses de topiramato,^{30,56,57} as doses de 200 mg e de 100 mg foram significativamente superiores à de 50 mg na redução da frequência das cefaleias (DM -0,96; 95% IC -1,53 a -0,40; 463 participantes e DM -0,71; 95% IC -1,32 a -0,10, 479 participantes) e no aumento da percentagem de respondedores (OR 1,66; 95% IC 1,15 a 2,41; 462 participantes e OR 1,80; 95%, IC 1,25 a 2,60, 478 participantes). No entanto a dose de 200 mg não foi superior à de 100 mg. De realçar que nenhum destes estudos foi desenhado de modo a ter poder estatístico suficiente para permitir comparar as diferentes doses e a qualidade da evidência é baixa para a dose de 50 mg e moderada para a dose de 100 e 200 mg. Sete estudos avaliaram a eficácia do topiramato em relação a outros comparadores: amitriptilina⁷⁴ (um estudo, 330 participantes); flunarizina⁵⁴ (um estudo, 83 participantes); propranolol^{33,34} (dois estudos, 342 participantes); valproato de sódio^{67,68} (dois estudos, 120 participantes) e técnicas de relaxamento (um estudo, 61 participantes); em todos, os comparadores foram igualmente eficazes, excecção num pequeno estudo com valproato ($n=36$) em que houve ligeira vantagem do topiramato. Todos os estudos em que foram utilizados 100 ou 200 mg de topiramato demonstraram, sem ambiguidades, a superioridade do topiramato na redução do número de cefaleias por mês e na proporção de respondedores.

De igual modo, num ensaio comparando topiramato isolado com betabloqueante associado não houve ganho de eficácia com a associação do betabloqueante.⁴¹

É eficaz na redução das crises de enxaqueca com e sem aura.¹⁸

Em todos os estudos também foi consistentemente demonstrado que o topiramato é frequentemente descontinuado pelos efeitos secundários (diferença no risco absoluto de 80 por 1000 doentes (IC de 95%: 20 a 140 mais doentes)).⁷⁰

O mesmo veio a ser confirmado num estudo mais recente (Her-Mes)¹⁵ em que foi comparado o número de pacientes que descontinuaram o tratamento por eventos adversos com topiramato (50-100 mg) (38,9%) comparando com erenumab (70 ou 140 mg) (10,6%) (OR; 0,19; IC de 95%: 0,13–0,27; $p<0,001$). O objetivo secundário, redução de $\geq 50\%$ do número mensal

de crises ao fim de 3 meses em relação à *baseline*, foi atingindo mais frequentemente nos doentes tratados com erenumab (55,4% vs 31,2%; OR 2,76; IC de 95% 1,2,06–3,71; $p < 0,001$).

Indicação

O topiramato está indicado para tratamento preventivo da EE, (grau de recomendação I), desde que não haja contraindicações ou intolerância. Deverá ser evitada a sua prescrição em mulheres em idade fértil (se tal acontecer obriga a contraceção concomitante altamente eficaz).¹⁸ Estará particularmente indicado nos doentes com epilepsia, tremor ou obesidade.

Farmacocinética, dosagem e modo de administração

A bioavaliabilidade oral é de 81% a 95%. O volume de distribuição nas mulheres é aproximadamente 50% do dos homens. É apenas metabolizado em 20% e a sua excreção é predominantemente renal. Tem uma longa semivida (19 a 25 horas).

A dose habitual na EE varia entre 50 e 200 mg, mas por vezes pode ser eficaz logo aos 25 mg⁷³; a IHS aconselha como dose alvo os 100 mg.¹⁸

Inicia-se o tratamento utilizando doses de 15 a 25 mg ao deitar que se vão incrementando semanalmente (25 mg de cada vez) até à dose de 50 a 100 mg por dia, se necessário, até aos 200 mg em casos selecionados. A titulação é interrompida se surgirem efeitos adversos significativos; nestes casos a dose deve ser reduzida até à última tolerada e depois aumentada mais lentamente. Deve ser administrado duas vezes ao dia.

Deve-se evitar a sua descontinuação abrupta.¹⁸

Efeitos adversos

O topiramato tem efeitos secundários neurocognitivos dependentes da dose que incluem: diminuição de atenção e da capacidade de concentração, dificuldade de evocação de nomes, lentificação do pensamento e dos processos mentais, defeito de memória, alteração do humor (depressão, irritabilidade), alterações do comportamento e fadiga mental, efeitos que limitam o seu benefício. Raramente pode associar-se a ideação suicida.⁶⁰

Devido ao seu efeito inibidor da anidrase carbónica²⁰ causa parestesias (o efeito secundário mais frequente, em 53%, e que pode melhorar com suplementação de potássio), alterações do paladar, aumento do risco de litíase renal (a incidência é 1,5% ou seja 2 a 4 vezes mais

frequente que na população geral), acidose metabólica e hipocaliémia.

À semelhança de outras sulfonamidas aumenta o risco de efeitos adversos oftálmicos graves, incluindo miopia aguda por glaucoma secundário de ângulo fechado (com aumento da pressão intraocular que pode levar a defeito visual permanente) e também alterações visuais mesmo sem aumento da pressão intraocular. Outros efeitos incluem anorexia, cansaço, tonturas, náuseas, dores abdominais, diarreia e perda de peso que é dependente da dose (redução entre 2,3% a 3,8% do peso corporal).

O topiramato é teratogénico estando associado a um aumento de taxa de malformações fetais (nomeadamente aumento de 2 x do risco de lábio leporino e menos frequente de fenda palatina)²⁰ pelo que não deve ser usado em mulheres em idade fértil a não ser que utilizem contraceção eficaz. Estudos mais recentes indicam que a sua utilização durante a gravidez poderá estar associada a um aumento de 2-3 x o risco de perturbações do neurodesenvolvimento e do espectro do autismo comparável ao valproato de sódio.^{75,76}

O topiramato, tem efeito indutor enzimático sobre o CYP 450 pelo que pode reduzir a eficácia dos anticonceativos orais de baixa dosagem, quando administrado em doses superiores a 200 mg por dia.⁷⁷

Contraindicações e precauções

Não deve ser utilizado em doentes com doença hepática ou renal grave, glaucoma de ângulo fechado ou nefrolitíase; a dose deve ser reduzida para 50% e titulada lentamente em pessoas com *clearance* da creatinina < 70 mL/minuto/1,73 m².

É necessária cautela na prescrição conjunta com outros inibidores da anidrase carbónica ou drogas que causam acidose metabólica.⁷⁷ Deve também ser evitado em pessoas com dietas cetogénicas pelo aumento do risco de nefrolitíase.⁷⁸

Está contraindicado na gravidez e amamentação; as mulheres em idade fértil devem ser informadas sobre os potenciais efeitos teratogénicos deste fármaco (classificado como fármaco categoria D na gravidez pela FDA) bem como da necessidade de utilizar método contraceutivo altamente eficaz.¹⁸

Tolerabilidade e adesão terapêutica

A taxa de abandono nos ensaios clínicos foi de 43,1% em que 23,7% se deveu a efeitos secundários.⁴² Nos dados de vida real apenas 25% mantem a toma ao fim de 6 meses e apenas 14% ao fim de 1 ano 14: 40% abandonam por falta de eficácia e 46% por efeitos secundários.¹³

Outros FACE

Os estudos com gabapentina e pregabalina não demonstraram superioridade em relação ao placebo.⁸⁰

A lamotrigina, para prevenção de Enxaqueca, foi avaliada em dois ensaios clínicos randomizados contra placebo; no primeiro a dose de 200 mg não demonstrou superioridade em relação ao placebo; no segundo a dose de 50 mg demonstrou melhoria significativa na redução dos dias de enxaqueca por mês, embora a qualidade da evidência seja considerada muito baixa.^{81,82} No entanto, na opinião de peritos¹⁸ da IHS, a lamotrigina poderá ser considerada no tratamento da Enxaqueca com Aura, na dose de 50 a 200 mg, já que demonstrou eficácia mesmo nos tipos mais severos de aura, como a aura do tronco cerebral e hemiplégica.^{83,84} A titulação deve ser sempre lenta, o que reduz o risco de reações adversas cutâneas.

O levetiracetam, na dose de 1000 mg, foi comparado com placebo num ensaio randomizado para prevenção da EE mostrando eficácia na redução dos dias de enxaqueca; mas a qualidade da evidência foi baixa (nível de evidência B) sendo fraca a recomendação para a sua utilização.⁸⁵ Outro estudo, com número muito reduzido de participantes, (menos de 50) estudou o levetiracetam na dose de 500 mg comparando com placebo, revelou uma taxa de resposta $\geq 50\%$ superior no grupo ativo.⁸⁶ O levetiracetam na dose de 500 a 1000 mg poderá ser considerado em doentes com EE com múltiplas falências preventivas prévias, contraindicações ou intolerância a outros preventivos incluindo valproato e/ou topiramato (opinião de peritos, nível de evidência C).¹⁸ Efeitos secundários mais frequentes são sonolência, tonturas, irritabilidade, ansiedade, aumento de peso, astenia, defeito de memória e dificuldades de concentração.

Para outros FACE⁸⁷ (oxcarbamazepina, clonazepam, vigabatrina e zonisamida) não há evidência ou ela é negativa ou insuficiente para apoiar a sua utilização na prática clínica.

A.1.4. Antidepressivos

São dos medicamentos mais utilizados no tratamento das cefaleias, nomeadamente da enxaqueca; o seu efeito terapêutico na Enxaqueca é independente do efeito antidepressivo,⁸⁸ à semelhança do que acontece noutras situações de dor crónica. A sua utilização generalizada também se deve a que a depressão e outras comorbilidades psiquiátricas por si só agravam a própria enxaqueca.

Antidepressivos tricíclicos (nível de evidência B)

Os antidepressivos tricíclicos foram os mais estudados na enxaqueca e de entre eles a amitriptilina.

Mecanismo de ação

Desconhecem-se os mecanismos de ação dos antidepressivos tricíclicos sobre a EE, mas não se devem à ação sobre uma depressão incipiente ou não diagnosticada. A resposta ocorre mais precocemente e com doses menores que para tratamento da depressão. Possíveis mecanismos de ação sobre a enxaqueca poderão ser a inibição da recaptção de norepinefrina e/ou serotonina nos terminais pré-sinápticos, o efeito antagonista sobre os recetores 5-HT₂ (5-hidroxitriptamina), a modulação da transmissão dopaminérgica e adrenérgica e o incremento da ação do sistema modulador endógeno da dor.⁸⁹

Evidência

A amitriptilina foi o antidepressivo avaliado em maior número de ensaios,⁹⁰ embora a maioria deles com vários problemas metodológicos, curta duração e risco de viés elevado.⁹¹ Apenas um ensaio clínico com metodologia adequada, randomizado e controlado com placebo (25 mg de amitriptilina vs placebo) avaliou o efeito deste fármaco na EE,⁹² e demonstrou que a amitriptilina tem maior probabilidade que o placebo em melhorar o número de crises por mês (nível de evidência B). Em estudos comparativos a amitriptilina foi tão eficaz como os SSRI, o topiramato e o propranolol. A EHF⁹¹ conclui da necessidade de haver mais estudos para avaliar a eficácia da amitriptilina.

Indicação

A amitriptilina está indicada para o tratamento preventivo da EE (grau de recomendação I) na ausência de contraindicação ou intolerância. Estes fármacos são especialmente úteis nos doentes que apresentem insó-

nia ou depressão ou cujas crises estão relacionadas com ansiedade e stress.

Farmacocinética, dosagem e modo de administração

Dos tricíclicos, a amitriptilina é o mais utilizado; as doses variam muito devendo ser individualizadas e necessariamente maiores para doente com depressão clínica. A amitriptilina é uma amina terciária e tem efeito sedativo, pelo que se deve iniciar com doses baixas, aumento progressivo (semanal), devendo ser tomada ao deitar, cerca de 8 a 10 horas antes de acordar. Deve-se começar o tratamento com 10 a 25 mg; a dose eficaz varia entre 25 e 50 mg; em doentes com depressão clínica poderão ser necessárias doses até 150 mg/dia.

A nortriptilina, metabolito *major* da amitriptilina é uma amina secundária, menos sedativa que a amitriptilina; a dose inicial é de 10 a 25 mg ao deitar e a dose usual varia entre os 10 e os 150 mg.⁷⁹

Efeitos secundários

Os efeitos secundários anticolinérgicos são frequentes: boca seca, desconforto epigástrico, obstipação, tonturas, confusão mental, taquicardia, palpitações, visão turva e retenção urinária. Outros efeitos secundários relativamente frequentes são: aumento de peso, hipotensão ortostática, prolongamento do intervalo QT, redução do limiar epileptógeno e sedação. Podem levar à conversão da depressão para hipomania ou mania franca sobretudo nos doentes com doença bipolar. Podem agravar o glaucoma. Os idosos correm o risco de quadro confusional agudo. Os efeitos antimuscarínicos e antiadrenérgicos aumentam o risco de alterações da condução cardíaca especialmente nos doentes idosos, obrigando neste grupo etário a monitorização cuidada ou a considerar outros fármacos.

Podem ainda provocar disfunção sexual (redução da libido e disfunção erétil), bem como reações cutâneas (fotosensibilidade, prurido, alopecia, púrpura), galactorreia (por hiperprolactinémia), sintomas extrapiramidais e raramente discrasia hemorrágica, supressão medular e hiponatremia (alguns casos reportados em idosos).

Contraindicações e precauções

Glaucoma de ângulo fechado, mania ou hipomania, retenção urinária, hipersensibilidade, hipoglicémia (diabetes sob tratamento), doença hepática grave, bloqueio

cardíaco, taquiarritmias, doença coronária, insuficiência cardíaca congestiva, enfarte agudo do miocárdio recente ou HTA não controlada.

Tolerabilidade

À semelhança dos outros preventivos orais, a amitriptilina sofreu uma taxa de abandono durante os ensaios clínicos de 45,1%, em cerca de 16,7%, por efeitos adversos.⁴⁸ De igual modo, fora do âmbito dos ensaios clínicos, apenas 25% mantém terapêutica ao final de 6 meses e 14% ao final de 1 ano.¹³

Outros antidepressivos

Foram testados SSRI (inibidores seletivos da recaptação da serotonina), mas os resultados são escassos e contraditórios. A sertralina não foi eficaz num único ensaio realizado e a fluoxetina, avaliada num único pequeno ensaio randomizado comparando fluoxetina na dose de 40 mg com placebo ao longo de 12 semanas, não demonstrou diferenças entre os grupos no número de dias com enxaqueca.⁹³

Dos inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRI), a venlafaxina demonstrou eficácia na redução dos dias de cefaleias na dose de 150 mg, num ensaio duplamente cego controlado com placebo⁹⁴ (evidência nível B) e também num ensaio comparando com amitriptilina.⁹⁵ Nos doentes que não toleram os antidepressivos tricíclicos, a utilização de um SNRI poderá ser uma alternativa (grau de recomendação IIb). A dose usual de venlafaxina é de 75 a 150 mg/dia. Em comparação com os antidepressivos tricíclicos, os SNRI têm menos efeitos anticolinérgicos e bloqueadores alfa, com redução do risco de hipotensão ortostática e de queda. Os efeitos secundários mais frequentes são insónia, irritabilidade, midríase e convulsões.

A duloxetine, outro inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina, frequentemente utilizado no tratamento da dor neuropática crónica, foi testada num único ensaio na EE,⁹⁶ na dose de 60 mg contra placebo, com um número reduzido de participantes (<50 em cada grupo terapêutico), não tendo sido demonstrada superioridade em relação ao placebo.

A.1.5. Outros preventivos orais

Serotoninérgicos e antagonistas serotoninérgicos

Apesar do pizotifeno e a ciproheptadina serem fármacos anteriormente muito utilizados na enxaqueca,

não se encontram disponíveis no nosso país, pelo que não serão abordados. O 5-hidroxitriptofano ou oxitriptano, intermediário metabólico na síntese da serotonina e melatonina, não possui evidência de eficácia na enxaqueca, pelo que a sua utilização não é recomendada.^{97,98}

Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos recetores da angiotensina II

Estes fármacos modulam o sistema renina-angiotensina. A sua possível ação na enxaqueca não está esclarecida. Centralmente, o sistema renina-angiotensina pode influenciar o metabolismo das endorfinas, fluxo sanguíneo cerebrovascular, os níveis de neurotransmissores e de neuro-hormonas e a inflamação neurogénica.^{99,100}

Poderá haver também uma associação genética entre o sistema renina-angiotensina e a enxaqueca com variantes alélicas da enzima conversora da angiotensina (ACE-D) presentes mais frequentemente nas pessoas com enxaqueca¹⁰¹ e o genótipo ACE-DD associado a maior frequência das crises de enxaqueca.¹⁰² Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (captopril, enalapril, lisinopril) bloqueiam a conversão da angiotensina I em angiotensina II. Os bloqueadores do recetor da angiotensina (candesartan, termisartan) competem diretamente com a angiotensina II ao nível do receptor.

O lisinopril foi avaliado num único estudo, evidenciando resultados positivos ao comparar com placebo, na redução dos dias mensais com enxaqueca (nível de evidência C); no entanto, a qualidade da evidência é baixa.¹⁰³ O candesartan foi avaliado em 2 pequenos ensaios com resultados positivos na dose de 16 mg, um deles duplamente cego contra placebo e outro comparando com propranolol (160 mg), com eficácia semelhante (nível de evidência B); a qualidade da evidência foi considerada moderada para este fármaco.^{18,104-105}

O termisartan não teve eficácia superior ao placebo, na dose de 80 mg, na redução dos dias de enxaqueca.¹⁰⁶

Melatonina

A melatonina foi avaliada em 5 ensaios clínicos,¹⁰⁷ três duplamente cegos contra placebo, 1 comparando com amitriptilina e outro com valproato de sódio. Nos estudos comparativos, a melatonina foi tão eficaz como os comparadores. Nos estudos controlados com placebo, com metodologias muito diversas, os resultados foram contraditórios (2 negativos e 1 positivo), pelo que não está comprovada a sua eficácia. A administra-

ção crónica de melatonina poderá provocar toxicidade hepática, disfunção reprodutiva e exacerbação da autoimunidade.

Nutracêuticos

A riboflavina, a coenzima Q10, o magnésio, a vitamina B2 e a matricária (*Tanacetum parthenium*) poderão ser considerados na profilaxia da enxaqueca. No entanto, na ausência de estudos de segurança, é necessária cautela na sua recomendação. A EHF,¹⁰⁸ nas suas orientações terapêuticas de 2019, sugere a utilização destes nutraceuticos, apesar da reduzida evidência, desde que disponibilizados em preparados com qualidade farmacêutica. Podem ser opção em doentes com efeitos adversos intoleráveis ou contraindicação aos fármacos preventivos. Remete-se o leitor para o capítulo I destas Recomendações – ‘Princípios gerais da terapêutica das cefaleias’ onde estão explicitados os dados sobre vários nutraceuticos na enxaqueca.

A.2. Fármaco Preventivos Inespecíficos Injetáveis

A.2.1. Bloqueios anestésicos de nervo grande occipital (nível de evidência B, grau de recomendação II)

O bloqueio anestésico do nervo grande occipital (com ou sem adição de corticoide local) tem sido utilizado no tratamento da enxaqueca, quer como abortivo (em crises prolongadas), quer como preventivo. A razão de tal abordagem advém de o nervo grande occipital ser aferente das raízes sensitivas ao nível de C2 que formam parte do complexo trigémino-cervical: a informação sensitiva vinda do nervo anestesiado poderá modificar a integração da informação nociceptiva das áreas inervadas pelo trigémeo e levar à redução da sensibilização de C2.

A evidência da eficácia deste procedimento na prevenção da enxaqueca é limitada.⁴

Têm sido publicadas múltiplas metanálises de vários ensaios clínicos, mas estas apresentam vários erros metodológicos, tornando a apreciação dos resultados difícil. Numa metanálise¹⁰⁹ de 7 ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo (injeção de soro), com a utilização do bloqueio anestésico (com bupivacaína ou lidocaína) do grande nervo occipital, em casos de enxaqueca episódica e crónica, num total de 323 doentes, houve uma diminuição da intensidade da cefaleia (DM=-0,89; 95% IC=-1,38 a -0,39; p=0,0005) e do

consumo de analgésicos (DM=-1,10; 95% IC=-2,07 a -0,14; $p=0,02$), mas não da duração da cefaleia (DM=-6,96; 95% IC=-14,09 a 0,18 $p=0,006$). A metodologia, dose, anestésicos utilizados, local e número de injeções foram variáveis; a adição de corticoides não parece aumentar o efeito terapêutico. Apenas dois ensaios avaliaram exclusivamente o efeito na enxaqueca episódica; no primeiro, realizou-se o bloqueio semanal bilateral do nervo occipital e também do nervo supraorbitário, com redução da frequência de cefaleia ao 2º mês¹¹⁰; no segundo, em que foi feito um bloqueio único com placebo ou lidocaína ou triamcinolona ou lidocaína com triamcinolona não se verificaram diferenças entre os 4 grupos.¹¹¹ Não há uniformidade nos fármacos e doses administrados nos vários estudos e nos vários centros; a SPC sugere a injeção bilateral de lidocaína a 2% (3-4 cc) ou bupivacaína 0,5 %, com ou sem adição de metilprednisolona (40-80 mg).⁴

Complicações descritas são infecção, hematoma e lesão das estruturas locais. Efeitos secundários sistêmicos também são possíveis, embora extramente raros se usada uma técnica correta. É minimamente invasivo e habitualmente bem tolerado (em 600 procedimentos foram apenas reportados 39 eventos adversos¹¹²).

Apesar de baixa evidência de eficácia, poderá ser uma alternativa em doentes selecionados (nível de evidência B, grau II). Não deve ser utilizado em doentes com soluções de continuidade craniana, infecções locais e alergia a anestésicos locais.

É premente a necessidade de se realizarem ensaios clínicos com metodologia adequada, de modo a gerar evidência mais conclusiva sobre o seu real efeito terapêutico.¹¹³

A.2.2. Toxina Onabotulínica tipo A (evidência nível A, grau de recomendação III)

Ao contrário do que sucede na EC, este fármaco não parece exercer efeito na enxaqueca episódica.

Todos os ensaios realizados na EE (4 no total)¹¹⁴⁻¹¹⁶ não demonstraram eficácia. No estudo mais recente,¹¹⁶ ensaio prospetivo duplamente cego, que avaliou a eficácia da toxina em 775 doentes com enxaqueca episódica (6 a 14 dias de enxaqueca por mês) nas doses de 155 U e 195 U *versus* placebo, todos os grupos apresentaram redução dos dias de enxaqueca por mês, mas não houve diferenças entre os 3 grupos. Também nos objetivos secundários (taxa de resposta de 50%, redução do con-

sumo de medicação aguda) não se detetaram diferenças em relação ao placebo. O tratamento foi bem tolerado.

A SPC não recomenda a utilização da toxina onabotulínica na prevenção da EE (grau de recomendação III) dado que está documentada a sua ineficácia.

B. Fármacos Preventivos Específicos – fármacos dirigidos à via do CGRP (nível de evidência A, grau de recomendação I)

Para a profilaxia da enxaqueca foram desenvolvidos e recentemente comercializados fármacos dirigidos a um alvo que se sabe ser fundamental na fisiopatologia da crise de enxaqueca: o CGRP, *calcitonin gene related peptide* (péptido relacionado com o gene da calcitonina). O CGRP é um pequeno neuropéptido de 37 aminoácidos que resulta do processamento alternativo no sistema nervoso do gene da calcitonina.¹¹⁷ Ele está amplamente distribuído no SNC e SNP, é um potente vasodilatador, está implicado na transmissão nociceptiva e é um neuropéptido pró-inflamatório. O CGRP é produzido e libertado pelos neurónios sensitivos das fibras C, não mielinizadas e atua nos neurónios das fibras sensitivas Aδ, pouco mielinizadas.

É o neurotransmissor mais abundante no gânglio do trigêmeo e intervém na ativação do sistema trigémino-vascular. Descoberto em 1982 por Susan Amara e colaboradores,¹¹⁸ é conhecido o seu papel na enxaqueca já há décadas, sendo considerado um marcador da atividade trigémino-vascular.¹¹⁹ É libertado durante a crise de enxaqueca, aumentando os seus níveis na veia jugular e saliva; os triptanos, eficazes no tratamento agudo da crise, revertem esse aumento do CGRP e a administração endovenosa do CGRP desencadeia uma cefaleia com as características de enxaqueca, em pessoas suscetíveis.¹²⁰

Foram desenvolvidos vários fármacos contra o CGRP; os primeiros, pequenas moléculas denominadas gepants, antagonistas do recetor do CGRP; posteriormente, desenvolveram-se os anticorpos monoclonais (mAbs) contra o CGRP ou contra o seu recetor, grandes glicoproteínas de administração parentérica e longa semivida; os primeiros ensaios clínicos com estas moléculas ocorreram a partir de 2013. Pela primeira vez foram desenvolvidos fármacos preventivos específicos para a enxaqueca.

De referir que todos os fármacos desenvolvidos com ação na via do CGRP (abortivos ou preventivos) provaram ser eficazes no tratamento da enxaqueca.

B.1 Anticorpos Monoclonais Dirigidos ao CGRP ou ao seu Recetor (mAb anti-CGRP e mAb anti-rCGRP) (nível de evidência A, grau de recomendação I)

Quatro anticorpos monoclonais foram produzidos para tratamento preventivo da enxaqueca: um anticorpo humano contra o recetor do CGRP (erenumab) e os restantes três anticorpos humanizados anti-ligando, anti-CGRP (fremanezumab, galcanezumab e eptinezumab). Todos são de administração subcutânea excepto o eptinezumab que é de administração endovenosa. Todos eles têm evidência da sua eficácia no tratamento preventivo da EE (nível de evidência A) com qualidade de evidência elevada ou moderada (neste caso o eptinezumab).

Como vantagens destes medicamentos para além da sua eficácia é a menor incidência de efeitos secundários e o início de ação mais rápido em relação aos preventivos inespecíficos orais. Estas propriedades facilitam a adesão dos doentes à terapêutica.^{121,122}

O primeiro mAb a estar disponível em Portugal foi o erenumab (2018) e o último o eptinezumab (2023). À data atual, todos eles são de dispensa exclusiva hospitalar e estão aprovados no nosso país para o tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês e que tenham tido três ou mais falências terapêuticas prévias (por falta de eficácia, intolerância ou contraindicação de outros preventivos).

Inicialmente aprovados nos vários países europeus como fármacos de segunda ou terceira linha, a experiência clínica generalizada veio confirmar a sua eficácia

e excelente tolerabilidade, com ganhos muito significativos em termos de incapacidade e qualidade de vida quando comparados com os preventivos inespecíficos. Algumas autoridades regulatórias já reduziram o número exigido de falências prévias para a sua prescrição, como aconteceu na Alemanha.¹²³ Após a implementação dessa redução, foi possível perceber que a administração mais precoce na evolução da doença, resulta em maior eficácia.¹²⁴

Na **Tabela 3.11** encontram-se as doses, a forma e frequência de administração dos 4 anticorpos monoclonais.¹²⁶

Na **Tabela 3.12** encontram-se descritos os efeitos adversos (reportados nos ensaios pivotais e nos estudos de vida real) e contraindicações dos mABs que atuam na via do CGRP.⁴

Mecanismo de ação

O CGRP e o seu recetor encontram-se amplamente distribuídos no SNC e SNP.

O erenumab é uma imunoglobulina IgG2 humana que se liga ao recetor canónico do CGRP, bloqueando-o de forma reversível. Ele pode inibir até 99% da atividade do recetor consoante a concentração.¹²⁶

Os outros anticorpos, fremanezumab (IgG2a humanizada), galcanezumab (IgG4 humanizada) e eptinezumab (IgG1 humanizada) são dirigidos contra o ligando CGRP, podendo atuar sobre as suas duas isoformas (α e β). A isoforma α existe essencialmente no sistema nervoso, enquanto a β se encontra no intestino. Eles ligam-

Tabela 3.11. Anticorpos Monoclonais para Prevenção da Enxaqueca adaptado de 126 e 127

Nome	Eptinezumab	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab
Tipo	IgG1 humanizada	IgG2 humana	IgG2 humanizada	IgG4 humanizada
Alvo terapêutico	CGRP (α e β)	Recetor CLR/RAMP1	CGRP (α e β)	CGRP (α e β)
Linhagem produção celular	levedura	ovário hamster chinês	ovário hamster chinês	ovário hamster chinês
Via administração	ev (infusão 30 min)	sc	sc	sc
Frequência administração	3/3 meses	mensal	3/3 meses ou mensal	mensal
Tmax	30 min	4-11 dias	5-11 dias	7-14 dias
t 1/2	23-33 dias	~21 dias	31-39 dias	25-32 dias
Biodisponibilidade	100 %	82%	55%	50-100%
Dosagem (mg)	100 ou 300 * a cada 3 meses	70 ou 140 /mês	225 /mês ou 675 ** a cada 3 meses	Dose de carga 240 seguida de 120 /mês

* implica a administração de 3 ampolas de 100 mg na perfusão

**implica a administração de 3 injeções SC de 225 mg trimestralmente

-se ávida e especificamente ao CGRP, impedindo a sua atividade, nomeadamente a interação com o respetivo recetor, mas sem o bloquear.

Os anticorpos monoclonais, moléculas proteicas de grandes dimensões, não atravessam a barreira hema-toencefálica e acredita-se que exercem o seu efeito na enxaqueca por ação periférica, ao nível do gânglio do trigêmeo, local em que o CGRP e o seu recetor estão abundantemente representados,¹¹⁷ bem como no sistema trigémico-vascular

Evidência

Todos os anticorpos monoclonais têm evidência^{18,128,129} (de qualidade e consistente) da sua eficácia no tratamento preventivo da enxaqueca, obtida em diversos ensaios clínicos, com metodologia apropriada (multicêntricos, duplamente cegos e randomizados), de acordo com as orientações da IHS¹³⁰ e com um elevado número de participantes (evidência de nível A).

A sua eficácia clínica é muito semelhante como grupo e traduz-se na melhoria de vários parâmetros, tais como redução dos dias de cefaleias e de enxaqueca por mês, percentagem de respondedores (redução $\geq 50\%$, redução $\geq 75\%$ e redução de 100%), redução do consumo de abortivos, melhoria da incapacidade medida em escalas de impacto e melhoria da qualidade de vida.

Todos os mAbs foram testados em múltiplos ensaios de fase 2 e fase 3, na enxaqueca com e sem aura, na EE (e EC) e em doentes com falências prévias de outros preventivos (2 a 4) ou com abuso de analgésicos.

O erenumab foi estudado na enxaqueca episódica em dois ensaios de fase 3. No STRIVE¹³¹, com 24 semanas e mais de 950 doentes (40% com falha prévia ≥ 1 preventivo), observou-se redução sustentada dos dias de enxaqueca/mês com erenumab ($-3,7$ [IC95% $-4,0$ a $-3,3$] para 140 mg; $-3,2$ [$-3,6$ a $-2,9$] para 70 mg; $p < 0,001$) vs placebo ($-1,8$ [$-2,2$ a $-1,5$]). A taxa de respondedores $\geq 50\%$ foi superior (50% e 43,3% vs 26,6%; $p < 0,001$). No ARISE¹³², com 577 participantes, a dose de 70 mg durante 12 semanas (seguida de 28 semanas abertas) reduziu 2,9 dias de enxaqueca/mês vs 1,8 com placebo ($p < 0,001$), com 39,7% de respondedores vs 29,5% ($p = 0,001$). O estudo LIBERTY¹²² em doentes com falência prévia de 2–4 preventivos, mostrou 30,3% de respondedores com 140 mg vs 13,7% com placebo ($p = 0,002$).

Numa metanálise de 5 ensaios com erenumab¹³³ (4 na enxaqueca episódica; $n = 2928$, 18–65 anos), ambas

as doses (70 e 140 mg) foram eficazes em todos os parâmetros (dias de enxaqueca/mês, respondedores $\geq 50\%$, consumo de medicação e qualidade de vida) em todos os momentos (4, 12 e 24 semanas), com efeito desde o 1.º mês. Face ao placebo, reduziram $-1,32$ dias de enxaqueca/mês (IC95% $-1,73$ a $-0,9$; $p < 0,00001$), aumentaram os respondedores (RR 1,55; IC95% 1,35–1,77; $p < 0,00001$) e diminuíram $-1,41$ dias de medicação específica ($p < 0,0001$).

O fremanezumab foi avaliado em dois ensaios pivotais de fase 3 na enxaqueca episódica, um de 12 semanas ($n = 875$) 134 usou 675 mg trimestral, 225 mg mensal ou placebo. A redução de dias de enxaqueca foi $-3,4$ (IC95% $-3,94$ a $-2,6$) e $-3,7$ ($-4,15$ a $-3,18$) vs $-2,2$ com placebo ($p < 0,001$). Houve maior taxa de respondedores $\geq 50\%$ (44,4% e 47,7% vs 27,9%; $p < 0,001$) e $\geq 75\%$, além de redução do consumo de medicação aguda e da pontuação na escala MIDAS. No estudo FOCUS¹³⁵ (falência prévia de 2–4 preventivos; EE $n = 329$, EC $n = 509$), ambos os regimes (225 mg mensal ou 675 mg trimestral) reduziram crises às 4, 8 e 12 semanas; $\sim 2\%$ tinham > 65 anos.

Numa metanálise¹³⁶ (5 ensaios; $n = 3379$), confirmou-se a eficácia do fremanezumab em EE (e EC), incluindo doentes com falhas prévias: $-2,36$ dias de cefaleia e $-2,21$ dias de enxaqueca/mês vs placebo ($p < 0,0001$) e maior taxa de respondedores $\geq 50\%$ (RR = 2,22; IC 95%, 1,6 a 3,07 $p < 0,0001$).

O galcanezumab foi estudado nos ensaios de fase 3 EVOLVE-1137 ($n = 858$) e EVOLVE-2138 ($n = 915$) verificando-se que reduziu $-4,18$ a $-4,73$ dias de enxaqueca/mês (120 e 240 mg) vs $-2,28$ a $-2,83$ com placebo ($p < 0,001$), com superioridade também em respondedores $\geq 50\%$ (≈ 59 –62% vs 30–39%; $p < 0,001$), $\geq 75\%/100\%$, consumo de medicação, qualidade de vida e impacto funcional.

O galcanezumab foi também testado na EE (e EC) refratária a 2 a 4 outros preventivos incluindo a toxina onabotulínica tipo A, no estudo CONQUER¹³⁹ ($n = 462$, dos 18 aos 75 anos), 120 mg mensal (após dose de carga de 240 mg.) e reduziu 4,1 dias de enxaqueca por mês dos 13,4 dias na baseline no grupo tratado e menos 1 dia por mês no grupo placebo, $p < 0,0001$) e todos os objetivos secundários foram atingidos.

Em metanálise¹⁴⁰ (5 ensaios; $n = 3565$) verificou-se uma redução média de $-1,79$ (120 mg) e $-1,85$ (240 mg) dias vs placebo ($p < 0,00001$).

O eptinezumab foi avaliado no PROMISE-1¹⁴¹ (EE; 6 meses) verificando-se reduções vs placebo de $-0,82$ (30 mg; $p=0,0046$), $-0,69$ (100 mg; $p=0,018$) e $-1,11$ dias (300 mg; $p=0,001$), tendo sido aprovado nas doses de 100 e 300 mg. No ensaio DELIVER¹⁴² (fase 3b; $n=890$, EE/EC com 2–4 falhas, 24 semanas), a redução dos dias de enxaqueca foi $-4,8$ (100 mg) e $-5,3$ (300 mg) vs $-2,1$ nas semanas 1–12 ($p<0,0001$), mantendo-se nas semanas 13–24 ($-5,4$ dias com 100 mg, $-6,1$ com 300 mg, e $-2,4$ com placebo); os respondedores $\geq 50\%$ foram 42% e 49% vs 13%, aumentando após a 2.^a infusão; as respostas $\geq 75\%$ foram também superiores no grupo tratado ($p<0,0001$).

O eptinezumab foi avaliado em doentes até aos 75 anos de idade. A administração endovenosa poderá traduzir-se num início de ação mais rápido. No estudo RELIEF¹⁷ (fase 3), administrado 1–6 h após início da crise, ao fim de 1 hora houve ausência de dor em 9,7% vs 4,1% e alívio em 38,7% vs 26,9% ($p<0,05$). Uma metanálise¹⁴³ (4 ensaios, 2 EE + 2EC; $n=2739$) confirmou a redução dos dias mensais de enxaqueca na semana 12 (diferença média estandardizada 0,34 [IC 95%, 0,41, 0,28], $p<0,00001$), e maiores taxas de respondedores a 75% e 50% bem como maior redução da percentagem de crises no dia 1 após a toma (RR, 0,60 [95% CI, 0,47–0,75], $p<0,0001$), com efeitos adversos comparáveis ao placebo (RR, 1,01 [95% CI 0,96–1,07], $P=0,63$).

Numa metanálise¹⁴⁴ de 16 ensaios de fase 3 (erenumab $n=2939$; fremanezumab $n=3771$; galcanezumab $n=3364$; eptinezumab $n=2019$; 11 em EE), todos reduziram dias de enxaqueca/mês vs placebo: erenumab $-1,20$ (70 mg) e $-1,76$ (140 mg); fremanezumab $-1,93$ (225 mg) e $-2,11$ (675 mg); galcanezumab $-1,95$ (120 mg) e $-1,85$ (240 mg); eptinezumab $-0,80$, $-0,70$ e $-1,1$ (30, 100 e 300 mg). As taxas de respondedores $\geq 50\%$ foram superiores em todos, com OR >2 para fremanezumab (2,85, para 675 mg e 2,79 para 225 mg) e galcanezumab (2,71 para 120 mg e 2,39 para 240 mg). Para o erenumab o OR foi de 1,83 (dose 70 mg) e 2,53 (dose 140 mg) e para o eptinezumab foi de 1,66 (100 mg) e 2,16 (300 mg).

Globalmente, todos os mAbs reduzem significativamente as cefaleias vs placebo desde a primeira semana (até no 1.^o dia para galcanezumab e eptinezumab), melhoram outros sintomas da crise, a aura, qualidade de vida e incapacidade; apesar de diferenças metodológicas, apresentam eficácia semelhante e claramente superior ao placebo.

Indicação e recomendações para a seleção (Grau de recomendação I)

Os mAbs estão indicados para tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês e que não apresentem contraindicação ou intolerância.

São atualmente de dispensa exclusiva hospitalar, pelo que é relevante identificar e referenciar para as Consultas/Centros de Cefaleias os doentes com enxaqueca episódica com critérios de comparticipação, que neste momento incluem ter tido 3 ou mais falências terapêuticas prévias (i.e. falta de eficácia em dose e tempo adequados, segurança, tolerabilidade ou contraindicação a outros profiláticos). Esta recomendação visa uma adequada seleção dos doentes e acesso atempado a uma terapêutica específica em doentes com elevada carga de doença.

As falências prévias e o posterior acompanhamento da resposta devem ser documentadas no calendário de cefaleias, pelo número mensal de crises e corroboradas pela impressão subjetiva do doente. No seguimento de doentes (idealmente de 3 em 3 ou de 6 em 6 meses) a fazerem mAbs devem-se também aplicar medidas simples de impacto.

Os doentes a fazerem preventivos orais inespecíficos podem manter essa terapêutica quando iniciam mAbs dado não haver risco de interações e essa associação ter sido permitida nos ensaios clínicos. O objetivo será reduzir a dose e retirá-los assim que melhoria clínica.

Recomendações para a manutenção e interrupção

A resposta aos mAbs é geralmente rápida, podendo surgir no primeiro dia ou primeira semana, e na maioria dos casos até aos 3 meses; contudo, em estudos de vida real foi documentada uma resposta mais tardia, até 6 meses.¹⁴⁵ A SPC recomenda avaliar a resposta aos 3 meses, podendo estender-se até 6 meses em doentes com evolução prolongada ou múltiplas falhas; a IHS sugere avaliação aos 6 meses nos fármacos trimestrais.⁴

Na ausência de resposta, o tratamento deve ser suspenso e ponderada a troca para outro mAb, o que pode beneficiar até 30% dos doentes, considerando diferenças de alvo (ligando vs recetor) e as diferenças na farmacocinética.^{18,91,146} De salientar que não existe qualquer estudo comparativo direto entre os vários mAbs, não sendo possível estabelecer superioridade entre fármacos.

Perante resposta positiva, a SPC recomenda manter o tratamento 12–24 meses. Esta define-se por redução

≥50% das crises mensais, valorizando também a percepção do doente. No entanto, o objetivo ideal é o controlo ótimo (<4 dias de dor/mês), com menor intensidade, melhor resposta à terapêutica aguda, melhoria da qualidade de vida e redução do impacto ictal e interictal. Após se alcançar este objetivo de controlo ótimo durante 6 a 12 meses, pode considerar-se suspensão do tratamento, que deve ser abrupta (sem espaçamento).

Após suspensão, os estudos de vida real têm demonstrado que a maioria dos doentes recidiva (até ~80%)¹⁴⁷; nestes casos, recomenda-se retomar o tratamento precocemente, com nova melhoria na maioria. Estudos de seguimento a longo prazo (>3,5 anos) confirmam segurança e eficácia sustentada¹⁴⁸, no entanto, sendo fármacos recentes, deve-se manter vigilância e notificação de efeitos adversos. (vide a respetiva secção).

Farmacocinética, dosagem e modo de administração (Tabela 3.11)

Os mAbs anti-CGRP não são absorvidos por via oral, sendo administrados por via parentérica (SC ou EV), com posologia mensal (erenumab, fremanezumab, galcanezumab) ou trimestral (eptinezumab, fremanezumab). Os fármacos SC dispõem de dispositivos para autoadministração.

São catabolizados no sistema reticuloendotelial por proteólise em péptidos e aminoácidos, que são reutilizados na síntese proteica ou excretados via renal; não são metabolizados pelo fígado nem pelo citocromo P450, não apresentando interações medicamentosas relevantes (incluindo triptanos ou anticoncecionais). A função renal ou hepática não altera significativamente a farmacocinética. A primeira administração (mesmo sendo autoadministração) deve ser feita em meio clínico, com vigilância de reações alérgicas, e apenas aplicada em pele íntegra.

O erenumab é administrado por via SC, 70 mg/mês (podendo aumentar para 140 mg), com biodisponibilidade de 82% e semivida de 28 dias; pode ser injetado no abdómen, coxa ou membro superior.¹⁴⁹ O fremanezumab, também administrado por via SC igualmente no abdómen, coxa ou membro superior, tem a possibilidade de 2 regimes posológicos: mensal (225 mg) ou trimestral (675 mg). Neste último caso, estando apenas disponível a dosagem de 225 mg, é necessário administrar 3 injeções de 3 em 3 meses. Tem biodisponibilidade de 55%–66% e semivida aproximada de 30 dias. Quando se muda de regime posológico, a primeira dose

faz-se na data prevista para a dose seguinte.¹⁵⁰ O galcanezumab é administrado por via SC com dose de carga de 240 mg no primeiro mês, seguida de 120 mg/mês, tem semivida de 27 dias, podendo ser, adicionalmente, administrado na região glútea.¹⁵¹

O eptinezumab é administrado por via EV (perfusão de 30 minutos) em hospital de dia, 100 mg trimestralmente ou 300 mg em casos selecionados (neste caso administram-se 3 ampolas), ambas as doses diluídas em 100 ml de cloreto de sódio 0,9%, com biodisponibilidade de 100%, C_{max} ao fim da perfusão (30 min) e semivida ~27 dias.¹⁵ Numa meta-análise de 5 ensaios, a dose de 300 mg associa-se a maior eficácia (menor número de dias por mês e maior taxa de resposta de 50% e 75%) e tolerabilidade semelhante,¹⁵³ embora o benefício adicional não esteja totalmente definido; em vida real, em 2 pequenos estudos, o aumento de dose por ineficiência ou efeito parcial, melhorou a resposta em ~20% dos casos.^{154,155}

As doses de qualquer um dos mAbs não devem ser espaçadas devido ao risco de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ e consequente potencial perda de eficácia.

Efeitos secundários e dados de segurança (Tabela 3.12)

Os mAbs anti-CGRP apresentam efeitos adversos pouco frequentes, geralmente ligeiros e raramente levando à descontinuação (<2%); a incidência é semelhante ao placebo (1%–10%).^{148-152,160,161}

As reações mais comuns são no local de injeção (se administração SC), surgindo tipicamente até 1 dia e resolvendo até 5 dias; >80% ocorrem em <1 hora e desaparecem em 24 h, sendo sobretudo dor ligeira, eritema e edema, a dor severa é rara (~1%) e descontinuação por este motivo é baixa (~0,5%).

Reações alérgicas são raras, mas incluem urticária grave e anafilaxia, podendo surgir horas até 30 dias após administração; se surgem durante a perfusão EV, esta deve ser interrompida.

Numa metanálise de 10 ensaios clínicos¹⁶¹ (EE; n=5817 entre os 16 a 65 anos), não houve aumento de eventos adversos graves comparando com placebo, nem relação causal.

Sintomas que ocorrem em >2% incluíram infeções respiratórias altas (mais frequente, 5,5%), náuseas, nasofaringite, dor/eritema no local, sinusite, tonturas,

lombalgia, fadiga, influenza, infeção urinária, obstipação, enxaqueca e artralhas. Apenas dor (RR 1,32) e eritema (RR 1,55) no local de injeção foram mais frequentes com mAbs, sendo ligeiras a moderadas.

Na prática clínica pós comercialização confirmou-se boa tolerabilidade, mas emergiram eventos não inicialmente detetados: HTA (erenumab), obstipação severa (mais com erenumab, mas possível com todos), alopecia e agravamento do fenómeno de Raynaud, incluindo casos com digitonecrose,^{162,163} o que obriga a cautela nesta patologia.

Na **Tabela 3.12** encontram-se descritos alguns dos efeitos adversos (reportados nos ensaios pivotais e nos estudos de vida real) e contraindicações dos mAbs.⁴

Segundo os dados dos ensaios clínicos e dos numerosos estudos de vida real, os tratamentos antiCGRP não têm sido associados a efeitos secundários graves sendo considerados fármacos seguros; no entanto uma revisão sistemática recente de farmacovigilância¹⁶⁴ (30 estudos avaliando dados de grandes bases de farmacovigilância como a FAERS da FDA, Vigibase da OMS e a europeia EudraVigilance) identificou sinais consistentes de: reações locais, alopecia (em especial com fremanezumab ROR (*reporting odds ratio*) de 6,9 e galcanezumab ROR 5,7), obstipação (sobretudo erenumab, ROR 4,9 a 17,9), eventos cardiovasculares como fenómeno de Raynaud (todos os mAbs excepto eptinezumab e também com os gepants, ROR 5 a >30), HTA e palpitações. Todos os fármacos estão associados a fadiga (RORs entre 1,45 a 3,54).

Estão descritos também raros eventos cerebrovasculares específicos (síndrome de vasoconstricção cerebral reversível com erenumab (ROR 9,43, IC 95% 4,5–19,8) e disseção cervical com galcanezumab (ROR 14,0, IC 95% 6,22–31,4).

Observou-se ainda um possível efeito de classe para

eventos cerebrovasculares (ROR 1,22). Apesar de não estabelecer causalidade, a consistência entre as bases de dados reforça a necessidade de vigilância, sobretudo a longo prazo e nos doentes com risco vascular.

Num estudo retrospectivo¹⁶⁵, sobre incidência de eventos cardiovasculares em doentes que iniciaram fármacos antiCGRP (mAbs e gepants) (n= 58 679) versus doentes a fazerem outros tratamentos (n= 841.691), verificou-se ligeiro aumento de eventos cardiovasculares (índice composto de EAM, AVC, doença arterial periférica, revascularização vascular ou oclusão da artéria central da retina) (8,77 vs 6,76/1000 pessoa-ano; aHR 1,26 para eventos isquémicos cerebrais), embora de pequena magnitude. Estudos prévios numa população semelhante não identificaram aumento do risco vascular.¹⁶⁶

Contraindicações e precauções (Tabela 3.12)

O CGRP (e o seu recetor) é ubiqüitário, presente nos vasos, trato digestivo, rins, osso, hipófise, pele, SNC e SNP. É um potente vasodilatador, libertado em situações de “resgate” (crise hipertensiva, AVC, hemorragia subaracnoideia). Teoricamente, a sua inibição pode causar efeitos sistémicos (eventos cardiovasculares, redução da vasodilatação compensatória na isquémia, úlceras e alterações da cicatrização). Contudo, nos ensaios clínicos, a incidência de eventos cardiovasculares foi semelhante ao placebo. Importa notar que foram excluídos doentes com eventos cardiovasculares recentes e faixas etárias mais elevadas (>65 anos erenumab e galcanezumab, > 70 anos fremanezumab e > 75 anos eptinezumab), pelo que o uso não é recomendado nesses grupos etários e na presença destas patologias.¹⁴⁹⁻¹⁵²

Num estudo com erenumab 140 mg em doentes com doença coronária estável, não se observaram alte-

Tabela 3.12. Anticorpos Monoclonais – Efeitos Adversos e Contraindicações Propostas

Fármaco	Efeitos adversos	Contraindicações
Erenumab	Reação no local da injeção; Obstipação; HTA fenómeno de Raynaud	Gravidez, aleitamento, Doença vascular cerebral, cardíaca ou periférica, fenómeno de Raynaud
Fremanezumab	Reação no local da injeção; obstipação, alopecia, fenómeno de Raynaud	Gravidez, aleitamento, Doença vascular cerebral, cardíaca ou periférica, fenómeno de Raynaud
Galcanezumab	Reação no local da injeção; obstipação, fenómeno de Raynaud	Gravidez, aleitamento, Doença vascular cerebral, cardíaca ou periférica, fenómeno de Raynaud
Eptinezumab	Reação alérgica e de hipersensibilidade, infeção respiratória alta /síndrome gripal, obstipação	Gravidez, aleitamento, Doença vascular cerebral, cardíaca ou periférica

rações na prova de esforço nem agravamento da isquémia.¹⁶⁷ Nos ensaios também não houve alterações relevantes nos sinais vitais, ECG ou análises laboratoriais.¹⁶⁸ Ainda assim, dado o papel do CGRP na vasodilatação na isquémia¹⁶⁹ e evidência pré-clínica de aumento da área de enfarte com o seu bloqueio,¹⁷⁰ recomenda-se cautela em doentes com risco cardiovascular. As orientações da IHS sugerem evitar ou usar com precaução o bloqueio do CGRP (mABs e gepants) em determinadas patologias (**Tabela 3.13**).

Tabela 3.13. Patologias que Obrigam a Especial Precaução com os Tratamentos Anti-CGRP (mABs e Gepants) de Acordo com a IHS¹⁸

Patologia vascular cerebral	AVC
	AIT
	HSA
Disrupção da barreira hematoencefálica	Meningite
	TCE
Patologia coronária	Síndrome Coronária aguda
	Angina de peito
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	
Patologia gastro-intestinal	Doença inflamatória intestinal
	Obstipação grave
Síndrome de Raynaud	
Feridas não cicatrizadas	

Os anti-CGRP estão contraindicados na gravidez, em crianças e adolescentes. As IgG atravessam a placenta (incluindo erenumab) e não existem dados de segurança; além disso, o CGRP regula a circulação placentária, pelo que apesar dos estudos animais não demonstrarem teratogenicidade, é obrigatória contraceção eficaz. Devido à semivida longa, recomenda-se suspensão 5 a 6 meses (5 semividas) antes da conceção. Estão também contraindicados na amamentação, apesar de a excreção no leite ser transitória. O efeito na fertilidade é desconhecido.

B.2. Gepants

A história do desenvolvimento dos gepants remonta à descoberta do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) em 1982. Os primeiros antagonistas seletivos, como o olcegepant (BIBN4096BS), de administração intravenosa, e o telcagepant (MK-0974, o

primeiro agente oral), demonstraram eficácia na enxaqueca em ensaios clínicos, mas o seu desenvolvimento foi interrompido em 2008, devido a preocupações com a hepatotoxicidade, assim como o de outras pequenas moléculas que estavam em fases mais precoces de desenvolvimento (MK-3207 e BI 44370 TA).¹⁷¹

Com o desenvolvimento e implementação dos anticorpos monoclonais anti CGRP foi impulsionada a criação de uma segunda geração de gepants, incluindo o ubrogepant, o rimegepant e o atogepant, que mantiveram a eficácia terapêutica, mas garantiram um perfil de segurança sem os riscos hepáticos observados anteriormente.

Mecanismo de ação

Os gepants são pequenas moléculas antagonistas do recetor de CGRP. O seu mecanismo de ação baseia-se na ligação seletiva ao complexo recetor de CGRP (constituído pelas subunidades CALCRL e RAMP1), impedindo a sua ativação pelo neurotransmissor CGRP.

Tal como os anticorpos monoclonais, atuam através da inibição da sinalização dolorosa mediada pelo CGRP ao nível do gânglio do trigêmeo, fibras nervosas e dura-máter, interferindo com vias neuroglicais, neuronais e neurovasculares. Podem igualmente contribuir para a redução de sintomas associados, como náuseas e sintomas autonómicos por ação na área postrema e no gânglio esfenopalatino, estruturas fora da barreira hematoencefálica (BHE).¹⁷¹⁻³

Apesar de apresentarem um peso molecular inferior ao dos anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu recetor, não existe evidência de que atravessassem de forma consistente a BHE, quando esta se encontra íntegra. Em primatas, o telcagepant demonstrou uma razão LCR/plasma de aproximadamente 1,4%, indicando penetração mínima. Adicionalmente, num modelo animal em ratinho, a redução da alodinia induzida por nitroglicerina apenas foi observada após administração periférica, e não central, quer utilizando um anticorpo monoclonal ou um gepant.¹⁷⁴

Ao contrário dos anticorpos monoclonais, os gepants podem ainda exercer efeito através da co-internalização com o recetor, bloqueando a sinalização intracelular.¹⁷¹⁻³

Evidência de eficácia

No grupo dos gepants existem fármacos que podem ser utilizados em contexto de tratamento agudo da crise de enxaqueca, no contexto da profilaxia da enxaqueca (episódica e/ou crónica) ou em ambos os contextos. Como preventivos da enxaqueca episódica, existem dois gepants com evidência de nível A, grau I de recomendação, o atogepant e o rimegepant.

A evidência científica para o atogepant na prevenção da enxaqueca episódica é sustentada pelo ensaio ADVANCE, que cumpriu o seu objetivo primário de redução média dos dias mensais de enxaqueca (DEM) em 3,7, 3,9 e 4,2 dias, respetivamente para as doses de 10 mg, 30 mg e 60 mg, acima dos 2,5 dias do placebo.¹⁷⁵ O ensaio ELEVATE confirmou esta eficácia em populações de difícil tratamento (com falhas prévias em 2 a 4 classes de preventivos), demonstrando uma redução de -4,2 MMDs contra -1,9 no grupo placebo.¹⁷⁶ Em termos de taxas de resposta (50% de redução nas MMDs), os resultados variaram entre 52% e 62% nas 12 semanas de tratamento, com dados de extensão às 52 semanas a mostrar que até 84% dos doentes mantêm ou atingem este nível de resposta ao fim de um ano.¹⁷⁷

A evidência de vida real, particularmente através dos estudos STAR e GIANT realizados em Itália, reforça os dados de eficácia do atogepant, documentando reduções de 4,9 DEMs no subgrupo de enxaqueca episódica e taxas de resposta de 50% na ordem dos 60%. Estes estudos destacam um início de ação rápido, com benefícios clínicos detetáveis logo na primeira semana de tratamento.¹⁷²⁻³

Relativamente ao rimegepant, o ensaio de fase 2/3 (NCT03732638) demonstrou superioridade de rimegepant 75 mg administrado em dias alternados face ao placebo no seu objetivo primário, com uma redução de 4,3 DEMs contra 3,5 no grupo de controlo durante as semanas 9 a 12.¹⁷⁸ Mais recentemente, um ensaio de fase 4 focado em doentes com resposta inadequada a preventivos orais tradicionais revelou uma redução significativa de 1,6 dias adicionais face ao placebo na média de DEMs ao longo de 12 semanas. Neste estudo, 34% dos participantes tratados com rimegepant atingiram uma redução 50% nas DEMs de intensidade moderada a grave, comparativamente a 13,8% no grupo placebo.¹⁷⁹ Para o rimegepant, estudos de extensão a longo prazo (52 semanas) indicam uma redução média global de 6,2 DEMs, sugerindo que o benefício terapêutico não

só é sustentado como pode aumentar com o tempo, sem evidência de diminuição do efeito ao longo de 64 semanas de observação.¹⁸⁰

Um estudo multicêntrico, aberto, de fase 4, avaliou a segurança e a tolerabilidade da toma diária de 75 mg de rimegepant para a prevenção da enxaqueca episódica demonstrando um perfil de segurança favorável.¹⁸¹

O estudo RIM 405, randomizado e duplamente cego, comparou a eficácia de rimegepant 75 mg em dias alternados, 75 mg diariamente e placebo. Verificou-se uma redução significativa do número de dias de enxaqueca por mês de 0,6 e 1,8 dias para os regimes em dias alternados e diário, respetivamente, em comparação com placebo. No entanto, o objetivo secundário de redução $\geq 50\%$ no número de dias mensais de enxaqueca com dor moderada a grave foi apenas atingido no grupo tratado com rimegepant diário.¹⁸²

Farmacocinética, dosagem e modo de administração

Ambos os fármacos são administrados por via oral em dose única diária (atogepant 60 mg/dia; rimegepant 75 mg em dias alternados). O atogepant atinge a concentração máxima em 2–3 horas e apresenta semivida de ~11 horas; o rimegepant (comprimido orodispersível) atinge o pico em ~1,5 horas (prolongado com refeições ricas em gordura) e tem semivida semelhante. Ambos são metabolizados pela CYP3A4, devendo evitar-se inibidores potentes (ex.: cetoconazol, claritromicina, ritonavir) pelo aumento da exposição; é recomendado ajuste posológico do atogepant para 10 mg na coadministração com estes fármacos ou em insuficiência renal grave (*clearance* <30 mL/min). O rimegepant deve ser evitado em doentes com insuficiência hepática grave ou doença renal terminal.

Deve-se usar com precaução com inibidores moderados (ex. diltiazem, verapamil, fluconazol); por outro lado, os indutores fortes (ex. rifampicina, carbamazepina, *Hypericum perforatum*) reduzem a sua eficácia. O topiramato, como indutor fraco, pode diminuir ligeiramente a exposição e deve evitar-se a toranja, pelo aumento da biodisponibilidade.^{171,183}

Segurança e efeitos secundários

O perfil de segurança dos gepants aprovados é considerado favorável quando comparado com os tratamentos preventivos tradicionais. Os eventos adversos mais frequentes são de natureza gastrointestinal, des-

tacando-se a náusea (4%-9%) e a obstipação, sendo esta última mais reportada com o atogepant (6%-10%) do que com o rimegepant. Outros eventos comuns incluem fadiga, sonolência e infeções do trato urinário ou respiratório superior. No caso do atogepant, observou-se também uma perda de peso modesta dependente da dose. Até à data, não foram identificados sinais significativos de toxicidade hepática grave ou riscos vasculares, nas doses aprovadas pelas entidades reguladoras. Ambos os fármacos demonstraram perfis de segurança favoráveis em contextos reais, com taxas de descontinuação por eventos adversos muito baixas, situando-se em cerca de 1,6% a 4%.^{171,177,180,184} Informações de estudos pós comercialização confirma, tal como com os mAbs, um bom perfil de segurança; no entanto estudos de farmacovigilância¹⁶⁴ identificam possível aumento de incidência de síndrome de Raynaud e eventos cardio e cerebrovasculares, como efeito de classe, conforme descrito na secção anterior em referência aos mAbs.

Existe apenas um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e duplo-dummy *head-to-head*¹⁸⁵ a comparar diretamente dois antagonistas do CGRP (galcanezumab vs rimegepant) na prevenção da enxaqueca episódica. Com 580 participantes, demonstrou elevada robustez metodológica, incluindo controlo adequado de viés e utilização de um desfecho primário clinicamente relevante ($\geq 50\%$ de redução dos dias de enxaqueca/mês). Os resultados evidenciaram eficácia semelhante entre os fármacos (62% vs 61%; $p=0,70$), sugerindo comparabilidade entre um anticorpo monoclonal administrado mensalmente por via subcutânea e um gepant oral em

dias alternados, preenchendo uma lacuna importante na evidência.

Contudo, o estudo apresenta limitações relevantes para a prática clínica, incluindo duração curta (3 meses), ausência de demonstração de superioridade (limitando a interpretação de equivalência), impossibilidade de inferir a significância dos desfechos secundários devido à hierarquia estatística, e limitada generalização (apenas enxaqueca episódica pouco frequente e 80% a 90% doentes sem nenhum preventivo prévio). Acresce a ausência de análises de subgrupos e de custo-efetividade, bem como potencial viés associado ao financiamento pela indústria. Assim, embora os resultados apoiem eficácia comparável entre classes, a escolha terapêutica deve considerar via de administração, preferências do doente, custo e dados de segurança a longo prazo, sendo necessários estudos adicionais mais prolongados e pragmáticos.

Indicações

As indicações para a utilização de gepants na prevenção abrangem doentes adultos com enxaqueca episódica, sendo o tratamento geralmente considerado para aqueles que apresentam quatro ou mais dias de cefaleia por mês. Estas terapêuticas são recomendadas, a par dos anticorpos monoclonais dirigidos à via do CGRP, como opções de primeira linha por associações internacionais de referência devido ao seu equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade, estando o atogepant disponível em contexto de farmácia comunitária. Os gepants são particularmente recomendados para doentes que não

Tabela 3.14. Comparação de Gepants na Prevenção da Enxaqueca Episódica

Característica	Atogepant	Rimegepant
Indicação Principal	Prevenção da enxaqueca episódica (e crónica) em adultos.	Tratamento agudo e prevenção da enxaqueca episódica.
Posologia Padrão	10 mg ou 60 mg, uma vez ao dia.	75 mg, em dias alternados
Modo de Administração	Comprimido oral convencional.	Comprimido orodispersível.
Farmacocinética	Cmax ~2 horas; semivida de eliminação: ~11 horas; metabolismo pelo CYP3A4.	Cmax: 1,5 h (2,5 h com refeição gorda); semivida: ~11 horas; metabolismo pelo CYP3A4.
Eficácia (Objetivo Primário)	Redução de 3,7 a 4,2 DEM vs 2,5 do placebo; Redução de 2,3 DEM em doentes com 2-4 FT prévias.	Redução de 0,8 a 1,6 DEM vs placebo; redução de 1,6 DEM em doentes com 2-4 FT prévias
Eventos Adversos Frequentes	Obstipação (6%-10%), náuseas (4%-9%), fadiga (2%-6%) e perda de peso (média ~1 kg) e sonolência	Nasofaringite (8%-9%), náuseas (3%-6%), dor nas costas (4%), obstipação (~1,6%) e infeção urinária.
Descontinuação por Efeitos adversos	2% – 4%	1,8% a 2%

toleram ou não respondem aos preventivos convencionais, para aqueles que preferem a via oral ou para doentes que necessitam de uma interrupção rápida do tratamento por motivos de planeamento familiar, dada a sua semivida curta, face aos anticorpos monoclonais.

Referências

- Pereira Monteiro J, Barros J, Esperança P, Fernandes G, Gil-Gouveia R, Luzeiro I, et al. Classificação Internacional de Cefaleias - 3a Edição, Tradução Portuguesa. Sinapse. 2018; 18:1–172.
- American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019;59: 1-8. doi: 10.1111/head.13456.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68:343-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21.
- Puledda F, Sacco S, Diener H-C, Ashina M, Al-Khazali H, Ashina S, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia*. 2024; 44. doi:10.1177/03331024241269735
- Sacco S, Diener HC, Haghdoost F, Lee M, Monteith T, Jenkins B et al. Setting higher standards for migraine prevention: A position statement of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 2025;45:1–11. doi: org/10.1177/03331024251320608
- Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56: S20-S28. doi: 10.1212/wnl.56.suppl_1. s20.
- Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware Jr JE, Garber WH, Batenhors A et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res*. 2003;12:963-74. doi:10.1023/a:1026119331193.
- Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, Cordingley GE, Drew JB, Carlson BW, et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c4871. doi:10.1136/bmj.c4871.
- Andrasik F. What does the evidence show? Efficacy of behavioural treatments for recurrent headaches in adults. *Neurol Sci*. 2007;28: S70–7. doi:10.1007/s10072-007-0754-8.
- Reuter U, McClure C, Liebler E, Pozo-Rosich P. Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90:796-804. doi: 10.1136/jnnp-2018-320113.
- Yuan H, Orr SL, Al-Karagholi MA, Ashina M, Cohen F, Diener HC et al. International Headache society evidence-based guidelines on the use of non-invasive neuromodulation devices for the acute and preventive treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2025;45. doi:10.1177/03331024251388377
- Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC, et al. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*. 2012; 32:6-38. doi: 10.1177/0333102411417901. PMID: 22384463.
- Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017;37:470-85. doi: 10.1177/0333102416678382.
- Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglinte GA, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013; 53:644-55. doi: 10.1111/head.12055.
- Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine—a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*. 2022; 42:108-18. doi: 10.1177/03331024211053571
- Schwedt TJ, Kuruppu DK, Dong Y, Standley K, Yunes-Medina L, Pearlman E. Early onset of effect following galcanezumab treatment in patients with previous preventive medication failures. *J Headache Pain*. 2021;22:15. doi:10.1186/s10194-021-01230-w
- Ailani J, McAllister P, Winner PK, Chakhava G, Krog Josiasen M, Lindsten A et al. Rapid resolution of migraine symptoms after initiating the preventive treatment eptinezumab during a migraine attack: results from the randomized RELIEF trial. *BMC Neurol*. 2022 ;22205. doi: 10.1186/s12883-022-02714-1. Erratum in: *BMC Neurol*. 2023;23:318. doi: 10.1186/s12883-023-03368-3.
- Ornello R, Caponnetto V, Ahmed F, Al-Khazali HM, Ambrosini A, Ashina S et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2025;45. doi:10.1177/03331024241305381
- Direção Geral da Saúde. Normas Clínicas Graus de Recomendação e Níveis de Evidência. [acedido Abril 2026] Disponível em: Graus_Recomendacao_Niveis_Evidencia.pdf
- Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum*. 2015; 21:973-89. doi: 10.1212/CON.0000000000000199.
- Wang X, Wen D, He Q, You C, Ma L. Efficacy and safety of monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide or its receptor for migraine patients with prior preventive treatment failure: a network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2022;23:105. doi:10.1186/s10194-022-01472-2
- Versijpt J, Deligianni C, Hussain M, Amin F, Reuter U, Sanchez-Del-Rio M, et al European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 4: propranolol. *J Headache Pain*. 2024;25:119. doi: 10.1186/s10194-024-01826-y.
- Danesh A, Christopher P, Gottschalk H. Beta-blockers for Migraine Prevention: a Review article. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21:20. doi: 10.1007/s11940-019-0556.
- Sprenger T, Viana M, Tassorelli C. Current prophylactic medications for migraine and their potential mechanisms of action. *Neurotherapeutics*. 2018;15:313–2. doi: 10.1007/s13311-018-0621-8.
- Shields KG, Goadsby PJ. Propranolol modulates trigemino-vascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? *Brain*. 2005;128:86–97. doi: 10.1093/brain/awh298.
- Schoenen J, Ambrosini A, Sándor PS, Maertens de Noordhout A. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:955-72. doi: 10.1016/s1388-2457(03)00024-5.
- Nyrke T, Kangasniemi P, Lang AH, Petersen E. Steady-state visual evoked potentials during migraine prophylaxis by propranolol and femoxetine. *Acta Neurol Scand*. 1984;69:9-14. doi:10.1111/j.1600-0404.1984.tb07773. x.
- Gerwig M, Niehaus L, Stude P, Katsarava Z, Diener HC. Beta-blocker migraine prophylaxis affects the excitability of the visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. *J Headache Pain*. 2012;13:83-9. doi:10.1007/s10194-011-0401-x.
- Shields KG, Goadsby PJ) Propranolol modulates trigemino-vascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? *Brain*. 2005;128:86–97. doi: org/10.1093/brain/awh298.
- Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*. 2012; 52:930-45. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02185. x.

31. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14: e0212785. doi: 10.1371/journal.pone.0212785.
32. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 1994;44:647-51. doi: 10.1212/wnl.44.4.647.
33. Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand*. 2008; 118:301-5. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01087.x.
34. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ, et al. MIGR-003 Study Group. Topiramate in migraine prophylaxis—results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*. 2004;251:943-50. doi: 10.1007/s00415-004-0464-6.
35. Oleson JE, Behring HC, Forssman B, Hedman C, Hedman G, Johansson F, et al. Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind multicentre study. *Acta Neurol Scand*. 1984;70:160-8. doi: 10.1111/j.1600-0404.1984.tb00815.x.
36. Tfelt-Hansen P, Agesen FN, Furberg N, Tfelt-Hansen J. Pharmacokinetic variability of drugs used for the prophylactic treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2017; 31:389-40. doi:10.1007/s40263-017-0430-3.
37. al-Qassab HK, Findley LJ. Comparison of propranolol LA 80 mg and propranolol LA 160 mg in migraine prophylaxis: a placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1993; 13:128-31. doi: 10.1046/j.1468-2982.1993.1302128.x.
38. Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel-groups comparison with placebo and dose-ranging follow-up. *Headache*. 1988;28:15-23. doi: 10.1111/j.1365-2524.1988.hed2801015.x.
39. Pascual J, Leira R, Láinez JM. Combined therapy for migraine prevention? Clinical experience with a beta-blocker plus sodium valproate in 52 resistant migraine patients. *Cephalalgia*. 2003;23:961-2. doi: 10.1046/j.1468-2982.2003.00615.x.
40. Pascual J, Rivas MT, Leira R. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. *Acta Neurol Scand*. 2007;115:81-3. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00772.x.
41. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, et al. Chronic Migraine Treatment Trial Research Group. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology*. 2012;78:976-84. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824d5846.
42. Domingues RB, Silva AL, Domingues SA, et al. A double blind randomized controlled trial of low doses of propranolol, nortriptyline, and the combination of propranolol and nortriptyline for the preventive treatment of migraine. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67: 973-7.
43. Dunlop D, Shanks RG. Selective blockade of adrenoceptive beta receptors in the heart. *Br J Pharmacol Chemother*. 1968; 32:201-18. doi: 10.1111/j.1476-5381.1968.tb00444.x.
44. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442. doi: 10.1093/eurheartj/ehn309.
45. Frohlich ED, Tarazi RC, Dustan HP. Peripheral arterial insufficiency. A complication of beta-adrenergic blocking therapy. *JAMA*. 1969;208:2471-2. doi: 10.1001/jama.208.13.2471.
46. Ko DT, Hebert PR, Coffee CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288:351-7. doi: 10.1001/jama.288.3.351.
47. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14: e0212785.
48. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm*. 201;20:22-33. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.1.22.
49. Wauquier A, Ashton D, Marrannes R. The effects of flunarizine in experimental models related to the pathogenesis of migraine. *Cephalalgia*. 1985;5:119-23. doi: 10.1177/033310248500505222.
50. Sprenger T, Viana M, Tassorelli C. Current Prophylactic Medications for Migraine and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*. 2018;15:313-23. doi:10.1007/s13311-018-0621-8.
51. Deligianni CI, Sacco S, Ekizoglu E, Uluduz D, Gil-Gouveia R, MaassenVanDenBrink A et al. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 2: flunarizine. *J Headache Pain*. 2023;24(1):128. doi:10.1186/s10194-023-01657-3.
52. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain*. 2019; 160:762-72. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001456.
53. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Lüdlin HP, Nappi G, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia*. 2002; 22:209-21. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.t01-1-00309.x. Erratum in: *Cephalalgia*. 2002; 22:488.
54. Luo N, Di W, Zhang A, Wang Y, Ding M, Qi W, et al. A randomized, one-year clinical trial comparing the efficacy of topiramate, flunarizine, and a combination of flunarizine and topiramate in migraine prophylaxis. *Pain Med*. 2012;13:80-6. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01295.x.
55. Holmes B, Brogden RN, Heel RC, Speight TC, Avery GS. Flunarizine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1984;27:6-44.
56. Liu F, Ma T, Che X, Wang Q, Yu S. The efficacy of venlafaxine, flunarizine, and valproic acid in the prophylaxis of vestibular migraine. *Front Neurol*. 2017;8:524.
57. Lepcha A, Amalanathan S, Augustine AM, Tyagi AK, Balraj A. Flunarizine in the prophylaxis of migrainous vertigo: A randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:2931-6.
58. Fontes Ribeiro C. Enxaqueca – Terapêutica. In: Pavão Martins I, coordenadora. *Cefaleias*. Lisboa: Lidel Edições Técnicas; 2015.
59. RCM aprovado pelo INFARMED [consultado em 31-1-2020] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7871&tipo_doc=fi
60. Rollo E, Romozzi M, Vollono C, Calabresi P, Geppetti P, Iannone LF. Antiepileptic medications for the prophylaxis of migraine during the anti-CGRP drugs era. *Curr Neuropharmacol* 2023;21:1767-85. doi: 10.2174/1570159x21666221228095256.
61. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 2004;10: 685-92. doi.org/10.1038/nm1074
62. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;24:doi: 10.1002/14651858.CD010611.
63. Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. 1997;17:93-100. doi: 10.1046/j.1468-2982.1997.1702093.x.
64. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V,

- Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1289–97. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.010
65. Jensen R, Brinck T and Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1994;44:647–51. 10.1212/wnl.44.4.647.
 66. Afshari D, Rafizadeh S, Rezaei M. A comparative study of the effects of low-dose topiramate versus sodium valproate in migraine prophylaxis. *Int J Neurosci*. 2012; 122:60–8. doi: 10.3109/00207454.2011.626908.
 67. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache*. 2006;46:642–8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00413.x.
 68. Pellock JM, Willmore LJ. A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs. *Neurology*. 1991; 41:961–4. doi: 10.1212/wnl.41.7.961.
 69. Edvinsson L, Linde M. New drugs in migraine treatment and prophylaxis: telcagepant and topiramate. *Lancet*. 2010; 21;376:645–55. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60323-6.
 70. Raffaelli B, Garcia-Azorin D., Boucherie D.M, Mohammad Amin F, Deligianni, Gil-Gouveia R et al. European Headache Federation (EHF) critical reappraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention – part 3: topiramate. *J Headache Pain*. 2023;24:134. doi.org/10.1186/s10194-023-01671-5
 71. 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;29:965–73. doi: 10.1001/jama.291.8.965.
 72. 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; 61:490–5. doi: 10.1001/archneur.61.4.490.
 73. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 24: CD010610. doi: 10.1002/14651858.CD010610.
 74. Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, et al CAPSS-277 Investigator Group. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther*. 2009; 31:542–59. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.03.020.
 75. Bjork MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, et al. Association of prenatal exposure to antiepileptic medication with risk of autism and intellectual disability. *JAMA Neurol* 2022;79:672–81. doi: /10.1001/jamaneurol.2022.1269
 76. Dreier JW, Bjork M, Alvestad S, Gissler M, Igland J, Leinonen MK, et al. Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol*. 2023;80:568–77. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.
 77. Mirza NS, Alfrevic A, Jorgensen A, Marson AG, Pirmohamed M. Metabolic acidosis with topiramate and zonisamide: an assessment of its severity and predictors. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21: 297. doi.org/10.1097/fpc.0b013e3283441b95
 78. Maalouf NM, Langston JP, Van Ness PC, Moe OW, Sakhaee K. Nephrolithiasis in topiramate users. *Urol Res*. 2011;39(4):303–307. doi: 10.1007/s00240-010-0347-5.
 79. Parikh SK, Silberstein SD. Preventive Treatment for Episodic Migraine. *Neurol Clin*. 2019;37:753–70. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.004
 80. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 24. doi: 10.1002/14651858.CD010609.
 81. Gupta P, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache*. 2007;47:402–12. doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00599.x
 82. Steiner TJ, Findley LJ and Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997;17:109–12. doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1702109.x
 83. Cologno D, d'Onofrio F, Castriota O, Petretta V, Casucci G, Russo A, et al. Basilar-type migraine patients responsive to lamotrigine: a 5-year follow-up. *Neurol Sci*. 2013;34:S165–6. 683. Doi:10.1007/s10072-013-1384-y.
 84. Pelzer N, Stam AH, Carpay JA, de Vries B, van den Maagdenberg A, Ferrari M, et al. Familial hemiplegic migraine treated by sodium valproate and lamotrigine. *Cephalalgia* 2014; 34: 708–11. doi.org/10.1177/0333102413520086.
 85. Verma A, Srivastava D, Kumar A, Singh V, et al. Levetiracetam in migraine prophylaxis: a randomized placebo-controlled study in a rural medical institute in northern India. *Clin Neuropharmacol* 2013;36:193–7. doi:10.1097/WNF.0000000000000005.
 86. Sadeghian H, Motiei-Langroudi R. Comparison of levetiracetam and sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized placebo-controlled study. *Ann Indian Acad Neurol* 2015;18:45–8. doi: 10.4103/0972-2327.144290
 87. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;24:CD010608. doi: 10.1002/14651858.CD010608.
 88. Marks DM, Shah MJ, Patkar AA, Masand PS, Park GY, Pae CU. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for pain control: premise and promise. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:331–6. doi: 10.2174/157015909790031201.
 89. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Prog Neurobiol*. 2009;89:176–92. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.07.005
 90. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One*. 2015;14;10: e0130733. doi: 10.1371/journal.pone.0130733
 91. Lampl C, Versijpt J, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T et al . European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 1: amitriptyline. *J Headache Pain*. 2023;2:39. doi: 10.1186/s10194-023-01573-6.
 92. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1127–32. doi: 10.1136/jnnp-2016-313458.
 93. Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, MacGregor EA, Wilkinson M. S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1998;18:283–6. doi.org/10.1111/j.1468-2982.1998.1805283.x.
 94. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005; 45:144–52. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05029.x.
 95. Hedayat M, Nazarbaghi S, Heidari M, Sharifi H. Venlafaxine can reduce the migraine attacks as well as amitriptyline: A noninferiority randomized trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022; 214: 107151 doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107151
 96. Kisler LB, Weissman-Fogel I, Coghill RC, Sprecher E, Yarnitsky D, Granovsky Y. Individualization of migraine prevention: a randomized controlled trial of psychophysical-based prediction of duloxetine efficacy. *Clin J Pain*. 2019; 35: 753–65. doi.org/10.1097/AJP.0000000000000739
 97. Mottur-Pilson C, Snow V, Wall E, Weiss K. Pharmacologic

- Management of Acute Attacks of Migraine and Prevention of Migraine Headache. *Ann Int Med.* 2002;137: 840- 9. doi: [10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00014](https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00014).
98. Infarmed. *Prontuário Terapêutico online*. [acedido em 15/12/2020]. Disponível em <https://www.http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>.
 99. Tronvik E, Stovner LJ, Schrader H, Bovim G. Involvement of the renin-angiotensin system in migraine. *J Hypertens Suppl.* 2006;24:S139-43. 731. doi: [10.1097/01.hjh.0000220419.86149.11](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000220419.86149.11).
 100. Ripa P, Ornello R, Pistoia F, A. Carolei, S. Sacco. The renin-angiotensin system: a possible contributor to migraine pathogenesis and prophylaxis. *Expert Rev Neurother.* 2014;14:1043-55. 10.1586/14737175.2014.946408doi: [10.1586/14737175.2014.946408](https://doi.org/10.1586/14737175.2014.946408)
 101. Horasanlı B, Ataç FB, Çöven İ, Karakurum Goksel B, Benli S. Angiotensin I-converting enzyme gene (I/D) polymorphism in patients with migraine. *Headache.* 2013;53:161-4. doi: [10.1111/head.12008](https://doi.org/10.1111/head.12008).
 102. Paterna S, Di Pasquale P, D'Angelo A, Seidita G; Tutto-lomondo A, Cardinale A; et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *Eur Neurol.* 2000;43:133-6. doi: [10.1159/00008151](https://doi.org/10.1159/00008151)
 103. Schrader H, Stovner L J, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ.* 2001;322:19. doi: [10.1136/bmj.322.7277.19](https://doi.org/10.1136/bmj.322.7277.19)
 104. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:65-9. doi: [10.1001/jama.289.1.65](https://doi.org/10.1001/jama.289.1.65).
 105. Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia.* 2014;34:523-32. doi: [10.1177/0333102413515348](https://doi.org/10.1177/0333102413515348).
 106. Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, Evers S, Straube A, Schumacheret H al. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2009;29:921-7. doi: [10.1111/j.1468-2982.2008.01825.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01825.x)
 107. Long R, Zhu Y, Zhou S. Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis: A systematic review. *Medicine.* 2019;98:e14099. doi: [10.1097/MD.00000000000014099](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014099).
 108. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V et al. *Aids to management of headache disorders in primary care* (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain.* 2019;20:57. doi: [10.1186/s10194-018-0899-2](https://doi.org/10.1186/s10194-018-0899-2).
 109. Zhang H, Yang X, Lin Y, Chen L, Ye H. The efficacy of greater occipital nerve block for the treatment of migraine: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;165:129-33. doi: [10.1016/j.clineuro.2017.12.026](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.12.026)
 110. Ozer D, Boluk C, Turk Boru U, Altun D, Taşdemir M, Köseoğlu Toksoy C. Greater occipital and supraorbital nerve blockade for the preventive treatment of migraine: a single-blind, randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2019;35:909-15. doi: [10.1080/03007995.2018.1532403](https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1532403).
 111. Malekian N, Bastani P B, Oveisgharan S, Nabaei G, Abdi S. Preventive effect of greater occipital nerve block on patients with episodic migraine: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2022;42:481-9. doi: [10.1177/03331024211058182](https://doi.org/10.1177/03331024211058182).
 112. Inan LE, Inan N, Unal-Artık HÁ, Atac C, Babaoglu C. Greater occipital nerve block in migraine prophylaxis: Narrative review. *Cephalalgia.* 2019;39:908-20. doi: [10.1177/0333102418821669](https://doi.org/10.1177/0333102418821669).
 113. Atraszkiewicz D, Ünal E, Bassett P, Morell-Ducos F, Bahra A. Greater occipital nerve block for the treatment of migraine: An umbrella review, systematic review, and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2025;45:3331024251398390. doi: [10.1177/03331024251398390](https://doi.org/10.1177/03331024251398390).
 114. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt I-A, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2004;24:838-43. doi: [10.1111/j.1468-2982.2004.00754.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00754.x)
 115. Relja M, Poole A, Schoenen J, Pascual J, Lei X, Thompson C. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia.* 2007;27:492-503. doi: [10.1111/j.1468-2982.2007.01315.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01315.x)
 116. Pozo-Rosich P, Blumenfeld AM, Lipton RB, Degryse R, Li B, Adams A, et al. OnabotulinumtoxinA for the preventive treatment of episodic migraine: Results from the phase 3, multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled phase of the PRECLUDE trial. *Cephalalgia.* 2025;45:3331024251370769. doi: [10.1177/03331024251370769](https://doi.org/10.1177/03331024251370769)
 117. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol.* 2018;14:338-50. doi: [10.1038/s41582-018-0003-1](https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1).
 118. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature.* 1982;298:240-4. doi: [10.1038/298240a0](https://doi.org/10.1038/298240a0).
 119. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuro-peptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain.* 1994;117:427-34. doi: [10.1093/brain/117.3.427](https://doi.org/10.1093/brain/117.3.427).
 120. Ashina M, Hansen JM, Á Dunga BO, Olesen J. Human models of migraine - short-term pain for long-term gain. *Nat Rev Neurol.* 2017;13:713-24. doi: [10.1038/nrneurol.2017.137](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.137).
 121. Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract.* 2012;12:541-9. doi: [10.1111/j.1533-2500.2012.00530.x](https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2012.00530.x).
 122. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet.* 2018;392:2280-7. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32534-](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-)
 123. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Erenumab; 2021.
 124. Hong JB, Lange KS, Fitzek M, Overeem LH, Triller P, Siebert A, et al. Impact of a reimbursement policy change on treatment with erenumab in migraine - a real-world experience from Germany. *J Headache Pain.* 2023;24:144. doi: [10.1186/s10194-023-01682-2](https://doi.org/10.1186/s10194-023-01682-2).
 125. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain.* 2022;23:67. doi: [10.1186/s10194-022-01431-x](https://doi.org/10.1186/s10194-022-01431-x).
 126. Chan C, Goadsby PJ. Recent Advances in Pharmacotherapy for Episodic Migraine. *CNS Drugs.* 2019;33:1053-71. doi: [10.1007/s40263-019-00665-9](https://doi.org/10.1007/s40263-019-00665-9).
 127. Baker B, Schaeffler B, Beliveau M, Rubets I, Pederson S, Trinh M, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of eptinezumab in the treatment of

- episodic and chronic migraine. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8:e00567. doi: 10.1002/prp2.567.
128. Alasad YW, Asha MZ. Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: A meta-analysis *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;195:105900. doi:10.1016/j.clineuro.2020.105900.
 129. Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020;20:57. doi: 10.1186/s12883-020-01633-3.
 130. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC, et al. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*. 2012;32:6-38. doi: 10.1177/0333102411417901.
 131. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:2123-32. doi: 10.1056/NEJMoa1705848.
 132. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38:1026-37. doi: 10.1177/0333102418759786.
 133. Zhu C, Guan J, Xiao H, Luo W, Tong R. Erenumab safety and efficacy in migraine: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine*. 2019;98:e18483. doi: 10.1097/MD.00000000000018483.
 134. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1999-2008. doi: 10.1001/jama.2018.4853.
 135. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen J, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1030-40. doi: 10.1016/s0140-6736(19)31946-4.
 136. Gao B, Sun N, Yang Y, Sun Y, Chen M, Chen Z, et al. Safety and efficacy of fremanezumab for the prevention of migraine: a meta-analysis from randomized controlled trials. *Front Neurol*. 2020;11:435. doi: 10.3389/fneur.2020.00435.
 137. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:1080-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1212. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2019;76:872.
 138. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38:1442-54. doi: 10.1177/0333102418779543.
 139. Mulleners W, Kim BK, Lainez M, Lanteri-Minet M, Aurora S, Nichols R, et al. A randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with treatment-resistant migraine: double-blind results from the CONQUER study. *Neurology*. 2020; 94:162. doi.org/10.1212/WNL.94.15_supplement.16
 140. Zhao X, Xu X, Li Q. Efficacy and safety of galcanezumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2021;268:1980. doi: 10.1007/s00415-021-10416-w.
 141. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 202 ;40:241-54. doi: 10.1177/0333102420905132.
 142. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Ettrup A, Christoffersen C, Josiassen M et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022;21:597-607. doi:10.1016/S1474-4422(22)00185-5.
 143. Siahaan YMT, Hartoyo V, Hariyanto TI. Efficacy and safety of eptinezumab as preventive treatment for episodic/chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2022;49:1156-68. doi:10.1111/1440-1681.13700.
 144. Haghdoust F, Puledda F, Garcia-Azorin D, Huessler EM, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia*. 2023; 43. doi: doi.org/10.1177/03331024231159366
 145. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Proietti S, D'Onofrio F, Torelli P, et al. Ultra-late response (> 24 weeks) to anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: a multicenter, prospective, observational study. *J Neurol*. 2024;271:2434-43. doi:10.1007/s00415-023-12103-4
 146. Talbot J, Stuckey R, Wood N, Gordon A, Crossingham G, Weatherby S. Switching anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine: real-world observations of erenumab, fremanezumab and galcanezumab. *Eur J Hosp Pharm*. 2025;32:178-85. doi: 10.1007/s00415-023-12103-4.
 147. Argyriou AA, Dermitzakis EV, Xiomerisiou G, Chondrogianni M, Foska A, Soldatos P, et al. Effects of pausing and Re-initiating fremanezumab after continuous 24-month treatment for preventing difficult-to-treat migraine: prospective, multicenter, real-world data from the GRASP study group. *Eur J Neurol*. 2025;32:e70327. doi: org/10.1111/ene.70327.
 148. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick D, Rippon GA, et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia*. 2019;39:1455-64. doi: 10.1177/0333102419854082.
 149. Erenumab – SmPC [accedido em 7-4-2026] Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190823145611/anx_145611_pt.pdf
 150. Fremanezumab – SmPC [accedido em 30/7/2020] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_en.pdf
 151. Galcanezumab – SmPC: [accedido em 30/7/2020] Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_en.pdf
 152. Eptinezumab – RCM (accedido em 7/4/2026). Disponível em www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_pt.pdf
 153. Wang J, Li X, Yang Z, Baowang Y, Zhang N. Comparison of eptinezumab 300 mg with 100 mg for the treatment of migraine: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Afr Health Sci*. 2024. 24:393-400. doi: 10.4314/ahs.v24i3.43.
 154. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Doretti A, d'Onofrio F, Scatena P et al. Italian Migraine Registry (I-GRAINE) study group. A 24-week prospective, multicenter, real-world study on eptinezumab's effectiveness and safety in migraine prevention (EMBRACE II). *J Neurol*. 2025;7:272:382. doi: 10.1007/s00415-025-13095-z.
 155. Triller P, Blessing VN, Overeem LH, Fitzek MP, Hong JB, Lange, et al. Efficacy of eptinezumab in non-responders to subcutaneous monoclonal antibodies against CGRP and the CGRP receptor: A retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2024;44. doi:10.1177/03331024241288875
 156. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Miow Lin DC,

- Lauferon F, Ternant D, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011;13: R105.
157. Chaigne B, Watier H. Monoclonal antibodies in excess: A simple way to avoid immunogenicity in patients? *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:814-6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.013
 158. Rup B, Pallardy M, Sikkema D, Albert T, Allez M, Broet P, et al. ABIRISK Consortium. Standardizing terms, definitions and concepts for describing and interpreting unwanted immunogenicity of biopharmaceuticals: recommendations of the Innovative Medicines Initiative ABIRISK consortium. *Clin Exp Immunol*. 2015; 181:385-400. doi: 10.1111/cei.12652.
 159. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al: Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:402–13. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.014
 160. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20:6. doi: 10.1186/s10194-018-0955-y. Erratum in: *J Headache Pain*. 2019; 20:58.
 161. Xu D, Chen D, Zhu LN, Tan G, Wang HJ, Zhang Y, Liu L. Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cephalalgia*. 2019;39:1164-79. doi: 10.1177/0333102419829007.
 162. Breen ID, Brumfiel CM, Patel MH, Butterfield RJ, VanderPluym JH, Griffing L, et al. Evaluation of the safety of calcitonin gene-related peptide antagonists for migraine treatment among adults with raynaud phenomenon. *JAMA Netw Open* 2021;4: e217934. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.7934
 163. Evans RW. Raynaud's phenomenon associated with calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody antagonists. *Headache* 2019;59:1360–4. doi.org/10.1111/head.13596
 164. Giacom M, Terrazzino S. Post-marketing safety of CGRP monoclonal antibodies and gepants: A systematic review of spontaneous reporting system data. *Headache*. 2026;66:1128-47.
 165. Lusk JB, Wilson LE, Moore C, Yarnell S, Kalapura C, Choudhury A et al. Calcitonin gene-related peptide inhibitors and cardiovascular events in patients with migraine: a retrospective, observational cohort study. *Neurology*. 2026;106:e214479. doi.org/10.1212/WNL.0000000000214479.
 166. Dodick DW, Tepper SJ, Ailani J, Khodavirdi AC, Pannacciulli N, Fu A, et al. Effect of erenumab versus other migraine preventive medications on cardiovascular and cerebrovascular outcomes: a United States claims database-based observational cohort study. *Headache*. 2025; 65: 919–32. doi.org/10.1111/head.14912
 167. Depre C, Antalík L, Starling A, Koren M, Eisele O, Lenz RA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Erenumab on Exercise Time During a Treadmill Test in Patients with Stable Angina. *Headache*. 2018; 58:715-23. doi: 10.1111/head.13316.
 168. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Vernieri F, Corradetti T, Dobran M, et al. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta Analysis of Efficacy and Safety. *Drug*. 2019; 79:417-31. doi: 10.1007/s40265-019-01069-1.
 169. Russo AF, Hay DL. CGRP Physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiol Rev*. 2023; 103: 1565–1644.
 170. Mulder IA, Li M, de Vries T, et al. Anti-migraine calcitonin gene-related peptide receptor antagonists worsen cerebral ischemic outcome in mice. *Ann Neurol* 2020; 88: 771–784. Mulder IA, Li M, de Vries T, Qin T, Yanagisawa T, Sugimoto K, et al Anti-migraine Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists Worsen Cerebral Ischemic Outcome in Mice. *Ann Neurol*. 2020;88:771-84. doi: 10.1002/ana.25831.
 171. Altamura C, Brunelli N, Marcosano M, Fofi L, Vernieri F. Gepants - a long way to cure: a narrative review. *Neurol Sci*. 2022;43:5697–708. <https://doi.org/10.1007/S10072-022-06184-8>.
 172. Barbanti P, Egeo G, Pistoia F, Aurilia C, Scatena P, Rinalduzzi S, et al. GIANT: a prospective, multicenter, real-world study on the effectiveness, safety, and tolerability of atogepant in migraine patients with multiple therapeutic failures. *J Headache Pain*. 2025;26. Doi:10.1186/S10194-025-02068-2.
 173. Vernieri F, Iannone LF, Lo Castro F, Sebastianelli G, De Santis F, Corrado M, et al. Effectiveness and tolerability of atogepant in the prevention of migraine: A real life, prospective, multicentric study (the STAR study). *Cephalalgia*. 2025;45. doi: 10.1177/03331024251335927.
 174. Christensen SL, Ernstsén C, Olesen J, Kristensen DM. No central action of CGRP antagonising drugs in the GTN mouse model of migraine. *Cephalalgia* 2020;40:924–34. doi:10.1177/0333102420914913.
 175. Lipton RB, Pozo-Rosich P, Blumenfeld AM, Li Y, Severt L, Stokes JT, et al. Effect of Atogepant for Preventive Migraine Treatment on Patient-Reported Outcomes in the Randomized, Double-blind, Phase 3 ADVANCE Trial. *Neurology* 2023;100:E764–77. doi:10.1212/WNL.0000000000201568.
 176. Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, Lanteri-Minet M, Sacco S, Nežádal T, et al. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2024;23:382–92. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00025-5.
 177. Lipton RB, Nahas SJ, Pozo-Rosich P, Bilchik T, McAllister P, Finnegan M, et al. Sustained response to atogepant in episodic migraine: post hoc analyses of a 12-week randomized trial and a 52-week long-term safety trial. *J Headache Pain*. 2024;25. doi: 10.1186/S10194-024-01783-6.
 178. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397. doi:10.1016/S0140-6736(20)32544-7.
 179. Pozo-Rosich P, López JA, Lisewski P, Aslan AN, Seehra H, Thiry A, et al. A phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and tolerability of rimegepant for the prevention of episodic migraine in adults with a history of inadequate response to traditional oral preventive medications. *Cephalalgia*. 2025;45. doi:10.1177/03331024251391378.
 180. Kudrow D, Croop RS, Thiry A, Lipton RB. A 52-week open-label extension study to evaluate the safety and efficacy of oral rimegepant for the preventive treatment of migraine. *Headache*. 2026;66. <https://doi.org/10.1111/HEAD.15002>.
 181. Antinew J, Fountaine RJ, Loprinzo V, Straghan E, Dubrovin S, DeBesi P, et al. A phase 4, 24-week, open-label study to evaluate the safety and tolerability of once-daily dosing of 75 mg rimegepant for episodic migraine prevention. *J Headache Pain*. 2025;27. doi: 10.1186/S10194-025-02225-7.
 182. Goasdbay A. RIM 405- Safety and tolerability of rimegepant taken daily for episodic migraine prevention. *Cephalalgia* n.d.:(oral presentation).

183. Szkutnik-Fiedler D. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug-Drug Interactions of New Anti-Migraine Drugs—Lasmiditan, Gepants, and Calcitonin-Gene-Related Peptide (CGRP) Receptor Monoclonal Antibodies. *Pharmaceutics*. 2020;12: 2020;12:1–22. doi:10.3390/PHARMACEUTICS12121180.
184. Rizzoli P, Marmura MJ, Robblee J, McVige J, Sacco S, Nahas SJ, et al. Safety and tolerability of atogepant for the preventive treatment of migraine: a post hoc analysis of pooled data from four clinical trials. *J Headache Pain*. 2024;25. doi:10.1186/S10194-024-01736-Z.
185. Schwedt TJ, Myers Oakes TM, Martinez JM, Vargas BB, Pandey H, Pearlman EM, et al. Comparing the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant for Prevention of Episodic Migraine: Results from a Randomized, Controlled Clinical Trial. *Neurol Ther*. 2024;13:85-105. doi: 10.1007/s40120-023-00562-w.

3.4. Tratamento Preventivo da Enxaqueca Crónica

A enxaqueca crónica (EC) é uma forma particularmente grave de enxaqueca que se caracteriza, de acordo com os critérios da Classificação Internacional de Cefaleias,¹ pela presença de cefaleias em 15 ou mais dias por mês, durante pelo menos três meses, sendo que em ≥ 8 dias/mês as crises apresentam características típicas de enxaqueca (dor de cabeça moderada a intensa, com náuseas e/ou vômitos, foto e fonofobia, e que responde a triptanos ou ergotamina).

Estima-se que a EC afete cerca de 2% da população² e aproximadamente 8% dos doentes com enxaqueca.³ Em regra, evolui a partir de formas episódicas da doença, com uma taxa de conversão de 3% por ano.¹ Cerca de 30% a 50% dos doentes com EC apresentam um consumo excessivo de fármacos para o tratamento agudo,² e muitos têm outras comorbidades como depressão, ansiedade, dor crónica, obesidade e perturbações do sono.^{4,5} Estas condições contribuem para o sofrimento dos doentes e podem requerer intervenções terapêuticas específicas. A enxaqueca crónica está associada a marcada incapacidade e diminuição de qualidade de vida.^{3,5} Apresenta também um impacto socioeconómico significativo, sobretudo devido aos custos indiretos relacionados com o absentismo/presentismo laboral e com o consumo de cuidados de saúde,⁶⁻⁸ sendo ainda frequentemente alvo de estigma social.

A terapêutica da EC tem como objetivos, a) a redução da frequência das crises; b) a diminuição do seu impacto na vida familiar, profissional e social e a melhoria da qualidade de vida; c) a suspensão do uso excessivo de fármacos agudos, quando presente; e d) o controle das comorbidades. Em termos operacionais, a eficácia

terapêutica é habitualmente avaliada pela redução do número de dias mensais com enxaqueca (ou dias de cefaleia moderada a severa), relativamente à frequência inicial. De um modo geral, considera-se existir resposta terapêutica quando se verifica uma redução $\geq 50\%$ do número de dias mensais com enxaqueca. Contudo, em muitos estudos aceita-se uma redução mais modesta ($\geq 30\%$), na definição de respondedor, tendo em conta que a resposta terapêutica na EC é geralmente limitada, quando comparada com a resposta observada na Enxaqueca episódica (EE).¹⁰

Para além da redução dos dias com enxaqueca, outros parâmetros podem ser considerados na avaliação da resposta terapêutica, como a taxa de conversão de EC a EE, o decréscimo no consumo de fármacos agudos, a redução da intensidade das crises, bem como as medidas de impacto (número de dias de incapacidade, absentismo laboral) ou a melhoria da qualidade de vida. Estes indicadores são relevantes para o doente e têm sido incluídas nos outcomes secundários da maioria dos estudos clínicos. Na prática clínica, a definição de resposta terapêutica deve também integrar a perceção subjetiva do doente, uma vez que o benefício pode abranger aspetos não contemplados, como a redução das idas a serviços de urgência, crises de menor duração ou uma resposta mais rápida e completa à medicação de resgate, entre outros.

No último ano, a IHS recomendou o estabelecimento de objetivos mais ambiciosos para o tratamento preventivo da enxaqueca. Um deles diz respeito ao número absoluto de crises mensais. De facto, mesmo quando ocorre uma redução $>50\%$ relativamente ao valor basal, os doentes com enxaqueca crónica, continuam a apresentar um número elevado de dias com cefaleia por mês. Em alternativa, propõe-se que os doentes fiquem com menos de 4 crises por mês (resultado considerado ótimo), ou ≤ 6 crises/mês (resultado modesto), sendo que mais de 6 crises/mês é considerado um resultado insuficiente.¹¹ O outro objetivo proposto por aquela Sociedade é a intervenção precoce de modo a evitar que a doença progrida para a cronicidade.¹²

3.4.1. Medidas Gerais

A terapêutica da EC começa com o diagnóstico, os esclarecimentos sobre os fatores associados à cronificação, em particular os que são modificáveis e a identificação das comorbidades, como perturbações do sono,

depressão, hipertensão arterial, consumo excessivo de caféina e obesidade. O uso excessivo de medicamentos agudos deve ser explicitamente discutido com os doentes, reforçando o facto que a sua interrupção pode melhorar a eficácia da terapêutica preventiva. O doente deve ser aconselhado a manter um estilo de vida saudável, incluindo uma dieta equilibrada, prática de exercício físico regular e adequada higiene do sono. Deve também aprender estratégias de gestão de stress e, sempre que possível, evitar os fatores desencadeantes conhecidos. Em alguns casos, poderá estar indicada uma terapêutica antidepressiva, apoio psicoterapêutico ou intervenções cognitivo-comportamentais. O doente deve manter um calendário de cefaleias, onde assinala a frequência e intensidade das crises e o consumo de fármacos de resgate. Este registo constitui uma ferramenta fundamental para monitorização da evolução da doença e orientação das decisões terapêuticas.

3.4.2. Terapêutica da Crise

Tal como na EE, as crises devem ser tratadas com os fármacos recomendados para o tratamento agudo da enxaqueca. No entanto, devem ser estabelecidos limites para o uso de medicação aguda, reservando-a para as crises mais incapacitantes, de forma a evitar o seu uso excessivo. O consumo de triptanos ou analgésicos combinados não deve ultrapassar os 10 dias por mês e o consumo de analgésicos simples ou anti-inflamatórios, não deve exceder os quinze dias/mês. Os opiáceos não estão recomendados no tratamento da enxaqueca. Os gepants

podem ser vantajosos no tratamento da crise, por terem menor risco de induzir cefaleia por uso excessivo.¹³

As medidas não farmacológicas podem também ser úteis, como a aplicação de frio (ou calor) local, o repouso num ambiente calmo e pouco iluminado, e evicção de exercício ou esforço durante a crise, medidas que são ajustadas a cada caso.

A abordagem do uso excessivo de fármacos agudos e a neuromodulação são explicadas nas respetivas secções desta publicação.

3.4.3. Terapêutica Profilática

Todos os doentes com EC têm indicação para terapêutica profilática, na medida em que a frequência elevada é o principal fator responsável pela cronificação da enxaqueca (OR = 20.1).²

Existem, atualmente, quatro classes de fármacos com evidência demonstrada na EC, de acordo com as recomendações terapêuticas baseadas na evidência da IHS¹⁴ (**Tabela 3.15**): os anticorpos monoclonais anti-CGRP ou o seu recetor, o atogepant, a toxina onabotulínica tipo A e o topiramato, sendo o último o que apresenta o nível de recomendação mais baixo, embora continue a constituir uma opção terapêutica válida em determinados contextos clínicos. As suas características são apresentadas na **Tabela 3.15** e os ensaios de fase2/3 que suportam a sua evidência na **Tabela 3.16**.

Consideram-se falências terapêuticas (e indicação para alteração de medicação) as seguintes situações: ausência ou insuficiência de resposta após um perío-

RECOMENDAÇÃO SPC	
Como escolher o tratamento preventivo a iniciar num doente com enxaqueca crónica?	
A escolha do tratamento preventivo deve considerar todas as opções existentes, assim como as características clínicas do doente, as comorbilidades, as suas preferências individuais e a sua capacidade de cumprir o plano terapêutico, devendo ser preferidos os fármacos com evidência mais robusta da sua eficácia e melhor tolerabilidade.	
Incluem-se nas opções, por ordem alfabética, fármacos inespecíficos (amitriptilina, candesartan, flunarizina, metoprolol, propranolol, topiramato, valproato de sódio e toxina onabotulínica tipo A) e os específicos dirigidos à via do CGRP (atogepant, eptinezumab, erenumab, fremanezumab e galcanezumab).	
O topiramato, a toxina onabotulínica tipo A e os fármacos específicos dirigidos à via do CGRP são as opções mais eficazes de tratamento preventivo na enxaqueca crónica, devendo a escolha considerar as características clínicas do doente, as comorbilidades, as suas preferências individuais e capacidade de cumprir o plano terapêutico, assim como a experiência clínica do prescriptor e a comodidade posológica.	
Os anticorpos monoclonais dirigidos à via do CGRP demonstraram eficácia comparável ou superior à toxina onabotulínica tipo A em estudos de vida real, com boa tolerabilidade, pelo que devem ser ponderados como terapêutica inicial, particularmente em doentes com contraindicações, intolerância ou menor probabilidade de adesão ao topiramato e/ou toxina onabotulínica e também na indisponibilidade desta última.	
De salientar que a toxina onabotulínica tipo A deve ser administrada segundo o protocolo validado (PREEMPT) e por profissionais com experiência no procedimento.	
A SPC alerta que, à data da elaboração destas recomendações, o regime de comparticipação dos fármacos com ação na via do CGRP em Portugal apenas se aplica em casos de pessoas que tenham falhado (por ineficácia, intolerância ou contra-indicação) pelo menos 3 fármacos preventivos orais inespecíficos, previamente.	

Tabela 3.15. Fármacos Recomendados pela IHS Para a Enxaqueca Segundo a Classificação Grade

Fármaco	Dose, Via e frequência de administração	Efeitos adversos	Contraindicações	Nível de recomendação	Qualidade da evidência
Atogepant	60 mg/dia, oral	Obstipação, sonolência, náusea, perda de peso	Gravidez, aleitamento, interações com citocromo P	Forte a favor	Elevada
Eptinezumab	100 mg e 300 mg EV, cada 3 meses	Reação alérgica, obstipação	Gravidez, aleitamento, doença vascular cerebral, cardíaca ou periférica	Forte a favor	Elevada
Fremanezumab	675 mg SC, cada 3 meses	Reação no local da injeção, obstipação	Gravidez, aleitamento, doença vascular cerebral, cardíaca ou periférica	Forte a favor	Elevada
Galcanezumab	Dose inicial de 240 mg seguido de 120 mg, via SC, mensal	Reação no local da injeção, obstipação	Gravidez, aleitamento, doença vascular cerebral, cardíaca ou periférica	Forte a favor	Elevada
Toxina Onabotulínica tipo A	155-195 UI, IM no escalpe (protocolo PREMP), cada 3 meses	Reação no local injeção (dor, edema), ptose palpebral	Miastenia gravis ou outras doenças da transmissão neuromuscular e cuidado particular em doentes com cirurgia craniana ou DVP	Forte a favor	Elevada
Erenumab	70 e 140 mg via SC mensal	Reação no local da injeção, obstipação, HTA, fenómeno de Raynaud	Gravidez, aleitamento, doença vascular cerebral, cardíaca ou periférica	Forte a favor	Moderada
Fremanezumab	225 mg via SC, mensal	Reação no local da injeção, obstipação	Gravidez, aleitamento, doença vascular cerebral, cardíaca ou periférica	Forte a favor	Moderada
Topiramato	200 mg oral dia	Parestesias, queixas cognitivas, depressão, glaucoma	Gravidez, aleitamento, litíase renal, glaucoma	Fraco a favor	Baixa
Topiramato	50 e 100 mg oral/ dia	Parestesias, queixas cognitivas, depressão, glaucoma	Gravidez, aleitamento, litíase renal, glaucoma	Fraco a favor	Muito baixa

do de tratamento com medicação em dose e duração adequadas, ocorrência de efeitos adversos, existência de contraindicações ou outras questões de segurança que impeçam a continuidade da terapêutica. As recomendações mais recentes das Sociedades Internacionais colocam os fármacos mais específicos com ação anti-CGRP (mAbs e gepants) como opção de primeira linha terapêutica,¹⁴⁻¹⁷ pela sua eficácia e tolerabilidade quando comparados com o topiramato¹⁸⁻²¹ ou com a toxina.²² Importa referir que algumas dessas recomendações mencionam apenas os anticorpos monoclonais entre os fármacos específicos,¹⁶⁻¹⁷ pois à data da sua publicação, ainda não existia evidência suficiente sobre os gepants. A toxina onabotulínica apresenta a vantagem de não ter efeitos sistémicos significativos e de poder ser utilizada durante a gravidez e o aleitamento.¹⁷

3.4.3.1. Anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao recetor

Conforme descrito no capítulo do tratamento da EE, os mAbs anti-CGRP ou anti-recetor do CGRP são terapêuticas preventivas específicas da enxaqueca, com mecanismo de ação e esquemas de administração semelhantes, quer na enxaqueca episódica quer na crónica.

Enquanto classe terapêutica, demonstraram eficácia consistente e robusta, com elevado nível de evidência na prevenção da enxaqueca crónica (nível moderado para o erenumab e para o fremanezumab em regime mensal). Todos os ensaios clínicos de fase 2b/3, randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo, realizados nesta população apresentaram resultados positivos²⁴⁻²⁸ (**Tabela 3.16**).

Embora existam diferenças metodológicas entre os estudos, nomeadamente nos objetivos primários, crité-

Tabela 3.16. Ensaios de Fase 2/3 na Enxaqueca Crónica

Fármaco	Ensaio clínico	N (aprox.)	Outcome primário	Resultado principal
OnabotulinumtoxinA	PREEMPT 1 e 2	~1384	Redução dos dias com cefaleia	Redução significativa dos dias mensais com cefaleia e melhoria do impacto e qualidade de vida; benefício cumulativo com sessões repetidas (Aurora <i>et al</i> , 2010; Diener <i>et al</i> , 2010)
Fremanezumab	HALO-CM	~1130	Redução dos dias mensais com cefaleia intensidade moderada-grave	Redução significativa dos dias com cefaleia e maior proporção de respondedores $\geq 50\%$ vs placebo (Silberstein <i>et al</i> , 2017)
Galcanezumab	REGAIN	~1113	Redução dos dias mensais com enxaqueca	Redução significativa dos dias mensais com enxaqueca e melhoria de medidas de impacto funcional (Detke <i>et al</i> , 2018)
Eptinezumab	PROMISE-2	~1072	Redução dos dias mensais com enxaqueca	Redução significativa dos dias mensais com enxaqueca e início de efeito rápido após a infusão (Lipton <i>et al</i> , 2020)
Erenumab	Subanálises de EC / estudos de extensão	~667	Redução dos dias mensais com enxaqueca	Redução significativa dos dias de enxaqueca e benefício também em doentes com falências terapêuticas prévias (Tepper <i>et al</i> , 2017; Goadsby <i>et al</i> , 2017)
Atogepant	PROGRESS	~778	Redução dos dias mensais com enxaqueca	Redução significativa dos dias de enxaqueca e maior proporção de respondedores $\geq 50\%$ vs placebo (Pozo-Rosich, <i>et al</i> , 2023)
Topiramato	Estudos controlados com placebo em EC	~306	Redução dos dias mensais com enxaqueca	Redução significativa dos dias de enxaqueca e melhoria do impacto clínico (Diener <i>et al</i> , 2007; Silberstein <i>et al</i> , 2007)

rios de seleção dos doentes, limites de idade incluídos, uso concomitante de preventivos orais, percentagem de doentes com uso excessivo de medicamentos agudos e nas falências prévias a preventivos, os resultados foram globalmente consistentes. O objetivo primário mais usado foi a redução do número médio de dias com enxaqueca ou com cefaleia por mês. Entre os objetivos secundários incluíram-se a percentagem de doentes com uma redução $\geq 50\%$ dos dias de cefaleias ou enxaqueca/mês (um dos estudos quantificou os respondedores a $\geq 75\%$ ²⁴) e medidas de eficácia centradas no doente (qualidade de vida, impacto funcional, absentismo laboral, etc.). De forma global, todos os ensaios confirmaram o benefício clínico destes fármacos na maioria dos objetivos avaliados. Embora o benefício absoluto possa ser considerado modesto, quando subtraído o efeito placebo, esse benefício é valorizado pelos doentes, uma vez que pode ainda associar-se a crises menos intensas, mais curtas, com menor necessidade de recurso a medicação aguda e redução da utilização de cuidados de saúde. A eficácia foi observada aos 3 meses, mas em muitos casos manifestou-se desde a primeira semana de tratamento. No caso do eptinezumab, administrado por via EV, verificou-se um efeito rápido, com redução da

probabilidade de crise às 24 horas pós infusão.²⁹

Outros parâmetros relacionados com impacto funcional tendem a atingir resposta máxima pelas 12 semanas, sugerindo um efeito terapêutico que se consolida ao longo dos primeiros três meses de tratamento. Verificou-se também uma redução no consumo de fármacos agudos de crise. A maioria dos ensaios clínicos na enxaqueca crónica incluiu doentes com formas mais graves e complexas de enxaqueca. As análises pós-hoc destes subgrupos específicos demonstraram a sua eficácia também em doentes com falências prévias aos preventivos orais³⁰⁻³⁴ (mostrando até maior eficácia nesses doentes por menor efeito placebo), bem como em subgrupos com uso excessivo de fármacos agudos.

Estudos de seguimento a longo prazo confirmaram o perfil de segurança e eficácia sustentada observado nos ensaios iniciais, com manutenção do efeito tanto na redução do número de crises como nas medidas centradas no doente (impacto funcional, absentismo e presentismo laboral e qualidade de vida).³⁵ Existe ainda evidência da melhoria de outros sintomas comórbidos, como a depressão, levantando a hipótese do seu efeito central indireto.³⁶

Diversos estudos multicêntricos de vida real, para os vários monoclonais, têm corroborado estes resultados.

Vários estudos procuraram identificar fatores preditores de resposta a estes fármacos, tendo sido observado que o diagnóstico de enxaqueca crónica, a maior frequência de crises e de incapacidade inicial, podem associar-se a menor probabilidade de resposta, o que reforça a necessidade de intervenção terapêutica precoce.^{37,38} Existem também estudos que mostram a sua eficácia em pessoas mais velhas (incluindo 80% dos participantes com enxaqueca crónica), em idades excluídas dos ensaios clínicos pivotais.³⁹ Entre as principais vantagens dos mAbs anti-CGRP que se destacam destes estudos incluem-se: o início rápido de efeito, ausência de necessidade de titulação de dose, a ausência de interações medicamentosas, a facilidade de administração e o perfil de segurança e tolerabilidade.

Doses, modos de administração, contraindicações, precauções e padrões de efeitos adversos destes fármacos estão descritos na secção da enxaqueca episódica.

Recomendações da SPC

Os mAbs anti-CGRP(r) são atualmente de dispensa exclusiva hospitalar, pelo que é relevante identificar e referenciar para as Consultas/Centros de Cefaleias os doentes com enxaqueca crónica com critérios de participação, que neste momento incluem falência em dose e tempo adequados (ou efeitos adversos, intolerância ou contraindicação), de pelo menos 1 dos fármacos de prevenção oral (topiramato ou gepants) ou da toxina onabotulínica. Esta recomendação visa uma adequada seleção dos doentes e acesso atempado a uma terapêutica específica em doentes com elevada carga de doença.

A SPC recomenda ainda que a monitorização da resposta terapêutica a estes fármacos seja documentada através de calendários de crises e de medidas simples de impacto funcional (HIT-6 e MIDAS).

Os doentes que se encontram medicados com preventivos orais mas com resposta insuficiente podem manter essa medicação ao iniciar os mAbs anti-CGRP(r), dado não existirem interações medicamentosas relevantes. Contudo, o objetivo deverá ser a redução ou suspensão progressiva dos fármacos orais, caso se verifique melhoria clínica significativa.

Recomendações para a avaliação de resposta, manutenção, mudança, associação e interrupção da terapêutica

Como referido anteriormente, a resposta terapêuti-

ca aos mAbs anti-CGRP(r) tende a manifestar-se precocemente, com aumento da taxa de respondedores nas três primeiras administrações mensais. No entanto, na enxaqueca crónica, a resposta pode ser menos marcada e mais lenta.³⁸ Assim, recomenda-se que, na EC, a avaliação da resposta terapêutica seja realizada até aos 6 meses, antes de se decidir se o doente é ou não respondedor. Na ausência de qualquer resposta terapêutica, é apropriado suspender a medicação, podendo considerar-se a mudança para outro mAb, uma vez que existe evidência que cerca de 30% dos doentes podem responder a outro fármaco dentro da mesma classe.⁴⁰

Existindo alguma resposta clínica, ainda que parcial e valorizada pelo doente, pode justificar-se prolongar o tratamento 3 ou 4 meses e reavaliar a situação, com ou sem associação a preventivos orais. Alguns estudos sugerem que o uso concomitante dos mAbs anti-CGRP(r) com toxina onabotulínica pode apresentar um efeito sinérgico, podendo ser considerada em doentes com resposta insuficiente a uma das terapêuticas isoladamente.⁴¹

Existindo resposta terapêutica a SPC recomenda que se mantenha a terapêutica pelo menos 18 a 24 meses. Havendo benefício clínico sustentado (ou seja, passagem a formas de enxaqueca episódica, com menos de 4 dias de dor por mês e melhoria de parâmetros considerados relevantes para o doente), pode considerar-se a interrupção da terapêutica ao fim de 6 a 12 meses de resposta estável, mantendo acompanhamento e vigilância do doente. A suspensão faz-se interrompendo a administração do fármaco. O espaçamento entre as tomas não se recomenda, uma vez que pode levar ao desenvolvimento de anticorpos antifármaco e perda da eficácia. Estudos de vida real têm mostrado que após, a suspensão terapêutica dos mAbs anti-CGRP(r), a maioria dos doentes apresenta recidiva das crises, voltando geralmente a responder quando o fármaco é reintroduzido. Nestes casos, a SPC recomenda que seja retomada a medicação.

3.4.3.2. Toxina Onabotulínica Tipo A (BoNTA)

A toxina onabotulínica inibe a libertação local de neurotransmissores nociceptivos (CGRP, substância P, glutamato) a partir das terminações nervosas sensitivas, para além de interferir com a transmissão neuromuscular. Quando administrada no couro cabeludo e na região cervico-escapular, bloqueia a transmissão nociceptiva proveniente das fibras C não mielinizadas. Estudos em

modelos animais demonstraram ainda que a toxina sofre transporte axonal retrógrado, a partir das terminações nervosas periféricas, podendo assim modular a via nociceptiva em níveis mais centrais no complexo trigémino-cervical. Adicionalmente, estudos experimentais sugerem que algumas fibras nervosas sensitivas epicranianas atravessam o crânio através das suturas e distribuem-se nas meninges, o que pode explicar um possível efeito intracraniano indireto da injeção no couro cabeludo.

Existe uma evidência robusta e consistente, sobre a eficácia da BoNTA na EC, proveniente de ensaios clínicos controlados com placebo (**Tabela 3.16**), meta-análises, estudos de seguimento a longo prazo e estudos de vida real.^{14,42-44}

Todos os estudos foram realizados com a BoNTA, utilizando o protocolo de administração do ensaio PRE-EMPT,⁴² pelo que neste momento não se recomendam outras toxinas para esta indicação. A toxina demonstrou eficácia na redução do número de dias com cefaleia e com enxaqueca mensais, bem como a melhoria de medidas de impacto e qualidade de vida.⁴⁵ Contudo, não se verificou redução significativa do consumo de fármacos agudos.⁴² Cerca de 50% dos doentes respondem à primeira sessão, com um aumento adicional de 10% à segunda sessão e 10% após a terceira sessão.⁴⁶ Verificou-se uma melhoria significativa em várias medidas, comparativamente ao placebo, um mês após a primeira administração e, nos estudos de longo prazo a eficácia manteve-se até aos 2 anos, observando-se mesmo um benefício cumulativo ao longo das sessões.^{46,47} Análises pos-hoc em subgrupos específicos mostraram que a BoNTA é eficaz em doentes com falências terapêuticas prévias e em doentes com uso excessivo de medicação aguda.⁴⁸

Contudo, a BoNTA não demonstrou vantagem adicional aos protocolos de descontinuação do uso excessivo de medicamentos. Num estudo comparativo com o topiramato, a toxina mostrou maior adesão terapêutica e escassez de efeitos adversos.⁴⁹ Curiosamente, a toxina não demonstrou eficácia na enxaqueca episódica,⁴² sugerindo que o seu mecanismo de ação na EC esteja sobretudo relacionado com a reversão da sensibilização periférica e central no sistema nociceptivo trigémino-vascular.

Dose e modo de administração

O protocolo recomendado para a administração da BoNTA na EC é o descrito no estudo PREEMPT.⁵⁰ A toxina é administrada em 31-39 pontos de injeção, 31 dos

quais são fixos (distribuídos simetricamente no couro cabeludo e na região cervico-escapular de forma a cobrir o território dos principais nervos sensitivos) e 8 pontos são opcionais a distribuir por 3 grupos musculares, à descrição do clínico e de acordo com os locais predominantes de dor. A dose recomendada é de cinco unidades de BoNTA por ponto, correspondendo a um total de 155-195 unidades. Na ausência de resposta às 155 unidades, a dose pode aumentar-se para 195 unidades. As sessões terapêuticas são rápidas e não requerem anestesia. Recomenda-se que o doente evite massajar os locais injetados nas horas que se seguem à administração. As sessões devem ser repetidas a cada 12 semanas, correspondendo ao tempo médio de semivida da toxina. O início da ação (assim como os efeitos adversos sobre a transmissão neuromuscular) verifica-se dez a quinze dias após administração, podendo o efeito diminuir gradualmente à aproximação da sessão seguinte. Quando se inicia a terapêutica com toxina, os preventivos orais previamente instituídos podem ser mantidos, desde que tenha havido benefício ainda que parcial. Contudo, o objetivo deverá ser a redução ou suspensão progressiva desses fármacos caso se verifica resposta à toxina, o que ocorre em cerca de metade dos doentes. A eficácia deve ser avaliada aos 6 meses, pois os doentes que não respondem aos dois primeiros ciclos apresentam baixa probabilidade de responder ao terceiro.⁵¹

Contraindicações e precauções

A toxina está contraindicada nas pessoas com doenças da transmissão neuromuscular, infeção no local da injeção ou hipersensibilidade a qualquer dos componentes da formulação. A administração deve ser realizada com particular cuidado em doentes com soluções de continuidade do crânio (craniotomia, shunts ou reservatórios, etc.) para evitar a possibilidade de injeção no espaço intracraniano ou no LCR. Embora não existam estudos controlados na gravidez, as recomendações da IHS permitem considerar a sua administração na EC durante gravidez e aleitamento, devido ao seu efeito predominantemente local.¹⁵ A antiagregação plaquetária e a anticoagulação não constituem contraindicações absolutas, embora requeiram maior cuidado e vigilância na administração.

Efeitos adversos

A toxina onabotulínica tipo A apresenta um perfil de

segurança favorável, com efeitos adversos sobretudo locais (dor à injeção, hematoma no local injetado) ou resultantes do bloqueio neuromuscular (dor cervical, falta de força, ptose, alteração da mímica facial), estes são transitórios e reversíveis e podem ser evitados pela administração correta.

Recomendações para o início e a suspensão terapêutica

A SPC recomenda que a terapêutica com BoNTA para a enxaqueca seja realizada em centros de cefaleias por profissionais com experiência na área e na técnica de administração. Esta terapêutica deve ser considerada uma das opções de 1ª linha na prevenção da EC. Não obstante esta recomendação, na prática o doente pode iniciar tratamento com fármacos orais de forma a não atrasar o início da terapêutica, tendo em conta eventuais limitações de acesso a centros terciários. Nestas situações a toxina pode ser considerada posteriormente em casos de falência/ contraindicação/ efeitos adversos aos preventivos orais.

Manutenção e suspensão da terapêutica

Quando se observa benefício clínico, com redução do número de dias de dor, conversão a formas episódicas e/ou melhoria de parâmetros considerados relevantes para o doente (intensidade das crises, resposta aos fármacos agudos, melhoria subjetiva, da qualidade de vida ou redução do impacto), o tratamento pode ser mantido durante mais de um ano.

Na presença de resposta sustentada, com redução para formas episódicas de enxaqueca, pode considerar-se um espaçamento progressivo das sessões, por exemplo aumentando o intervalo de administrações em cerca de 1 mês (2- 3 sessões/ano), mantendo monitorização clínica.

Embora não exista consenso sobre os critérios para a suspensão da BoNTA, esta deve ser considerada: a) Em casos de intolerância à administração ou efeitos adversos e recusa do doente em continuar; b) Quando não existe resposta após um mínimo de três sessões (9 meses) uma vez que cerca de 20% dos doentes apenas respondem à segunda ou à terceira sessão, particularmente quando se utilizam 195 unidades.

3.4.3.3. Preventivos Orais

Específicos: Gepants

Conforme descrito no capítulo da enxaqueca episódica, os gepants são fármacos que atuam através do bloqueio

dos recetores do CGRP, interferindo com o sistema trigémino-vascular envolvida na fisiopatologia da enxaqueca. O seu mecanismo de ação é idêntico ao do erenumab, embora apresentem elevada afinidade para o recetor do CGRP.

Nos últimos anos foram testados dois gepants na prevenção da enxaqueca crónica. A evidência é mais robusta para o atogepant.¹⁴ O rimegepant foi estudado num ensaio clínico contra placebo que incluía doentes com 4 a 18 dias de enxaqueca por mês, não especificamente em enxaqueca crónica, pelo que atualmente não é recomendado, de acordo com a IHS para a enxaqueca crónica.

Num ensaio clínico, controlado com placebo, em doentes com enxaqueca crónica, o atogepant mostrou eficácia nas doses de 30 e 60 mg na redução $\geq 50\%$ dos dias mensais de enxaqueca.⁵² Em Portugal estão disponíveis as doses de 60 mg e 10 mg. Existe ainda evidência preliminar de que o atogepant pode ser eficaz em doentes que não responderam previamente aos anticorpos monoclonais.⁵³

Doses e forma de administração e titulação

O atogepant não necessita de titulação. A dose recomendada é de 60 mg numa toma única diária, podendo ser utilizada a dose de 10 mg em doentes com insuficiência renal ou risco de interações medicamentosas. Recomenda-se que a toma seja realizada à noite, pela eventual ocorrência de sonolência, embora possa ser administrado noutra altura ou a qualquer hora de acordo com a preferência do doente. O doente pode antecipar a hora da toma caso tenha uma crise mais cedo no dia, mas não deve ultrapassar a dose recomendada.

Contraindicações

O atogepant está contraindicado na gravidez, durante a amamentação, em populações pediátricas ou quando existe disfunção hepática significativa. A dose deve ser ajustada em doentes com insuficiência renal. Embora seja considerado isento de efeitos cardiovasculares, um estudo recente sugeriu associação entre o seu uso e risco de acidente vascular cerebral isquémico.⁵⁵ O efeito inibidor da vasodilatação requer, pois, uma atenção especial em doentes com doença vascular cerebral (AVC recente), cardíaca (enfarto do miocárdio ou angina instável) ou periférica, incluindo a doença de Raynaud. Deve também haver precaução em doentes com múltiplos fatores de risco vascular, particularmente HTA não controlada, bem como doentes com DPOC, obstipação grave ou doença inflamatória intestinal.

Tolerabilidade e adesão terapêutica

Os efeitos adversos mais frequentes são a obstipação, sonolência, náusea, anorexia com perda de peso, boca seca, fadiga e elevação dos enzimas hepáticos (dependente de dose e reversível). A obstipação é o principal efeito adverso, podendo melhorar ou por vezes desaparecer com a continuação da terapêutica ou ser controlada com laxantes. O atogepant interfere com o metabolismo do citocromo CYP3A4 pelo que devem ser exploradas as possíveis interações com outros fármacos que o doente possa estar a tomar, nomeadamente inibidores fortes da enzima CYP3A4 ou inibidores fortes dos transportadores OATP (como o cetoconazol, claritromicina, ciclosporina ou rifampicina).

A avaliação da eficácia terapêutica deve ser realizada aos 3 meses. Em caso de resposta parcial a avaliação pode ser estendida por mais 3 meses. Quando se verifica resposta terapêutica, o doente pode manter a terapêutica até melhoria sustentada das crises, ou seja < 4 crises/mês durante um período de 6-12 meses, podendo posteriormente considerar-se a interrupção/suspensão terapêutica. A interrupção é feita suspendendo a toma, não existindo esquemas de retirada progressiva.

Inespecíficos: Topiramato

O topiramato é um FACE com múltiplos mecanismos de ação: bloqueia os canais de sódio dependentes da voltagem, potencia a transmissão GABAérgica, antagonismo dos recetores do glutamato e inibição da anidrase carbónica eritrocitária. A sua eficácia na prevenção da enxaqueca parece resultar do efeito neuromodulador sobre a excitabilidade neuronal.

O topiramato foi estudado em dois ensaios clínicos aleatorizados e controlados com placebo em doentes com EC, com ou sem uso excessivo de medicação aguda, num dos quais os doentes podiam manter outros profiláticos desde que em dose estável.⁵⁵⁻⁵⁸ O fármaco foi eficaz na redução absoluta do número de dias com enxaqueca, na redução $\geq 50\%$ dos dias com enxaqueca/mês, na melhoria dos sintomas associados (foto/fonofobia ou agravamento pelo esforço), em medidas de impacto e qualidade de vida.⁵⁷ Numa análise conjunta dos dois ensaios verificou-se ainda que o topiramato foi eficaz tanto em doentes com uso excessivo de medicamentos como sem uso excessivo de medicamentos.⁵⁸

Doses e forma de administração e titulação

A terapêutica inicia-se com uma toma única diária de 25 mg/dia, que é titulada com aumentos semanais de 25 mg até aos 100 mg (ou até à dose máxima tolerada), podendo atingir, no máximo, 200 mg/dia.^{55,56} A titulação e estabilização da dose (redução por baixa tolerância, aumento por resposta insuficiente) podem demorar semanas a atingir e a resposta terapêutica pode não ser imediata, mas não existem dados disponíveis sobre a percentagem de respondedores por mês de terapêutica. Num dos ensaios, o início da eficácia (i.e., da diferença significativa entre topiramato e placebo) verificou-se às 4 semanas, ou seja, após o final da titulação, enquanto o benefício máximo verificou-se entre as 12 e as 16 semanas, período em que a dose diária se manteve estável.⁵⁵ Estes dados parecem indicar que o benefício do topiramato na EC é máximo aos 3 ou 4 meses de terapêutica estável. Na prática clínica, alguns doentes respondem a doses baixas (25 mg), inferiores aos 50 mg diários prescritos nos ensaios, enquanto outros necessitam de doses superiores a 100 mg/diários.

Contraindicações

O topiramato está contraindicado em doentes com litíase renal e glaucoma, pelo risco de aumentar a pressão ocular. Não deve ser prescrito na gravidez, nem em mulheres que pretendem engravidar, nem durante a amamentação.

Tolerabilidade e adesão terapêutica

Na EC, existe uma baixa adesão e baixa tolerabilidade à terapêutica com topiramato, frequentemente devido a efeitos adversos ou ineficácia. Em estudos de vida real, apenas 23% e 12% dos doentes mantiveram a terapêutica aos seis meses e ao fim de um ano, respetivamente.¹⁹ Nos ensaios clínicos, a taxa de abandono variou entre os 25% e os 48%.

Efeitos adversos e precauções

Os efeitos adversos mais reportados incluem parestesias das extremidades (53% casos), náusea (9%), diarreia, perda do apetite e do paladar, perda de peso, efeitos na cognição (perda de atenção, da capacidade de concentração, dificuldade de evocação de nomes) e no humor (depressão, irritabilidade) e fadiga. Em doses elevadas, o topiramato pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais, aspeto que deve ser abordado com as

doentes, aconselhando-se nesses casos o reforço das medidas contraceptivas.

Recomendações para o início, manutenção e interrupção

O topiramato deve ser considerado uma opção terapêutica na prevenção da enxaqueca crónica, desde que não existam contraindicações ou intolerância. A interrupção da terapêutica deve ser feita nos casos de efeitos adversos não toleráveis ou graves e/ou por resposta insuficiente ou ausente após atingir a dose máxima tolerada de forma estável (ou seja, excluindo o período de ajuste terapêutico).

A SPC recomenda reavaliar a eficácia após 8 semanas de dose estável, podendo considerar-se mudança de terapêutica oral, se não houver resposta objetiva ou percecionada pelo doente. Contudo, sempre que possível, a avaliação de resposta deve prolongar-se até às 12 semanas, período em que se espera benefício máximo, de acordo com os resultados dos ensaios. A melhoria objetiva deve ser documentada em calendário de cefaleias. Havendo melhoria subjetiva ou objetiva (redução $\geq 50\%$ na frequência das crises) a terapêutica deve ser mantida durante um período de 6 a 12 meses, após o qual se procede à retirada progressiva ao longo de 1-2 meses, sob vigilância clínica, embora não exista consenso sobre estes prazos. Não existe evidência sobre o benefício da manutenção terapêutica quando a resposta é parcial, sendo importante considerar a impressão subjetiva do doente quanto ao benefício da terapêutica. Recomenda-se que seja dada ao doente a hipótese de obter benefício cumulativo durante 6 a 12 meses de uso mantido.

Os resultados dos ensaios clínicos, estudos de vida real, estudos comparativos e meta-análises mostram que o topiramato é o fármaco associado a maior frequência de efeitos adversos entre estes 4 grupos de fármacos, o que limita a sua tolerabilidade e adesão a terapêutica.

Inespecíficos: Outros

À exceção do topiramato e do atogepant, não existe evidência suficiente sobre eficácia de outros preventivos orais na EC. Embora, na prática, vários dos fármacos recomendados na enxaqueca episódica sejam também utilizados. Nestes casos, aplicam-se em geral, os mesmos princípios de utilização definidos acima para o topiramato. Um ensaio demonstrou equivalência entre 100 mg de topiramato e 160 mg de propranolol na EC,

embora com baixo grau de evidência. O mesmo se aplica à combinação de preventivos, embora seja prática comum manter os fármacos quando existe benefício parcial, mesmo que insuficiente. Contudo, num ensaio controlado com placebo em doentes insuficientemente controlados com topiramato, não se verificou benefício adicional com a adição de propranolol de longa ação.⁵⁹

Referências

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38: 1–211.
2. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. Nature Rev Neurol. 2016;12:455–64.
3. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, Lipton RB. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2012; 52:1456–70.
4. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. Current Pain Headache Rep. 2012;16:86–92.
5. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81:428–32.
6. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. Eur J Neurol. 2012;19:703–11.
7. 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;51:1058–77.
8. Lanteri-Minet M. Economic burden and costs of chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2014;18:385.
9. Goadsby P, Ruiz de la Torre E, Maassen van den Brink A, Irimia P, Mitsikostas D, Ashina M, et al. Migraine stigma and general knowledge of migraine: A cross-sectional European survey. Cephalalgia. 2025;45:03331024251368251.
10. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. Cephalalgia. 2018;38:815–32.
11. Sacco S, Ashina M, Diener H-C, et al. Setting higher standards for migraine prevention: A position statement of the International Headache Society. Cephalalgia. 2025;45. doi:10.1177/03331024251320608
12. Pozo-Rosich P, Caronna E, Sacco S, Peres M F, Ashina S, Özge A, et al. Early treatment in migraine—A call to shift prevention from attacks to disease progression: A position statement from the International Headache Society. Cephalalgia. 2025;45:03331024251387721.
13. Lipton RB, Dodick DW, Davis L, Nahas SJ, Goadsby PJ. Integrating gepants into clinical practice for the acute treatment of migraine. Headache. 2026;66976–89. doi: 10.1111/head.70047.
14. Ornello R, Caponnetto V, Ahmed F, Al-Khazali HM, Ambrosini A, Ashina S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of migraine. Cephalalgia. 2025;45:03331024241305381.
15. Puledda F, Sacco S, Diener HC, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. Cephalalgia. 2024;44. doi:10.1177/03331024241269735
16. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache. 2019;59:1–

18. doi:10.1111/head.13456. Erratum in: Headache. 2019;59(4):650-651.
17. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain*. 2022;23:67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x.
18. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglinte GA, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013;53:644-55.
19. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017;37:470-85.
20. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine—a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*. 2022;42:108-18.
21. Halsey G. Atogepant Superior to Topiramate for Migraine Prevention in Phase 3 Head-to-Head TEMPLE Study. *Patient Care* 2025 (Online).
22. Lu J, Zhang Q, Guo X, Liu W, Xu C, Hu X, et al. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody versus botulinum toxin for the preventive treatment of chronic migraine: evidence from indirect treatment comparison. *Front Pharmacol*. 2021;12:631204. doi: 10.3389/fphar.2021.631204.
23. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:338-50.
24. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, Cady R, Smith J. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia*. 2019;0333102419858355.
25. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020;94:e1365-e1377.
26. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:425-34.
27. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:2113-22. doi: 10.1056/NEJMoa1709038.
28. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91:e2211-21.
29. Kudrow D, Diamond M, McGill L, Cady R, Bhattacharya S, Biondi D, et al. Eptinezumab achieved meaningful reductions in migraine activity as early as day 1 that were sustained through week 12: results from PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous eptinezumab safety and Efficacy-2) phase 3 trial in chronic migraine. InP4-470. American Academy of Neurology meeting. 2018.
30. Vandervorst F, Van Deun L, Van Dycke A, Paemeleire K, Reuter U, Schoenen J, et al. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs. *J Headache Pain*. 2021;22:128. doi: 10.1186/s10194-021-01335-2.
31. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1030-40. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4. Erratum in: *Lancet*. 2024;404:e3. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32643-1.
32. Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, Sexson M, Govindan S, Pearlman EM, Wang SJ, Khan A, Aurora SK. Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. *Cephalalgia*. 2019;19:0333102419847957.
33. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Doležil D, Cheng S, Zhang F, Lenz R, Klatt J, Mikol DD. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2018;38:1611-21.
34. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Ettrup A, Christoffersen CL, Josiassen MK, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022;21:597-607. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00185-5.
35. Hoehne CL, Overeem LH, Sanchez-Del-Rio M, Deligianni C, Gil-Gouveia R, Versijpt J, et al. Decoding the long-term safety of anti-CGRP (receptor) mAbs: a meta-analysis and systematic review. *J Headache Pain*. 2026;27:10. doi: 10.1186/s10194-025-02256-0.
36. Torres-Ferrús M, Gallardo VJ, Alpuente A, Caronna E, Giné-Ciprés E, Pozo-Rosich P. Improvement of migraine depressive symptoms is not related to headache frequency: exploring the impact of anti-CGRP therapies. *Cephalalgia*. 2024;44:3331024231222923. doi: 10.1177/03331024231222923.
37. Caronna E, Gallardo VJ, Egea G, Vázquez MM, Castellanos CN, Membrilla JA, et al. Redefining migraine prevention: early treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies enhances response in the real world. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024;95:927-37. doi: 10.1136/jnnp-2023-333295.
38. Karlsson WK, Ashina M, Christensen RH, Al-Khazali HM, Ashina H. Clinical predictors for efficacy of erenumab for migraine: a Registry for Migraine (REFORM) study. *Brain Commun*. 2025;7:fcaf147. doi: 10.1093/braincomms/fcaf147.
39. Muñoz-Vendrell A, Campoy S, Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrús M, Nieves Castellanos C, et al. Effectiveness and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients over 65 years: a real-life multicentre analysis of 162 patients. *J Headache Pain*. 2023;24:63. doi: 10.1186/s10194-023-01585-2.
40. Talbot J, Stuckey R, Wood N, Gordon A, Crossingham G, Weatherby S. Switching anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine: real-world observations of erenumab, fremanezumab and galcanezumab. *Eur J Hosp Pharm*. 2025;32:178-85. doi: 10.1136/ehjpharm-2023-003779.
41. Scuteri D, Lawrence GW, Iannacchero R, Trimboli M, Nicotera P, Corasaniti MT, et al. Efficacy and safety of mAbs anti-CGRP/CGRP R (eptinezumab and erenumab) or atogepant in combination with onabotulinumtoxinA in refractory chronic migraine: a clinical trial protocol. *Pain Manag*. 2025;15:177-81. doi: 10.1080/17581869.2025.2487413.
42. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50:921-36.
43. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; 307:1736-45.
44. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand*. 2014;129:61-70.
45. Diener HC, Dodick DW, Lipton RB, Manack Adams A, DeGryse

- RE, Silberstein SD. Benefits Beyond Headache Days With OnabotulinumtoxinA Treatment: A Pooled PREEMPT Analysis. *Pain Ther.* 2020;9:683-94. doi: 10.1007/s40122-020-00198-w.
46. Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Diener HC, DeGryse RE, Lipton RB, Turkel CC. Percent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:996-1001.
 47. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Larrosa D, Alvarez R, Riesco N, Pascual J. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year?. *Cephalalgia.* 2015;35:864-8.
 48. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci.* 2013;331:48-56.
 49. 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;49:1466-78.
 50. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia.* 2010;30:804-14. doi: 10.1177/0333102410364677.
 51. Ornello R, Ahmed F, Negro A, Miscio AM, Santoro A, Alpuente A, et al. Early Management of OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Insights from a Real-Life European Multicenter Study. *Pain Ther.* 2021;10:637-50. doi: 10.1007/s40122-021-00253-0.
 52. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, Goadsby PJ, Lipton RB, Reuter U, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402:775-85. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01049-8. Erratum in: *Lancet.* 2023;402:774. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01812-3. Erratum in: *Lancet.* 2023;402:1328. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02236-5.
 53. Muñoz-Vendrell A, Campoy-Díaz S, Valín-Villanueva P, Casas-Limón J, Fernández-Lázaro I, González-García N, et al. Atogepant after anti-CGRP monoclonal antibodies failure in migraine: a multicenter real-world study of effectiveness, safety, persistence and predictors of response. *J Headache Pain.* 2025;27:2. doi: 10.1186/s10194-025-02239-1.
 54. Lusk JB, Wilson LE, Moore C, Yarnell S, Kalapura C, Choudhury A, et al. Calcitonin gene-related peptide inhibitors and cardiovascular events in patients with migraine: a retrospective, observational cohort study. *Neurology.* 2026;106:e214479. doi: 10.1212/WNL.0000000000214479.
 55. 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;27:814-23.
 56. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2007; 47:170-80.
 57. 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;49:1153-62.
 58. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia.* 2009; 29:1021-7.
 59. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology.* 2012;78:976-84.

4. CEFALeia TIPO TENSÃO

A cefaleia tipo tensão (CTT) é a cefaleia primária mais prevalente na população mundial (estimando-se que, ao longo da vida, possa atingir 78% da população, registando-se uma carga epidemiológica crescente ao longo dos anos) e uma das causas mais frequentes de observação em consulta de Neurologia.¹⁻³ Caracteriza-se habitualmente pela ocorrência de episódios de dor de intensidade ligeira a moderada, de expressão bilateral, não pulsátil (descrita habitualmente como “um peso”) e sem outras características distintivas associadas. Embora esta definição (de cefaleia cuja principal característica é não ter característica nenhuma) possa invocar um certo despidendo clínico, o impacto pessoal, familiar e social da CTT é enorme, pelo que a sua abordagem terapêutica tem relevância em todas estas esferas.^{4,5}

Os critérios de diagnóstico para a CTT encontram-se discriminados na Classificação Internacional de Cefaleias, terceira edição⁴, já traduzida para a língua portuguesa.⁵ De uma forma genérica, eles permitem elencar três subtipos de CTT: 1) a episódica pouco frequente, em que as queixas de dor têm uma frequência média inferior a 1 dia por mês; 2) a episódica frequente, em que as queixas se podem distribuir por 1-14 dias por mês, por mais de 3 meses e 3) a crónica, em que existem queixas de dor com uma frequência superior a 15 dias por mês, também por mais de 3 meses.^{4,5} Esta divisão é importante, não só do ponto de vista conceitual e diagnóstico (até mesmo fisiopatológico), mas também em termos terapêuticos. Efetivamente, indivíduos com uma frequência de crises baixa podem beneficiar apenas de tratamento agudo, mas indivíduos com queixas frequentes ou crónicas podem necessitar de terapêutica profilática. E, neste contexto, podendo a CTT crónica fazer invocar outro tipo de diagnósticos diferenciais (como a própria enxaqueca crónica e a cefaleia por uso excessivo de medicação analgésica), é fundamental que o clínico seja rigoroso no diagnóstico e na abordagem terapêutica, para evitar iatrogenia e exposição (desnecessária) a riscos não desprezíveis.^{4,5}

O tratamento da CTT pode incluir medidas farmacológicas (grau recomendação I, nível de evidência A) e medidas não farmacológicas (grau de recomendação IIa, nível de evidência C).^{6,7}

4.1. Medidas Não Farmacológicas

Em todos os doentes com diagnóstico de CTT (epi-sódica ou crónica) podem considerar-se as seguintes medidas terapêuticas não farmacológicas, isoladamente ou em associação: acupuntura, *biofeedback* e fisioterapia com técnicas de manipulação (grau IIa, nível A); regularização de hábitos alimentares e de sono, terapia cognitivo-comportamental e relaxamento (grau IIa, nível C).^{6,7,25-28}

Não existe evidência suficiente para suportar a eficácia das seguintes estratégias de intervenção não farmacológica na CTT: aplicação de frio ou calor local, estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS), utilização de ultrassons, laser ou outras estratégias de natureza física para eventual inativação de pontos dolorosos (grau IIb, nível A).^{7,29}

4.2. Tratamento da Crise

As medidas de intervenção farmacológica podem dividir-se em dois tipos fundamentais: no tratamento agudo, dirigido aos episódios de dor, que podem surgir tanto na CTT episódica como na crónica (aqui definindo agudizações deste tipo de cefaleia); e no tratamento profilático, dirigido essencialmente à CTT crónica, mas podendo também ser utilizado na episódica frequente (grau I, nível A).^{6,7}

O tratamento agudo pode ser feito com recurso a vários fármacos, pertencentes a duas categorias fundamentais: analgésicos simples, como o paracetamol (1000 mg) e o ácido acetilsalicílico (650-1000 mg) ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como o ibuprofeno (200-800 mg), o naproxeno (250-500 mg), o diclofenac (12,5-25 mg) e o cetoprofeno (25 mg) (grau I, nível A).⁶⁻¹¹

Não é claro que o paracetamol seja menos eficaz que os restantes fármacos, pelo que se pode privilegiar a sua utilização, atendendo ao seu perfil de segurança, particularmente em populações especiais, como crianças, idosos e grávidas (grau I, nível A).^{6,10}

Existe evidência que suporta que a associação de cafeína (64-200 mg) a analgésicos simples ou a AINEs potencia o seu efeito.^{6,7,12-14} Todavia, tal também conduz a um incremento de efeitos adversos, com risco de evolução para cefaleia por uso excessivo de analgésicos, particularmente em pessoas com crises frequentes de CTT. Como tal, recomenda-se que as associações fixas com cafeína sejam apenas consideradas como segunda linha terapêutica, em doentes selecionados, que não

respondam à monoterapia (grau IIa, nível A).⁶

Não se recomenda a utilização de opiáceos (isoladamente ou em associação a outros analgésicos), de trip-tanos e de relaxantes musculares no tratamento agudo da CTT (grau III, nível C).⁶

Quando o doente recorre a uma unidade de saúde, devido à crise de CTT, pode ponderar-se a utilização de formulações parentéricas (endovenosas ou intramusculares) de clorpromazina, metoclopramida, difenidramina (em associação), metamizol ou cetorolac no seu tratamento, para além dos analgésicos simples ou AINEs previamente citados (grau IIa, nível C).^{6,15}

4.3. Tratamento Preventivo

Em doentes com CTT episódica frequente ou CTT crónica, está indicada a utilização de tratamento profilático (grau I, nível A).^{6,7}

A evidência que suporta a escolha do tipo de medicamento profilático a utilizar é limitada, mas favorece a classe farmacológica dos antidepressivos tricíclicos, sendo a amitriptilina (10-75 mg/dia) a primeira escolha (grau IIa, nível A).^{6,7,16}

Como alternativas à amitriptilina, podem ser considerados outros fármacos: 1) antidepressivos, como a mirtazapina (30 mg/dia), a venlafaxina (150 mg/dia), a clomipramina (75-150 mg/dia), a maprotilina (75 mg/dia) e a mianserina (30-60 mg/dia); 2) anticonvulsivantes, como a gabapentina (2400 mg/dia) e o topiramato (25-100 mg/dia); e 3) relaxantes musculares, como a tizanidina (6-18 mg/dia) (grau IIa, nível B).^{6,7,16-21}

Quando for possível a identificação de pontos-gatilho para a dor na CTT episódica frequente e na CTT crónica, pode ponderar-se a utilização de injeções de lidocaína nesses mesmos pontos, com vista à redução da frequência da dor (e, associadamente, do consumo de medicamentos analgésicos) (grau IIa, nível A).²²⁻²³

A utilização da toxina onabotulínica de tipo A na CTT crónica parece produzir algum alívio sintomatológico (tanto em termos de frequência como de intensidade das crises), mas a sua utilização sistemática carece de evidência robusta (grau IIb, nível A).²⁴

As **Tabelas 4.1, 4.2 e 4.3** resumem a informação relacionada com as estratégias terapêuticas com indicação para serem utilizadas no tratamento (agudo e profilático) da CTT.

Tabela 4.1. Tratamento Agudo da CTT

Fármaco (dose)	Grau de recomendação	Nível de evidência
Paracetamol (1000 mg)	I	A
Ácido acetilsalicílico (650-1000 mg)		
Ibuprofeno (200-800 mg)		
Naproxeno (250-500 mg)		
Diclofenac (12.5-25 mg)		
Cetoprofeno (25 mg)		
Associações com cafeína (64-200 mg)	IIa	A
Formulações parentéricas de clorpromazina, metoclopramida, difenidramina (em associação), metamilol ou cetorolac	IIa	C

Não se recomenda a utilização de opiáceos (isoladamente ou em associação a outros analgésicos), de trip-tanos e de relaxantes musculares no tratamento agudo da CTT (IIIC).

Tabela 4.2. Tratamento Profilático Farmacológico da CTT

Fármaco (dose)	Grau de recomendação	Nível de evidência
Amitríptilina (10-75 mg)	IIa	A
Mirtazapina (30 mg)	IIa	B
Venlafaxina (150 mg)		
Clomipramina (75-150 mg)		
Maprotilina (75 mg)		
Mianserina (30-60 mg)		
Gabapentina (2400 mg)		
Topiramato (25-100 mg)		
Tizanidina (6-18 mg)		
Lidocaína (administração local, em casos seleccionados)	IIa	A
Toxina Onabotulínica tipo A	IIb	A

Tabela 4.3. Tratamento Profilático Não Farmacológico da CTT

Estratégia de intervenção	Grau de recomendação	Nível de evidência
Acupuntura, biofeedback e fisioterapia com técnicas de manipulação	IIa	A
Regularização de hábitos alimentares e de sono, terapia cognitivo-comportamental e relaxamento	IIa	C
Aplicação de frio ou calor local, estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS), utilização de ultrassons, laser ou outras estratégias de natureza física	IIb	A

Referências

- Crystal SC, Robbins MS. Epidemiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2010; 14:449-54.
- Murray CL, GBD 2021 Collaborators. Findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024;403:2259-62.
- Liu C, Wang Y, Liu M, Ma C, Ma C, Wang J, et al. Global, regional, and national burden and trends of tension-type headache among adolescents and young adults (15-39 years) from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease study 2021. *Sci Rep.* 2025;15:18254.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211.
- Pereira Monteiro J, Barros J, Esperança P, Fernandes G, Gil-Gouveia R, Luzeiro I, et al. Classificação Internacional de Cefaleias, 3ª Edição, Tradução Portuguesa. Sinapse. 2018;18: 1-172.
- Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of the EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2010;17:1318-25.
- Lee HJ, Cho S-J, Seo J-G, Schytz HW. Update on tension-type headache. *Headache Pain Res.* 2025;26(1):38-47.
- Lanaerts ME. Pharmacotherapy of tension-type headache (TTH). *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:1261-71.
- Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Lenssinck ML, Passchier J, Kroes BW. Treatment of tension type headache: paracetamol and NSAIDs work: a systematic review. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A1924.
- Stephens D, Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;6:CD011889.
- Veys L, Derry S, Moore RA. Ketoprofen for episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD012190.
- Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin Pharmacol Ther.* 1994; 56:576-86.
- Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia.* 2005; 25:776-87.
- Cerbo R, Centonze V, Grazioli I, Tavolato B, Trenti T, Uslenghi C, et al. Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine in the treatment of episodic tension-type headache: a double-blind, randomized, nimesulide-controlled, parallel group, multicentre trial. *Eur J Neurol.* 2005;12:759-67.
- Weinman D, Nicastro O, Akala O, Friedman BW. Parenteral treatment of episodic tension-type headache: a systematic review. *Headache.* 2014;54:260-8.
- Jackson JL, Mancuso JM, Nickoloff S, Berstein R, Kay C. Tricyclic and tetracyclic antidepressants for the prevention of frequent episodic or chronic tension-type headache in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2017;32:1351-8.
- Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache.* 1992;32:509-13.
- Spira PJ, Beran RG, Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 2003;61:1753-9.
- Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;3:CD002919.
- Lampl C, Marecek S, May A, Bendtsen L. A prospective,

open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2006;26:1203-8.

21. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD002919.
22. Karadas O, Inan LE, Ulas U, Odabasi Z. Efficacy of local lidocaine application on anxiety and depression and its curative effect on patients with chronic tension-type headache. *Eur Neurol*. 2013;70:95-101.
23. Karadas O, Gul HL, Inan LE. Lidocaine injection of pericranial myofascial trigger points in the treatment of frequent episodic tension-type headache. *J Headache Pain*. 2013;14:44.
24. Dhanasekara CS, Payberah D, Chyu JY, Shen C-L, Kahathuduwa CN. The effectiveness of botulinum toxin for chronic tension-type headache prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023;43:3331024221150231.
25. Nestoriuc Y, Rief W, Martin A. Meta-analysis of biofeedback for tension-type headache: efficacy, specificity, and treatment moderators. *J Consult Clin Psychol*. 2008;76:379-96.
26. Andrasik F, Grazi L, Sansone E, D'Amico D, Raggi A, Grignani E. Non-pharmacological approaches for headaches in young age: an updated review. *Front Neurol*. 2018;9:1009.
27. Cumplido-Trasmonte C, Fernández-González P, Alguacil-Diego IM, Molina-Rueda F. Manual therapy in adults with tension-type headache: a systematic review. *Neurologia*. 2021;36:537-47.
28. Wang Y, Lu W, Wang Y, Chen W, Zhao H. Efficacy of different acupuncture-related therapies for tension-type headache: a systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol*. 2024;15:1481715.
29. Repiso-Guardeño A, Moreno-Morales N, Armenta-Pendón MA, Rodríguez-Martínez MC, Pino-Lozano R, Armenta-Peñalado JA. Physical therapy in tension-type headache: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20:4466.

5. CEFALIAS TRIGÉMINO-AUTONÓMICAS

5.1. Cefaleia em Salvas

A cefaleia em salvas caracteriza-se por dores excruciantes que ocorrem sobretudo à noite. A sua repetição provoca fragmentação do sono, cansaço, ansiedade, depressão, ideação suicida e conduz ao uso excessivo de analgésicos sem benefício clínico, situação agravada nos surtos prolongados e nos doentes com o subtipo crónico.¹

Na abordagem deste tipo de cefaleia devem ser considerados o número diário de crises, o carácter episódico ou crónico e a relação eficácia/efeitos adversos das várias terapêuticas. Considerando a intensidade elevada da dor e a disrupção da qualidade de vida que as crises acarretam, o objetivo é o alívio rápido das crises com terapêutica de alívio sintomático, mas também reduzir a frequência e intensidade das crises ou atingir a sua supressão.² Considera-se, assim, a existência de tera-

pêutica aguda, do surto, (também chamada de transição ou profilaxia de curta duração) e profilática. Adicionalmente, importa considerar a abordagem da cefaleia em salvas refratária.^{2,3}

5.1.1. Tratamento da Crise

O objetivo da terapêutica aguda ou abortiva é diminuir a intensidade da crise e posteriormente deixar o doente livre de dor, rapidamente.⁴ As opções mais utilizadas são o oxigénio normobárico a 100% em alto fluxo e os triptanos.^{2,4-6} (**Tabela 5.1**).

No oxigénio normobárico a 100%, a utilização de máscara facial de alto fluxo de não reinalação com reservatório ou máscara facial com válvula anti-retorno é mais eficaz que uma máscara facial simples⁷ (grau I, nível de evidência B). Adicionalmente a máscara facial simples tem orifícios laterais que se não forem ocluídos não permitem a administração de oxigénio a 100%. O fluxo inicialmente reportado como eficaz foi 6 L/min, sendo atualmente recomendado 12 a 15 L/min pelo menos durante 20 minutos (grau I, nível de evidência A), com o indivíduo sentado.^{2,6} A resposta ocorre entre 15 a 20 minutos, abortando a crise. Os efeitos adversos não são comuns ou graves, em indivíduos sem doença respiratória, e a maior dificuldade é ser difícil ao doente estar sentado e parado durante a crise. Entre 60% a 80% dos doentes respondem a este tratamento.^{8,9} O oxigénio hiperbárico não é recomendado I0 (grau III, nível de evidência B).

Os triptanos são o tratamento farmacológico mais efetivo para abortar as crises da cefaleia em salvas, com alívio reportado em mais de 80% dos casos.⁹ O sumatriptano administrado por via subcutânea (6 mg dose única, não estando demonstrado maior efeito de doses superiores numa única administração) é o triptano mais rápido e eficaz, atuando geralmente dentro de 15 minutos após injeção² (grau I, nível de evidência A). Num inquérito a 493 doentes, estes referiram efetividade semelhante entre o oxigénio a 100% e o sumatriptano subcutâneo.⁹ O spray nasal de zolmitriptano (doses únicas de 5 e 10 mg) (grau I, nível de evidência A) e o spray nasal de sumatriptano (dose única de 20 mg) (grau I, nível de evidência B) mostraram-se eficazes 30 minutos após a administração em estudos aleatorizados controlados com placebo.⁸ O zolmitriptano administrado por via oral (dose única de 10 mg) é comprovadamente eficaz no tratamento agudo da cefaleia em salvas crónica ou episódica (grau I, nível de evidência B), mas

Tabela 5.1. Terapêutica Aguda das Crises de Cefaleia em Salvas

Terapêutica	Dose	Grau de recomendação	Nível de evidência
Oxigénio (alto fluxo) ²	100% a 12-15 L/min por máscara facial	I	A
Sumatriptano subcutâneo ⁸	6 mg	I	A
Zolmitriptano intranasal ⁸	5 e 10 mg	I	A
Sumatriptano intranasal ⁸	20 mg	I	B
Zolmitriptano oral ⁸	5-10 mg	I	B
Octreótido subcutâneo ⁴	100 mcg	I	C
Lidocaína nasal ⁴	Solução a 10%	I	C
Estimulação não invasiva do nervo vago ² e minimamente invasiva do gânglio esfenopalatino ⁸		I	B

na via oral o efeito no alívio da dor é mais lento, comparado com o tempo até alívio da dor das administrações subcutânea de sumatriptano ou intranasal de zolmitriptano.⁸ Os efeitos adversos esperados são náuseas, vômitos, parestesias, cansaço, tonturas e sonolência ou efeitos relacionados com via de administração.

Adicionalmente, pode ser considerado a administração nasal de lidocaína a 10% (grau I, nível de evidência C) ou octreótido subcutâneo (grau I, nível de evidência C).²

Foi também demonstrado que a estimulação não invasiva do nervo vago é um tratamento abortivo eficaz na cefaleia em salvas episódica² (grau I, nível de evidência B), mas não na forma crónica. A estimulação percutânea do gânglio esfenopalatino também é eficaz em abortar as crises na cefaleia em salvas crónica⁸ (grau I, nível de evidência B).

Não há dados científicos de qualidade para recomendar o uso de dihidroergotamina, ergotamina, somatostatina e corticoesteróides no tratamento abortivo da cefaleia em salvas⁴ (grau III, nível de evidência B).

5.1.2. Tratamento de Transição / Início de Surto

A terapêutica de transição ou de início de surto refere-se à utilização de medicação preventiva que pode ser titulada progressivamente de forma rápida e usada por cur-

tos períodos. É útil em dois cenários: (1) como preventivo único para doentes com ciclos curtos de cefaleia; e (2) como ponte em doentes com ciclos mais longos de cefaleia enquanto se titula lentamente outros preventivos.²

Os principais pilares da terapêutica de transição são os bloqueios do grande nervo occipital ipsilateral (com anestésico local e corticosteroides) (grau I, nível de evidência B) ou um ciclo de corticosteroides orais (grau I, nível de evidência C) (**Tabela 5.2**). Desconhecem-se quais as formulações mais eficazes para os bloqueios ou os melhores protocolos de corticoesteróides orais (doses de prednisona oral entre 30 a 100 mg). Para o bloqueio do grande nervo occipital pode ser utilizada metilprednisolona 40 mg/mL, 2 mL e anestésico local, como lidocaína a 2%, 2 mL, para um volume total de injeção de 4 mL.¹¹ Para os corticosteroides orais, recomenda-se geralmente ciclo curto de 1 mg/kg de peso durante 5 dias, sendo que a redução pode ser de 10 mg por dia (curso total 8 a 10 dias) ou uma redução gradual ao longo de 3 semanas.^{2,3} Não devem ser ultrapassados os 3 ciclos de corticosteroides por ano.

O frovatriptano e o naratriptano foram testados como profiláticos de curta duração, sem resultados sólidos que permitam a sua recomendação^{11,12} (grau IIb, nível de evidência C).

Tabela 5.2. Terapêutica Preventiva de Transição na Cefaleia em Salvas

Terapêutica	Dose	Grau de recomendação	Nível de evidência
Prednisona oral ^{3,5}	30 - 100 mg (ou 1 mg/kg)	I	C
Bloqueio farmacológico do grande nervo occipital ipsilateral ²	Metilprednisolona 40 mg/mL, 2 mL + lidocaína 2%, 2 mL	I	B

RECOMENDAÇÃO SPC**Como escolher o tratamento preventivo para controlar um surto de cefaleia em salvas episódica?**

O tratamento do surto deve basear-se em terapêuticas eficazes e de início rápido, podendo ser associado a corticoterapia de transição e/ou bloqueio do grande nervo occipital durante o início da terapêutica preventiva.

Não existem fármacos com aprovação para o tratamento preventivo da cefaleia em salvas, sendo os fármacos com maior evidência de eficácia o verapamilo, o lítio e o galcanezumab, que pode ser considerado como opção terapêutica considerando as indicações regulamentares e o regime de utilização compassiva.

A SPC alerta que, à data da elaboração destas recomendações, os fármacos com ação na via do CGRP em Portugal não se encontram autorizados para a sua utilização como preventivos para a cefaleia em salvas.

5.1.3. Tratamento Preventivo

O fármaco de primeira escolha para a prevenção da cefaleia em salvas é o verapamilo^{2,6} (grau I, nível de evidência A) (**Tabela 5.3**). A dose de manutenção diária total habitual é de 240 mg a 960 mg dividida em 3 doses.^{5,6} Embora os dados sejam limitados, a formulação de libertação imediata é geralmente preferida. As alterações da condução cardíaca são os efeitos secundários mais graves de altas doses de verapamilo, geralmente relacionadas pelo prolongamento do intervalo PR. Um cronograma de vigilância recomendado é a realização do ECG antes do início, 10 a 14 dias após cada aumento de dose e a cada 6 meses enquanto mantiver medicação.²

Como medicamentos de segunda linha para a cefaleia em salvas incluem-se o carbonato de lítio, topiramato, gabapentina e lamotrigina. O carbonato de lítio é eficaz contra placebo em doses entre 600 e 1500 mg⁵ (grau I, nível de evidência B), mas um estudo revelou que é mais lento e menos eficaz que verapamilo.¹⁰ Por estes motivos, aliado à possibilidade de toxicidade e janela terapêutica estreita, não deve ser considerado antes de

ensaio terapêutico com verapamilo. O topiramato na dose 25 a 200 mg demonstrou em estudos pequenos não controlados, diminuir a intensidade e frequência de crises (grau I, nível de evidência C), assim como a gabapentina na dose de pelo menos 900 mg/dia¹³ (grau I, nível de evidência C).

Demonstrou-se que a melatonina é útil e é frequentemente usada como preventivo em doses que variam entre 3 a 30 mg, sendo a dose de 10 mg a mais recomendada⁴ (grau I, nível de evidência C).

Igualmente, um estudo isolado de pequenas dimensões demonstrou que a varfarina com INR 1,5-1,9 pode ser útil como preventivo¹⁰ (grau I, nível de evidência C), especialmente em doentes com outra indicação para hipocoagulação oral.

As terapêuticas que têm o CGRP como alvo são alternativas interessantes. Serão particularmente úteis se houver resposta subótima ou má tolerabilidade aos restantes fármacos.¹⁴ Apenas o galcanezumab mostrou ser eficaz na profilaxia das crises de cefaleia em salvas, mas exclusivamente no subtipo episódico, seja como primei-

Tabela 5.3. Terapêutica Preventiva de Longa Duração da Cefaleia em Salvas

Terapêutica	Dose	Grau de recomendação	Nível de evidência
Verapamilo ⁵	240 – 960 mg	I	A
Lítio ⁵	600 – 1500 mg	I	B
Galcanezumab ¹⁵	300 mg*/240 mg** sc/mês	I	B
Melatonina ⁴	10 mg	I	C
Topiramato ¹³	25 a 200 mg	I	C
Gabapentina ¹³	900 mg	I	C
Varfarina ¹⁰	INR 1,5 – 1,9	I	C
Toxina onabotulínica tipo A ¹⁶	Protocolo PREEMPT unilateral (75 a 100 U)	I	C
Estimulação invasiva do grande nervo occipital ¹⁷		I	B

*Dose não disponível em Portugal, apenas subtipo episódico.

**Dose não testada em ensaio clínico

ra opção terapêutica, seja em doentes refratários a 2 ou mais preventivos¹⁵ (grau I, nível de evidência B). No entanto, a Agência Europeia do Medicamento não aprovou a utilização do galcanezumab na cefaleia em salvas.

A toxina onabotulínica tipo A foi estudada em doentes com cefaleia em salvas crónica refratária e adicionada à terapêutica de base.¹⁶ Foi usado o protocolo PREEMPT com uma aplicação inicial e outra 12 semanas depois, com redução da intensidade, duração e frequência das crises (grau I, nível de evidência C).

Para a cefaleia em salvas episódica, os preventivos devem ser titulados progressivamente no início do ciclo de cefaleia até uma dose eficaz, usando profilaxia de transição, se necessário. Quando o doente está sem cefaleia há cerca 2 semanas e presumivelmente está fora do período de salvas, a medicação preventiva pode ser diminuída e descontinuada.² Embora não existam evidências válidas que comprovem a superioridade de combinar vários tratamentos preventivos na cefaleia em salvas, é importante referir que alguns doentes podem obter melhores resultados com uma combinação de fármacos, em vez de doses elevadas de um único fármaco. A opção mais frequente é o verapamilo na dose mais alta eficaz e tolerada, associado a um dos restantes fármacos.⁶

5.1.4. Tratamento da Cefaleia em Salvas Refratária

Considera-se cefaleia em salvas crónica refratária quando existem pelo menos três crises com impacto na qualidade de vida por semana, apesar de ter sido feita terapêutica aguda e preventiva, e de terem sido feitas pelo menos três tentativas consecutivas de tratamentos preventivos na dose máxima tolerada, durante um período de tempo considerado suficiente.¹⁸ Esta definição implica exclusão de causas secundárias ou outras cefaleias primárias. Não há definição consensual para refratariedade no subtipo episódico de cefaleia em salvas.

Admite-se, nesta circunstância, que os tratamentos mais dispendiosos, menos disponíveis em ambulatório ou invasivos sejam utilizados. É o caso do tratamento agudo com lidocaína nasal, octeótrido subcutâneo, estimulação não invasiva do nervo vago² e não invasiva do gânglio esfenopalatino⁸ (grau I, nível de evidência C), Na terapêutica preventiva poderá ser tentada a toxina onabotulínica tipo A¹⁶ (grau I, nível de evidência C) e a estimulação elétrica invasiva do grande nervo occipital na cefaleia em salvas crónica (grau I, nível de evidência B).¹⁷

Embora, conforme anteriormente referido, não esteja autorizado a nível europeu, o galcanezumab pode ser uma opção nos doentes refratários, já que será eficaz em doentes com o subtipo episódico que não tiveram resposta a 2 ou mais preventivos.¹⁵

A dose de 300 mg não está comercializada em Portugal, sendo que, a dose de 240 mg frequentemente utilizada no uso *off-label* do galcanezumab na Europa, não foi testada em ensaio clínico randomizado.^{20,21} O atogepant na dose de 60 mg também não foi testado em ensaio clínico randomizado, sendo o seu uso casuístico e *off-label* uma opção eventualmente a ponderar em doentes refratários a outros preventivos.²²

A estimulação cerebral profunda não é recomendada, uma vez que não demonstrou eficácia em estudos controlados com estimulação simulada e a técnica suscitou reservas nesta indicação devido a complicações intra-operatórias e pós-operatórias graves e ocasionalmente fatais^{8,10} (grau III, nível de evidência B).

Referências

1. Parreira E, Gil-Gouveia R, Pavão-Martins I. Cefaleia em salvas: fisiopatogenia, clínica e tratamento. Rev Port Clin Geral. 2006;22:471-482.
2. Burish M. Cluster Headache and Other Trigeminal Autonomic Cephalalgias. Continuum. 2018;24:1137-1156. doi: 10.1212/CON.0000000000000625.
3. Palavra F, Salgado P, Oliveira R, Machado S. Abordagem das Principais Cefaleias Primárias e Nevralgias no Serviço de Urgência: Orientações da Sociedade Portuguesa de Cefaleias. Sinapse. 2025;25:210-26. doi: 10.46531/sinapse/GU/125/2025.
4. Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. Neurology 2010;75:463-73. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181eb58c8.
5. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. Cluster Headache and Other Trigemino-Autonomic Cephalgias. Eur Handb Neurol Manag. 2010:179-190.
6. May A, Evers S, Goadsby PJ, Leone M, Manzoni GC, Pascual J, et al. European Academy of Neurology guidelines on the treatment of cluster headache. Eur J Neurol. 2023;30:2955-79. doi: 10.1111/ene.15956.
7. Petersen AS, Barloese MCJ, Lund NL, Jensen RH. Oxygen therapy for cluster headache. A mask comparison trial. A single-blinded, placebo-controlled, crossover study. Cephalgia. 2017;37:214-24. doi: 10.1177/0333102416637817.
8. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. The Lancet Neurology. 2018;17:75-83. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30405-2.
9. Schindler EAD, Wright DA, Weil MJ, Gottschalk CH, Pittman BP, Sico JJ. Survey Analysis of the Use, Effectiveness, and Patient-Reported Tolerability of Inhaled Oxygen Compared With Injectable Sumatriptan for the Acute Treatment of Cluster Headache. Headache. 2018;58:1568-78. doi: 10.1111/head.13405.
10. Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. Headache 2016;56:1093-106. doi: 10.1111/head.12866.
11. Chowdhury D, Kordcal SR, Nagane R, Duggal A. ANODYNE study: A double-blind randomized trial of greater occipital

- nerve block of methylprednisolone and lignocaine versus placebo as a transitional preventive treatment for episodic cluster headache. *Cephalalgia*. 2024;44:3331024241291597. doi: 10.1177/03331024241291597.
12. Ito Y, Mitsufuji T, Asano Y, Shimazu T, Kato Y, Tanahashi N, et al. Naratriptan in the Prophylactic Treatment of Cluster Headache. *Intern Med*. 2017;56:2579-82. doi: 10.2169/internalmedicine.8865-17.
 13. Pageler L, Katsarava Z, Lampl C, Straube A, Evers S, Diener HC, et al. Frovatriptan for prophylactic treatment of cluster headache: lessons for future trial design. *Headache*. 2011;51:129-134. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01772.x.
 14. Pascual J, Láinez MJA, Dodick D, Hering-Hanit R. Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache: a review. *Headache*. 2007;47:81-9. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00653.x.
 15. Khan S, Olesen A, Ashina M. CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data. *Cephalalgia*. 2019;39:374-89. doi: 10.1177/0333102417741297.
 16. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med*. 2019;381:132-41. doi: 10.1056/NEJMoa1813440.
 17. Lampl C, Rudolph M, Bräutigam E. OnabotulinumtoxinA in the treatment of refractory chronic cluster headache. *J Headache Pain*. 2018;19. doi: 10.1186/s10194-018-0874-y.
 18. Wilbrink LA, de Coe IF, Doesborg PG, Mulleners WM, Teernstra OP, Bartels EC, et al. Safety and efficacy of occipital nerve stimulation for attack prevention in medically intractable chronic cluster headache (ICON): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, electrical dose-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:515-25. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00101-0.
 19. Mitsikostas DD, Edvinsson L, Jensen RH, Katsarava Z, Lampl C, Negro A, et al. Refractory chronic cluster headache: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2014;15:79. doi: 10.1186/1129-2377-15-79.
 20. Vekelis M, Argyriou AA, Chondrogianni M, Foska A, Rikos D, Tsironis C, et al. Efficacy of single-dose galcanezumab 240 mg on episodic or refractory chronic cluster headache: prospective, 4-week, real-world evidence from the GRASP study group. *Front Neurol*. 2025;16:1748498. doi: 10.3389/fneur.2025.1748498.
 21. Membrilla JA, Torres-Ferrus M, Alpuente A, Caronna E, Pozo-Rosich P. Efficacy and safety of galcanezumab as a treatment of refractory episodic and chronic cluster headache: Case series and narrative review. *Headache*. 2022;62:1395-405. doi: 10.1111/head.14404.
 22. Serrao C, Sotero FD, Kauppila LA, Martins IP. Can atogepant be a preventive treatment for cluster headache? Insights from a case series. *Headache*. 2026;66:336-40. doi: 10.1111/head.15066.

5.2. Outras Cefaleias Trigémico-Autonómicas

5.2.1. Hemicrânia Paroxística Episódica, Crónica e Contínua

As hemicrânias paroxísticas, episódica e crónica, e a hemicrânia contínua incluem-se, a par da cefaleia em salvas e das cefaleias de curta duração unilaterais nevralgiformes, no capítulo 3 da Classificação Internacional de Cefaleias – cefaleias trigémico-autonómicas. Esta designação deve-se à localização trigeminal da dor e à concomitância de sinais disautonómicos cranianos, sen-

do essencialmente a duração de cada crise o principal fator distintivo entre estas entidades. A hemicrânia paroxística cursa com crises de cefaleias com duração de dois a 30 minutos, em frequência superior a cinco vezes por dia, havendo períodos sintomáticos com intervalos assintomáticos de pelo menos três meses. A forma crónica da doença caracteriza-se por intervalos livres de crises com duração inferior a três meses. A hemicrânia contínua caracteriza-se, como o nome indica, por dor na mesma distribuição, mas com curso contínuo, ainda que com exacerbações de intensidade.

Atendendo à curta duração de cada crise de hemicrânia paroxística e à persistência da dor na hemicrânia contínua, o tratamento destas cefaleias trigémico-autonómicas faz-se globalmente numa perspetiva preventiva.^{1,2} Ainda assim, pode ser considerado o tratamento agudo, usado para interromper um período de crises frequentes e o tratamento prolongado, que visa a evicção de novas fases ativas.³ A evidência para a maioria dos tratamentos utilizados provém de séries de casos clínicos e de opiniões de peritos (nível C).

A indometacina é o tratamento de eleição para ambas, tanto na perspetiva aguda como prolongada, considerando-se a prevenção absoluta de crises por este anti-inflamatório não esteróide um critério de diagnóstico obrigatório.⁴

No adulto, pode iniciar-se o tratamento com um esquema de 25 mg tid após a refeição e associada a um inibidor da bomba de protões, constituindo a dose máxima diária 500 mg (em geral, não é necessário exceder 300 mg/dia).^{1,5,6} A dose diária deve ser aumentada para 150 mg/dia se ausência de resposta ao fim de um período de três dias, sendo esta dose mantida durante um intervalo mínimo de 10 dias. Se necessário, poder-se-á aumentar para 225 mg/dia e até dose máxima habitual de 300mg/dia repartidos em três tomas. Na ausência de resposta a estas doses, deve reconsiderar-se o diagnóstico e rever a possibilidade de causas secundárias.²

O tratamento com indometacina deve ser limitado ao menor período possível e, atendendo ao facto de os seus efeitos secundários serem dose dependentes, recomenda-se utilizar a menor dose necessária. Ainda assim, o tratamento costuma ser prolongado.^{9,10} A prescrição de indometacina deve ser evitada em doentes com doença gastrointestinal, insuficiência renal e com antecedentes de doença vascular, coronária ou cerebral.⁷

Podem constituir alternativas de tratamento agudo para a hemicrânia paroxística: piroxicam (20-40 mg/dia) e sumatriptano (6 mg /dia). Alternativas para o trata-

mento prolongado são, por ordem de probabilidade de resposta: piroxicam, carbamazepina (600-1000 mg/dia), amitriptilina (20-50 mg/dia), topiramato (50-300 mg/dia) e verapamilo (120-960 mg/dia).

Relativamente à hemicrânia contínua, constituem alternativas ao tratamento agudo com indometacina: celecoxib

(200-800 mg/dia), piroxicam e o bloqueio do nervo supra-orbitário.¹¹ São alternativas para o tratamento prolongado, também por ordem de probabilidade de resposta: melatonina (3-30 mg/dia), gabapentina (600-3600 mg/dia), topiramato, a aplicação toxina onabotulínica tipo A (protocolo PREEMPT unilateral), celecoxib, verapamilo, piroxi-

Tabela 5.4. Hemicrânia Paroxística – Tratamento de Fase Aguda

Terapêutica	Dose	Grau de recomendação	Nível de evidência
Indometacina	75-500 mg	I	C
Piroxicam	20- 40 mg	Ila	C
Sumatriptano	6 mg SC	Ila	C

Tabela 5.5. Hemicrânia Paroxística – Tratamento Prolongado

Terapêutica	Dose	Grau de recomendação	Nível de evidência
Indometacina	75-500 mg	I	C
Piroxicam	20-40 mg	Ila	C
Carbamazepina	600-1000 mg	Ila	C
Amitriptilina	20-50 mg	Ila	C
Topiramato	50–300 mg	Ila	C
Verapamilo	120–960 mg	Ila	C

Tabela 5.6. Hemicrânia Contínua – Tratamento de Fase Aguda

Terapêutica	Dose	Grau de recomendação	Nível de evidência
Indometacina	75-500 mg	I	C
Celecoxib	200-800 mg	Ila	C
Piroxicam	20-40 mg	Ila	C
Bloqueio do nervo supra-orbitário	2 mL de bupivacaína a 0,5%	Ila	C

Tabela 5.7. Hemicrânia Contínua – Tratamento Prolongado

Terapêutica	Dose	Grau de recomendação	Nível de evidência
Indometacina	75-500 mg	I	C
Melatonina	3-30 mg	Ila	C
Gabapentina	600-3600 mg	Ila	C
Topiramato	50-300 mg	Ila	C
Toxina onabotulínica tipo A	75-100 UI	Ila	C
Gabapentina	600–3600 mg	Ila	C
Topiramato	50–300 mg	Ila	C
Celecoxib	200-800 mg	Ila	C
Verapamilo	120-960 mg	Ila	C
Piroxicam	20-40 mg	Ila	C
Estimulação do GNO	procedimento cirúrgico	Ila	C
Bloqueio do nervo supra-orbitário	2 mL de bupivacaína a 0,5%	Ila	C
Bloqueio do GNO	9 mL de lidocaína a 1% com 40 mg de triamcinolona ou 2 mL de bupivacaína a 0,5%	Ila	C
Galcanezumab	240 mg dose de carga e 120 mg/mês	IIb	C

cam, a estimulação do nervo occipital (GNO), o bloqueio do nervo supra-orbitário e o bloqueio do GNO.^{3,10,11}

Atendendo ao papel do CGRP nestas cefaleias trigémino-autonómicas, pode ser também equacionado o uso de galcanezumab como tratamento preventivo em casos em que a utilização de indometacina está limitada e quando não há resposta aos restantes preventivos propostos (utilização *off-label*).¹²

5.2.2. Short-Lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks, with Conjunctival Injection and Tearing (SUNCT) or with Autonomic Symptoms (SUNA)

As cefaleias de curta duração unilaterais nevralgiformes são as cefaleias trigémino-autonómicas mais raras, caracterizando-se cada crise por uma duração de um segundo a 10 minutos, no máximo. No caso da SUNCT, os sintomas disautonómicos concomitantes consistem em hiperémia conjuntival e lacrimejo. Na SUNA, ocorrem outros sintomas/sinais disautonómicos diferentes dos que caracterizam a SUNCT. Ambas se subdividem nas formas episódica e crónica, consoante haja, ou não, períodos de remissão superiores a três meses, respetivamente.

O tratamento destas duas entidades sobrepe-se e é

sobretudo preventivo, dada a curta duração de cada crise (segundos a 10 minutos).^{4,13} A evidência para as medidas terapêuticas advém de séries de casos clínicos, de casos isolados e de opinião de peritos (nível de evidência C) (**Tabelas 5.8 e 5.9**).

A lamotrigina é o tratamento mais eficaz. O efeito terapêutico observa-se com doses a partir dos 200 mg podendo atingir-se a dose máxima de 700 mg/dia. A titulação tem de ser lenta, idealmente 25 mg a cada 15 dias, pelo risco de toxidermia. Opções terapêuticas alternativas ou em associação são: oxcarbazepina (300-3600 mg – deve constituir a segunda opção após a lamotrigina), duloxetina (30-120 mg), carbamazepina (200-2000 mg), topiramato (50-800 mg, mais eficaz nos casos de SUNCT do que a gabapentina), pregabalina (75-600 mg) e gabapentina (300-4800 mg, mais eficaz nos casos de SUNA do que o topiramato).^{13,14} Nos casos mais refratários, podem ser considerados erenumab e galcanezumab.^{13,15,16}

Tendo em conta a necessidade de titulação dos tratamentos preventivos e a consequente latência até ao seu efeito, podem ser empregues tratamentos de transição para uma supressão mais rápida dos ataques algícos. Neste sentido, podem utilizar-se o bloqueio do GNO com 2 mL de lidocaína a 2% e 80 mg de metilprednisona

Tabela 5.8. Tratamento de Transição (SUNCT e SUNA)

Terapêutica	Dose	Grau de recomendação	Nível de evidência
Lidocaína	1–3, mg/kg/hora EV até 7 dias	I	C
Prednisolona	20–100 mg	IIa	C
Metilprednisolona	16–1000 mg EV	IIa	C
Bloqueio do GNO	2 mL de lidocaína a 2% com 80 mg de metilprednisolona	IIa	C

Tabela 5.9. Tratamento Preventivo (SUNCT e SUNA)

Terapêutica	Dose	Grau de recomendação	Nível de evidência
Lamotrigina	50–700 mg	I	C
Oxcarbazepina	300–3600 mg	IIa	C
Topiramato	50–800 mg	IIa	C
Duloxetina	30–120 mg	IIa	C
Carbamazepina	200–2000 mg	IIa	C
Gabapentina	300–4800 mg	IIa	C
Pregabalina	75–600 mg	IIa	C
Toxina onabotulínica tipo A	75–100 UI	IIa	C
Erenumab	140 mg	IIb	C
Galcanezumab	240 mg dose de carga e 120 mg/mês	IIb	C

solona e a infusão intravenosa de lidocaína [início com 1 mL/min, aumento para 2 mL/min após quatro horas e até obter um período de 12 a 24 horas sem dor (não utilizar mais de sete dias – necessária monitorização cardíaca, risco de psicose e crises convulsivas)]. Outras opções são os corticosteroides orais ou intravenosos e a aplicação de toxina onabotulínica tipo A (2,5-5 UI por ponto algíco intervalados de 1,5 cm em padrão de grelha e totalizando 75 a 100 UI).^{2,13}

Nos casos medicamente intratáveis, podem considerar-se tratamentos cirúrgicos, nomeadamente, a radiofrequência pulsada do gânglio esfenopalatino, a descompressão microvascular, a estimulação do GNO e a estimulação cerebral profunda da área tegmental ventral do hipotálamo (DBS).²

Referências

1. Bahra A. Paroxysmal hemicrania and hemicrania continua: Review on pathophysiology, clinical features and treatment. *Cephalalgia*. 2023;43:3331024231214239. doi: 10.1177/03331024231214239.
2. Stubberud, A., Tronvik, E. & Matharu, M. Treatment of SUNCT/SUNA, Paroxysmal Hemicrania, and Hemicrania Continua: An Update Including Single-Arm Meta-analyses. *Curr Treat Options Neurol*. 2020; 22:42. doi: 10.1007/s11940-020-00649-x
3. Baraldi C, Pellesi L, Guerzoni S, Cainazzo MM, Pini LA. Therapeutic approaches to paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and short lasting unilateral neuralgiform headache attacks: a critical appraisal. *J Headache Pain*. 2017; 18:71.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211
5. Boes C, Dodick D. Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: a review of 74 patients. *Headache*. 2002 42:699-708.
6. Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. *Headache*. 1989; 29: 648-656.
7. Bodle J, Emmady P. Chronic paroxysmal hemicrania. [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558980/>
8. Hameed S, Sharman T. Hemicrania Continua. [Updated 2024 Jul 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025 [accessed 2025 Jul 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557568/>
9. Guerrero Á, Herrero-Velázquez S, Peñas M, Mulero P, Pedraza MI, Cortijo E, Fernández R. Peripheral nerve blocks; a therapeutic alternative for hemicrania continua. *Cephalalgia*. 2012; 32: 505-8.
10. Miller S, Correia F, Lagratta S, Matharu MS. OnabotulinumtoxinA for hemicrania continua: open label experience in 9 patients. *J Headache Pain*. 2015;16:19. doi: 10.1186/s10194-015-0502-z.
11. Santos-Lasaosa S, Cuadrado M, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral A, Irimia P, Láinez J, et al. Evidence and experience with the use of onabotulinumtoxinA in trigeminal neuralgia and primary headaches other than chronic migraine. *Neurología*. 2020; 35:568-78.
12. González-Quintanilla V, Pérez-Pereda S, Fontanillas N, Pascual J. First case of hemicrania continua responsive to

galcanezumab. *Neurol Sci*. 2021;42:4775-6. doi: 10.1007/s10072-021-05476-9.

13. Kang M, Cho S. SUNCT, SUNA and short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks: Debates and update. *Cephalalgia*. 2024; 44: 1-13.
14. Lambru G, Stubberud A, Rantell K, Lagratta S, Tronvik E, Matharu MS. Medical treatment of SUNCT and SUNA: a prospective open-label study including single-arm meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021; 92: 233-241.
15. Moond V, Hamilton K, Martinez R, Carrizo C, Burish M. Refractory short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) responding to erenumab adjuvant therapy: a case report. *Cureus*. 2022;14:e24403. doi: 10.7759/cureus.24403.
16. Bsteh G, Bsteh C, Broessner G. Refractory short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing responsive to anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies: A case report. *Cephalalgia*. 2021;41:127-30. doi: 10.1177/0333102420954558.

6. OUTRAS CEFALÉIAS PRIMÁRIAS

Neste capítulo constam cefaleias primárias raras que são sempre um diagnóstico de exclusão, devendo ser consideradas cefaleias secundárias até prova em contrário. Na sua maioria apresentam-se como crises algícas de muito curta duração, autolimitadas, pelo que nem sempre é necessária terapêutica farmacológica.¹ Em casos selecionados, a terapêutica farmacológica é instituída, sendo as recomendações aqui referidas baseadas em estudos prospetivos e observacionais, carecendo por isso de evidência científica robusta.

6.1. Cefaleia Primária da Tosse

É uma cefaleia rara, com uma prevalência estimada de 1% e a terapêutica farmacológica é invulgarmente necessária. Ao contrário da enxaqueca em que a manobra de Valsalva agrava a cefaleia, a cefaleia primária da tosse é despoletada pela manobra de Valsalva da tosse. O primeiro passo do tratamento será tratar uma patologia pulmonar subjacente ou suspender a toma de fármaco indutor de tosse (por exemplo, um IECA), se for esse o caso. Uma vez excluídos e se as crises forem muito frequentes e se afetarem negativamente a qualidade de vida, pode iniciar-se a indometacina,² sendo reportada a utilização de 25 a 250 mg, mais comumente entre 50 a 100 mg *id* (grau de recomendação IIa, nível de evidência C). A resposta está reportada como ocorrendo entre 1 e 4 semanas após o início da medicação. É prudente a utilização concomitante de um protetor gástrico³. Em alternativa, existem casos respondedores à acetazolamida⁴ na dose 125 mg *tid* a 2000 mg *id* (grau de recomendação IIb, nível de evidência C). Existem descrições de casos a sugerir

o benefício de punções lombares evacuadoras⁵ com remoção de 40 cc de LCR (grau de recomendação IIb, nível de evidência C).

6.2. Cefaleia Primária do Exercício

Este tipo de cefaleia é recorrente e o doente consegue identificar a atividade desencadeante. Pouco é conhecido acerca da história natural, mas sabe-se que tem uma prevalência entre os 1% e 12,7%, surge durante ou após a atividade física, pode durar até 48 horas e na maioria das vezes, a evicção do exercício físico é suficiente para o alívio sintomático. No entanto, o exercício físico regular faz parte de um estilo de vida saudável pelo que pode equacionar-se a sua manutenção e instituir tratamento farmacológico. O tratamento não farmacológico inclui aquecimento antes da atividade física, hidratação adequada e adequar o esforço à condição física.² Do ponto de vista farmacológico, é uma cefaleia tipicamente responsiva à indometacina (grau de recomendação IIa, nível de evidência C). Este fármaco pode ser utilizado previamente ao desempenho da atividade física, ou de forma profilática na dose de 25 a 150 mg *id*,^{6,7} esperando-se resposta 1 a 4 semanas após o início do tratamento. Quando a profilaxia com indometacina não for tolerada, pode ser utilizado o propranolol na dose de 1 a 2 mg/kg⁸ ou metoprolol na dose de 1 a 2 mg/kg² (grau de recomendação IIb, nível de evidência C). Existe ainda a publicação de alguns casos respondedores à flunarizina⁷ na dose de 25 a 150 mg *id* (grau de recomendação IIb, nível de evidência C).

6.3. Cefaleia Primária Associada à Atividade Sexual

A prevalência reportada é de 1% a 1,6%. Embora seja habitualmente autolimitada, pode ter um curso crónico, superior a 1 ano de duração em 40% dos doentes.⁹ Pode ser utilizada a indometacina na dose de 25 a 50 mg², 30-60 minutos antes da atividade sexual, embora a recomendação seja baseada na resposta positiva de um número diminuto de doentes (grau de recomendação IIb, nível de evidência C). Se os episódios forem muito frequentes pode equacionar-se a profilaxia com beta-bloqueantes: propranolol 60-240 mg *id*, metoprolol 50-200 mg *id* ou bisoprolol 5 mg *id*¹⁰ (grau de recomendação IIb, nível de evidência C). Existem ainda casos descritos de resposta à miniprofilaxia com triptanos, administrados dentro de 30 minutos antes da atividade sexual, estando descrita a utilização de rizatriptano, al-

motriptano e sumatriptano¹¹ (grau de recomendação IIb, nível de evidência C). A resposta é muito variável nos casos reportados.

6.4. Cefaleia Explosiva Primária

A prevalência da cefaleia explosiva primária é de 0,3%.¹² O curso natural é habitualmente benigno, sendo a cefaleia autolimitada mesmo sem tratamento instituído. Pelo motivo apresentado, alguns autores sugerem mesmo não iniciar profilaxia.¹¹ Todos os fármacos potencialmente vasoconstritores deverão ser suspensos (grau de recomendação IIa, nível de evidência C). Pelo diagnóstico diferencial com síndrome de vasoconstricção cerebral reversível, muitas vezes difícil, pode equacionar-se o tratamento profilático com nimodipina, na dose de 30 a 60 mg *qid*, durante 2 a 3 meses^{8,10} (grau de recomendação IIb, nível de evidência C).

6.5. Cefaleia por Estímulo Frio

A cefaleia não ocorre se se conseguir a evicção do desencadeante, quer seja a inalação ou a ingestão de um estímulo frio (grau de recomendação IIb, nível de evidência C). Quando não é possível, recomenda-se a ingestão lenta dos alimentos frios¹.

6.6. Cefaleia por Pressão Externa

A cefaleia por pressão externa raramente necessita tratamento farmacológico, resolvendo habitualmente nos 60 minutos após o alívio da compressão externa.^{9,12} Como prevenção, os desencadeantes devem ser evitados (grau de recomendação IIb, nível de evidência C). Caso não seja possível, deverá ser escolhida a opção mais confortável entre os vários estilos, tamanhos e materiais, garantindo um tamanho apropriado e um correto posicionamento. Durante o uso, é benéfica a remoção frequente do desencadeante de modo a aliviar temporariamente a compressão.^{13,14}

6.7. Cefaleia Primária em Guinada

Dado o cariz autolimitado, assim como a variabilidade na frequência e intensidade desta cefaleia, o tratamento farmacológico em muitos casos não é necessário, devendo ser explicada a sua benignidade. O tratamento preventivo deve ser considerado em doentes com crises frequentes, ou quando interfere nas atividades diárias.¹⁵ O tratamento de primeira linha é a indometacina (grau de recomendação IIa, nível de evidência C), em doses en-

tre os 75 e os 150 mg por dia.¹⁶⁻¹⁸ Em caso de ineficácia, contraindicação ou efeitos secundários que limitem o uso da indometacina, podem ser considerados fármacos que demonstraram benefício em pequenas séries de doentes e relatos de casos clínicos como inibidores da COX-2 (ex. celecoxib 100 mg *bid* ou etoricoxib 60 mg *id*),^{19,20} gabapentina (400 mg *bid*),²¹ melatonina (3-21 mg *id*),²² nifedipina (90 mg *id*)²³ ou toxina onabotulínica²⁴ (grau de recomendação IIa, nível de evidência C). O tratamento deve ser ajustado às características do doente.²⁵

6.8. Cefaleia Numular

Como tratamento sintomático podem ser utilizados analgésicos comuns (grau de recomendação IIa, nível de evidência C), com benefício reportado em mais de 60% dos doentes.²⁶ Em casos de cefaleia persistente, dor de intensidade grave ou ausência de alívio com analgesia, está indicado o tratamento preventivo.^{26,27} A gabapentina (600-1800 mg/dia) é o fármaco mais utilizado na literatura (grau de recomendação IIa, nível de evidência C), com alívio pelo menos parcial em mais de 60% dos doentes, seguindo-se os antidepressivos tricíclicos (grau de recomendação IIa, nível de evidência C), com alívio pelo menos parcial em cerca de 45% dos doentes.²⁶ Pequenas séries de casos reportam eficácia do tratamento com toxina onabotulínica (grau de recomendação IIa, nível de evidência C), incluindo doentes com cefaleia numular persistente e refratária.^{26,28-30} Casos isolados reportam ainda benefício com carbamazepina,³⁰⁻³¹ ciclobenzaprina³² e estimulação nervosa transcutânea³³ (grau de recomendação IIa, nível de evidência C). Os anestésicos locais apresentam baixa eficácia nesta cefaleia (grau de recomendação IIb, nível de evidência C).^{26,34} Alguns doentes ficam tranquilizados ao saber da benignidade da doença e não necessitam de tratamento farmacológico.³⁵

6.9. Cefaleia Hípnica

O tratamento sintomático de primeira linha é a cafeína, com a toma de uma chávena de café (aproximadamente 200 mg) ao acordar com a dor, ou, em alternativa, analgésicos com cafeína (100 mg) (grau de recomendação IIa, nível de evidência C). Os triptanos revelaram eficácia em casos isolados (grau de recomendação IIa, nível de evidência C), sendo os AINE, opiáceos, oxigénio e paracetamol geralmente pouco eficazes (grau de recomendação IIb, nível de evidência C).^{36,37} Em doentes com crises muito frequentes deve ser privilegiado o

tratamento preventivo, para evitar o uso excessivo de medicação sintomática e os seus efeitos adversos.³⁸

A cafeína é também eficaz como tratamento preventivo (grau de recomendação IIa, nível de evidência C), com a toma de pelo menos uma chávena de café antes de deitar. Apesar do receio de problemas de sono, este efeito secundário verifica-se com menor frequência que o esperado.³⁴ O lítio, em doses entre 150 a 600 mg/dia é um preventivo eficaz (grau de recomendação IIa, nível de evidência C), no entanto deve ser usado com precaução na população idosa tendo em conta o seu perfil de efeitos adversos.³⁶⁻³⁹ Outra alternativa é a indometacina (25-150 mg/dia) que revelou eficácia em pequenas séries de doentes (grau de recomendação IIa, nível de evidência C), com benefício em cerca de 50% dos casos, especialmente se cefaleia unilateral ou sintomas autonómicos acompanhantes.⁴⁰ Por último, a melatonina (3 a 5 mg/dia) apresenta taxa de resposta de 50% em pequenas séries em idosos (grau de recomendação IIa, nível de evidência C).⁴¹ Na cefaleia hípnica, o tratamento preventivo deve ser mantido durante 3 a 6 meses, antes de ser tentada a sua descontinuação.

6.10. Cefaleia Persistente Diária desde o Início

A cefaleia persistente diária desde o início tem uma história natural incerta, sendo variável a sua duração e resposta aos tratamentos. Apesar de alguns casos serem autolimitados com remissão em alguns meses, muitos doentes evoluem para uma cefaleia persistente durante anos sem resposta a qualquer tratamento agudo ou preventivo.⁴² A identificação e retirada de um desencadeante específico pode beneficiar a melhoria clínica, inclusive em casos com anos de evolução.⁴³

Em termos de tratamento agudo, os triptanos demonstraram alívio pelo menos parcial em até um terço dos doentes, mesmo quando a dor não apresenta características migranósas (grau de recomendação IIa, nível de evidência C).⁴⁴ A maioria dos doentes apresenta uso excessivo de medicação analgésica, no entanto a suspensão dos analgésicos geralmente não se traduz em alívio da dor.^{42,44}

Pequenas séries de doentes reportam alguns casos com benefício de tratamento preventivo com topiramato, gabapentina, valproato, amitriptilina, nortriptilina, propranolol, clonazepam, mexiletina, toxina onabotulínica ou anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu recetor (grau de recomendação IIa, nível de

evidência C).^{44,45,48-52} Os bloqueios de nervo periférico demonstraram alívio apenas transitório da cefaleia⁴⁸ (grau de recomendação IIb, nível de evidência C). Em doentes com desencadeante infeccioso, pequenas séries descrevem a eficácia de montelucaste, doxiciclina ou metilprednisolona intravenosa^{50,53} (grau de recomendação IIa, nível de evidência C).

Na ausência de *guidelines* ou estudos randomizados

que orientem o tratamento, alguns autores recomendam guiar o tratamento pelo fenótipo da cefaleia, sendo habitualmente tentadas várias combinações de fármacos nesta cefaleia de difícil controlo.^{44,53}

Sumariza-se na tabela seguinte, as recomendações apresentadas para as outras cefaleias primárias, quer no tratamento não farmacológico, quer farmacológico agudo e preventivo.

Tabela 6.1. Recomendações Terapêuticas – Outras Cefaleias Primárias

Cefaleia	Tratamento Não Farmacológico	Tratamento Preventivo Farmacológico
Cefaleia Primária da Tosse		Indometacina 50 a 100 mg <i>id</i> + IBP Alternativa: acetazolamida 125 mg <i>tid</i> a 2000 mg <i>id</i>
Cefaleia Primária do Exercício	Aquecimento, hidratação adequada e adequação do exercício	Propranolol 1 a 2 mg/kg ou metoprolol 1 a 2 mg/kg; flunarizina 25 a 150 mg <i>id</i>
Cefaleia Primária Associada à Atividade Sexual		Indometacina 25 a 50 mg, 30-60 minutos antes da atividade sexual Minipprofilaxia com beta-bloqueantes como propranolol 60-240 mg <i>id</i> , metoprolol 50-200 mg <i>id</i> ou bisoprolol 5 mg <i>id</i> ou com triptanos
Cefaleia Explosiva Primária		Considerar não fazer profilaxia Se DDx com síndrome vasoconstrição cerebral reversível difícil, considerar nimodipina, 30 a 60 mg <i>qid</i> , durante 2 a 3 meses
Cefaleia por Estímulo Frio	Evicção do desencadeante, ingerir lentamente alimentos frios	
Cefaleia Por Pressão Externa	Alívio da compressão externa (agudo), evicção do desencadeante (preventivo)	
Cefaleia Primária em Guinada		Indometacina 75 a 150 mg por dia Considerar não fazer profilaxia
Cefaleia Numular		Analgésicos comuns no tratamento sintomático Gabapentina (600-1800 mg/dia) no tratamento preventivo
Cefaleia Hípica		Chávena de café (aproximadamente 200 mg) ou em alternativa, analgésicos com cafeína (100 mg)
Cefaleia Persistente Diária desde o Início	Evicção dos desencadeantes identificados	Medicar de acordo com o fenótipo

DDx = diagnóstico diferencial; IBP = Inibidor da bomba de prótons.

Referências

- Starling A. Unusual headache disorders. *Continuum*. 2018;24:1192-208.
- Gonzalez-Quintanilla V et al. Update on headaches associated with physical exertion. *Cephalalgia*. 2023;43:1-10.
- Evers S et al. Treatment of rare other primary headaches – recommendations of the German Migraine and Headache Society *Nervenheilkunde* 2005; 24: 217–26
- Wang SJ, Fuh JL, Lu SR. Benign cough headache is responsive to acetazolamide. *Neurology*. 2000; 55:149 – 150. doi:10.1212/WNL.55.1.149.
- Raskin NH. The cough headache syndrome: treatment. *Neurology*. 1995;45:1784.
- Allena M, Rossi P, Tassorelli C, Ferrante E, Lisotto C, Nappi G. Focus on therapy of the Chapter IV headaches provoked by exertional factors: primary cough headache, primary exertional headache and primary headache associated with sexual activity. *J Headache Pain*. 2010;11:525 – 30. doi:10.1007/s10194-010-0261-9.
- Pascual J. Other primary headaches. *Neurol Clin*. 2009;27:557 – 1.
- Halker RB, Vargas BB. Primary exertional headache: updates in the literature. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:337. doi:10.1007/s11916-013-0337-8.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalgi* 2018; 38:1–211.
- Frese A, Rahmann A, Gregor N, et al. Headache associated with sexual activity: prognosis and treatment options. *Cephalalgia*. 2007;27:1265–70. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01449.x
- Lin PT et al. Update on primary headache associated with sexual activity and primary thunderclap headache. *Cephalalgia*. 2023;43:1-10
- Lu SR, Liao YC, Fuh JL, Lirng JF, Wang SJ. Nimodipine for treatment of primary thunderclap headache. *Neurology*. 2004;62:1414-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000120669.85649.77.
- Krymchantowski AV. Headaches Due to External Compression *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:321–4. doi: 10.1007/s11916-010-0122-x.

14. Hensel O, Kraya T. Primary Headache Attributed to External Compression or Traction to the Head: A Narrative Review. *Brain Behav.* 2025;15:e70202. doi:10.1002/brb3.70202
15. Kwon S, Lee MJ, Kim M. Epicranial headache part 1: Primary stabbing headache. *Cephalalgia.* 2023;43:3331024221146985. doi:10.1177/03331024221146985
16. Hagler S, Ballaban-Gil K, Robbins MS. Primary stabbing headache in adults and pediatrics: a review. *Curr Pain Headache Rep.* 2014; 18:450. doi: 10.1007/s11916-014-0450-3.
17. Pareja JA1, Sjaastad O. Primary stabbing headache. *Handb Clin Neurol.* 2010; 97:453-7. doi: 10.1016/S0072-9752(10)97039-5.
18. Chua AL, Nahas S. Ice Pick Headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2016; 20:30. doi: 10.1007/s11916-016-0559-7.
19. Piovesan EJ, Zukerman E, Kowacs PA, Werneck LC. Cox-2 inhibitor for the treatment of primary stabbing headache secondary to cerebrovascular disease. *Cephalalgia.* 2002; 22:197. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00346.x.
20. O'Connor MB, Murphy E, Phelan MJ, Regan MJ. Primary stabbing headache can be responsive to etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor. *Eur J Neurol.* 2008;15:e1. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01962.x.
21. Franca Jr MC, Costa AL, Maciel Jr JA. Gabapentin responsive idiopathic stabbing headache. *Cephalalgia.* 2004; 24:993-6. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00791.x.
22. Rozen TD. Melatonin as a treatment for idiopathic stabbing headache. *Neurology.* 2003;61:865-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000082388.03466.e9.
23. Jacome DE (2001) Exploding head syndrome and idiopathic stabbing headache relieved by nifedipine. *Cephalalgia.* 21:617-8. doi: 10.1046/j.1468-2982.2001.00227.x.
24. Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, Da Silva LL, Werneck LC. Botulinum Neurotoxin type-A for primary stabbing headache. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010; 68:212-5. doi: 10.1590/s0004-282x2010000200011.
25. Kwon S, Lee MJ, Kim M. Epicranial headache part 1: Primary stabbing headache. *Cephalalgia.* 2023;43. doi: 10.1177/03331024221146985
26. Schwartz DP, Robbins MS, Grosberg BM. Nummular headache update. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17:340. doi: 10.1007/s11916-013-0340-0.
27. Pareja JA, Montojo T, Alvarez M. Nummular headache update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12:118-24. doi: 10.1007/s11910-011-0247-2.
28. García-Iglesias C, Puledra F, Echavarría-Íñiguez A, González-Orsorio Y, Sierra-Mencia Á, Recio-García A, et al. Treatment of Primary Nummular Headache: A Series of 183 Patients from the NUMITOR Study. *J Clin Med.* 2022;12:122. doi: 10.3390/jcm12010122.
29. Ruscheweyh R, Buchheister A, Gregor N. Nummular headache: six new cases and lancinating pain attacks as possible manifestation. *Cephalalgia.* 2010; 30: 249-53 doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01893.x.
30. Martins IP, Abreu L. Nummular headache: Clinical features and treatment response in 25 new cases. *Cephalalgia Rep.* 2018;1:1-8. doi:10.1177/2515816318802771.
31. Man YH, Yu TM, Li LS, Yao G, Mao XJ, Wu J. A new variant nummular headache: large diameter accompanied with bitrigeminal hyperalgesia and successful treatment with carbamazepine. *Turk Neurosurg.* 2012;22:506-9. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.3960-10.0.
32. Robbins MS, Grosberg BM. Menstrual-related nummular headache. *Cephalalgia.* 2010;30:507-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01947.x.
33. Tayeb Z, Hafeez F, Shafiq Q. Successful treatment of nummular headache with TENS. *Cephalalgia.* 2008;28:897-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01456.x.
34. Dai W, Yu S, Liang J, Zhang M. Nummular headache: peripheral or central? One case with reappearance of nummular headache after focal scalp was removed, and literature review. *Cephalalgia.* 2013;33:390-7. doi: 10.1177/0333102412474504
35. Cuadrado ML. Epicranial headaches part 2: Nummular headache and epicrania fugax. *Cephalalgia.* 2023;43. doi: 10.1177/03331024221146976
36. Liang JF, Wang SJ. Hypnic headache: a review of clinical features, therapeutic options and outcomes. *Cephalalgia.* 2014;34:795-805. doi: 10.1177/0333102414537914.
37. Diener HC, Obermann M, Holle D. Hypnic headache: clinical course and treatment. *Curr Treat Options Neurol.* 2012; 14:15-26. doi: 10.1007/s11940-011-0156-3.
38. Lindner D, Scheffler A, Nsaka M, Holle-Lee D. Hypnic Headache - What do we know in 2022? *Cephalalgia.* 2023;43:3331024221148659. doi: 10.1177/03331024221148659.
39. Lisotto C, Rossi P, Tassorelli C, Ferrante E, Nappi G. Focus on therapy of hypnic headache. *J Headache Pain.* 2010;11:349-54. doi: 10.1007/s10194-010-0227-y.
40. Dodick DW, Jones JM, Capobianco DJ. Hypnic headache: another indomethacin-responsive headache syndrome? *Headache.* 2000;40:830-5. doi: 10.1046/j.1526-4610.2000.00150.x.
41. Lindner D, Scheffler A, Nsaka M, Holle-Lee D. Hypnic Headache - What do we know in 2022? *Cephalalgia.* 2023;43. doi: 10.1177/03331024221148659.
42. Uniyal R, Paliwal VK, Anand S, Ambesh P. New daily persistent headache: An evolving entity. *Neurol India.* 2018;66:679-87. doi: 10.4103/0028-3886.232291.
43. Peng KP, Rozen TD. Update in the understanding of new daily persistent headache. *Cephalalgia.* 2023;43. doi: 10.1177/03331024221146314
44. Robbins MS, Grosberg BM, Napchan U, Crystal SC, Lipton RB. Clinical and prognostic subforms of new daily persistent headache. *Neurology.* 2010;74:1358-64. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dad5de.
45. Tyagi A. New daily persistent headache. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012;15: S62-S65. doi: 10.4103/0972-2327.100011.
46. Rozen TD. New daily persistent headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2003; 7:218. doi: 10.1007/s11916-003-0076-3.
47. Goadsby PJ, Boes C. New daily persistent headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72 Suppl 2:ii6. doi: 10.1136/jnnp.72.suppl_2.ii6.
48. Mack KJ. New daily persistent headache in children and adults. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13:47. doi: 10.1007/s11916-009-0010-4.
49. Rozen TD. Successful treatment of new daily persistent headache with gabapentin and topiramate. *Headache.* 2002; 42:433. doi:10.1007/s11916-003-0076-3.
50. Riddle EJ, Smith JH. New Daily Persistent Headache: a Diagnostic and Therapeutic Odyssey. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19:21. doi: 10.1007/s11910-019-0936-9.
51. Greene KA, Gentile CP, Szperka CL, Yonker M, Gelfand AA, Grimes B, et al. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody use for the preventive treatment of refractory headache disorders in adolescents. *Pediatr Neurol.* 2021;114:62-67. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.014.
52. Cheema S, Rantell KR, Pickering R, Lagrata S, Kamourieh S, Matharu M. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody treatment for new daily persistent headache. *J Headache Pain.* 2025;26:170. doi: 10.1186/s10194-025-02111-2.
53. Prakash S, Shah ND. Post-infectious new daily persistent headache may respond to intravenous methylprednisolone. *J Headache Pain.* 2010;11:59-66. doi: 10.1007/s10194-009-0171-x.

7. NEURALGIAS CRANIANAS E DORES OROFACIAIS

7.1. Nevralgia do Trigêmeo

A nevralgia do trigêmeo (NT) é uma entidade clínica caracterizada por episódios de dor muito intensa, de muito curta duração, tipo choque elétrico (com início e fim abruptos), recorrendo com elevada frequência, habitualmente unilateral e localizada ao território inervado por uma ou mais divisões (nervos oftálmico, maxilar e mandibular) do nervo trigêmeo (quinto par craniano). Estes episódios podem ser despertados por alguns estímulos, habitualmente considerados inócuos (mastigar ou lavar os dentes, por exemplo). A incidência anual da NT é, de acordo com a literatura, de 4-13 casos por 100 000 habitantes.^{1,2} Apesar de esta incidência não ser muito elevada, a NT é a mais frequente das nevralgias, na população adulta (podendo também acometer crianças e adolescentes), sendo que essa mesma incidência aumenta gradualmente com a idade.^{3,4}

Os critérios de diagnóstico para a NT encontram-se explanados no capítulo 13 da Classificação Internacional de Cefaleias – 3ª edição (ICHD-3).⁵ Poder-se-á afirmar o diagnóstico quando estiverem presentes paroxismos recorrentes de dor facial unilateral na distribuição anatômica de um ou mais ramos do nervo trigêmeo (sem irradiação para outros territórios) e preenchendo os seguintes critérios⁵:

- A. A dor tem todas as seguintes características:
 - 1. Duração de uma fração de segundos a 2 minutos;
 - 2. Intensidade grave;
 - 3. Tipo choque elétrico, fisgada, facada ou guinada.
- B. É precipitada por estímulos inócuos dentro da distribuição anatômica do nervo trigêmeo afetado.
- C. Não é melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

A NT pode ser categorizada em 3 tipos distintos: 1) a NT clássica, que se presume resultar de compressão vascular sobre o nervo trigêmeo (habitualmente por um vaso arterial, como é o caso da artéria cerebelosa superior); 2) a NT secundária, em que o quadro doloroso é sintomático de outra patologia envolvendo o nervo trigêmeo (como um tumor) ou a sua origem real no tronco cerebral (como uma lesão desmielinizante de esclerose múltipla); e 3) a NT idiopática, quando não é possível invocar qualquer explicação para a sua etiologia.

Estes são aspetos práticos com algum relevo, quando se equacionam as estratégias de intervenção terapêutica.

Um diagnóstico correto é crucial para se poder observar algum benefício terapêutico com os fármacos habitualmente usados na NT. Recomenda-se a realização de um exame de imagem (preferencialmente uma ressonância magnética [RM], com cortes finos dirigidos ao tronco cerebral), com o objetivo de excluir potenciais diagnósticos alternativos.⁶ Se avaliada por um neurorradiologista experiente, a RM apresenta elevada sensibilidade (88%; intervalo de confiança a 95%: 80%-93%) e especificidade (94%; intervalo de confiança a 95%: 91%-96%) para a afirmação de um contacto neurovascular e distorção do trajeto do nervo.^{6,7}

7.1.1. Terapêutica Farmacológica de Base (Preventiva)

O tratamento da NT deve iniciar-se por uma abordagem médica/farmacológica (grau de recomendação I, nível A).

Existe evidência que suporta que, nos casos de NT clássica ou idiopática, a carbamazepina (200-1200 mg/dia) deve ser o fármaco de primeira escolha, não existindo contraindicações ou riscos de interação medicamentosa com outros fármacos em uso (grau I, nível A).^{7,13} A oxcarbazepina (600-1800 mg/dia) constitui uma excelente alternativa à carbamazepina, sendo igualmente eficaz e com melhor perfil de segurança/tolerabilidade (grau I, nível B).¹³⁻¹⁶

A eslicarbazepina (800 mg/dia) apresenta um perfil de efeitos adversos e um regime posológico mais favoráveis que a carbamazepina e a oxcarbazepina. No entanto, não existem estudos que sustentem a sua utilidade na NT, estando apenas publicada uma série retrospectiva de 18 doentes, em que se documentou que o fármaco é seguro e potencialmente eficaz, sendo necessários estudos de maiores dimensões para o poder corroborar, de facto (grau IIa, nível C).¹⁷

Fármacos como o baclofeno (40-80 mg/dia)¹⁸ e a lamotrigina (400 mg/dia, isoladamente ou em associação à carbamazepina ou um dos seus derivados)¹⁹ podem ser também utilizados no tratamento da NT clássica ou idiopática, embora a evidência que suporte a sua utilização seja pouco robusta (grau IIa, nível C).^{6,7,13}

Existe uma meta-análise de 14 estudos que compara a gabapentina (1800-3600 mg/dia) com a carbamazepina, concluindo que o primeiro fármaco não parece

ser inferior ao segundo, em termos de eficácia na NT, podendo até ter menos efeitos adversos; ainda assim, a qualidade metodológica dos estudos incluídos é muito heterogênea e discutível (grau IIb, nível B).²⁰

A utilização da pregabalina (150-600 mg/dia) na NT foi apenas testada num pequeno ensaio, havendo ainda duas séries publicadas, sem que destes estudos resulte um nível de recomendação muito elevado (grau IIb, nível B).²¹⁻²³ Mais recentemente, a lacosamida (200-400 mg/dia) foi testada como tratamento preventivo em populações de doentes com NT e revelou-se uma opção eficaz e segura (grau IIa, nível C).^{24,25}

Não se recomenda a utilização de fármacos como o ácido valpróico (grau IIb, nível C), o levetiracetam (grau IIb, nível C), o clonazepam (grau IIb, nível C), a amitriptilina (grau IIb, nível C), a duloxetina (grau IIb, nível C) e o topiramato (grau IIb, nível C) no tratamento específico da NT, por não existir evidência que suporte a sua eficácia e a sua segurança nesta indicação precisa.^{6,7,12,13}

O tratamento farmacológico da NT secundária obedece aos mesmos princípios, embora deva ser complementado com o tratamento dirigido à causa subjacente (grau I, nível A).^{6,7,12,13,26}

Um doente que não responda aos tratamentos farmacológicos supracitados (em monoterapia ou em associação) ou que não consiga alcançar doses consideradas eficazes devido a efeitos adversos, deve ser considerado como tendo uma NT refratária e, por esse motivo, deve ser encaminhado a um centro especializado (grau I, nível A).²⁷

Existe evidência que suporta a utilização de toxina onabotulínica de tipo A no tratamento da NT refratária, devendo tal intervenção ser realizada em centros com experiência na manipulação deste fármaco (grau I, nível B).^{28,29} Alguns dos efeitos adversos com ele associados, nomeadamente a paralisia muscular, poderão ser ultrapassados, no futuro, com o desenvolvimento de formas não paralíticas de toxina onabotulínica.³⁰

7.1.2. Terapêutica Hospitalar da Agudização (Crise)

Em meio hospitalar e apenas em situações de urgência, podem ser utilizadas formulações endovenosas de lidocaína ou de fenitoína (não havendo fosfenitoína disponível), na abordagem da NT (grau IIa, nível C).^{6,7}

A lidocaína poder-se-á utilizar em doses de 5 mg/kg de peso, diluídos em 250 mL de dextrose a 5%, perfundindo-se a um ritmo de 1 mg/minuto nas primeiras 4

horas e de 2 mg/minuto a partir daí.^{31,32}

A fenitoína usa-se em perfusões de 10-20 mg/kg de peso (máximo de 1000 mg), sendo que o tempo de infusão pode variar entre 30 e 60 minutos, recomendando-se monitorização cardíaca e da tensão arterial durante o procedimento.³³

Em doentes com contraindicação para os fármacos supracitados, poderá ser ponderada a utilização das formulações endovenosas de lacosamida (200 mg/dia) ou levetiracetam (1000-4000 mg/dia), embora a evidência que suporte a sua utilização seja escassa (grau IIb, nível C).³⁴⁻³⁷

O sumatriptano em formulação subcutânea (3-6 mg) foi testado num pequeno ensaio controlado com placebo, constatando-se uma redução substancial na intensidade da dor da NT, durando o efeito cerca de 8 horas, sem grandes efeitos adversos documentados (grau IIb, nível C).³⁸

Não existe qualquer ensaio clínico controlado com placebo que permita confirmar o benefício terapêutico de bloqueios anestésicos (com ou sem corticosteroide associado), na NT. Ainda assim, intuindo-se alguma eficácia e segurança do procedimento injetável, existem séries de doentes que poderão suportar a sua utilização prática (grau IIb, nível C), em ambiente de urgência, para um alívio relativamente rápido da dor (nos territórios de ramos terminais – nervos supraorbitário, infraorbitário, supratroclear, auriculotemporal e mentoniano – ou a nível mais proximal – nervos maxilar ou mandibular).³⁹⁻⁴¹

Não se recomenda a utilização de opiáceos no tratamento da NT (grau III, nível C).⁴²

7.1.3. Terapêutica Interventiva e/ou Cirúrgica

Doentes com NT refratária à terapêutica médica são candidatos a tratamento cirúrgico (grau I, nível A).^{6,7,42,43}

Podem ser utilizadas várias técnicas para abordagem cirúrgica de uma NT, mas a evidência que suporta a escolha entre cada uma delas é limitada e muito dependente da experiência do neurocirurgião que a executa (grau I, nível C).

A descompressão microvascular, os procedimentos percutâneos sobre o gânglio trigeminal (nomeadamente a termocoagulação, a compressão com balão e a rizotomia química com glicerol) e a radiocirurgia estereotáxica (com *gamma knife*) parecem ser eficazes no tratamento da NT (grau I, nível A).^{6,7,42,43}

Várias meta-análises referem que a cirurgia de descompressão microvascular parece ser mais efetiva no controlo da dor, a curto e longo prazo, em comparação com a ra-

diocirurgia estereotáxica, pelo que esta última se poderá reservar para situações em que existam contraindicações à descompressão microvascular (grau I, nível A).^{42,43}

Não existe evidência que suporte a utilização de neu-rectomias periféricas no tratamento da NT (grau IIb, nível C).⁴⁶ Não existe evidência que suporte a utilização

Tabela 7.1. Terapêutica da Nevralgia do Trigêmeo

Fármaco	Evidência
Terapêutica médica preventiva	
Carbamazepina (200-1200 mg/dia, via oral)	Grau I, nível A
Oxcarbazepina (600-1800 mg/dia, via oral)	Grau I, nível B
Eslicarbazepina (800 mg/dia, via oral)	Grau IIa, nível C
Baclofeno (40-80 mg/dia, via oral)	
Lamotrigina (400 mg/dia, via oral)	
Lacosamida (200-400 mg/dia, via oral)	Grau IIb, nível B
Gabapentina (1800-3600 mg/dia, via oral)	
Pregabalina (150-600 mg/dia, via oral)	
Toxina onabotulínica de tipo A, injeção local	Grau I, nível B
Fármaco	Evidência
Terapêutica médica da agudização	
Fenitoína (10-20 mg/kg, via endovenosa)	Grau IIa, nível C
Lidocaína (5 mg/kg, via endovenosa)	
Lacosamida (200 mg/dia, via endovenosa)	Grau IIb, nível C
Levetiracetam (1000-4000 mg/dia, via endovenosa)	
Sumatriptano (3-6 mg, via subcutânea)	
Procedimento	Evidência
Terapêutica cirúrgica	
Descompressão microvascular	Grau I, nível C
Procedimentos percutâneos sobre o gânglio trigeminal	
Radiocirurgia estereotáxica	

de ultrassons focados de alta intensidade, aplicados a nível talâmico, na abordagem terapêutica da NT, embora esta seja uma técnica prometedora, que carece de investigação aprofundada (grau IIb, nível C).⁴⁷

Referências

- Katusic S, Williams DB, Beard CM, Bergstralh EJ, Kurland LT. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Neuroepidemiology*. 1991;10:276-81. doi: 10.1159/000110284.
- MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000;123:665-76. doi: 10.1093/brain/123.4.665.
- Childs AM, Meacey JF, Ferrie CD, Holland PC. Neurovascular compression of the trigeminal and glossopharyngeal

nerve: three case reports. *Arch Dis Child*. 2000; 82:311-5. doi: 10.1136/adc.82.4.311.

- Brameli A, Kachko L, Eidlitz-Markus T. Trigeminal neuralgia in children and adolescents: experience of a tertiary pediatric headache clinic. *Headache*. 2021;61:137-42. doi: 10.1111/head.14023
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38:1-211.
- Chong MS, Bahra A, Zakrzewska JM. Guidelines for the management of trigeminal neuralgia. *Cleve Clin J Med*. 2023;90:355-62. doi: 10.3949/ccjm.90a.22052.
- Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbot J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2019; 26:831-49. doi: 10.1111/ene.13950.
- Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (Tegretol®) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1966;29:265-67. doi: 10.1136/jnnp.29.3.265.

9. Rockliff BW, Davis EH. Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol*. 1966;15:129-36. doi: 10.1001/archneur.1966.00470140019003.
10. Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the treatment of neuralgia. Use of side effects. *Arch Neurol*. 1968;19:129-36. doi: 10.1001/archneur.1968.00480020015001.
11. Nicol CF. A four-year double-blind study of Tegretol® in facial pain. *Headache*. 1969;9:54-7. doi: 10.1111/j.1526-4610.1969.hed0901054.x.
12. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*. 2008; 71:1183-90. doi: 10.1212/01.wnl.0000326598.83183.04.
13. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008; 15:1013-28. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02185.x.
14. Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. *Pharmacotherapy*. 2000;20:152S-8S. doi: 10.1592/phco.20.12.152s.35254.
15. Liebel JT, Menger N, Langohr H. Oxcarbazepine in der Behandlung der Trigeminalneuralgie. *Nervenheilkunde*. 2001;15:461-65.
16. Di Stefano G, La Cesa S, Truini A, Cruccu G. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *J Headache Pain*. 2014;15:34. doi: 10.1186/1129-2377-15-34.
17. Sanchez-Larsen A, Sopena D, Diaz-Maroto I, Perona-Moratalla AB, Gracia-Gil J, García-Muñozguren S, et al. Assessment of efficacy and safety of eslicarbazepine acetate for the treatment of trigeminal neuralgia. *Eur J Pain*. 2018;22:1080-87. doi: 10.1002/ejp.1192.
18. Framm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol*. 1984;15:240-4. doi: 10.1002/ana.410150306.
19. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (Lamictal®) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Pain*. 1997;73:223-30. doi: 10.1016/s0304-3959(97)00104-8.
20. Yuan M, Zhou HY, Xiao ZL, Wang W, Li XL, Chen SJ, et al. Efficacy and safety of gabapentin vs. carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia: a meta-analysis. *Pain Pract*. 2016;16:1083-91. doi: 10.1111/papr.12406.
21. Obermann M, Yoon MS, Sensen K, Maschke M, Diener HC, Katsarava Z. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*. 2008;28:174-81. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01483.x.
22. Pérez C, Navarro A, Saldaña MT, Martínez S, Rejas J. Patient-reported outcomes in subjects with painful trigeminal neuralgia receiving pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Cephalalgia*. 2009;29:781-90. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01792.x.
23. Pérez C, Saldaña MT, Navarro A, Martínez S, Rejas J. Trigeminal neuralgia treated with pregabalin in family medicine settings: its effect on pain alleviation and cost reduction. *J Clin Pharmacol*. 2009;49:582-90. doi: 10.1177/0091270009333017.
24. Muñoz-Vendrell, Tena-Cucala R, Campoy S, García-Parra B, Prat J, Martínez-Yélamos S, et al. Oral lacosamide for the treatment of refractory trigeminal neuralgia: a retrospective analysis of 86 cases. *Headache*. 2023;63:559-64. doi: 10.1111/head.14505.
25. Lappichetpaiboon P, Tiamkao S, Ruangsri S, Paphangkorak- it J, Pitiphat W, Jorns TP. Efficacy and safety of lacosamide in patients with trigeminal neuralgia: an 8-week pilot dose-escalation study. *J Oral Facial Pain Headache*. 2025;39:119-27. doi: 10.22514/jofph.2025.011.
26. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid*. 2009;12:2009.
27. Cruccu G, Truini A. Refractory trigeminal neuralgia: non-surgical treatment options. *CNS Drugs*. 2013; 27:91-6. doi: 10.1007/s40263-012-0023-0.
28. Hu Y, Guan X, Fan L, Li M, Liao Y, Nie Z, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Headache Pain*. 2013;14:72. doi: 10.1186/1129-2377-14-72.
29. Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, Khalil AM, Altibi A, Vu TL, et al. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A therapy in trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2016;17:63. doi: 10.1186/s10194-016-0651-8.
30. Zhanleuoova A, Leese C, Andreou AP, Karimova A, Carpenter G, Davletov B. Recent developments in engineering non-paralytic botulinum molecules for therapeutic applications. *Toxins*. 2024;16:175. doi: 10.3390/toxins16040175.
31. Chaudhry P, Friedman DL. Intravenous lidocaine treatment in classical trigeminal neuralgia with concomitant persistent facial pain. *Headache*. 2014; 54:1376-79. doi: 10.1111/head.12401.
32. Stavropoulou E, Argyra E, Zis P, Vadalouca A, Siafaka I. The effect of intravenous lidocaine on trigeminal neuralgia: a randomized double blind placebo controlled trial. *ISRN Pain*. 2014; 2014:853826. doi: 10.1155/2014/853826.
33. Schnell S, Marrodan M, Acosta JN, Bonamico L, Goicochea MT. Trigeminal neuralgia crisis – intravenous phenytoin as acute rescue treatment. *Headache*. 2020; 60:2247-53.
34. Jorns TP, Johnston A, Zakrzewska JM. Pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (Keppra) in treatment of patients with trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2009;16:740-4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02585.x.
35. Mitsikostas DD, Pantes GV, Avramidis TG, Karageorgiou KE, Gatzonis SD, Stathis PG, et al. An observational trial to investigate the efficacy and tolerability of levetiracetam in trigeminal neuralgia. *Headache*. 2010;50:1371-7. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01743.x.
36. Coppola N, Calabria E, Fortuna G, Ruoppo E, Caparrotti M, Adamo D. Lacosamide in the treatment of trigeminal neuralgia refractory to conventional treatment due to severe leukopenia induced by anticonvulsants. *Proceedings*. 2019;35:52. doi: 10.3390/proceedings2019035052.
37. Belliston S. Lacosamide efficacy in trigeminal neuralgia and other neuropathic pain syndromes: a case series. *Neurology*. 2019;92:P5.2-098.
38. Kanai A, Saito M, Hoka S. Subcutaneous sumatriptan for refractory trigeminal neuralgia. *Headache*. 2006;46:577-82. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00405.x.
39. Perloff MD, Chung JS. Urgent care peripheral nerve blocks for refractory trigeminal neuralgia. *Am J Emerg Med*. 2018;36:2058-60. doi: 10.1016/j.ajem.2018.08.019.
40. Balta S, Talu GK. Clinical effectiveness of peripheral nerve blocks with lidocaine and corticosteroid in patients with trigeminal neuralgia. *Agri*. 2021;33:237-42. doi: 10.14744/agri.2021.26032.
41. Seo HJ, Park CK, Choi MK, Ryu J, Park BJ. Clinical outcome of percutaneous trigeminal nerve block in elderly patients in outpatient clinics. *J Korean Neurosurg Soc*. 2020;63(6):814-20. doi: 10.3340/jkns.2020.0139.
42. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, Hodaie M, Leal PRL, Nurmikko T, et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol*. 2020;19:784-96. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30233-7.
43. Bennetto L, Patel NK, Fuller G. Trigeminal neuralgia and its management. *BMJ*. 2007;334:201-5. doi: 10.1136/bmj.39085.614792.BE.
44. Alizadeh Y, Hayak H, Khoshnevisan A. Microvascular decompression versus gamma knife surgery in patients with drug-resistant trigeminal neuralgia: a systematic review

and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2022;167:67-73. doi: 10.1016/j.wneu.2022.08.020.

45. Rheaume AR, Pietrosanu M, Ostertag C, Sankar T. Repeat surgery for recurrent or refractory trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2024;185:370-80. doi: 10.1016/j.wneu.2024.02.097.
46. Donnet A, Simon E, Cuny E, Demarquay G, Ducros A, De Gaalon S, et al. French guidelines for diagnosis and treatment of classical trigeminal neuralgia (French Headache Society and French Neurosurgical Society). *Neurochirurgie.* 2018;64:285-302. doi: 10.1016/j.neuchi.2018.04.001.
47. Ma Y, Hsu G, Zhang F. The applicability and efficacy of magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound system in the treatment of primary trigeminal neuralgia. *Med Hypotheses.* 2020;139:109688. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109688.

7.2. Outras Nevralgias Cranianas e Dores Orofaciais

7.2.1. Nevralgia do Nervo Glossofaríngeo

A nevralgia do nervo glossofaríngeo é uma patologia rara, caracterizada por episódios paroxísticos de dor intensa e de curta duração, tipicamente descrita como lancinante ou em choque elétrico, nas áreas inervadas por este nervo, como a base da língua, a faringe posterior, a região amigdalina e a orofaringe, podendo irradiar para o ouvido, região retroauricular ou, mais raramente, para o ângulo da mandíbula.^{1,2} Os episódios surgem de forma abrupta e são habitualmente desencadeados por estímulos como deglutição, mastigação, tosse, fala ou bocejo.³ Em situações excepcionais, devido às conexões entre ramos do nervo glossofaríngeo e do nervo vago, podem ocorrer manifestações autonómicas, como bradicardia, hipotensão ou síncope.⁴

A apresentação clínica é maioritariamente unilateral e ocorre com maior frequência em adultos de meia-idade ou idosos, com idade média de início de 64 anos.⁵ A incidência anual estimada é de 0,2–0,8 por 100 000 habitantes, sendo significativamente inferior à da nevralgia do trigémeo.⁵ Em cerca de 25% dos casos, a dor pode apresentar-se bilateralmente.³

O diagnóstico da nevralgia do nervo glossofaríngeo é essencialmente clínico e baseia-se numa história clínica detalhada, com caracterização rigorosa das características da dor.¹⁻³ A entidade pode ser classificada como clássica, secundária ou idiopática, à semelhança da nevralgia do trigémeo.⁴ Os exames complementares têm como principal objetivo excluir causas secundárias e identificar mecanismos etiológicos potencialmente tratáveis.³ A ressonância magnética cerebral é recomendada em todos os doentes.³ A nevralgia do trigémeo constitui o principal diagnóstico diferencial, distinguindo-se pela distribuição facial da dor, pela presença de gatilhos cutâneos e pela ausência de envolvimento orofaríngeo.⁴ Outras entidades a considerar incluem patologia otorrinolaringológica, processos inflamatórios ou infecciosos da orofaringe, tumores da base do crânio e lesões vasculares ou inflamatórias do tronco cerebral.³

O tratamento da nevralgia do nervo glossofaríngeo deve iniciar-se com terapêutica farmacológica⁴. Os fármacos anticonvulsivos constituem a base do tratamento de primeira linha, sendo a carbamazepina o agente mais utilizado e com maior evidência de eficácia⁴. Deve ser iniciada de forma gradual e titulada progressivamente de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade.⁴ A oxcarbazepina representa uma alternativa eficaz, frequentemente mais bem tolerada, podendo ser utilizada como opção inicial ou em caso de intolerância à carbamazepina.⁴ No caso de resposta insuficiente ou intolerância podem ser utilizados outros agentes, como pregabalina ou gabapentina, isoladamente ou em associação.⁴ A lamotrigina e o baclofeno constituem opções adicionais de segunda linha.⁴ Em situações selecionadas, sobretudo quando existe uma componente de dor neuropática contínua, pode ser considerada a duloxetina.⁴ A toxina onabotulínica tipo A tem sido descrita como terapêutica adjuvante em casos refratários, com evidência ainda escassa e numa estratégia *follow the pain*.⁶ A fenitoína pode ser con-

Tabela 7.2. Terapêutica da Nevralgia do Nervo Glossofaríngeo

Tratamento	Evidência disponível	Nível	Grau	Comentário clínico
Carbamazepina	Séries de casos	C	Ila	Primeira linha
Oxcarbazepina	Séries de casos	C	Ila	Alternativa, mais bem tolerada
Gabapentina Pregabalina Lamotrigina Baclofeno	Séries de casos	C	IIb	Segunda linha ou adjuvante
Duloxetina Toxina onabotulínica tipo A	Relatos de casos	C	IIb	Casos selecionados

siderada em situações agudas de dor refratária, geralmente por via endovenosa, não sendo recomendada para uso prolongado devido ao seu perfil de efeitos adversos.⁴

Nos doentes com dor refratária à terapêutica farmacológica otimizada, intolerância significativa ou contraindicação à medicação, deve ser considerada a abordagem invasiva.¹⁻³ A microdescompressão vascular é o procedimento cirúrgico de eleição quando existe conflito neurovascular documentado, apresentando elevadas taxas de alívio imediato da dor e bons resultados sustentados a longo prazo.¹⁻³ A radiocirurgia estereotáxica constitui uma alternativa eficaz em doentes selecionados, com perfil de segurança favorável, embora com início de efeito mais tardio.⁷⁻⁸ A ablação por radiofrequência do nervo glossofaríngeo é outra opção minimamente invasiva, eficaz em casos selecionados, devendo o risco de efeitos adversos (como alterações da deglutição ou do paladar) ser cuidadosamente ponderado.⁹

Referências

1. Chen J, Sindou M. Vago-Glossopharyngeal Neuralgia: A Literature Review of Neurosurgical Experience. *Acta Neurochir.* 2015;157:311–21.
2. Katusic S, Williams DB, Beard CM, et al. Epidemiology and Clinical Features of Idiopathic Trigeminal and Glossopharyngeal Neuralgia. *Neuroepidemiology.* 1991;10:276–81.
3. Hurth H, Roder C, Tatagiba M, Ebner FH. Diagnostic and Treatment Pitfalls in Glossopharyngeal Neuralgia. *Acta Neurochir.* 2024;166:415.
4. Gaul C, Hastreiter P, Duncker A, Naraghi R. Diagnosis and Neurosurgical Treatment of Glossopharyngeal Neuralgia. *J Headache Pain.* 2011;12:527–34.
5. Samanci Y, Mürdün E, Çil M, Düzkalir AH, Askeroglu MO, Peker S. Long-Term Outcomes of Gamma Knife Radiosurgery in Glossopharyngeal Neuralgia. *Headache.* 2024;64:323–8.
6. Kano H, Urgosik D, Liscak R, Alexiou GA. Stereotactic Radiosurgery for Idiopathic Glossopharyngeal Neuralgia. *J Neurosurg.* 2016;125:147–153.
7. Do K, Kawana E, Zhitny V, et al. Effectiveness of Radiofrequency Ablation for Glossopharyngeal Neuralgia. *Pain Physician.* 2024;27:97–110.
8. Hamilton KT, Seligman R, Blue R, Lee JY. Refractory Glossopharyngeal Neuralgia Treated With OnabotulinumtoxinA. *Headache.* 2022;62:1424–8.
9. Tepper SJ. Cranial neuralgias. *Continuum.* 2018;24:1157–78.

7.2.2. Nevralgia do Nervo Intermediário

A nevralgia do nervo intermediário é uma patologia extremamente rara, com predomínio em mulheres de meia-idade.¹ Caracteriza-se por episódios paroxísticos de dor intensa, aguda ou lancinante, localizada profundamente no ouvido.¹ A dor pode irradiar para o canal auditivo externo, pavilhão auricular, mastóide, palato mole, região temporal ou ângulo da mandíbula.² Pode ser desencadeada pela palpação da parede posterior do

canal auditivo externo ou de zonas específicas do pavilhão auricular, ou ainda por estímulos como mastigação, deglutição, fala ou exposição ao frio.² Alguns doentes descrevem dor contínua interictal e podem apresentar sintomas autonómicos (lacrimação, salivação ou alteração do paladar) dado que o nervo intermediário é um ramo sensitivo e parassimpático do nervo facial.^{1,2}

O diagnóstico é essencialmente clínico, contudo dada a raridade da entidade, é obrigatória a investigação de causas secundárias.¹ A maioria dos casos descritos está associada a compressão neurovascular, frequentemente envolvendo ramos da artéria cerebelosa anterior inferior.^{3,4} No entanto, formas idiopáticas e secundárias também estão descritas.¹ Entre as causas secundárias, destaca-se a infeção pelo vírus *varicela-zoster*, nomeadamente no contexto da síndrome de Ramsay-Hunt, bem como lesões estruturais da base do crânio ou lesão iatrogénica.² Recomenda-se assim, avaliação otorrinolaringológica completa e ressonância magnética cerebral com estudo da fossa posterior para identificação de conflitos neurovasculares ou lesões estruturais.^{4,5} O diagnóstico diferencial inclui outras nevralgias cranianas, particularmente a nevralgia do trigémeo e a nevralgia do glossofaríngeo, bem como síndromes de dor facial atípica.⁶

Não existem recomendações específicas para o tratamento da nevralgia do nervo intermediário; a abordagem terapêutica baseia-se no preconizado para as restantes nevralgias cranianas. O tratamento deve iniciar-se com terapêutica farmacológica. Os fármacos anticrises epiléticas constituem a primeira linha terapêutica, sendo a carbamazepina e a oxcarbazepina os agentes mais utilizados.⁶ Podem ser considerados outros fármacos orais, com evidência limitada, incluindo gabapentina, pregabalina ou ainda lamotrigina e amitriptilina.⁶ A resposta terapêutica é variável.

Em casos refratários, pode ser considerado o bloqueio anestésico dos ramos terminais do nervo intermediário, por via retroauricular.⁷ A aplicação de toxina onabotulínica tipo A na região da mastóide e a radiofrequência pulsada do nervo grande auricular foram também relatadas como estratégias eficazes, em casos selecionados.^{7,8} A microdescompressão vascular está indicada quando existe conflito neurovascular documentado.^{3,4} Em situações pontuais pode ser considerada a secção do nervo intermediário ou a remoção do gânglio geniculado, com relatos de alívio significativo da dor após intervenção cirúrgica.⁹

Tabela 7.3. Terapêutica da Nevralgia do Nervo Intermediário

Tratamento	Evidência disponível	Nível	Grau	Comentário clínico
Carbamazepina	Séries de casos	C	IIb	Primeira linha por analogia
Oxcarbazepina	Séries de casos	C	IIb	Alternativa, mais bem tolerada
Gabapentina Pregabalina	Séries de casos	C	IIb	Segunda linha ou adjuvante
Lamotrigina Amitriptilina	Relatos de casos	C	IIb	Segunda linha ou adjuvante

Referências

- Robblee J. Nervus intermedius neuralgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2025;29:32. doi:10.1007/s11916-024-01335-2.
- Pirillo V, Prontera A, Rizzo P, Schwarz A. Microvascular decompression of nervus intermedius. *World Neurosurg.* 2018;115:277. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.177.
- Robblee J. A pain in the ear: two case reports of nervus intermedius neuralgia and narrative review. *Headache.* 2021;61:414-21. doi:10.1111/head.14066.
- Sakas DE, Panourias IG, Stranjalis G, Stefanatou MP, Maratheftis N, Bontozoglou N. Paroxysmal otalgia due to compression of the intermediate nerve: a distinct syndrome of neurovascular conflict confirmed by neuroimaging. *Case report. J Neurosurg.* 2007;107:1228-30. doi:10.3171/JNS-07/12/1228.
- Chen Y, Song Z, Wan Y, Lin W, Hu X, Wang Y, et al. Intermediate nerve neuralgia can be diagnosed and cured by microvascular decompression. *J Craniofac Surg.* 2014;25:1187-9. doi:10.1097/SCS.0000000000000837.
- Wilhour D, Nahas SJ. The neuralgias. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18:69. doi:10.1007/s11910-018-0880-0.
- Peris-Celda M, Oushy S, Perry A, Guo YP, Sun JD, Wang XS, et al. Nervus intermedius and the surgical management of geniculate neuralgia. *J Neurosurg.* 2019;131:343-51. doi:10.3171/2018.3. JNS172920.
- Cui B, Wang N, Meng DW, et al. Surgical management of nervus intermedius neuralgia: a report of 4 cases and literature review. *J Clin Neurosci.* 2024;121:11-7. doi:10.1016/j.jocn.2024.01.024.
- Holste KG, Hardaway FA, Raslan AM, Burchiel KJ. Pain-free and pain-controlled survival after sectioning the nervus intermedius in nervus intermedius neuralgia: a single-institution review. *J Neurosurg.* 2019;131:352-9. doi:10.3171/2018.3. JNS172495.

7.2.3. Nevralgia do Nervo Occipital

A nevralgia do occipital é caracterizada por dor paroxística, em choque ou lancinante, na distribuição dos nervos grande occipital (ramo dorsal de C2), pequeno occipital (ramos anteriores de C2-C3) ou terceiro nervo occipital (ramo dorsal de C3)¹. A dor inicia-se tipicamente na região suboccipital e pode irradiar para o vértex, couro cabeludo posterior e, por vezes, região retroauricular. Pode coexistir hipoestesia, disestesia ou alodinia na área afetada. A apresentação é habitualmente unilateral, embora possa ser bilateral.¹ Do ponto de vista epidemiológico, trata-se de uma condição rara, com predomínio nas mulheres (aproximadamente 70%) e pico de incidência na quinta década.² Em séries clínicas

de consultas especializadas de cefaleias representa cerca de 0,6%–1,2% dos doentes avaliados.³

O nervo grande occipital é o mais frequentemente envolvido, representando cerca de 90% dos casos.¹ A etiologia é frequentemente idiopática, mas mecanismos de compressão ou aprisionamento do nervo, particularmente entre C2 e a aponevrose do trapézio, podem contribuir para o desenvolvimento da dor.⁴ O trauma cervical prévio (sobretudo por mecanismos de aceleração–desaceleração) constitui outro fator relevante.⁵

O diagnóstico é essencialmente clínico. Os critérios incluem dor paroxística intensa na distribuição de um ou mais nervos occipitais, associada a sensibilidade à palpação sobre o trajeto do nervo, presença de pontos gatilho e alívio após bloqueio anestésico local do nervo afetado.⁶ A resposta ao bloqueio é critério diagnóstico obrigatório, embora não seja exclusiva desta entidade.¹ O exame físico pode revelar sinal de Tinel positivo ou disestesias/alodínia no território correspondente.⁶

Deve ser sempre considerada a investigação de causas secundárias.⁵ Recomenda-se ressonância magnética crânio-encefálica e da coluna cervical, sobretudo em casos atípicos, persistentes ou refratários, para excluir tumores, malformações vasculares, infeções, mielopatias, malformação de Chiari, patologia articular atlantoaxial ou alterações musculoesqueléticas cervicais.⁷

O tratamento de eleição é o bloqueio anestésico dos nervos occipitais afetados. O bloqueio pode ser realizado com anestésico local ou em combinação com corticosteroide.⁸ Este procedimento tem simultaneamente valor diagnóstico e terapêutico.¹ Em muitos doentes o alívio pode persistir durante meses e o bloqueio pode ser repetido em caso de recorrência. A utilização de ecografia pode aumentar a precisão técnica, particularmente em abordagens proximais.⁸ Quando o efeito dos bloqueios é transitório ou insuficiente podem ser consideradas terapêuticas adjuvantes. A infiltração de toxina onabotulínica tipo A na região occipital demons-

trou benefício em séries clínicas, embora com evidência limitada.⁸

A terapêutica farmacológica oral tem evidência e eficácia limitadas.⁹ Inclui analgésicos simples e anti-inflamatórios (com papel diminuto, dado tratar-se de dor neuropática), relaxantes musculares (sem evidência científica), fármacos anticrises epiléticas como pregabalina ou gabapentina e antidepressivos como nortriptilina ou amitriptilina.⁹ As medidas posturais e a fisioterapia di-

rigida à região cervical podem ser medidas adjuvantes.¹⁰

A ablação por radiofrequência pulsada constitui uma alternativa minimamente invasiva com resultados sustentados em casos selecionados.⁹ Nos casos refratários, podem ser indicadas abordagens cirúrgicas, incluindo descompressão do nervo occipital, neurectomia ou implantação de estimuladores do nervo occipital.⁴ Estas opções devem ser reservadas para dor intratável após falha das estratégias menos invasivas.

Tabela 7.4. Nevralgia do Occipital – Tabela Resumo do Tratamento Farmacológico

Tratamento	Evidência disponível	Nível	Grau	Comentário clínico
Bloqueio do nervo occipital	Ensaio controlado limitado e estudos prospetivos não randomizados	B	Ila	Primeira linha
Toxina onabotulínica tipo A	Estudos prospetivos não randomizados e séries de casos	C	IIb	Casos selecionados
Gabapentina Pregabalina	Séries de casos	C	IIb	Adjuvante
Amitriptilina Nortriptilina	Relatos de casos	C	IIb	Adjuvante

Referências

1. Dougherty C. Occipital neuralgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18:411. doi:10.1007/s11916-014-0411-x.
2. Choi I, Jeon SR. Neuralgias of the head: occipital neuralgia. *J Korean Med Sci.* 2016;31:479-88. doi:10.3346/jkms.2016.31.4.479.
3. Barmherzig R, Kingston W. Occipital neuralgia and cervicogenic headache: diagnosis and management. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19:20. doi:10.1007/s11910-019-0937-8.
4. Janjua MB, Reddy S, El Ahmadi TY, et al. Occipital neuralgia: a neurosurgical perspective. *J Clin Neurosci.* 2020;71:263-70. doi:10.1016/j.jocn.2019.08.102.
5. Martínez-Pías E, Trigo-López J, García-Azorín D, McGreal A, Peral ÁL. Clinical characteristics and therapeutic results in a series of 68 patients with occipital neuralgia. *Pain Med.* 2021;22:396-401. doi:10.1093/pm/pnz199.
6. Pan W, Peng J, Elmofy D. Occipital neuralgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2021;25:61. doi:10.1007/s11916-021-00966-5.
7. Lee DW, Pritzlaff S, Jung MJ, et al. Latest evidence-based application for radiofrequency neurotomy (LEARN): best practice guidelines from the American Society of Pain and Neuroscience (ASPN). *J Pain Res.* 2021;14:2807-31. doi:10.2147/JPR.S325665.
8. Kanekar S, Saif M, Kanekar S. Imaging of cranial neuralgias. *Neurol Clin.* 2022;40:591-607. doi:10.1016/j.ncl.2022.02.008.
9. Swanson D, Guedry R, Boudreaux M, et al. An update on the diagnosis, treatment, and management of occipital neuralgia. *J Craniofac Surg.* 2022;33:779-83.
10. Melchior AG, Al-Khazali S, Christensen RH, Al-Khazali HM, Ashina H. Epidemiology and clinical features of occipital neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2025;45:3331024251317595. doi:10.1177/03331024251317595.
11. Kochheiser M, Hazewinkel MH, Remy K, Depamphilis M, Kearns A, Vicente KA, et al. Head and Neck Trauma as a Precursor for Occipital Neuralgia: Understanding the Temporal Relationship. *Plast Reconstr Surg.* 2025 (in press). doi:10.1097/PRS.00000000000012716.

12. Lefel N, van Suijlekom H, Cohen SPC, Kallewaard JW, Van Zundert J. Cervicogenic headache and occipital neuralgia. *Pain Pract.* 2025;25:e13405. doi:10.1111/papr.13405.
13. Vanelderen P, Lataster A, Levy R, et al. Occipital neuralgia. *Pain Pract.* 2010;10:137-44. doi:10.1111/j.1533-2500.2009.00355.x.

7.2.4. Síndrome do Ardor Bucal

A síndrome do ardor bucal é uma dor neuropática crónica, caracterizada por sensação persistente de ardor, queimor ou disestesia da mucosa oral, na ausência de alterações clínicas ou laboratoriais que justifiquem os sintomas. A dor localiza-se preferencialmente nos dois terços anteriores da língua, podendo também envolver os lábios, o palato e a mucosa jugal. É frequentemente acompanhada por xerostomia subjetiva e disgeusia, apesar do exame físico ser normal e do fluxo salivar preservado.¹

Em termos epidemiológicos, apresenta um predomínio em mulheres peri- e pós-menopausa, sendo rara antes dos 40 anos. A prevalência estimada na população geral varia entre 0,5% e 1%.² A distinção entre síndrome do ardor bucal primária (idiopática) e secundária (candidíase oral, hipossalivação, anemia, défices de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico, síndrome de Sjögren, diabetes *mellitus* ou efeitos adversos de medicamentos) é fundamental para orientar a abordagem terapêutica.³

O diagnóstico é clínico. Os critérios preconizam dor

oral recorrente por mais de três meses, com duração superior a duas horas por dia, na ausência de lesões visíveis ou de explicação alternativa local ou sistêmica.^{2,3} Muitos doentes referem sensação de boca seca, alteração do paladar ou sabor metálico persistente.⁴ A sintomatologia pode interferir de forma significativa com a alimentação, o sono e a qualidade de vida. A avaliação deve incluir uma história clínica detalhada, exame oral minucioso e estudo laboratorial dirigido à exclusão de causas secundárias.³

O tratamento é multimodal e deve ser individualizado.⁵ O fármaco com melhor nível de evidência é o clo-

nazepam, que demonstrou eficácia em ensaios clínicos randomizados, podendo ser administrado por via tópica (comprimidos esmagados e aplicados diretamente na mucosa oral ou em gotas) ou por via sistêmica.⁶ Outras opções farmacológicas incluem capsaicina tópica e ainda pregabalina, gabapentina, amitriptilina (pode agravar a xerostomia), duloxetine ou venlafaxina.^{7,8}

As intervenções não farmacológicas desempenham um papel relevante na abordagem da síndrome.⁹ A terapia cognitivo-comportamental e as estratégias de suporte psicossocial demonstraram benefício em estudos controlados.¹⁰

Tabela 7.5. Síndrome do Ardor Bucal – Tabela Resumo do Tratamento Farmacológico

Tratamento	Evidência disponível	Nível	Grau	Comentário clínico
Clonazepam tópico (++) ou oral	Ensaios clínicos randomizados pequenos e revisões sistemáticas	II	B	Primeira linha
Capsaicina tópica	Ensaios clínicos limitados	III	C	Adjuvante, tolerabilidade limitada
Pregabalina Gabapentina Amitriptilina Duloxetine Venlafaxina	Séries de casos e/ou relatos de casos	IV	D	Adjuvante

Referências

- Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2013;19:665-72. doi:10.3748/wjg.v19.i5.665.
- Sun A, Wu KM, Wang YP, Lin HP, Chen HM, Chiang CP. Burning mouth syndrome: a review and update. *J Oral Pathol Med.* 2013;42:649-55. doi:10.1111/jop.12101.
- Moghadam-Kia S, Fazel N. A diagnostic and therapeutic approach to primary burning mouth syndrome. *Clin Dermatol.* 2017;35:453-60. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.06.006.
- Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. *Cephalalgia.* 2017;37:627-47. doi:10.1177/0333102417694883.
- Jääskeläinen SK. Is burning mouth syndrome a neuropathic pain condition? *Pain.* 2018;159:610-3. doi:10.1097/j.pain.0000000000001090.
- Ritchie A, Kramer JM. Recent advances in the etiology and treatment of burning mouth syndrome. *J Dent Res.* 2018;97:1193-9. doi:10.1177/0022034518782462.
- Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinoda M, Iwata K, et al. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. *J Oral Rehabil.* 2019;46:574-87. doi:10.1111/joor.12795.
- Khawaja SN, Alaswaiti OF, Scrivani SJ. Burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am.* 2023;67:49-60. doi:10.1016/j.cden.2022.07.004.
- Kouri M, Adamo D, Vardas E, Georgaki M, Canfora F, Mignogna MD, et al. Small fiber neuropathy in burning mouth syndrome: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2024;25:11442. doi:10.3390/ijms252111442.
- Sangalli L, Mirfarsi S, Kramer JM, Eisa E, Miller CS. Managing burning mouth syndrome: current and future directions. *Drugs.* 2025;85:1109-31. doi: 10.1007/s40265-025-02220-x.

7.2.5. Dor Facial Persistente Idiopática

A dor facial persistente idiopática (DFPI) é uma patologia rara, com prevalência estimada em cerca de 0,03% e predomínio em mulheres adultas.¹ Muitos doentes procuram inicialmente cuidados dentários e são frequentemente submetidos a procedimentos invasivos desnecessários, o que pode perpetuar e cronificar a dor.² A sua fisiopatologia permanece incompletamente esclarecida, mas dados de neuroimagem funcional sugerem mecanismos de sensibilização central e disfunção nociplástica.³

Clinicamente, a DFPI manifesta-se como dor facial crónica diária, contínua, mal localizada, sem causa estrutural identificável e sem défice neurológico objetivo.¹ A dor é tipicamente unilateral, profunda e difusa, não respeitando a distribuição de um nervo periférico, sendo descrita como pressão ou dor em moedeira ou latejante, com intensidade flutuante ao longo do dia.⁴ Habitualmente não interfere com o sono, podendo agravar em contexto de *stress* emocional.⁴ Em fases iniciais pode restringir-se a uma área limitada da face – frequentemente sulco nasolabial, mento ou região dentoalveolar –, mas tende a expandir-se progressivamente, podendo

tornar-se bilateral.^{5,6} A sintomatologia está presente por mais de duas horas por dia durante um período superior a três meses e o exame neurológico é normal.¹

O diagnóstico da DFPI requer a exclusão de nevralgias cranianas, dor neuropática traumática, dor odontogénica, disfunção temporomandibular, cefaleias primárias e patologia estrutural regional ou intracraniana. A avaliação deve incluir exame dentário completo, exame neurológico e, quando indicado, imagiologia.²

O tratamento é desafiante e deve ser multidisciplinar. O objetivo principal não é a eliminação completa da dor, mas a melhoria da qualidade de vida, funcionalidade e capacidade de *coping*.⁵ A terapêutica farmacológica baseia-se em fármacos utilizados na dor neuropática.⁷ Os antidepressivos

tricíclicos (amitriptilina ou nortriptilina), bem como a venlafaxina, são considerados tratamentos de primeira linha.^{8,9} A duloxetina, gabapentina ou pregabalina podem ser usados como segunda linha ou em combinação.¹⁰ Os opiáceos devem ser evitados devido à reduzida eficácia e risco de dependência.¹¹ A toxina onabotulínica tipo A tem sido estudada, com resultados inconsistentes.¹²

As intervenções não farmacológicas são fundamentais: educação do doente, terapia cognitivo-comportamental e programas multimodais de dor crónica.⁵ A fisioterapia dirigida e as estratégias de gestão do stress podem ser úteis.⁸ Procedimentos invasivos dentários ou cirúrgicos devem ser evitados na ausência de patologia evidente, pois aumentam o risco de agravamento da dor.²

Tabela 7.6. Dor Facial Persistente Idiopática – Tabela Resumo do Tratamento Farmacológico

Tratamento	Evidência disponível	Nível	Grau	Comentário clínico
Venlafaxina	Ensaio clínico randomizado pequeno	B	Ila	Primeira linha
Amitriptilina Nortriptilina	Séries de casos e consenso de peritos	C	Ila	Primeira linha
Duloxetina Gabapentina Pregabalina	Séries de casos	C	IIb	Segunda linha ou adjuvante

Referências

- Benoliel R, Gaul C. Persistent idiopathic facial pain. *Cephalgia*. 2017;37:680-91. doi:10.1177/0333102417706349.
- Siccoli MM, Bassetti CL, Sándor PS. Facial pain: clinical differential diagnosis. *Lancet Neurol*. 2006;5:257-67. doi:10.1016/S1474-4422(06)70375-1.
- Ziegeler C, Beikler T, Gosau M, May A. Idiopathic facial pain syndromes—an overview and clinical implications. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118:81-7. doi:10.3238/arztebl.m2021.0006.
- Clarkson E, Jung E. Atypical facial pain. *Dent Clin North Am*. 2020;64:249-53. doi:10.1016/j.cden.2019.08.014.
- Lindfors E, Alstergren P, Benoliel R, et al. Management of persistent idiopathic facial pain (PIFP): an international Delphi study. *Cephalgia*. 2025;45:3331024251399927. doi:10.1177/03331024251399927.
- Ziegeler C, Brauns G, May A. Characteristics and natural disease history of persistent idiopathic facial pain, trigeminal neuralgia, and neuropathic facial pain. *Headache*. 2021;61:1441-51. doi:10.1111/head.14212.
- Weiss AL, Ehrhardt KP, Tolba R. Atypical facial pain: a comprehensive, evidence-based review. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(2):8. doi:10.1007/s11916-017-0609-9.
- Cornelissen P, van Kleef M, Mekhail N, Day M, van Zundert J. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 3. Persistent idiopathic facial pain. *Pain Pract*. 2009;9:443-8. doi:10.1111/j.1533-2500.2009.00332.x.
- Zakrzewska JM. Chronic/persistent idiopathic facial pain. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27:345-51. doi: 10.1016/j.nec.2016.02.012.
- Do TM, Unis GD, Kattar N, Ananth A, McCoul ED. Neuromodulators for atypical facial pain and neuralgias: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2021;131:1235-53. doi:10.1002/lary.29162.
- Soliman N, Moisset X, Ferraro MC, de Andrade DC, Baron

R, Belton J, et al. Pharmacotherapy and non-invasive neuromodulation for neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2025;24:413-28. doi:10.1016/S1474-4422(25)00068-7.

- Alshammari AF, Alassaf HM, Madfa AA, et al. Systematic review of pharmacotherapy for atypical facial pain: evaluation of pain reduction, depression, anxiety and quality of life. *Ann Med*. 2025;57:2476050. doi:10.1080/07853890.2025.2476050.

7.2.6. Dor Dentoalveolar Persistente Idiopática

A dor dentoalveolar persistente idiopática (DDPI) é uma dor crónica intraoral contínua localizada a um dente ou a uma região dentoalveolar, na ausência de patologia dentária ou alterações radiográficas identificáveis.¹

A dor é tipicamente unilateral, mal localizada e descrita como moedeira, pressão ou queimor. Está presente diariamente por mais de duas horas por dia durante um período superior a três meses.¹ Não existe causa dentária evidente nem evento desencadeante obrigatório, embora alguns doentes refiram início após procedimentos dentários simples.² O exame clínico e imagiológico é normal.¹

O diagnóstico é de exclusão. Exige a eliminação de causas odontogénicas, como infeção, fratura dentária,

patologia pulpar ou periodontal, bem como de outras síndromes de dor orofacial.³ A DDPI pode coexistir com outras síndromes de dor crônica, partilhando características com as dores neuropática e nociplástica.⁴

O seu tratamento requer abordagem multidisciplinar e segue os princípios da dor neuropática crônica. A terapêutica farmacológica de primeira linha inclui antidepressivos tricíclicos (amitriptilina), inibidores da recaptação serotonina-noradrenalina (duloxetina) e fármacos anticonvulsivos (gabapentina ou pregabalina).⁵ Os anti-inflamatórios não esteroides e o paracetamol, em-

bora úteis na dor dentária inflamatória aguda, são geralmente ineficazes nesta patologia.⁶ O uso de opiáceos não é recomendado devido à fraca eficácia e ao perfil de risco desfavorável.⁷ Uma vez estabelecido o diagnóstico é essencial evitar intervenções dentárias repetidas, uma vez que são improváveis de aliviar a dor e podem contribuir para a sua cronificação.⁸

As intervenções não farmacológicas desempenham um papel essencial.⁹ A terapia cognitivo-comportamental, o *biofeedback*, as técnicas de relaxamento e a fisioterapia dirigida demonstraram benefício em alguns doentes.¹⁰

Tabela 7.7. Dor Dentoalveolar Persistente Idiopática – Tabela Resumo do Tratamento Farmacológico

Tratamento	Evidência disponível	Nível	Grau	Comentário clínico
Amitriptilina Duloxetina Gabapentina Pregabalina	Séries de casos	C	Ila	Alternativas de primeira e segunda linha

Referências

- Malacarne A, Spierings ELH, Lu C, Maloney GE. Persistent dentoalveolar pain disorder: a comprehensive review. *J Endod.* 2018;44:206-12.
- Guan G, Polonowita AK, Mei L, Polonowita DA, Polonowita AD. Chronic orofacial pain and pharmacological management: a clinical guide. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2025;140:e1-e21. doi: 10.1016/j.oooo.2025.02.005.
- Romero-Reyes M, Arman S, Teruel A, Kumar S, Hawkins J, Akerman S. Pharmacological Management of Orofacial Pain. *Drugs.* 2023;83:1269-92. doi: 10.1007/s40265-023-01927-z.
- Carrasco-Labra A, Polk DE, Urquhart O, Aghaloo T, Claytor JW Jr, Dhar V, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the pharmacologic management of acute dental pain in adolescents, adults, and older adults: a report from the American Dental Association Science and Research Institute, the University of Pittsburgh, and the University of Pennsylvania. *J Am Dent Assoc.* 2024;155:95-112.
- Yao L, Sadeghirad B, Li M, Li J, Wang Q, Crandon HN, et al. Management of chronic pain secondary to temporomandibular disorders: a systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2023;383:e076226.
- Sanner F, Sonntag D, Hambrock N, Zehnder M. Patients with persistent idiopathic dentoalveolar pain in dental practice. *Int Endod J.* 2022;55:1069-78.
- Heir GM, Ananthan S, Kalladka M, Kuchukulla M, Renton T. Persistent idiopathic dentoalveolar pain: is it a central pain disorder? *Dent Clin North Am.* 2023;67:309-22.
- Herrero Babiloni A, Nixdorf DR, Moana-Filho EJ. Persistent dentoalveolar pain disorder: a putative intraoral chronic overlapping pain condition. *Oral Dis.* 2020;26:1603-11.
- Kolbinson DA, Goulet JN. Persistent toothache despite multiple dental-related treatments: how could this be? *J Can Dent Assoc.* 2024;90:15.
- Durham J, Nixdorf DR. Healthcare pathway and biopsychosocial impact of persistent dentoalveolar pain disorder: a qualitative study. *Int Endod J.* 2014;47:663-71.

8. POPULAÇÕES ESPECIAIS

8.1. População Pediátrica

8.1.1. Enxaqueca

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a enxaqueca é a doença neurológica mais incapacitante na criança e no adolescente.¹ Apesar da sua elevada prevalência na população pediátrica (2,7%-10%) e da existência de critérios de diagnóstico relativamente bem consolidados, patentes na Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3), a enxaqueca continua a ser subdiagnosticada e subtratada nesta população especial.²⁻⁴

O diagnóstico de enxaqueca pode ser mais desafiante na criança, pela dificuldade de esta expressar as características da sua dor e das manifestações clínicas concomitantes. Algumas das particularidades da enxaqueca da criança são atualmente reconhecidas na ICHD-3: duração mais curta das crises, localização bilateral da dor e proeminência de manifestações gastrointestinais (dor abdominal, náuseas e vômitos).³ Há poucos ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo sobre o tratamento agudo e sobre a profilaxia da enxaqueca na população pediátrica e está demonstrada nas crianças uma elevada taxa de resposta ao placebo, o que dificulta o estabelecimento de orientações terapêuticas universais, frequentemente baseadas na extrapolação de resultados obtidos em estudos realizados em adultos.⁵ As

cefaleias, tal como outros quadros dolorosos, são um fenómeno biopsicossocial e, assim, a respetiva abordagem terapêutica deverá ser interdisciplinar e multimodal.⁶

8.1.1.1. Medidas gerais

O tratamento da enxaqueca pediátrica deve incluir o envolvimento dos pais/cuidadores e da escola. Na escola, devem ser criadas condições para que a criança possa tomar precocemente a medicação analgésica e repousar ou dormir num local escuro e silencioso. É importante informar a criança e a família sobre o diagnóstico e sobre como atuar na fase aguda, lembrando a importância de evitar a utilização excessiva de analgésicos: não usar fármacos como o paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em mais de 3 dias na semana e não usar triptanos em mais de 2 dias na semana (caso a utilização dos fármacos ultrapasse estes limites, será importante considerar o diagnóstico de uma eventual cefaleia secundária concomitante, por uso excessivo de analgésicos).³

Deve-se reforçar a necessidade de modificar o estilo de vida, tentando corrigir possíveis fatores precipitantes das crises de enxaqueca, como os que se explanam de seguida.

Exercício físico e alimentação

Apesar de haver poucos estudos na população pediátrica, recomenda-se a prática de exercício físico e evitar saltar refeições, particularmente o pequeno-almoço (grau IIa, nível C). O controlo da obesidade (grau I-IIa, nível B) mostrou ser importante na prevenção da cefaleia crónica.^{7,8} Também o aumento do aporte de água está associado a melhoria da gravidade da cefaleia e da qualidade de vida no adulto. Não foram feitos estudos na criança, mas sabe-se que 55% de uma população de jovens americanos com idades compreendidas entre os 6 e os 19 anos estavam ligeiramente desidratados, aquando da realização de uma análise da concentração urinária.⁷

Sono

Recomenda-se a manutenção de um período de sono adequado à idade e horários regulares (grau I-II, nível C), podendo seguir-se as recomendações da Academia Americana de Medicina do Sono.¹⁰ É importante também excluir e tratar patologia do sono, caso exista.

Relaxamento

O stress pode precipitar a ocorrência de crises de

enxaqueca. Há várias técnicas de relaxamento que as crianças e adolescentes podem facilmente executar (técnicas de respiração diafragmática, técnica de relaxamento muscular progressivo, relaxamento usando imagens), embora a evidência que suporta a sua utilização seja pouco robusta (grau IIa, nível C).¹¹

8.1.1.2. Tratamento farmacológico da crise

A medicação necessária ao tratamento abortivo de uma crise de enxaqueca deve ser administrada nas doses eficazes (ajustadas ao peso da criança), o mais precocemente possível, enquanto a dor não é muito intensa e com o objetivo de controlar a crise em 1 a 2 horas. Os fármacos passíveis de serem utilizados no tratamento agudo da crise de enxaqueca na idade pediátrica estão elencados na **Tabela 8.1**.

Nas crises ligeiras a moderadas, os fármacos de primeira linha habitualmente utilizados são o ibuprofeno (grau I, nível A) e o paracetamol (grau I, nível B), que demonstraram ser eficazes e seguros no tratamento sintomático da enxaqueca, na criança.^{12,13} Alguns estudos apontam para uma eficácia superior do ibuprofeno em relação ao paracetamol.¹⁴ Não há estudos robustos que suportem o uso de outros AINEs, como o naproxeno, o cetorolac, o diclofenac ou a indometacina no tratamento da enxaqueca, na idade pediátrica (grau IIa, nível C). Os produtos contendo ácido acetilsalicílico devem ser evitados abaixo dos 16 anos de idade, devido ao risco de manifestação de uma síndrome de Reye.¹⁵

Se as crises se acompanham de náuseas ou vômitos, pode usar-se precocemente um antiemético que, para além de aliviar esses sintomas, pode causar sonolência. Há poucos estudos com antieméticos na enxaqueca de manifestação em idade pediátrica. A prometazina (0,25-0,5 mg/kg/dose, oral ou retal) é um dos fármacos mais usados nas crianças acima dos 2 anos, por ser eficaz e ter poucos efeitos adversos extrapiramidais (grau IIa, nível C). A proclorperazina (grau IIa, nível B, mas não comercializada em Portugal) e a metoclopramida (grau IIa, nível C) mostraram ser mais eficazes, mas parecem ter mais efeitos extrapiramidais.^{16,17} A evidência que suporta a utilização da domperidona é menos robusta (grau IIb, nível C). De eficácia semelhante a estes últimos fármacos (antidopaminérgicos) e com muito menos efeitos adversos, o ondansetrom tem-se assumido como uma terapêutica muito útil nas crises de enxaqueca pediátrica, particularmente no contexto da urgência (grau IIa, nível C).¹⁸

Tabela 8.1. Fármacos Usados no Tratamento Agudo da Enxaqueca na Idade Pediátrica

Fármaco	Dose (via)	Nível Evidência
Ibuprofeno	7,5-10 mg/kg (oral) a cada 8 horas Máximo: 800 mg/dose, 2400 mg/dia	Nível A
Paracetamol	10-15 mg/kg (oral) a cada 6 horas Máximo: 1 g a cada 6 horas (4 g por dia)	Nível B
Naproxeno	5-10 mg/kg (oral) a cada 12 horas	Nível C
Cetorolac	0,5 mg/kg (endovenoso) a cada 6-8 horas Máximo: 30 mg/dose, 60 mg/dia durante 48 horas	Nível B
Domperidona	0,25 mg/kg (oral) a cada 8 horas	Nível C
Metoclopramida	Endovenosa: 0,13-0,15 mg/kg, máximo de 10 mg/dose Oral: 0,1-0,15 mg/kg, máximo de 30 mg/dose	Nível C
Ondansetrom	Endovenoso: 0,1 mg/kg, máximo de 8 mg/dose Oral: <0,3 m ² – 1 mg/dose 0,3-0,6 m ² – 2 mg/dose 0,6-1 m ² – 4 mg/dose >1 m ² – 4-8 mg/dose	Nível C
Prometazina	0,25-0,5 mg/kg, a cada 4-6 horas	Nível C
Sumatriptano (spray nasal) (12-17anos) (EMA)	<40 kg >40 kg 10 mg 20 mg	Nível A
Sumatriptano/naproxeno (oral) (12-17 anos) (FDA)	10/60 mg 30/180 mg, 85/500 mg	Nível B
Almotriptano (oral) (12-17 anos) (FDA)	6,25 mg 12,5 mg	Nível A
Rizatriptano (oral) (6-17A) (FDA)	5 mg 10 mg	Nível A
Zolmitriptano (spray nasal) (12-17A) (FDA)	2,5 mg 5 mg	Nível A

Nas crises mais graves e refratárias aos fármacos analgésicos mais comuns, deve ponderar-se a utilização de triptanos, um grupo de fármacos desenhado para atuação especificamente na crise de enxaqueca, havendo alguns estudos conduzidos na idade pediátrica.¹⁹ São fármacos eficazes e bem tolerados, apesar de os ensaios clínicos poderem mostrar alguns resultados variáveis e inconsistentes, nas métricas que definem o seu efeito terapêutico.¹⁹⁻²³ Na criança e no adolescente, os principais efeitos secundários reportados nos estudos realizados com triptanos orais foram: fadiga, tonturas, astenia, xerostomia, náuseas e vômito. Relativamente aos triptanos de administração por via nasal, os principais efeitos secundários foram: alteração do sabor, sintomas nasais e náuseas.²⁰⁻²³ Tal como no adulto, os triptanos também devem ser evitados nas crianças e adolescentes com história de acidente vascular cerebral (AVC), doença vascular periférica ou hipertensão arterial não controlada sustentada, excluindo-se naturalmente a que

resulta do contexto da observação médica. Na **Tabela 8.1** apresentam-se os principais triptanos aprovados para utilização na criança e no adolescente, sendo que a escolha do fármaco a prescrever depende da idade e das formulações disponíveis no mercado.

O almotriptano e o rizatriptano têm evidência de eficácia e segurança (grau I, nível A), se administrados por via oral, a crianças e adolescentes (12-17 anos no caso do almotriptano; 6-17 anos no caso do rizatriptano, de acordo com a Food and Drug Administration [FDA]).^{19,24-26}

Nas crianças ou adolescentes que não respondem à monoterapia com triptano, pode haver vantagem em associar um AINE. Dois estudos randomizados e controlados com placebo utilizaram a associação sumatriptano/naproxeno (em comparação com sumatriptano apenas), em jovens dos 12 aos 17 anos, tendo-se demonstrado uma eficácia superior da terapêutica combinada, ainda que à custa de mais efeitos secundários.^{22,23} Deste

modo, esta associação poderá ser considerada em adolescentes (12-17 anos) que não respondam a analgésicos ou triptanos prescritos em monoterapia (grau I, nível A).^{19,22,23} Outros triptanos de administração oral (zolmitriptano, sumatriptano, frovatriptano, eletriptano e naratriptano) não dispõem de evidência que corrobore a sua utilização no tratamento da enxaqueca em idade pediátrica, ainda que sejam, em teoria, potencialmente úteis (grau IIb, nível A).^{19,27}

As formulações em spray nasal de sumatriptano e de zolmitriptano são eficazes na enxaqueca em idade pediátrica (grau I, nível A), estando indicadas pela FDA a partir dos 12 anos de idade.^{19,28}

Relativamente ao sumatriptano subcutâneo (SC) há apenas 2 pequenos ensaios com jovens dos 6 aos 18 anos, em que o medicamento mostrou ser eficaz, embora gerando uma elevada percentagem de efeitos secundários (grau IIb, nível B).^{21,29}

Registando-se uma ausência de resposta a um determinado triptano, administrado pela via correta e em dose adequada, é possível que possa haver resposta a outro medicamento da mesma família, pelo que se recomenda que possam ser feitas outras tentativas de tratamento com triptano (até um máximo de três), antes de considerar que esta classe de medicamentos não é eficaz, mesmo na idade pediátrica (grau I, nível A).³⁰

Recomendações

Existe evidência que suporta que medidas de carácter geral, implicando a prática de exercício físico (grau IIa, nível C), a melhoria do padrão alimentar e o combate à obesidade (grau I-IIa, nível B), a regularização dos hábitos de sono (grau I-II, nível C) e a implementação de técnicas de relaxamento (grau IIa, nível C) podem ter um efeito benéfico no tratamento da enxaqueca, em idade pediátrica.

O tratamento farmacológico das crises de enxaqueca em idade pediátrica deve privilegiar a utilização de ibuprofeno (grau I, nível A) e analgésicos simples, como o paracetamol (grau I, nível B). Podem ainda utilizar-se outros AINEs, como o naproxeno, o cetorolac, o diclofenac ou a indometacina, no mesmo contexto, embora o nível de recomendação seja inferior (grau IIa, nível C).

Recomenda-se que o tratamento analgésico da crise seja efetuado o mais precocemente possível, logo que se reconheçam as características clínicas da mesma (grau I, nível A).

A Metoclopramida, prometazina e ondansetrom podem ser utilizados como adjuvantes, no tratamento da crise de enxaqueca em idade pediátrica, se existirem náuseas e/ou vômitos (grau IIa, nível C). A domperidona também pode ser usada neste contexto (grau IIb, nível C).

Nas crises de intensidade moderada a grave, podem usar-se triptanos orais (almotriptano, rizatriptano) ou formulações em *spray* nasal de sumatriptano e zolmitriptano, no tratamento de crianças e adolescentes com enxaqueca (grau I, nível A). Associações de sumatriptano com naproxeno podem também ser úteis, particularmente em adolescentes com dor refratária à monoterapia com triptanos (grau I, nível A).

A utilização de zolmitriptano, sumatriptano, frovatriptano, eletriptano e naratriptano é possível, em adolescentes, embora a evidência que a suporta seja menos robusta (grau IIb, nível A), tal como acontece com a formulação subcutânea de sumatriptano (grau IIb, nível B). A inexistência de resposta terapêutica a um triptano não inviabiliza que possam ser tentadas outras moléculas da mesma classe farmacológica (grau I, nível A).

8.1.1.3. Tratamento farmacológico agudo no serviço de urgência

A abordagem da enxaqueca no SU de pediatria deve basear-se nos mesmos princípios de tratamento dos episódios moderados a graves, mas com possibilidade de usar a via endovenosa. A este propósito, a Sociedade Portuguesa de Cefaleias produziu um documento de orientação terapêutica, onde se detalham as estratégias de intervenção que poderão ser implementadas, nesse contexto clínico.³¹

De uma forma resumida, em termos analgésicos, há apenas um estudo adicional, de desenho prospetivo, randomizado e duplamente cego que mostra a eficácia do cetorolac EV (grau IIa, nível B) no tratamento da enxaqueca, em comparação com a proclorperazina, também EV.³² O benefício de outros fármacos, como o valproato de sódio EV, no tratamento agudo da enxaqueca é pouco robusto.³³ Um estudo retrospectivo com este medicamento, recrutando 31 crianças no SU (com idade média de 15 anos) documentou melhoria significativa das queixas, com boa tolerabilidade.³⁴

Não devem ser usados no tratamento sintomático da enxaqueca no SU pediátrico os derivados da ergotamina e os opiáceos, dada a má relação eficácia/tolerabilidade (grau III, nível B).^{35,36}

8.1.1.4. Tratamento farmacológico preventivo

O tratamento preventivo ou profilático da enxaqueca está indicado se as crises são frequentes (em número superior a 4 por mês) ou prolongadas, se interferem com as atividades de vida diária, se há contraindicação para uso de fármacos para tratamento agudo, se o tratamento sintomático é ineficaz e se há risco de evolução para cefaleia por uso excessivo de analgésicos (grau I, nível A).³⁷

Há poucos estudos envolvendo a população pediátrica sobre a eficácia dos fármacos usados na profilaxia da enxaqueca. A escolha do fármaco deve ser individualizada, tendo em atenção os efeitos secundários expectáveis e as comorbilidades que a criança/adolescente possa apresentar. É importante iniciar o tratamento com uma dose baixa do fármaco escolhido e ir titulando essa mesma dose, até se obter benefício clínico (ou, eventualmente, até se atingir a dose máxima ou surgirem efeitos adversos importantes). A duração ideal do tratamento não está claramente definida, mas a maioria dos autores aponta para períodos de tratamento com 6 a 12 meses de duração (grau IIa, nível C).³⁷

São vários os fármacos de perfil inespecífico usados no tratamento profilático da enxaqueca na criança e no adolescente, mas apenas o topiramato tem aprovação formal pela FDA na faixa etária dos 12 aos 17 anos. Não há qualquer fármaco aprovado abaixo dos 12 anos.^{37,38} Ainda assim, a experiência clínica e a extrapolação de resultados obtidos em estudos realizados em adultos permitem a utilização de algumas moléculas, que se encontram bem estabelecidas na clínica pediátrica, apesar de não estarem aprofundadamente estudadas nesta população especial, com a indicação em apreço. Consideram-se inespecíficas, por não terem sido desenvolvidas com o propósito de tratar a enxaqueca (têm, portanto, outras indicações) e são elas:

Propranolol (grau IIa, nível C)

Há poucos estudos na idade pediátrica e com diferentes resultados³⁹⁻⁴¹; as doses habitualmente usadas são de 1-3 mg/kg/dia, repartidos em 3 tomas; quando usado o propranolol, a frequência cardíaca e a tensão arterial deverão ser monitorizadas a cada três meses; crianças asmáticas, diabéticas e com diagnóstico de depressão não são candidatas a receber tratamento com este fármaco;

Amitriptilina (grau IIa, nível B)

Os estudos que suportam a sua utilização na idade

pediátrica também são escassos^{42,43}; a dose ideal não foi estabelecida e as recomendações variam; pode iniciar-se com 5-10 mg em dose única, ao deitar, aumentando-se 0,25 mg/kg/dia a cada 2 semanas; os principais efeitos secundários são sedação, aumento de peso, hipertensão arterial, xerostomia, xeroftalmia, retenção urinária e alterações eletrocardiográficas, podendo haver necessidade de fazer monitorização parâmetro quando são utilizadas doses de amitriptilina superiores a 1 mg/kg/dia;

Topiramato (grau IIa, nível A)

Os resultados sobre a sua eficácia como profilático na enxaqueca pediátrica são contraditórios^{43,44}; todavia, é atualmente o único fármaco aprovado pela FDA para uso em crianças de idade compreendida entre os 12 e os 17 anos, na profilaxia das crises de enxaqueca, com base nos resultados de um estudo randomizado, duplamente cego e controlado com placebo⁴⁵; pode iniciar-se com 0,5-1 mg/kg/dia, aumentando-se semanalmente a dose até 2-3 mg/kg/dia (máximo de 100 mg); os seus principais efeitos secundários são alterações cognitivas, anorexia (haverá que ter especial atenção em crianças com perturbações concomitantes do comportamento alimentar), perda ponderal, parestesias e litíase renal;

Flunarizina (grau IIa, nível B)

Poderá ser eficaz, mas há poucos estudos realizados na população pediátrica⁴⁶; pode iniciar-se com 5 mg em dose única, à noite, aumentando-se até 10 mg por dia; os principais efeitos secundários que lhe são atribuídos são sedação e aumento de peso;

Valproato de sódio (grau IIa, nível B)

Poderá ser eficaz, mas os estudos conduzidos na população pediátrica, com esta indicação terapêutica, são limitados⁴⁷; as doses sugeridas variam entre os 10 e os 30 mg/kg/dia, repartidos em 2 tomas; os principais efeitos secundários são sedação, tonturas e aumento do apetite, podendo levar a um incremento ponderal; a sua utilização abaixo dos 5 anos de idade deve ser evitada (pelo risco de hepatotoxicidade), assim como nas jovens em idade reprodutiva, devido ao possível aumento de risco de patologia do neurodesenvolvimento na descendência;

Gabapentina e Levetiracetam (grau IIb, nível C)

Não existem estudos que confirmem o seu benefício, na profilaxia da enxaqueca pediátrica.^{48,49}

Toxina onabotulínica de tipo A

No caso particular da enxaqueca crónica, cujo diagnóstico se revela habitualmente desafiante na idade pediátrica,³ haverá ainda que considerar uma outra opção na profilaxia farmacológica das crises – a toxina onabotulínica de tipo A. Trata-se de uma abordagem invasiva, mas com resultados interessantes na população adulta. Todavia, em crianças e adolescentes, os estudos realizados até ao momento revelam resultados contraditórios, o que, aliado à dificuldade em suportar a sua administração, pode limitar a sua utilização pragmática na população pediátrica (grau IIb, nível C).^{53,54}

A evolução do conhecimento relacionado com a fisiopatologia da enxaqueca permitiu o desenvolvimento de fármacos que atuam especificamente em mecanismos implicados na dor, como sejam os anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP (peptídeo relacionado com o gene da calcitonina) ou ao seu recetor, administrados por via parentérica. Mais recentemente, os gepants (pequenas moléculas antagonistas do recetor do CGRP, administradas por via oral) também têm vindo a ganhar relevo na terapêutica específica da enxaqueca. Não há razão para considerar que as moléculas que atuam no sistema do CGRP sejam menos eficazes na população pediátrica, com base no que se conhece da fisiologia desta via de sinalização, no adulto.⁵⁰

A possibilidade de considerar estes fármacos como opções de tratamento inicial da enxaqueca trará seguramente mais informação “do mundo real” sobre a respetiva eficácia, tolerabilidade e segurança.⁵¹ De momento, encontram-se em curso alguns ensaios clínicos multicêntricos (havendo inclusivamente participação de centros portugueses) que visam avaliar a magnitude do benefício da terapêutica com anticorpos monoclonais anti-CGRP ou anti-recetor do CGRP na população pediátrica.

Fremanezumab

Em Agosto de 2025, foi aprovada pela FDA a possibilidade de utilizar o fremanezumab (225 mg, de administração subcutânea, mensalmente) para profilaxia da enxaqueca episódica (grau I, nível B), em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos e peso igual ou superior a 45 kg. Na base desta aprovação estão os resultados de um estudo onde participaram 237 crianças com idades no intervalo supracitado, com diagnóstico de enxaqueca episódica. A administração mensal de fremanezumab, quando comparada

com placebo, traduziu-se numa redução significativa do número de dias por mês com enxaqueca e a taxa de resposta (definida como uma redução igual ou superior a 50% nos dias de enxaqueca por mês) foi de 47% no braço tratado com fremanezumab, versus 27% no braço placebo.⁵² O fremanezumab foi bem tolerado, sendo as reações cutâneas no local da injeção o efeito adverso mais frequentemente relatado.⁵² Apesar de aprovado pela FDA, o uso de fremanezumab na população pediátrica ainda não foi avaliado pela EMA (Agência Europeia do Medicamento).

Erenumab, eptinezumab e galcanezumab, atogepant, rimegepant e ubrogepant

Estes fármacos encontram-se sob investigação na população pediátrica, em vários ensaios clínicos ativos, os monoclonais como preventivos e os gepants para profilaxia da enxaqueca pediátrica, assim como para tratamento abortivo de crise (agudo). É expectável que, ao longo dos próximos anos, os resultados destes ensaios clínicos venham a ser disponibilizados, ajudando a definir com mais rigor as indicações para a sua prescrição, na prática clínica.

Recomendações

O tratamento preventivo da enxaqueca pode ser considerado nas seguintes situações: crises frequentes (em número superior a 4 por mês) ou prolongadas, crises com interferência nas atividades de vida diária, presença de contraindicação para uso de fármacos abortivos de crises, ineficácia do tratamento abortivo de crises e risco de evolução para cefaleia por uso excessivo de analgésicos (grau I, nível A).

Podem ser opção no tratamento preventivo da enxaqueca pediátrica os seguintes fármacos inespecíficos: topiramato (grau IIa, nível A), amitriptilina (grau IIa, nível B), flunarizina (grau IIa, nível B), valproato de sódio (grau IIa, nível B) e propranolol (grau IIa, nível C). A duração do tratamento profilático deverá ser de 6 a 12 meses (grau IIa, nível C).

O fremanezumab (na dose de 225 mg, de administração subcutânea, mensalmente) pode ser opção para tratamento profilático da enxaqueca episódica em crianças e adolescentes com idades entre os 6 e os 17 anos e com mais de 45 kg de peso, de acordo com a FDA (grau I, nível A).

Na enxaqueca crónica, pode ser tentado o tratamento profilático com toxina onabotulínica de tipo A, desde que suportado pela criança ou adolescente (grau IIb, nível C).

8.1.1.5. Tratamento nutracêutico

A vitamina B2 (riboflavina) é o suplemento mais estudado (25 a 400 mg, numa única toma diária), mas a evidência da sua eficácia na enxaqueca pediátrica é limitada e inconclusiva (grau IIb, nível B).^{55,56} A melatonina (3 mg/dia) poderá ser eficaz (grau IIa, nível C).^{57,58} Outros suplementos, como o magnésio e a coenzima Q10, apresentam evidência muito limitada a suportar a sua eventual utilização, no tratamento da enxaqueca pediátrica (grau IIb, nível C).⁵⁵

8.1.1.6. Intervenção psicológica

Na idade pediátrica, pode haver lugar à implementação de estratégias de intervenção comportamental, na abordagem terapêutica da enxaqueca, de onde se destacam:

Terapia cognitivo-comportamental (TCC)

Vários estudos demonstraram a eficácia da TCC no controlo da cefaleia crónica e recorrente na criança (grau I-IIa, nível B)⁵⁹; a TCC pode incluir várias estratégias: psicoeducação da criança e dos cuidadores, respiração diafragmática, relaxamento muscular progressivo, imaginação guiada, técnicas de distração, entre outras⁶⁰; alguns dos estudos demonstram eficácia da TCC aplicada via Internet⁶¹;

Biofeedback

Pode ser útil na abordagem da enxaqueca pediátrica e os estudos que existem apontam uma eficácia interessante (grau I-IIa, nível B)⁶²;

Técnicas de relaxamento

Incluem-se nesta modalidade de intervenção a respiração diafragmática, o relaxamento muscular progressivo, a imaginação guiada e a meditação; a informação proveniente dos poucos estudos realizados em crianças e adolescentes sugere um efeito benéfico, ainda que necessariamente acoplado a outras técnicas de modulação comportamental, como a TCC e o *biofeedback* (grau IIa, nível C).⁶³

8.1.1.7. Dispositivos de neuromodulação não invasiva

Para a população pediátrica, não existem recomen-

dações baseadas na evidência para orientar o uso destes dispositivos no tratamento da enxaqueca. No entanto, encontram-se publicadas, sob a forma de consenso de painel de peritos,⁶⁴ algumas sugestões: 1) o dispositivo SAVI Dual® pode ser uma opção no tratamento preventivo da enxaqueca com ou sem aura nos adolescentes, com ou sem cefaleia por uso excessivo de analgésicos (grau IIb, nível C); 2) o dispositivo Cefaly® pode ser uma opção no tratamento agudo da enxaqueca pediátrica e pode também constituir uma opção no tratamento preventivo da enxaqueca crónica e da cefaleia por uso excessivo de analgésicos (grau IIb, nível C); 3) o dispositivo gammaCore Sapphire® pode ser uma opção no tratamento agudo da enxaqueca, no adolescente (grau IIb, nível C); 4) o dispositivo Nerivio® pode ser uma opção no tratamento agudo da enxaqueca na população pediátrica, a partir dos 8 anos de idade, assumindo-se também como uma opção de tratamento preventivo no adolescente (grau IIb, nível C).⁶⁴

8.1.1.8. Síndromes episódicas que podem estar associadas a enxaqueca

Na população pediátrica, é fundamental fazer o correto diagnóstico das síndromes episódicas que podem estar associados à enxaqueca e que se encontram incluídas na ICHD-3.³ Não existem, até à data, estudos que permitam fornecer orientações terapêuticas específicas para estas entidades clínicas. Relativamente à síndrome dos vômitos cíclicos e à enxaqueca abdominal, têm sido sugeridos alguns tratamentos na crise – antieméticos, triptanos (sumatriptano SC e intranasal) e nutracêuticos (grau IIa, nível C) – e também na profilaxia – principalmente a amitriptilina, nas crianças com mais de 5 anos de idade (grau IIa, nível B).⁶⁵⁻⁶⁸

8.1.2. Cefaleia Tipo Tensão

8.1.2.1. Tratamento farmacológico da crise

Usa-se habitualmente o ibuprofeno ou paracetamol (grau I, nível B). Um estudo randomizado comparou os 2 fármacos num grupo que incluiu jovens com mais de 12 anos de idade e o ibuprofeno foi mais eficaz do que o paracetamol e do que o placebo.⁶⁹

8.1.2.2. Tratamento preventivo

Não existem estudos randomizados, controlados com placebo, para orientar o tratamento preventivo da cefaleia tipo tensão na criança ou no adolescente. Po-

derá usar-se a amitriptilina, com base nos estudos efetuados na população adulta e na experiência clínica, nas mesmas doses que são utilizadas na profilaxia da enxaqueca (grau IIa, nível C).⁷⁰ O exercício físico ou a educação sobre cefaleias pode ser útil (grau IIa, nível B).⁷¹ A riboflavina (50 mg/dia) poderá diminuir a frequência das cefaleias tipo tensão na criança ou no adolescente (grau IIb, nível B).⁷² A melatonina (3 mg/dia, em toma única, à noite) pode ser eficaz (grau IIb, nível C).⁷³

8.1.3. Cefaleias Trigémico-Autonómicas

8.1.3.1. Cefaleia em salvas

Esta entidade clínica é extremamente rara na população pediátrica, motivo pelo qual todas as propostas de tratamento se baseiam na experiência adquirida com adultos ou em relatos esporádicos de casos clínicos (a evidência não ultrapassará o grau IIb, nível C).⁷⁴

No tratamento agudo, recomenda-se a utilização de oxigénio a 100% em alto débito (12 L/min), durante 20 minutos, por máscara facial normobárica (mostrou ser eficaz e sem efeitos secundários). Poderá ser necessário associar um triptano nasal ou SC (nas mesmas doses usadas no tratamento da enxaqueca).⁷⁴

Em relação ao tratamento preventivo, o facto de haver, na criança, intervalos longos entre salvas torna a decisão de o iniciar mais difícil. Quando necessário, usam-se os fármacos prescritos nos adultos e que mostraram ser eficazes: verapamil (3-10 mg/kg/dia), melatonina (0,1-0,2 mg/kg/dia) ou topiramato (1-2 mg/kg/dia).^{74,75} Os corticoides também se revelaram eficazes na população pediátrica, na fase de transição após o tratamento agudo, enquanto se instala o efeito do tratamento preventivo.⁷⁶

8.1.3.2. Hemicrânia paroxística

Dada a raridade desta cefaleia na criança, as propostas de tratamento baseiam-se na experiência obtida na população adulta e em relatos de casos clínicos. A indometacina, na dose de 0,5-1 mg/kg, administrada duas vezes ao dia, é o fármaco de referência (grau IIb, nível C).⁷⁷

8.1.4. Outras Cefaleias Primárias

8.1.4.1. Cefaleia primária tipo guinada

Cerca de 12% das crianças com idade inferior a 6 anos recorrem a uma consulta médica devido a queixas de cefaleia tipo guinada.⁷⁸ O tratamento agudo não é necessário, dada a curta duração dos episódios de dor.

Nos casos em que as queixas se assumem como mais frequentes, pode ponderar-se um tratamento profilático. Na criança pequena, a melatonina (1-3 mg, à noite) costuma ser a opção mais comum (grau IIb, nível C).⁷⁸

8.1.4.2. Cefaleia hipónica

Esta é uma entidade muito rara, na criança e no adolescente. Há uma série de 5 casos pediátricos publicada, em que as crianças têm idades compreendidas entre os 7 e os 11 anos e em que duas delas tiveram uma resposta favorável à melatonina (grau IIb, nível C).⁷⁹

8.1.4.3. Cefaleia Persistente Diária desde o Início

Esta cefaleia pode ser mais frequente nos adolescentes do que nos adultos.⁸⁰ A cefaleia pode ter características de enxaqueca ou ser tipo tensão. Não havendo estudos sobre o melhor tratamento desta entidade, recomenda-se que a abordagem terapêutica siga as características da cefaleia.

8.1.5. Cefaleia Crónica

Na pediatria, a maioria dos estudos que implicam queixas de cefaleia crónica dizem respeito à enxaqueca crónica e à cefaleia tipo tensão crónica.³ A abordagem terapêutica destas queixas deve iniciar-se pela prevenção do seu aparecimento. Embora na criança hajam poucos estudos sobre fatores de risco de evolução para cefaleia crónica, aceita-se, tendo por base muitos trabalhos conduzidos em adultos, que as seguintes estratégias poderão ter um efeito positivo na prevenção da evolução de queixas episódicas para crónicas, particularmente no tocante à enxaqueca: 1) tratar precoce e corretamente; 2) utilizar estratégias comportamentais, com objetivo de otimizar estilos de vida (alimentação saudável, higiene do sono, prática de exercício físico e combate à obesidade).

8.1.5.1. Tratamento farmacológico

A amitriptilina e o topiramato (grau IIb, nível B) têm sido os fármacos mais usados na prática clínica para tratamento da cefaleia crónica, na idade pediátrica. Um pequeno estudo randomizado (com 57 crianças, de idades compreendidas entre os 9 e os 16 anos) comparou a amitriptilina (0,5 mg/kg/dia) com o topiramato (até 100 mg/dia), mostrando que ambos são eficazes.⁸¹ Um ensaio de publicação mais recente comparou amitriptilina, topiramato e placebo, no tratamento da enxaqueca

pediátrica e foi interrompido precocemente, por futilidade, tendo-se identificado taxas de resposta semelhantes entre todos os braços em apreço.⁴³ Ainda assim, os aspetos metodológicos deste estudo são amplamente discutíveis, pelo que os resultados não são facilmente generalizáveis.

A toxina onabotulínica de tipo A tem sido usada para tratamento da enxaqueca crónica, mesmo em idade pediátrica, originando redução do número de dias com cefaleia.⁸² Todavia, não existem estudos suficientes (e com resultados consistentes) que permitam a recomendação da sua utilização sem restrições, no tratamento da enxaqueca crónica pediátrica (grau IIb, nível C).^{53,54}

O bloqueio anestésico do grande nervo occipital tem sido usado de forma não protocolada na abordagem terapêutica da enxaqueca crónica e da cefaleia persistente diária de novo, na criança, com benefício e raros efeitos secundários (grau IIb, nível C).^{83,84}

O tratamento da cefaleia crónica na pediatria deve ser multidisciplinar e, para além da intervenção farmacológica, deve incluir educação sobre cefaleias, estratégias comportamentais, técnicas de relaxamento e, havendo possibilidade, TCC.^{59,85,86} Um estudo que comparou sessões de TCC com sessões de educação sobre cefaleias (apenas) mostrou melhoria da ansiedade, depressão e da incapacidade relacionada com a cefaleia, no braço submetido a TCC, mas não melhorou a intensidade, frequência ou duração das crises (grau I-IIa, nível B).⁸⁷ Um outro estudo randomizado e controlado avaliou a associação da TCC com amitriptilina numa amostra de crianças e adolescentes (com idades dos 10 aos 17 anos) com diagnóstico de enxaqueca crónica e os resultados mostraram um benefício superior ao resultante do uso de amitriptilina, em associação a educação sobre estilo de vida (grau IIa, nível A).⁸⁸ A associação de TCC com amitriptilina foi também benéfica num outro estudo, envolvendo crianças e adolescentes com enxaqueca crónica, tendo contribuído para reduzir o número de dias por mês com dor para 4 ou menos.⁸⁹ Outro estudo recrutou 137 jovens (10-17 anos) com diagnóstico de enxaqueca crónica e comparou a TCC com amitriptilina (1 mg/kg/dia) e com educação sobre cefaleias. A TCC mostrou ter impacto positivo na frequência de crises e no número de dias com cefaleia, assim como na incapacidade relacionada com a cefaleia.⁹⁰ Um outro ensaio, randomizado e controlado com TCC aplicada via internet, durante 8 semanas, mostrou uma redução no número de

dias com cefaleia, na intensidade da dor e em sintomas depressivos.⁹¹

Apesar de haver vários estudos, a eficácia de outros tratamentos não farmacológicos (acupuntura, fisioterapia, realidade virtual, *biofeedback*, hipnose e nutracéuticos, por exemplo) nas crianças com cefaleias crónicas não está claramente demonstrada (grau IIb, nível C).⁹²⁻⁹⁵

Referências

- Peres MF, Sacco S, Pozo-Rosich P, Tassorelli C, Ahmed F, Burstein R, et al. Migraine is the most disabling neurological disease among children and adolescents and second after stroke among adults: a call to action. *Cephalalgia*. 2024;44:03331024241267309. doi:10.1177/03331024241267309.
- Lopes-Freitas R, Mina M, Madanelo I, Silva B, Silva C, Cebola J, et al. Estudo da enxaqueca em idade pediátrica nos cuidados de saúde primários da região Centro de Portugal. *Sinapse*. 2020;20:9-16. doi: 10.46531/sinapse/2020/AO/200007/2020.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38:1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.
- Kacperski J, Kabbouche MA, O'Brien HL, Weberding JL. The optimal management of headaches in children and adolescents. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016; 9:53–68. doi: 10.1177/1756285615616586.
- Lewis DW, Winner P, Wasiewski W The placebo responder rate in children and adolescents. *Headache*. 2005;45:232. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05050.x.
- Soee AB, Skov L, Skovgaard LT, Thomsen LL. Headache in children: Effectiveness of multidisciplinary treatment in a tertiary pediatric headache clinic. *Cephalalgia*. 2013; 33:1218-1228. doi: 10.1177/0333102413490349.
- Farello G, Ferrara P, Antenucci A, Basti C, Verrotti A. The link between obesity and migraine in childhood: a systematic review. *Ital J Pediatr*. 2017;43:27. doi: 10.1186/s13052-017-0344-1.
- Eidlitz Markus T, Toldo I. Obesity and migraine in childhood. *Curr Pain Headache Rep*. 2018; 22:42. doi: 10.1007/s11916-018-0696-2.
- Kenney EL, Long MW, Craddock AL, Gortmaker SL. Prevalence of Inadequate Hydration Among US Children and Disparities by Gender and Race/Ethnicity: National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2012. *Am J Public Health* 2015;105:113-8. doi: 10.2105/AJPH.2015.302572.
- Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2016;12:785-6. doi: 10.5664/jcsm.5866.
- Thompson AP, Thompson DA, Jou H, Vohra S. Relaxation training for management of paediatric headache: a rapid review. *Paediatr Child Health*. 2019;24:103-14. doi: 10.1093/pch/pxy157.
- Hamalainen M L, Hopppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind study. *Neurology*. 1997;48:103-7. doi: 10.1212/wnl.48.1.103.
- Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, Frank LM, Toor S, et al. Children's Ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache*. 2002;42:780-6. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02180.x.
- Richer L, Billingham L, Linsdell MA, Russel K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD005220. doi: 10.1002/14651858.

- CD005220.pub2.
15. Pugliese A, Beltram T, Torre D. Reye and Reye like syndromes. *Cell Biochem Funct.* 2008;26:741-6. doi: 10.1002/cbf.1465.
 16. Sheridan DC, Laurie A, Pacheco S, Fu R, Hansen ML, Ma OJ, et al. Relative Effectiveness of Dopamine Antagonists for Pediatric Migraine in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care.* 2018;34:165-8. doi: 10.1097/PEC.0000000000000718.
 17. Kanis JM, Timm NL. Chlorpromazine for the treatment of migraine in a pediatric emergency department. *Headache.* 2014;54:335-42. doi: 10.1111/head.12255.
 18. Talai A, Heilbrunn B. Ondansetron for acute migraine in the pediatric Emergency Department. *Pediatr Neurol.* 2020;103:52-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.011.
 19. Barbanti P, Grazi L, Egeo G. Pharmacotherapy for acute migraines in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20:455-63. doi: 10.1080/14656566.2018.1552941.
 20. MacDonald JT. Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan. *Headache.* 1994;34:581-2. doi: 10.1111/j.1526-4610.1994.hed3410581.x.
 21. Linder SL. Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting: the first 50 consecutive patients with acute migraine in a pediatric neurology office practice. *Headache.* 1996;36:419-22. doi: 10.1046/j.1526-4610.1996.3607419.x.
 22. Derosier FJ, Lewis D, Hershey AD, Winner PK, Pearlman E, Rothner AD, et al. Randomized trial of sumatriptan and naproxen sodium combination in adolescent migraine. *Pediatrics.* 2012;129:1411-20. doi: 10.1542/peds.2011-2455.
 23. Winner P, Linder S, Hershey AD. Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a randomized placebo-controlled, cross-over study for the acute treatment of migraine in adolescence. *Headache.* 2015; 55:519-28. doi: 10.1111/head.12555.
 24. Chen J, Huang S, Chen Y, Luo C, Li Y. Evaluating triptan safety in pediatric migraine management: a comprehensive pharmacovigilance analysis. *J Pain Res.* 2025;18:3185-205. doi: 10.2147/JPR.S524809.
 25. Visser WH, Winner P, Strohmaier K, Klipfel M, Peng Y, McCarroll K, et al. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: results from a double-blind, single-attack study and two open-label, multiple-attack studies. *Headache.* 2004;44:891-99. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04171.x.
 26. Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkanian G, Lewis DW. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2008;48:1326-36. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01138.x.
 27. Winner P, Linder SL, Lipton RB, Almas M, Parsons B, Pitman V. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2007;47:511-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00755.x.
 28. Eiland LS, Hunt MO. The use of triptans for pediatric migraines. *Paediatr Drugs.* 2010;12:379-89. doi: 10.2165/11532860-000000000-00000.
 29. MacDonald JT. Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan. *Headache.* 1994;34:581.2. doi: 10.1111/j.1526-4610.1994.hed3410581.x.
 30. Puledra F, Sacco S, Diener H-C, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2024;44:3331024241252666. doi: 10.1177/03331024241252666.
 31. Palavra F, Salgado P, Oliveira R, Machado S. Abordagem das principais cefaleias primárias e nevralgias no Serviço de Urgência: orientações da Sociedade Portuguesa de Cefaleias. *Sinapse.* 2025;25:210-26. doi: 10.46531/sinapse/GU/125/2025.
 32. Brousseau DC, Duffy SJ, Anderson AC, Linakis JG. Treatment of pediatric migraine headache: a randomized, double-blind trial of prochlorperazine versus ketorolac. *Ann Emerg Med.* 2004;43:256-62. doi: 10.1016/s0196-0644(03)00716-9.
 33. Sheridan D, Sun B, O'Brien and Hansen M. Intravenous sodium valproate for acute pediatric headache. *J Emerg Med.* 2015; 49:541-54. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.02.024.
 34. Reiter PD, Nickisch J, Merritt G. Efficacy and tolerability of intravenous valproic acid in acute adolescent migraine. *Headache.* 2005;45:899-903. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05158.x.
 35. Eapen A, Sivaswamy L, Agarwal R, Sivaswamy L. Management of pediatric migraine in a tertiary care versus community-based emergency department: observational pilot study. *Pediatr Neurol.* 2014; 50:164-70. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.005.
 36. Sheridan DC, Meckler GD. Inpatient pediatric migraine treatment: does choice of abortive therapy affect length of stay? *J Pediatr.* 2016;179:211-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.050.
 37. Puledra F, Sacco S, Diener H-C, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, et al. International Headache Society global practice recommendations for preventive pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2024;44:3331024241269735. doi: 10.1177/03331024241269735.
 38. Gelfand AA, Qubty W, Goadsby PJ. Pediatric migraine prevention – first do no harm. *JAMA Neurol.* 2017;74:893-4. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1011
 39. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand.* 1974;50:109.
 40. Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol.* 1984;26:737. doi: 10.1111/j.1469-8749.1984.tb08166.x.
 41. Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics.* 1987; 79:593.
 42. El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, Vijayakumar J, Becher D, Jackson J. Pharmacologic treatment of pediatric headaches: a meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2013; 167:250. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.508.
 43. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med.* 2017; 376:115. doi: 10.1056/NEJMoa1610384.
 44. Le K, Yu D, Wang J, Ali AI, Guo Y. Is topiramate effective for migraine prevention in patients less than 18 years of age? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain.* 2017;18:69. doi: 10.1186/s10194-017-0776-4.
 45. Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics.* 2009;123:924-34. doi: 10.1542/peds.2008-0642.
 46. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S; American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practical parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2004;63:2215-24. doi: 10.1212/01.wnl.0000147332.41993.90.
 47. Apostl G, Chuy JA, Cedermarck K, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, et al. Divalproex extended release in adolescent migraine prophylaxis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache.* 2008; 48:1012. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01081.x.
 48. Belman A, Milazo M, Savatic M, Gabis L. Gabapentin for migraine prophylaxis in children (abstract). *Ann Neurol.* 2001; 50: S109.

49. Miller GS. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache*. 2004; 44:238. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04053.x.
50. Evers S. CGRP in childhood and adolescence migraine: (patho)physiological and clinical aspects. *Curr Pain Headache Rep*. 2022;26:475-80. doi: 10.1007/s11916-022-01047-5.
51. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, Robbins MS, Hershey A, American Headache Society. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: an American Headache Society position statement update. *Headache*. 2024;64:333-41. doi: 10.1111/head.14692.
52. Hershey AD, Szperka CL, Barbanti P, Pozo-Rosich P, Bittigau P, Barash S, et al. Fremanezumab in children and adolescents with episodic migraine. *N Engl J Med*. 2026;394:243-52. doi: 10.1056/NEJMoa2504546.
53. Santana L, Liu C. Experience of botulinum toxin A injections for chronic migraine headaches in a pediatric chronic pain clinic. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26:151-56. doi: 10.5863/1551-6776-26.2.151.
54. Lindsay R, Kalifa A, Kuziek J, Kabbouche M, Hershey AD, Orr SL. The safety and efficacy of onabotulinumtoxinA injections for children and adolescents with chronic migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2024;64:1200-16. doi: 10.1111/head.14798.
55. Orr SL, Venkateswaran S. Nutraceuticals in the prophylaxis of pediatric migraine: evidence-based review and recommendations. *Cephalalgia*. 2014; 34:568. doi: 10.1177/0333102413519512.
56. Sherwood M, Goldman RD. Effectiveness of riboflavin in pediatric migraine prevention. *Can Fam Phys*. 2014; 60:24.
57. Miano S, Parisi P, Pelliccia A, Luchetti A, Paolino MC, Villa MP. Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children. *Neurol Sci*. 2008;29:285-7. doi: 10.1007/s10072-008-0983-5.
58. Fallah R, Shoroki FF, Ferdosian F. Safety and efficacy of melatonin in pediatric migraine prophylaxis. *Curr Drug Saf*. 2015; 10:132-5. doi: 10.2174/1574886309666140605114614.
59. Fisher E, Law E, Dudeney J, Palermo TM, Stewart G, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD003968. doi: 10.1002/14651858.CD003968.pub5.
60. Kroon Van Diest AM, Ernst MM, Vaughn L. CBT for Pediatric Migraine: a qualitative study of patient and parents experience. *Headache*. 2018;58:661-75. doi: 10.1111/head.13285. Epub 2018 Mar 8.
61. Hicks CL, von Baeyer CL, McGrath PJ. Online psychological treatment for pediatric recurrent pain: a randomized evaluation. *J Paediatr Psychol*. 2006;31: 724-736. doi: 10.1093/jpepsy/jsj065.
62. Stubberud A, Varkey E, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Biofeedback as prophylaxis for pediatric migraine: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;138:e20160675. doi: 10.1542/peds.2016-0675.
63. Treadwell JR, Tsou AY, Rouse B, Ivlev I, Fricke J, Buse DC, et al. Behavioral interventions for migraine prevention: a systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2025;65:668-94. doi: 10.1111/head.14914.
64. Yuan H, Orr SL, Al-Karagholi MAM, Ashina M, Cohen F, Diener H-C, et al. International Headache Society evidence-based guidelines on the use of non-invasive neuromodulation devices for the acute and preventive treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2025;45:3331024251388377. doi: 10.1177/03331024251388377.
65. Gelfand AA, Gallagher RC. Cyclic vomiting syndrome versus inborn errors of metabolism: a review with clinical recommendations. *Headache*. 2016;56:215-21. doi: 10.1111/head.12749.
66. Irwin S., Barmherzig R, Gelfand A. Recurrent gastrointestinal disturbance: abdominal migraine and cyclic vomiting syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17:21. doi: 10.1007/s11910-017-0731-4.
67. Andersen JM, Sugerman KS, Lockhart JR, Weinberg WA. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. *Pediatrics*. 1997;100:977. doi: 10.1542/peds.100.6.977.
68. Kumar N, Bashar Q, Reddy N, Sengupta J, Ananthakrishnan A, Schroeder A, et al. Cyclic Vomiting Syndrome (CVS): is there a difference based on onset of symptoms--pediatric versus adult? *BMC Gastroenterol*. 2012;12:52. doi: 10.1186/1471-230X-12-52.
69. Packman B, Packman E, Doyle G, Cooper S, Ashraf E, Koronkiewicz K, et al. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache*. 2000;40:561. doi: 10.1046/j.1526-4610.2000.00087.x.
70. Pan L-LH, Ling Y-H, Wang S-J, Al-Hassany L, Chen W-T, Chiang C-C, et al. Hallmarks of primary headache: part 2 – Tension-type headache. *J Headache Pain*. 2025;26:164. doi: 10.1186/s10194-025-02098-w.
71. Tornøe B, Madsen BK, Andersen LL, Skotte JH, Jensen R, Jensen C, et al. Specific strength training compared with interdisciplinary counseling for girls with tension-type headache: A randomized controlled trial. *J Pain Res*. 2016; 9:257-70. doi: 10.2147/JPR.S97826.
72. Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, Locher H, Dijkstra N, Arts WF. Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. *Cephalalgia*. 2010;30:1426-34. doi: 10.1177/0333102410365106.
73. Miano S, Parisi P, Pelliccia A, Luchetti A, Paolino MC, Villa MP. Melatonin to prevent migraine or tension type headache in children. *Neurol Sci*. 2008;29:285-7. doi: 10.1007/s10072-008-0983-5.
74. Yang H, Liu W, Zou QY, Li DJ. Cluster headache in children: current status, diagnostic and treatment challenges and future. *Curr Pain Headache Rep*. 2025;29:91. doi: 10.1007/s11916-025-01403-1.
75. Mack KJ, Goadsby P. Trigeminal Autonomic Cephalalgia in Children and Adolescents: Cluster headache and related conditions. *Semin Pediatr Neurol*. 2016; 22:23-6. doi: 10.1016/j.spen.2015.08.002.
76. Mariani R, Capuano A, Torriero R, Tarantino S, Properzi E, Vigeveno F et al. Cluster headache in childhood: case series from a pediatric headache center. *J Child Neurol*. 2014;29:62-5. doi: 10.1177/0883073812470735.
77. Lambru G, Matharu M. Management of trigeminal autonomic cephalgias in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:323. doi: 10.1007/s11916-013-0323-1.
78. Raieli V, Eliseo M, Pandolfi E, La Vecchia M, La Franca G, Puma D, et al. Recurrent and chronic headache in children below 6 years of age. *J Headache Pain*. 2005;6:125-42. doi: 10.1007/s10194-005-0168-z.
79. Silva-Néto RP, Almeida KJ. Hypnic headache in childhood: a literature review. *J Neurol Sci*. 2015;356:45-48. doi: 10.1016/j.jns.2015.06.048.
80. Bigal ME, Lipton RB, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Primary chronic daily headache and its subtypes in adolescents and adults. *Neurology*. 2004;63:843-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000137039.08724.18.
81. Sezer T, Kandemir H, Alehan F. A randomized trial comparing amitriptyline versus topiramate for the prophylaxis of chronic daily headache in pediatric patients. *Int J Neurosci*. 2013;123:553-6. doi: 10.3109/00207454.2013.776048.
82. Shah S, Calderon MD, Wu W, Grant J, Rinehart J. Onabotulinumtoxin A (BOTOX®) for Prophylactic Treatment of Pediatric Migraine: A Retrospective Longitudinal Analysis. *J Child Neurol*. 2018;33:580-6. doi: 10.1177/0883073818776142.
83. Gelfand AA, Reider AC, Goadsby PJ. Outcomes of greater occipital nerve injections in pediatric patients with chronic primary headache disorders. *Pediatr Neurol*. 2014; 50:135-

9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.09.008.
84. Puledra F, Goadsby PJ, Prabhakar P. Treatment of disabling headache with greater occipital nerve injections in a large population of childhood and adolescent patients: a service evaluation. *J Headache Pain*. 2018;19:5. doi: 10.1186/s10194-018-0835-5.
 85. Soe AB, Skov L, Skovgaard LT, Thomsen LL. Headache in children: effectiveness of multidisciplinary treatment in a tertiary paediatric headache clinic. *Cephalalgia*. 2013;33:1218-28. doi: 10.1177/0333102413490349.
 86. Sahai-Srivastava S, Sigmman E, Uyeshiro Simon A, Cleary L, Ginoza L. Multidisciplinary Team Treatment Approaches to Chronic Daily Headaches. *Headache*. 2017; 57:1482-91. doi: 10.1111/head.13118. Epub 2017 Jul 25.
 87. Hickman C, Jacobson D, Melnyk BM. Randomized controlled trial of the acceptability, feasibility, and preliminary effects of a cognitive behavioral skills building intervention in adolescents with chronic daily headaches: a pilot study. *J Pediatr Health Care*. 2015; 29:5-16. doi: 10.1016/j.pedhc.2014.05.001.
 88. Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, LeCates SL, Slater SK, Zafar M, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310:2622-30. doi: 10.1001/jama.2013.282533.
 89. Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, LeCates SL, Allen JR, Slater SK, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for children and adolescents with chronic migraine reduces headache days to ≤ 4 per month. *Headache*. 2016;56:711-6. doi: 10.1111/head.12795.
 90. Kroon Van Diest AM, Ramsey RR, Kashikar-Zuck S, Slater S, Hommel K, et al. Treatment adherence in child and adolescent chronic migraine patients: results from the cognitive-behavioral therapy and amitriptyline trial. *Clin J Pain*. 2017;33:892-98. doi: 10.1097/AJP.0000000000000481.
 91. Law EF, Beals-Erickson SE, Noel M, Claar R, Palermo TM. Pilot Randomized Controlled Trial of Internet-Delivered Cognitive-Behavioral Treatment for Pediatric Headache. *Headache*. 2015; 55:1410-25. doi: 10.1111/head.12635.
 92. Kohen DP. Chronic daily headache: helping adolescents help themselves with self-hypnosis. *Am J Clin Hypn*. 2011;54:32-46. doi: 10.1080/00029157.2011.566767.
 93. Shiri S, Feintuch U, Weiss N, Pustilnik A, Geffen T, Kay B, et al. A virtual reality system combined with biofeedback for treating pediatric chronic headache – a pilot study. *Pain Med*. 2013;14:621-7. doi: 10.1111/pme.12083.
 94. Coeytaux RR, Befus D. Role of acupuncture in the treatment or prevention of migraine, tension-type headache, or chronic headache disorders. *Headache*. 2016;56:1238-40. doi: 10.1111/head.12857.
 95. Singh V, Kumar A, Ray S, Chakravarty K, Lall N, Joshi D. Non-pharmacological approaches for migraine management: a mini-review. *Front Pain Res*. 2026;7:1760756. doi: 10.3389/fpain.2026.1760756

8.2. Mulheres em Idade Fértil, Gravidez, Amamentação e Menopausa

A cefaleias primárias apresentam maior prevalência no sexo feminino, provavelmente relacionada com as diferenças hormonais na modulação da dor, nomeadamente pela ação dos estrogénios, que atuam como reguladores da neurotransmissão.¹ Na enxaqueca, a incapacidade associada à doença é aproximadamente o dobro na mulher.²

Os estrogénios modulam a expressão do CGRP, uma das principais moléculas envolvidas na fisiopatologia da

enxaqueca, em diferentes níveis do sistema trigémino-vascular.^{3,4} Por outro lado, no sexo masculino poderão predominar mecanismos envolvendo a orexina na sensibilização trigeminal.³ Estas e outras diferenças contribuem para uma expressão clínica distinta da doença consoante o sexo, com potenciais implicações nas estratégias de gestão e terapêutica da doença.⁵

As elevações dos níveis de estrogénios (como ocorrem na gravidez, durante a toma de contraceptivos hormonais combinados ou nas terapêuticas hormonais de substituição de doses elevadas) potenciam a ação da serotonina, GABA e endorfinas (diminuindo a percepção dolorosa) e aumentam a suscetibilidade à ocorrência de depressão cortical alastrante, aumentando o risco de ocorrência de auras.^{3,4,6} A descida dos níveis de estrogénios (que ocorre na menstruação, pós-parto ou perimenopausa) potenciam a dopamina e norepinefrina, aumentando a percepção algica e o risco de crises.⁶

Assim, o tratamento das cefaleias na mulher deve ser individualizado ao longo do ciclo reprodutivo, atendendo às alterações na expressão da doença. É particularmente importante dar atenção à gravidez (incluindo o seu planeamento) e amamentação, períodos em que existe potencial exposição fetal ou neonatal aos fármacos administrados à mãe.

Este capítulo aborda exclusivamente o tratamento das cefaleias primárias no contexto do ciclo reprodutivo feminino, não incluindo as cefaleias secundárias. Salienta-se que, na gravidez, cefaleias de novo ou agravamento de cefaleias pré-existent devem ser consideradas secundárias até prova em contrário, dada a maior incidência de patologia neurológica neste período.⁷

A evidência relativa à segurança dos fármacos na gravidez é limitada, baseando-se sobretudo em dados pré-clínicos (em animais), à exposição humana accidental e farmacovigilância, correspondendo a um nível de evidência limitado (nível C). Como suporte à decisão terapêutica, utilizaremos adicionalmente neste capítulo a categorização da FDA (*Food and Drug Administration*) em relação ao risco de teratogenicidade.⁸

Como regra geral, deve-se evitar a medicação em toda a gravidez, mas em particular no primeiro trimestre de gestação, privilegiando-se as medidas não farmacológicas. Quando necessário, a administração de fármacos deve ser na menor dose eficaz e durante o menor período possível. Deve-se preferir fármacos com um perfil de segurança bem estabelecido, evitando fármacos re-

centemente introduzidos no mercado e, naturalmente, optando pelo mais seguro.⁸

As recomendações seguintes são apresentadas por patologia, considerando as diferentes fases do ciclo reprodutivo e a exposição hormonal terapêutica, em separado.

8.2.1. Enxaqueca

8.2.1.1. Enxaqueca relacionada com a menstruação

Cerca de 50% das mulheres tem regularmente crises de enxaqueca – sobretudo sem aura – na fase perimenstrual, o que se designa por enxaqueca relacionada com a menstruação; no entanto apenas 10% a 20% tem crises exclusivamente menstruais, designada por enxaqueca menstrual. O nadir do nível de estrogénios determina o risco de ocorrência da crise, habitualmente nas 48 e 72 horas depois do primeiro dia de hemorragia.³ A crise relacionada com a menstruação tende a ser mais intensa, mais prolongada e a ter menor resposta à terapêutica se comparada às crises sem relação com a menstruação.⁹ Existe necessidade de otimizar a terapêutica destas crises, podendo-se optar por três estratégias diferentes – manter apenas a terapêutica aguda na crise, instituir uma profilaxia de curta duração na fase perimenstrual ou instituir uma profilaxia convencional, de longa duração, que seja eficiente em controlar a crise menstrual.

Terapêutica de crise

A maioria dos fármacos utilizados no tratamento agudo da enxaqueca demonstrou eficácia também no controle da enxaqueca relacionada com a menstruação, incluindo triptanos, lasmiditano (retirado do mercado¹⁰) e as associações paracetamol+ácido acetilsalicílico+caféina e sumatriptano+náproxeno, todos documentando superioridade ao placebo na obtenção de alívio da dor às 2 horas assim como na manutenção desse benefício até 24 horas. Destes, o fármaco com melhor evidência de eficácia aguda (resposta após 2h) e sustentada (manter o benefício as 24 h) é o sumatriptano oral 100 mg^{9,11} – Recomendação grau I, nível A (atualmente indisponível em Portugal).

O tratamento das crises menstruais segue, assim, os princípios do tratamento agudo da enxaqueca, recomendando-se a utilização de triptanos como terapêutica de primeira linha, dado se tratarem habitualmente de crises mais graves ou prologadas, selecionando o fármaco de acordo com a eficácia e tolerabilidade individual. Os ou-

tros triptanos (almotriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, zolmitriptano) também demonstram benefício significativo, sendo considerados na individualização do tratamento de acordo com fatores específicos do doente, como tolerabilidade, comorbidades e contraindicações^{9,11} – Recomendação grau I, nível A.

O almotriptano e o zolmitriptano foram mais eficazes às 2 h, o rizatriptano teve o menor efeito às 24 h. O frovatriptano é menos eficaz às 2 h,⁴ mas tendo uma semivida mais prolongada, pode diminuir o risco recorrência, em casos de crises longas – Recomendação grau IIa, nível C.

A associação paracetamol, ácido acetilsalicílico e caféina podem constituir alternativas quando a terapêutica com triptano é inadequada ou não está disponível^{9,11} – Recomendação grau I, nível A.

Profilaxia perimenstrual (curta duração)

A profilaxia perimenstrual pode ser considerada em doentes com enxaqueca relacionada com a menstruação previsível, recorrente e incapacitante, particularmente quando as crises são prolongadas ou insuficientemente controladas com terapêutica aguda, já que se demonstrou eficácia na prevenção deste tipo de crises^{9,11} – Recomendação grau I, nível A.

A decisão sobre iniciar a profilaxia perimenstrual deve ser precedida por um registo diário de pelo menos 3 meses, de forma a analisar a regularidade das menstruações e a data de início da crise⁴ – Recomendação grau IIa, nível C.

Entre os esquemas avaliados, o frovatriptano^{2,5} mg duas vezes por dia, iniciado 2 dias antes do início da menstruação e mantido durante 6 dias, apresenta a maior eficácia preventiva, sendo considerado a opção preferencial para profilaxia perimenstrual^{9,11} – Recomendação grau I, nível A.

Outros regimes com triptanos também demonstraram benefício, incluindo frovatriptano 2,5 mg uma vez por dia, naratriptano 1 mg duas vezes por dia e zolmitriptano 2,5 mg duas vezes por dia, podendo ser considerados como alternativas na profilaxia de curta duração em função da eficácia e tolerabilidade individual⁹ – Recomendação grau I, nível A.

O náproxeno 550 mg duas vezes por dia, iniciado no período perimenstrual, demonstrou benefício moderado na redução do número de dias de cefaleia, podendo constituir uma alternativa quando os triptanos são

contraindicados ou não tolerados ou quando há dismenorreia associada, que pode beneficiar de anti-inflamatórios^{4,12} – Recomendação grau IIa, nível B.

Alternativas com evidência mais limitada incluem o sumatriptano 85 mg + naproxeno 500 mg, ácido mefenâmico (500 mg *tid*), bloqueio do nervo grande occipital com lidocaína ou esquemas mais prolongados com magnésio (360 mg *id* da ovulação à menstruação) ou fitoestrogêneos (genisteína e daidzeína dos dias -7 a +3)^{3,4,11,13} – Recomendação grau IIb, nível C.

Profilaxia convencional (longa duração)

Foi avaliada a eficácia de vários preventivos no controle da crise menstrual sendo que os anticorpos monoclonais anti-CGRP demonstram eficácia consistente na redução dos dias com cefaleias, incluindo durante o período perimenstrual^{9,11,14} – Recomendação grau I, nível A para o erenumab e galcanezumab, nível B para o fremanezumab. O erenumab, galcanezumab e o fremanezumab parecem ser eficientes em reduzir o número de crises perimenstruais, assim como a sua intensidade e duração – Recomendação grau IIa, nível B.

O topiramato demonstra eficácia moderada na redução da frequência das crises, com benefício semelhante durante e fora do período perimenstrual¹⁵ – recomendação grau IIa, nível B. A sua utilização deve ser ponderada em mulheres em idade fértil, atendendo ao risco teratogénico – boa prática clínica.

Os fitoestrogénios à base de soja demonstraram, com evidência limitada, benefício na redução da frequência e gravidade das crises, bem como na necessidade de medicação aguda¹⁶ – Recomendação grau IIb, nível C.

8.2.1.2. Gestão da terapêutica hormonal

A manipulação hormonal pode ser considerada como estratégia terapêutica na enxaqueca menstrual, particularmente em mulheres com padrão previsível de crises associadas ao ciclo. A sua utilização deve ser precedida de avaliação clínica cuidadosa, nomeadamente na avaliação da existência de aura, dado que os contraceptivos orais combinados (COC) estão contraindicados nestas doentes pelo aumento do risco vascular.¹⁷⁻¹⁹ – Recomendação grau IIb, nível B.

A evidência disponível sugere que a privação estrogénica abrupta constitui um dos principais mecanismos desencadeantes da enxaqueca menstrual, nomeadamente durante o intervalo livre de hormonas dos contraceptivos,

em particular os combinados.

A suplementação estrogénica perimenstrual pode reduzir a frequência e a gravidade das crises. A utilização de estradiol em gel (1,5 mg) durante 5 a 7 dias na fase perimenstrual demonstrou benefício na redução da ocorrência de enxaqueca.^{20,21} A utilização de estradiol transdérmico (100 µg/24 h) durante períodos mais prolongados (até 2 semanas) não demonstrou eficácia consistente.^{8,18,22} Recomendação grau II, nível C.

Os contraceptivos orais combinados contendo drospirenona, bem como com formulações com estrogénios naturais que apresentam menor impacto cardiometabólico comparativamente ao etinilestradiol, podem constituir uma opção terapêutica em mulheres com enxaqueca menstrual sem aura, com o objetivo de reduzir a duração e intensidade das crises, tendo demonstrado eficácia neste contexto.^{18,23} A redução ou eliminação do intervalo livre de hormonas nos contraceptivos orais combinados parece ser uma estratégia eficaz, uma vez que este período se associa frequentemente ao desencadear de crises por privação estrogénica. Regimes com intervalos mais curtos (24/4) demonstram maior benefício comparativamente aos regimes clássicos (21/7). Regimes contínuos ou prolongados, sem intervalo livre de hormonas, parecem ainda mais eficazes na redução da frequência e gravidade das crises, embora a evidência disponível de maior qualidade seja limitada^{18,23} – Recomendação grau IIa, nível B.

A escolha da estratégia deve ser individualizada, considerando o perfil clínico, o padrão da enxaqueca, o risco vascular e as preferências da doente.

8.2.1.3. Mulheres em idade fértil

Nas mulheres em idade fértil, a utilização de terapêutica farmacológica para a enxaqueca deve ser orientada de acordo com o risco reprodutivo, dependente do planeamento de gravidez e da utilização de contraceção eficaz. Na presença de contraceção eficaz, podem ser utilizados os fármacos habitualmente recomendados para o tratamento agudo e preventivo da enxaqueca. Na ausência de contraceção eficaz ou em mulheres a planear gravidez, a abordagem deve restringir-se a fármacos com baixo risco e compatíveis com uma eventual gestação.¹¹

Nestas circunstâncias, devem ser evitados fármacos com risco abortivo, teratogénico ou potencial risco fetal. A ergotamina e derivados ergóticos (utilizados no

tratamento da crise) são classificados como categoria X, ou seja, existe risco definitivo baseado na experiência humana. O seu efeito simpaticomimético vasoconstritor arterial foi utilizado, no passado, como abortivo. Assim, estão formalmente contraindicados na ausência de contraceção eficaz e na fase pré-conceção^{24,25} – Recomendação grau III, nível B.

Entre os fármacos preventivos, o valproato de sódio e o topiramato estão contraindicados neste contexto, de acordo com as recomendações da EMA desde 2018 e 2023, respectivamente^{26,27} – Recomendação grau III, nível B. O suplemento Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) ou matricária, está igualmente contraindicado por risco de aborto e de hemorragia materna²⁵ – Recomendação grau III, nível C.

Tratamento agudo

As opções de tratamento agudo com bom perfil de segurança nas mulheres sem contraceção eficaz ou na fase pré-concepção, em termos de controle de crise são o paracetamol e os triptanos, em particular o sumatriptano, que podem ser utilizados em crises moderadas a graves. Os anti-inflamatórios não esteroides podem ser utilizados com precaução e de forma limitada, devendo evitar-se o uso frequente ou contínuo pelo potencial impacto na ovulação e implantação²⁸ – Recomendação grau IIb, nível C

Tratamento preventivo

Como regra geral nas mulheres sem contraceção eficaz ou na fase pré-conceção que tenham indicação para profilaxia, devem privilegiar-se medidas não farmacológicas tais como o *biofeedback*, gestão do *stress*, hidratação, redução da atividade laboral, relaxamento muscular, correção postural, higiene do sono, repouso.^{6,25,28}

Nas mulheres sob terapêutica preventiva que suspendam a contraceção ou planeiem gravidez, recomenda-se a descontinuação do preventivo em curso^{24,28} – Recomendação grau IIa, nível C e reforço das medidas não farmacológicas. A maioria dos fármacos orais pode ser suspensa 1 a 2 semanas antes da interrupção da contraceção; os anticorpos monoclonais dirigidos à via do CGRP devem ser descontinuados com maior antecedência (5 a 6 meses, 5 semividas), atendendo à suas longas semividas – Recomendação grau I, nível C.

Nas mulheres previamente medicadas com fármacos anticrises epiléticas, deve ser instituída suplementação

com ácido fólico (> 4 mg por dia) na fase pré-conceção como medida de prevenir o risco de defeitos do tubo neural e outras potenciais anomalias fetais^{24,29} – Recomendação grau IIa, nível B.

Quando a profilaxia farmacológica é necessária, devem ser utilizados fármacos com melhor perfil de segurança, em monoterapia e na menor dose eficaz, sempre discutindo os riscos de cada medicação com a doente²⁴ – Recomendação grau IIa, nível C.

Os fármacos indicados são o propranolol, amitriptilina em baixa dose e toxina onabotulínica tipo A (no caso da enxaqueca crónica). A suplementação com magnésio e riboflavina pode ser considerada, embora com evidência limitada¹¹ – Recomendação grau IIa, nível C.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas dos recetores da angiotensina, antagonistas dos canais de cálcio, anticorpos monoclonais que atuam na via do CGRP^{30,32} e gepants devem ser evitados neste contexto – Recomendação grau I, nível B.

A decisão terapêutica deve ser individualizada e baseada em decisão partilhada, idealmente envolvendo neurologia e obstetrícia.

8.2.1.4. Gravidez

Durante a gravidez, a maioria (67% a 68%) das mulheres com enxaqueca apresenta melhoria clínica ou remissão das crises. Pode ocorrer alteração do fenótipo para formas menos intensas, como a enxaqueca com aura manifestar-se sem aura e a enxaqueca sem aura apresentar-se como cefaleia tipo tensão. Apenas uma minoria (8%) mantém ou agrava a sintomatologia, pelo que, na maioria dos casos, não é necessária terapêutica aguda frequente nem profilaxia.²⁵

Tratamento agudo

O paracetamol (categoria B) é considerado o analgésico mais seguro em todos os trimestres da gravidez,^{3,7,25,28,33} sendo considerado eficaz nas crises ligeiras¹¹ – Recomendação grau I, nível C.

Os triptanos (categoria C), em particular o sumatriptano, são considerados eficazes em crises moderadas a graves e podem ser utilizados, sobretudo no primeiro trimestre.^{3,7,24,25,28,33} A evidência disponível, incluindo estudos de coorte e registos com elevado número de exposições, não demonstra aumento do risco de malformações congénitas, prematuridade ou baixo peso ao nascer¹¹ – Recomendação grau IIa, nível B. Deve, no

entanto, considerar-se um possível aumento do risco de atonia uterina e hemorragia pós-parto quando utilizados no final da gravidez.²⁸

Os anti-inflamatórios não esteroides (categoria C) podem ser utilizados com precaução no segundo trimestre e por períodos curtos. Devem ser evitados no primeiro trimestre, pelo possível aumento do risco de aborto espontâneo, e estão contraindicados após as 32 semanas de gestação devido ao risco de encerramento do *ductus arteriosus*, hipertensão pulmonar fetal, oligohidrâmnios e disfunção renal neonatal^{7,24,25,28,33} – Recomendação grau I, nível C.

Os antieméticos, nomeadamente a metoclopramida, o ondansetron e a proclorperazina (categoria B) são eficazes e podem ser utilizados na gravidez como terapêutica adjuvante^{7,11,24,25,28,33} – Recomendação grau IIa, nível C. O ondansetron deve ser usado com precaução, atendendo a dados contraditórios sobre o risco de defeito do septo cardíaco e fenda do palato.³⁴ A domperidona tem relatos de prolongamento do QT no recém-nascido.^{28,33}

Em situações de estado de mal de enxaqueca ou crises prolongadas e refratárias, podem ser consideradas opções como bloqueios anestésicos do occipital com lidocaína (categoria B), corticoterapia, preferencialmente com metilprednisolona (categoria C) evitando o primeiro trimestre, ou o sulfato de magnésio (categoria D)^{11,25,28,33} – Recomendação grau IIb, nível C.

Devem ser evitados os opiáceos, incluindo a codeína e tramadol (categoria C), pelo risco de hemorragia pós-parto, depressão respiratória e/ou síndrome de abstinência neonatal^{25,28,35} – Recomendação grau IIb, nível C. Os derivados ergotamínicos (categoria X), estão formalmente contraindicados na gravidez^{7,25,28} – Recomendação grau III, nível C. Os gepants não são recomendados, atendendo à ausência de dados de segurança e ao potencial risco fetal¹¹ – Recomendação grau IIb, nível C.

De forma geral, a abordagem terapêutica deve privilegiar a menor exposição farmacológica possível, garantindo simultaneamente o controlo sintomático materno, com decisão individualizada e baseada no trimestre de gestação e em decisão partilhada.¹¹

Tratamento preventivo

Na mulher grávida, a profilaxia farmacológica deve ser evitada sempre que possível, privilegiando-se medidas não farmacológicas. Quando necessária, a decisão

deve basear-se numa avaliação individualizada da relação risco-benefício, tendo em conta que a evidência da eficácia da maioria dos fármacos neste contexto é limitada e, em grande parte, extrapolada de estudos em população não grávida, devendo ser ponderada em conjunto com o seu perfil de segurança na gravidez. A monitorização fetal e a colaboração da neurologia e obstetrícia são fundamentais nos casos em que é necessária terapêutica farmacológica.¹¹

Os beta-bloqueantes, nomeadamente o propranolol ou metoprolol (categoria C), constituem as opções farmacológicas preferenciais, devendo ser utilizados na menor dose eficaz e durante o menor tempo possível. A suspensão dos beta-bloqueantes deve ocorrer antes das 32 semanas de gestação e, quando utilizados, recomenda-se monitorização do crescimento fetal e frequência cardíaca fetal^{3,7,11,25,28,33} – Recomendação grau IIa, nível C.

A amitriptilina (categoria C) em baixa dose constitui a principal alternativa aos beta-bloqueantes.^{11,25,28,33} A toxina onabotulínica tipo A pode ser considerada em doentes com enxaqueca crónica, com base em dados observacionais que não demonstraram aumento do risco de malformações^{36,37} – Recomendação grau IIa, nível C.

Os bloqueios do nervo occipital com lidocaína³⁸ podem ser considerados em casos selecionados, não tendo sido identificado sinal de risco relevante na gravidez, embora com poucos dados disponíveis – Recomendação grau IIb, nível C.

A suplementação com magnésio pode ser considerada, embora existam dados limitados quanto à sua segurança e eficácia – Recomendação grau IIb, nível C. A lamotrigina é considerada segura na gravidez, podendo ser utilizada em situações de tratamento profilático da aura³³ – Recomendação grau II, nível C.

Os fármacos anticrises epilépticas com reconhecido risco teratogénico, nomeadamente valproato de sódio e topiramato (categoria D), estão contraindicados. Do mesmo modo, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos recetores da angiotensina (como lisinopril e candesartan, categoria D) estão contraindicados pelo risco de malformações graves e morte fetal^{7,24,25,28,33} – Recomendação grau II, nível C.

Os anticorpos monoclonais anti-CGRP ou rCGRP foram testados na gravidez apenas em modelos animais não se tendo verificado evidência de toxicidade fetal ou de transferência placentária.³⁰⁻³² Apesar de dados de farmacovigilância e estudos observacionais com mais

de 450 exposições não evidenciarem sinais consistentes de risco aumentado de aborto espontâneo, malformações congénitas ou complicações neonatais, a evidência permanece limitada e insuficiente para suportar a sua utilização na gravidez, assim como dos gepants^{39,40} – Recomendação grau I, nível C.

A neuroestimulação não invasiva com estimuladores do trigémeo, vago e estimulação magnética transcraniana não parecem ter riscos teóricos na gravidez, no entanto a evidência de segurança é limitada a casos pontuais pelo que a sua utilização não é recomendada³ – Recomendação grau IIb, nível C.

8.2.1.5. Aleitamento

No período pós-parto pode ocorrer agravamento da enxaqueca em relação à gravidez. A amamentação parece associar-se a menor recorrência de crises, verificando-se recorrência em cerca de 43% das mulheres que amamentam, comparativamente a taxas superiores nas que não amamentam.³⁵ A escolha terapêutica deve considerar o risco de exposição do lactente, tendo em conta a transferência para o leite materno, a biodisponibilidade oral no recém-nascido e o momento de administração do fármaco, de forma a minimizar a exposição⁶ – Recomendação grau I, nível C.

A terapêutica, sobretudo no tratamento agudo, deve ser administrada, sempre que possível, imediatamente após a mamada, de modo a reduzir a exposição do lactente. A decisão deve ser individualizada e baseada em decisão partilhada, podendo ser necessária abordagem multidisciplinar em casos complexos.

Tratamento agudo

O paracetamol e os anti-inflamatórios não esteroides, em particular o ibuprofeno, constituem a primeira linha terapêutica^{3,7,11,25,28,33,41} apresentando baixa transferência para o leite materno e reduzida dose infantil relativa (índice entre a dose infantil e dose materna, considerado seguro abaixo dos 10%)⁶ – recomendação grau I, nível B.

Outros AINEs, como diclofenac e cetorolac, são considerados compatíveis; naproxeno e indometacina podem ser utilizados de forma ocasional com precaução dado casos pontuais descritos com complicações.^{3,7,11,25,28,33} O ácido acetilsalicílico deve ser evitado pelo risco de síndrome de Reye e efeitos plaquetários no lactente^{11,28,41} – Recomendação grau I/IIa, nível B/C.

Os triptanos apresentam baixa transferência para o leite materno, com doses infantis relativas geralmente inferiores a 10%.²⁵ Estudos farmacocinéticos demonstram níveis muito baixos para sumatriptano e eletriptano, sendo também baixos para rizatriptano, zolmitriptano e almotriptano. O naratriptano apresenta valores mais elevados, embora ainda dentro de limites considerados aceitáveis. Não foram descritos efeitos adversos nos lactentes. Assim, os triptanos, particularmente os de curta semivida como sumatriptano, eletriptano, rizatriptano e zolmitriptano, são considerados compatíveis com o aleitamento¹¹ – Recomendação grau IIa, nível B.

Os gepants apresentam transferência mínima para o leite materno em estudos farmacocinéticos (ex.: rimegepant), mas a evidência é ainda limitada, pelo que a sua utilização não é recomendada de rotina¹¹ – Recomendação grau IIb, nível C.

Os antieméticos como domperidona, ondansetron e proclorperazina podem ser utilizados, embora com dados limitados sendo o ondansetron considerado potencialmente compatível com o aleitamento^{7,11,25,41} – Recomendação grau IIb, nível C. Os dados de segurança para a metoclopramida são limitados, sendo esta desaconselhada.¹¹

Os opiáceos (incluindo codeína e tramadol) e fármacos contendo butalbital devem ser evitados pelo risco de sedação, depressão respiratória e síndrome de abstinência no lactente; igualmente os ergotâmicos são contraindicados durante o aleitamento, por interferência com a produção de prolactina e risco de ergotismo e convulsões no recém-nascido^{6,7,11,25,28,41} - Recomendação grau III, nível C.

A cafeína em doses moderadas, o magnésio, o bloqueio occipital com lidocaína e a prednisolona são considerados compatíveis com o aleitamento^{11,25,41} - Recomendação grau IIa, nível C.

Tratamento preventivo

Se necessária, a medicação preventiva pode ser utilizada durante a amamentação, devendo ser introduzida e mantida na dose mínima eficaz e durante o menor tempo possível, sempre monitorizando possíveis efeitos no lactente.

Os beta-bloqueantes, nomeadamente propranolol e metoprolol apresentam baixa transferência para o leite materno, embora deva ser efetuada vigilância do lactente quanto a sinais de bradicardia, hipoglicémia e

sonolência aquando da sua utilização.^{7,11,25,28,33} Atenolol e nadolol devem ser evitados pelo maior potencial de acumulação⁴¹ – Recomendação grau IIa, nível C.

Da mesma forma, os antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina ou nortriptilina, são considerados compatíveis, devendo monitorizar-se possível sedação ou retenção urinária no lactente^{7,11,41} – Recomendação grau IIa, nível C.

A toxina onabotulínica tipo A pode ser considerada na enxaqueca crónica, não sendo expectável transferência para o leite materno nem efeitos fetais^{11,25,28,33,41} – Recomendação grau IIb, nível C.

Outras opções com menor evidência de eficácia, tais como os bloqueios do nervo occipital com lidocaína e a suplementação com magnésio (vigando possíveis efeitos gastrointestinais no lactente) são considerados de baixo risco e compatíveis com o aleitamento^{11,33,41} – Recomendação grau IIb, nível C.

Não se recomenda a utilização de fármacos anticrises epiléticas, incluindo valproato (menor transferência leite materno), topiramato (associado a maior transferência relativa para o leite materno) e lamotrigina, bem como de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e antagonistas dos recetores da angiotensina, atendendo à evidência limitada e aos potenciais riscos de segurança para o lactente. Quando a sua utilização for considerada necessária, deve ser assegurada monitorização clínica e, quando indicado, laboratorial do lactente, nomeadamente quanto a sedação, irritabilidade e função hepática no caso dos fármacos anticrises epiléticas, e quanto à hipotensão e função renal no caso dos anti-hipertensores. A flunarizina encontra-se contraindicada pelo risco de sedação e efeitos cardiovasculares no lactente^{7,11,25,28,33,41} – Recomendação grau II, nível C.

Dados sobre a utilização de anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP e gepants não sugere risco significativo, no entanto a evidência é insuficiente para suportar a sua utilização, não sendo recomendados durante o aleitamento^{11,30–32}. – Recomendação grau I, nível C.

8.2.1.6. Menopausa

O período de perimenopausa associa-se a flutuações dos níveis hormonais, frequentemente acompanhadas por aumento da frequência e, por vezes, da intensidade das crises de enxaqueca. Após a instalação da menopausa, verifica-se, na maioria dos casos, uma redução significativa da frequência das crises ao longo do tem-

po, embora as crises possam persistir, sobretudo com aura.¹¹ A terapêutica hormonal de substituição (THS) não está contraindicada em mulheres com enxaqueca, com ou sem aura, podendo ser utilizada quando clinicamente indicada, de acordo com o perfil individual de risco – Recomendação grau IIa, nível C.

De forma global, o tratamento da enxaqueca na perimenopausa e pós-menopausa segue os princípios gerais da terapêutica da enxaqueca, incluindo opções para tratamento agudo e preventivo, devendo ser individualizado de acordo com a eficácia e tolerabilidade, considerando comorbilidades, perfil de risco cardiovascular e preferências da doente, mantendo-se a necessidade de acompanhamento clínico regular.^{3,7,11} – Recomendação grau IIa, nível C.

Os anticorpos monoclonais dirigidos à via do CGRP (incluindo erenumab, galcanezumab e fremanezumab) demonstram eficácia sustentada na redução dos dias de cefaleia, consumo de medicação aguda, incapacidade e impacto na qualidade de vida em mulheres na pós-menopausa, com magnitude de resposta semelhante à observada em mulheres em idade reprodutiva. Assim, a evidência disponível indica que a fase do ciclo reprodutivo não influencia de forma significativa a resposta terapêutica, pelo que não deve condicionar a decisão de utilização destes fármacos nas mulheres¹¹ – Recomendação grau IIa, nível B.

8.2.1.7. Contraceção

Nas mulheres com enxaqueca com aura que pretendam utilizar contraceção hormonal, as formulações combinadas, incluindo formulações que contenham etinilestradiol, 17β-estradiol ou valerato de estradiol, em qualquer via de administração (oral, transdérmica ou anel vaginal), são contraindicadas devido ao aumento significativo do risco de acidente vascular cerebral^{17–19} – Recomendação grau IIa, nível C.

Nas mulheres com enxaqueca com aura e sem aura mas com outros fatores de risco vasculares (tabagismo, hipertensão arterial, obesidade, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar ou doença cardiovascular prévia), sugere-se a utilização de métodos não hormonais (preservativo, dispositivo intrauterino de cobre ou laqueação tubária) ou de contraceção hormonal apenas progestativa (oral, implante subdérmico, injetável depot ou DIU com levonorgestrel), por apresentarem baixo risco de acidente vascular cerebral^{17–19}

– Recomendação grau I, nível C.

Nas mulheres com enxaqueca sem aura e sem outros fatores de risco vascular que desejem ou necessitem, por indicação clínica (como a síndrome do ovário poliquístico ou endometriose) podem efetuar contraceção hormonal combinada, devendo a seleção do fármaco ser individualizada, considerando o perfil de risco e os efeitos sobre a enxaqueca¹⁷⁻¹⁹ – Recomendação grau II, nível C.

Preferencialmente, deve optar-se por formulações com doses de etinilestradiol $\leq 35 \mu\text{g}$ e monitorizar a frequência e intensidade das crises de enxaqueca, já que pode existir agravamento após o início destes agentes. Como alternativas, pode-se recorrer a métodos não hormonais ou a contraceção hormonal apenas progestativa¹⁷⁻¹⁹ – Recomendação grau I, nível C.

Nas mulheres com enxaqueca que necessitem de contraceção de emergência, recomenda-se a utilização de levonorgestrel 1,5 mg oral, acetato de ulipristal 30 mg oral ou dispositivo intrauterino de cobre¹⁹ – recomendação grau IIa, nível C.

Mulheres sob profilaxia com topiramato devem ser advertidas que este fármaco interfere com a eficácia dos contraceptivos hormonais orais, combinados ou progestativos, assim como do implante subcutâneo progestativo, sobretudo em doses superiores a 200 mg/dia, havendo alguma interferência mesmo em doses até 100 mg/dia – Recomendação grau I, nível C (boa prática clínica). Nestes casos recomenda-se a adoção de medidas contraceptivas adicionais, como métodos de barreira, aumento da dose de estradiol até 50 μg , ou a alteração da contraceção para medroxiprogesterona depot, DIU com levonorgestrel ou métodos não hormonais^{3,42} – Recomendação grau II, nível C.

8.2.2. Cefaleia Tipo Tensão

Em mulheres com cefaleias primárias que não a enxaqueca, pode ser considerada a utilização de qualquer método contraceptivo, incluindo contraceção hormonal combinada com baixa dose de estrogénios, não existindo contra-indicações específicas neste contexto¹⁹ – Recomendação grau IIa, nível C.

Durante a gravidez, a maioria das mulheres com cefaleia tipo tensão ($\approx 82,5\%$) apresenta melhoria clínica ou remissão das queixas, mantendo-se inalteradas em cerca de 17,9% dos casos, sendo o agravamento pouco frequente,²⁵ logo a necessidade de medicação nesta

fase é pouco habitual. Quando necessária, utilizam-se as mesmas recomendações da enxaqueca, já que os fármacos implicados são os mesmos.

No tratamento agudo durante a gravidez o paracetamol é o analgésico preferível, pelo seu perfil de segurança favorável e habitual eficácia na cefaleia tipo tensão.^{25,33} Igualmente, os anti-inflamatórios não esteroides podem ser utilizados com precaução apenas no segundo trimestre, e por períodos curtos, quando os potenciais benefícios justificarem os riscos^{25,33} – Recomendação grau I, nível C.

Durante o aleitamento materno, tanto o paracetamol como os anti-inflamatórios não esteroides são considerados seguros e compatíveis^{25,33} – Recomendação grau II, nível B. Como terapêutica profilática, a amitriptilina é considerada uma opção segura durante a gravidez (categoria C) e aleitamento, devendo ser efetuada vigilância do lactente quanto a possíveis efeitos adversos, nomeadamente sonolência e retenção urinária^{25,33} – Recomendação grau II, nível C.

8.2.3. Cefaleias Trigémino-Autonómicas

Nas mulheres com cefaleias trigémino-autonómicas, a abordagem terapêutica na idade fértil, gravidez e aleitamento deve ser individualizada, considerando a elevada carga de doença e as limitações de segurança dos fármacos.⁴³ Recomenda-se planeamento reprodutivo precoce, revisão e, quando possível, suspensão da terapêutica profilática antes da conceção, sobretudo para fármacos teratogénicos. Na ausência de contraceção eficaz, devem privilegiar-se opções compatíveis com gravidez, utilizando a menor dose possível e assegurando monitorização adequada. Deve ser garantida contraceção eficaz quando indicado, não havendo restrições específicas ao método, e considerada suplementação com ácido fólico em mulheres sob fármacos anticrises epilépticas^{19,43} – Recomendação grau IIa, nível C.

A decisão terapêutica deve basear-se numa avaliação individualizada do risco-benefício, com apoio multidisciplinar e consentimento informado, considerando simultaneamente o controlo adequado da doença e a segurança materno-fetal. Estratégias não farmacológicas tais como a suspensão do consumo de tabaco e álcool devem ser preconizadas^{43,44} – boa prática clínica.

A cefaleia em salvas apresenta menor sensibilidade às variações hormonais do que a enxaqueca. Durante a gravidez, cerca de 70% das mulheres apresenta me-

lhoría clínica, enquanto 20% mantém e 10% agrava a sintomatologia.²⁵ Na gravidez recomenda-se seguimento próximo e abordagem multidisciplinar, incluindo neurologia e obstetrícia, particularmente em casos com elevada frequência de crises ou necessidade de terapêutica profilática⁴³ – Recomendação grau IIa, nível C.

No tratamento agudo da cefaleia em salvas durante a gravidez e aleitamento, a oxigenoterapia de alto débito constitui a primeira linha, sendo considerada segura para a mãe e para o feto/recém-nascido. O sumatriptano pode ser utilizado como alternativa eficaz, preferencialmente por via intranasal quando adequado, tendo em conta a menor exposição sistêmica. A utilização repetida deve ser ponderada com precaução devido ao efeito vasoconstritor^{24,33,43,44} – Recomendação grau IIa, nível B.

Outras opções, como lidocaína intranasal ou estimulação vagal não invasiva, apresentam evidência limitada, podendo ser consideradas caso a caso⁴³ – Recomendação grau II, nível C.

Para terapêutica de transição, podem ser utilizados corticosteroides sistêmicos (prednisolona ou metilprednisolona) ou infiltrações do nervo grande occipital com lidocaína, com ou sem corticoide. Estes procedimentos parecem globalmente seguros, embora a evidência seja limitada, devendo evitar-se a utilização de corticoides no primeiro trimestre, sempre que possível^{25,33,43,44} – Recomendação grau IIa, nível C.

Relativamente à profilaxia da cefaleia em salvas, o verapamil (categoria C) é a opção de primeira linha, podendo ser utilizado com precaução durante a gravidez, monitorizando o risco de bradicardia fetal e possível associação a baixo peso ao nascer; está também associado a risco de parto prematuro quando utilizado no último trimestre da gravidez^{25,33,43,44} – Recomendação II, nível C.

O lítio (Categoria D), embora eficaz, tem implicações na fertilidade, atravessa a placenta e associa-se a risco de malformações, particularmente cardíacas, sendo contraindicado na mulher fértil sem contraceção eficaz e na gravidez, assim como o topiramato, o valproato e a melatonina, que se associa a baixo peso e aumento da mortalidade fetal^{25,33,43-45} – Recomendação grau IIb, nível C.

Anticorpos monoclonais anti-CGRP, como o galcanezumab, não dispõem de dados suficientes de segurança, devendo ser evitados por precaução^{33,43} – Recomendação grau IIb, nível C.

Durante o aleitamento, a maioria das opções tera-

pêuticas utilizadas na cefaleia em salvas é compatível, incluindo oxigénio, sumatriptano e verapamil, atendendo à baixa exposição do lactente. A melatonina é igualmente segura neste contexto, embora possa provocar sonolência no recém-nascido^{25,33,35,43,44,46} – Recomendação grau II, nível C.

O topiramato (em dose inferior a 200 mg/dia) e o valproato podem ser considerados no aleitamento com monitorização clínica e laboratorial por risco de sedação, irritabilidade e hepatotoxicidade^{25,33,43,44} – Recomendação grau II, nível C. O lítio está contraindicado no aleitamento, dado o risco de alterações renais e tiroideias no recém-nascido.^{25,33,43,44} – Recomendação grau III, nível B.

No caso específico da hemicrânia paroxística, verifica-se maior prevalência no sexo feminino, sendo desconhecido o impacto global da gravidez. Dados limitados sugerem possível melhoria durante a gestação e recorrência no pós-parto⁴³.

Na hemicrânia paroxística e hemicrânia contínua, a indometacina constitui o tratamento de eleição. Durante a gravidez, a sua utilização deve ser limitada ao segundo trimestre e por períodos curtos, sendo contraindicada após as 20–32 semanas devido ao risco de complicações fetais, incluindo encerramento do ductus arteriosus e insuficiência renal. Durante o aleitamento, a indometacina é considerada compatível, com níveis baixos no leite materno e ausência de efeitos adversos descritos^{33,43} – Recomendação grau II, nível C.

As síndromes SUNCT/SUNA são tratadas preferencialmente com lamotrigina, considerada uma opção relativamente segura na gravidez, embora possa requerer ajuste posológico devido a alterações farmacocinéticas. Durante o aleitamento, a lamotrigina é excretada no leite em quantidades significativas, sendo necessária vigilância do lactente, particularmente no período neonatal^{25,43,47} – Recomendação grau II, nível C.

A gabapentina e outros fármacos utilizados nas cefaleias trigémico-autónómicas apresentam dados limitados de segurança na gravidez e aleitamento, devendo a sua utilização ser cuidadosamente ponderada. Procedimentos invasivos, como estimulação do nervo occipital ou do gânglio esfenopalatino, não são recomendados durante a gravidez, embora possam ser mantidos se previamente implantados⁴³ – Recomendação grau II, nível C.

8.2.4. Nevralgias Cranianas

As nevralgias cranianas são mais frequentes em mulheres após a idade fértil, no entanto, tal como com as restantes cefaleias, deve-se individualizar a abordagem terapêutica na idade fértil, gravidez e aleitamento, considerando a intensidade dos sintomas e a segurança dos fármacos. Deve ser garantida contraceção eficaz quando indicado e devem ser suspensas ou alteradas terapêuticas inseguras antes da conceção. Na ausência de contraceção devem privilegiar-se opções compatíveis com gravidez. Deve ser considerada suplementação com ácido fólico em mulheres sob fármacos anticrises epiléticas⁴⁷ – Recomendação grau IIa, nível C.

A decisão terapêutica deve ser individualizada, considerando o risco-benefício, com apoio multidisciplinar e consentimento informado. Medidas não farmacológicas devem ser incentivadas sempre que aplicável – boa prática clínica.

Os opiáceos, nomeadamente tramadol e codeína, podem ser considerados, com precaução, durante a gravidez (categoria C) e no aleitamento, devendo a sua

utilização ser limitada e pontual, atendendo ao risco de sedação e depressão respiratória no recém-nascido⁴⁷ – Recomendação grau II, nível C.

A carbamazepina (categoria D) tem evidência de risco fetal humano. No contexto da nevralgia do trigêmeo, o benefício raramente supera o risco; quando a sua utilização é considerada indispensável, deve ser administrada em monoterapia, na menor dose eficaz e durante o menor período possível, idealmente evitando o período de organogénese (4 a 10 semanas de gestação)⁴⁸ – Recomendação grau IIa, nível C.

Durante o aleitamento, a carbamazepina pode ser utilizada com precaução, recomendando-se monitorização clínica e, quando indicado, laboratorial do lactente, devido ao risco de sedação e hepatotoxicidade^{33,48} – Recomendação grau II, nível C.

A oxcarbazepina, lamotrigina e pregabalina podem ser consideradas alternativas terapêuticas, estando classificadas como categoria C. A lamotrigina apresenta um perfil de segurança favorável, podendo ser utilizada durante a gravidez e o aleitamento, com vigilância adequada

Tabela 8.2. Resumo das Orientações Terapêuticas nas Mulheres em Idade Fértil, Gravidez, Amamentação e Menopausa

ENXAQUECA			
	Terapêutica de crise	Terapêutica profilática	Notas
Relacionada com a menstruação	Triptanos Alternativa: paracetamol+ácido acetilsalicílico+cafeína	Erenumab e galcanezumab Alternativa: topiramato	Profilaxia perimenstrual: frovatriptano bid Alternativa: naproxeno bid Opção: contraceptivo hormonal contínuo
Em mulher de idade fértil sem contraceção eficaz	Triptanos Alternativa: AINEs	Não farmacológica Alternativa: propranolol, amitriptilina ou toxina (enx crónica)	Evitar contraceptivo hormonal combinado na enxaqueca com aura
Na grávida	Paracetamol Alternativa: triptanos	Não farmacológica Alternativa: propranolol	
No aleitamento	Paracetamol ou AINEs Alternativa: eletriptano	Propranolol Alternativa: amitriptilina	
Na menopausa	Sem diferença	Sem diferença	
OUTRAS CEFALÉIAS			
	Cefaleia tipo tensão	Cef. trigémio-autonómicas	Nevralgias
Em mulher de idade fértil sem contraceção eficaz	Crise: paracetamol Profilaxia: amitriptilina	Cef. salvas - Crise: oxigénio, Transição: corticosteroide, Profilaxia: verapamilo; Hemicrânia - indometacina	Crise: opiáceos Profilaxia: lamotrigina ou toxina
Na grávida		Cef. salvas - Crise: oxigénio, Transição: corticosteroide, Profilaxia: verapamilo; Hemicrânia - indometacina 2ºT	Crise: opiáceos Profilaxia: lamotrigina ou bloqueio com lidocaína
No aleitamento		Cef. salvas - Crise: oxigénio, Transição: bloqueio occipital com lidocaína Profilaxia: verapamilo; Hemicrânia - indometacina	Crise: opiáceos Profilaxia: lamotrigina ou toxina

da^{33,48} – Recomendação grau II, nível C. A pregabalina, por ausência de dados robustos de segurança, não é recomendada durante o aleitamento^{33,48} – Recomendação grau IIb, nível C.

A toxina onabotulínica tipo A (categoria C) pode ser considerada^{11,25,28,33,41,48} – Recomendação grau II, nível C. Como alternativa, particularmente no primeiro trimestre da gravidez, podem ser realizados bloqueios anestésicos com lidocaína (categoria B), considerados uma opção segura e eficaz^{38,48} – Recomendação grau IIa, nível C.

Referências

- Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol* 2017;16:76–87. doi:10.1016/S1474-4422(16)30293-9.
- Husøy AK, Steiner TJ. GBD 2023: over twice the health loss from headache disorders among females compared with males, and one fifth of the loss is attributable to medication overuse. *J Headache Pain*. 2025;26. doi:10.1186/s10194-025-02192-z.
- Afridi SK. Migraine: navigating the hormonal minefield. *Pract Neurol* 2019. doi: 10.1136/practneurol-2019-002332.
- Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Benedetto C. Menstrual migraine: a review of current and developing pharmacotherapies for women. *Expert Opin Pharmacother*. 2018. doi: 10.1080/14656566.2017.1414182.
- Al-Hassany L, Haas J, Piccininni M, Kurth T, Maassen Van Den Brink A, Rohmann JL. Giving Researchers a Headache - Sex and Gender Differences in Migraine. *Front Neurol*. 2020;11. doi:3389/fneur.2020.549038.
- Marcus DA, Bain PA. Effective Migraine Treatment in Pregnant and Lactating Women: A Practical Guide. New York: Springer New York LLC; 2009.
- Sader E, Rayhill M. Headache in Pregnancy, the Puerperium, and menopause. *Semin Neurol*. 2018. doi:10.1055/s-0038-1673681.
- INFARMED. Boletim de Farmacovigilância. [consultado nov 2025] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documentos/15786/1277078/bf5-2-2trim2001.pdf/f0c5c60a-fbe3-4655-b060-03e1fdf620bb?version=1.1>
- Khoo CCW, Liu CC, Lu M, Huang YC, Weng HY. Acute and preventive treatment of menstrual migraine: a meta-analysis. *J Headache Pain*. 2024;25. doi:10.1186/s10194-024-01848-6.
- FDA. Drug Shortages [consultado nov 2025] Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/dsp_ActiveIngredientDetails.cfm?Al=Lasmiditan%20Succinate%20Tablet&st=d (accessed March 14, 2026).
- Braca S, Casillo F, Moreira S, Ekizoglu E, Bjork MH, Szcwcyk AK, et al. Sex-Specific Management of Migraine. A Systematic Review and Consensus Statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2026;in press.
- Khoo CCW, Liu CC, Lu M, Huang YC, Weng HY. Acute and preventive treatment of menstrual migraine: a meta-analysis. *J Headache Pain*. 2024;25. doi:10.1186/s10194-024-01848-6.
- Cetin G, Totuk O, Cetin OE, Demir S, Sahin S. Evaluation of the effectiveness of greater occipital nerve blockade in menstrual migraine. *BMC Neurol*. 2025;25. doi:10.1186/s12883-025-04070-2.
- Verhagen IE, de Vries Lentsch S, van der Arend BW, le Cessie S, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Both perimenstrual and nonperimenstrual migraine days respond to calcitonin gene-related peptide (receptor) antibodies. *Eur J Neurol*. 2023;30:2117–21. doi:10.1111/ene.15794.
- Allais G, Sanchez Del Rio M, Diener HC, Benedetto C, Pfeil J, Schäuble B, et al. Perimenstrual migraines and their response to preventive therapy with topiramate. *Cephalalgia*. 2011;31:152–60. doi:10.1177/0333102410378049.
- Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. *Biomed Pharmacother*. 2002;56:283–8. doi:10.1016/S0753-3322(02)00181-6.
- Sacco S, Merki-Feld GS, Ægidius KL, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain*. 2017. doi:10.1186/s10194-017-0815-1.
- Barone JC, Butler MP, Ross A, Patterson A, Wagner-Schuman M, Eisenlohr-Moul TA. A scoping review of hormonal clinical trials in menstrual cycle-related brain disorders: Studies in premenstrual mood disorder, menstrual migraine, and catamenial epilepsy. *Front Neuroendocrinol*. 2023;71. doi:10.1016/j.yfrne.2023.101098.
- Sacco S, Merki-Feld GS, Ægidius KL, Bitzer J, Canonico M, Gantenbein AR, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: A consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018;19. doi:10.1186/s10194-018-0896-5.
- Dennerstein L, Morse C, Burrows G, Oats J, Brown J, Smith M. Menstrual migraine: A double-blind trial of percutaneous estradiol. *Gynecol Endocrinol*. 1988;2:113-20. doi:10.3109/09513598809023619.
- MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: A double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 2006;67:2159-63. doi:10.1212/01.wnl.0000249114.52802.55.
- Almén-Christensson A, Hammar M, Lindh-Åstrand L, Landtblom AM, Brynhildsen J. Prevention of menstrual migraine with perimenstrual transdermal 17-βestradiol: A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Fertil Steril*. 2011;96:498-500.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.089.
- Tiranini L, Cucinella L, Martella S, Bosoni D, Martini E, Nappi RE. Is now the time to reconsider risks, benefits, and limitations of estrogen preparations as a treatment for menstrually related migraine? *Expert Rev Neurother*. 2023;23:377–88. doi:10.1080/14737175.2023.2198705.
- Contag SA, Mertz HL, Bushnell CD. Migraine during pregnancy: Is it more than a headache? *Nat Rev Neurol*. 2009;5:449-56. doi: 10.1038/nrneurol.2009.100.
- Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Ornello R, Raffaelli B, et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain*. 2017;18:106. doi: 10.1186/s10194-017-0816-0.
- European Medicines Agency (EMA). Valproate and related substances – referral. [consultado março 2026] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances-0>
- European Medicines Agency (EMA). Topiramate – referral [consultado março 2026] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/topiramate>.
- Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, Stovner LJ, Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:209–19. doi:10.1038/nrneurol.2015.29.
- Centers for Disease Control (CDC). Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects--1983-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1991;40:513-6.
- Bussiere JL, Davies R, Dean C, Xu C, Kim KH, Vargas HM, et al. Nonclinical safety evaluation of erenumab, a CGRP receptor inhibitor for the prevention of migraine. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2019;106:224-38. doi: 10.1016/j.yrt.

- ph.2019.05.013.
31. European Medicines Agency (EMA). Fremanezumab Product Information [consultado jan 2026] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>
 32. European Medicines Agency (EMA). Galcanezumab Product Information [consultado jan 2026] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_en.pdf
 33. González-García N, Díaz de Terán J, López-Veloso AC, Mas-Sala N, Mínguez-Olaondo A, Ruiz-Piñero M, et al. Headache: pregnancy and breastfeeding Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia*. 2022;37:1-12. doi: 10.1016/j.nrleng.2018.12.023.
 34. Taylor LG, Bird ST, Sahin L, Tassinari MS, Greene P, Reichman ME, et al. Antiemetic use among pregnant women in the United States: the escalating use of ondansetron. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:592-6. doi: 10.1002/pds.4185.
 35. Marcus DA. Managing headache during pregnancy and lactation. *Expert Rev Neurother*. 2008;8:385-95. doi: 10.1586/14737175.8.3.385.
 36. Brin MF, Kirby RS, Slavotinek A, Adams AM, Parker L, Ukah A, et al. Pregnancy Outcomes in Patients Exposed to OnabotulinumtoxinA Treatment: A Cumulative 29-Year Safety Update. *Neurology*. 2023;101:E103-13. doi:10.1212/WNL.0000000000207375.
 37. Harris GM, Wood M, Ystrom E, Nordeng H. Prenatal triptan exposure and neurodevelopmental outcomes in 5-year-old children: Follow-up from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32:247-55. doi:10.1111/ppe.12461.
 38. Smirnov L, Moskatel L, Shaw B, He Z, Peretz A. A retrospective cohort study to evaluate the effectiveness and safety profile of occipital nerve blocks in the treatment of migraine during pregnancy. *Headache*. 2025;65:1727-33. doi:10.1111/head.15001.
 39. Nosedá R, Bedussi F, Gobbi C, Ceschi A, Zecca C. Safety profile of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide system in pregnancy: Updated analysis in VigiBase®. *Cephalalgia*. 2023;43. doi:10.1177/03331024231158083.
 40. Nosedá R, Bedussi F, Gobbi C, Ceschi A, Zecca C. Calcitonin gene-related peptide antagonists in pregnancy: a disproportionality analysis in VigiBase®. *J Headache Pain*. 2024;25. doi:10.1186/s10194-024-01715-4.
 41. Hutchinson S, Marmura MJ, Calhoun A, Lucas S, Silberstein S, Peterlin BL. Use of common migraine treatments in breast-feeding women: A summary of recommendations. *Headache*. 2013;53:614-27. doi:10.1111/head.12064.
 42. Bialer M, Dose DR, Murthy B, Curtin C, Wang SS, Twyman RE, et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:763-80. doi:10.2165/00003088-200443120-00001.
 43. Bjørk MH, Kristoffersen ES, Tronvik E, Egeland Nordeng HM. Management of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias in pregnancy and breastfeeding. *Eur J Neurol*. 2021;28:2443-55. doi:10.1111/ene.14864.
 44. Calhoun AH, Peterlin BL. Treatment of cluster headache in pregnancy and lactation. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:164-73. doi:10.1007/s11916-010-0102-1.
 45. Singh HJ, et, Saleh HI, Ibrahim, Gupalo S, Omar E. Effect of melatonin supplementation on pregnancy outcome in Wistar-Kyoto and Sprague-Dawley rats. *Sheng Li Xue Bao*. 2013;65:149-57.
 46. Hutchinson S, Marmura MJ, Calhoun A, Lucas S, Silberstein S, Peterlin BL. Use of common migraine treatments in breast-feeding women: A summary of recommendations. *Headache*. 2013;53(4):614-27. doi:10.1111/head.12064.
 47. González-García N, Díaz de Terán J, López-Veloso AC, Mas-Sala N, Mínguez-Olaondo A, Ruiz-Piñero M, et al. Headache: pregnancy and breastfeeding Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia*. 2022;37:1-12. doi:10.1016/j.nrl.2018.12.003.
 48. Swain BP. Management of Trigeminal Neuralgia During Pregnancy. *Handbook of Trigeminal Neuralgia*. 2019:223-9. doi:10.1007/978-981-13-2333-1_29.

8.3. Pessoas Idosas e com Comorbilidades

A abordagem da cefaleia nos idosos é diferente devido ao aumento da frequência de cefaleias secundárias, doenças comórbidas e possível polifarmácia.¹ Embora as cefaleias mais prevalentes nos idosos continuem a ser as cefaleias primárias, como a cefaleia tipo tensão e a enxaqueca, uma cefaleia de novo nesta faixa etária obriga à avaliação diagnóstica para exclusão de causas secundárias.²

As comorbilidades aumentam o risco de cefaleia secundária e trazem tanto limitações quanto oportunidades quanto às escolhas terapêuticas.³ Algumas, como a doença osteoarticular e musculoesquelética aumentam o uso de medicação analgésica, que deve sempre ser revista cuidadosamente, e no idoso pode revelar hábitos de anos de uso excessivo de medicação.^{4,5} Alterações nas funções renal e hepática podem alterar a farmacocinética e reduzir a tolerabilidade à medicação.¹ Por outro lado, a presença de hipertensão comórbida torna o cansadismo e os beta-bloqueantes escolhas habitualmente bem toleradas nesta população, sendo necessária atenção à interação com outros anti-hipertensores em curso para mitigar o risco de hipotensão ortostática e quedas.⁵

Os fármacos recomendados para o tratamento têm habitualmente eficácia semelhante na população mais idosa.¹ Devido às contraindicações frequentes dos fármacos sintomáticos, os tratamentos preventivos e não farmacológicos assumem especial importância no idoso com cefaleias frequentes.³ É especialmente importante, nesta população, começar com doses baixas de medicação e realizar uma titulação lenta. Cada preventivo deve ser titulado, otimizado e levado até à dose-alvo máxima antes de ser adicionada outra medicação ou ser substituído (preferível, de forma a evitar a polifarmácia²). Adicionalmente, os tratamentos não farmacológicos devem ser sempre otimizados para prevenir polifarmácia e sobreutilização de medicamentos.²

Nesta faixa etária há uma prevalência aumentada de patologia do espectro depressão-ansiedade e dor crónica, e aumento do risco cardiovascular e respiratório. Estes devem ser vigiados, diagnosticados e abordados de forma apropriada e eficaz, para melhorar o prognóstico final.¹

8.3.1. Medicação Aguda ou Sintomática

Entre os medicamentos sintomáticos frequentemente usados no tratamento de cefaleias, alguns que exigem considerações especiais nesta população são (grau I, nível de evidência C):

Anti-inflamatórios não esteroides

Os idosos apresentam uma frequência maior de reações adversas, pelo que devem ser utilizados com precaução e estão contraindicados em caso de doença renal, gastrointestinal ou cardíaca, dependendo da gravidade da mesma.² Numa meta-análise, o naproxeno demonstrou menor risco cardiovascular.⁶ As contraindicações incluem também história de alergia ou diátese hemorrágica e devem ser evitados em caso de tratamento concomitante com corticosteroides e varfarina.³

Derivados da ergotamina

Estão contraindicados em caso de doença isquêmica, devido às suas propriedades vasoconstritoras.²

Triptanos

Permanecem como opção de primeira linha, mesmo em idosos, desde que sem risco cardiovascular aumentado.² O risco cardiovascular pode ser avaliado com base nos resultados do estudo de Framingham, encontrando-se calculadoras de risco disponíveis em vários sites. Nos doentes de risco baixo, os triptanos podem ser usados com segurança relativa. No grupo de alto risco devem ser evitados, enquanto que, no grupo de risco intermédio, devem ser realizados ECG e prova de esforço antes da sua prescrição.⁷

As medicações contendo combinações de analgésicos, opiáceos e barbitúricos estão associadas a maior risco de abuso, dependência, cefaleia por uso excessivo de medicamentos, polifarmácia e efeitos adversos. Não devem ser usados no tratamento de rotina em idosos e devem ser limitados aos casos em que outras medicações estão contraindicadas.²

8.3.2. Medicação Profilática

Dos medicamentos profiláticos frequentemente usados na prevenção de cefaleias, alguns que apresentam considerações especiais nesta população são (grau I, nível de evidência C):

Amitriptilina

São recomendadas doses mais baixas, de 50 mg. Deve ser evitada em doentes com compromisso cognitivo, dado o potencial agravamento. Deve ser administrada com precaução em doentes com história de crises convulsivas, com perturbações da função hepática, história de retenção urinária, hipertrofia prostática, glaucoma de ângulo fechado ou hipertensão intraocular. Os doentes com perturbações cardiovasculares devem ser cuidadosamente vigiados dado que a amitriptilina pode provocar arritmias, taquicardia sinusal e alterações da condutibilidade. É necessário efetuar uma monitorização cuidadosa em doentes com hipertiroidismo ou que estão a ser tratados com medicamentos para a tiroide ou com agentes anticolinérgicos.⁸

Beta-bloqueantes

Devem ser evitados em doentes com insuficiência cardíaca não controlada, e podem causar bradicardia e hipotensão, que em doentes idosos aumentam o risco de síncope e queda. Podem mascarar os sinais de hipoglicémia e tirotoxicose.^{2,9} Podem ocorrer letargia e confusão. Se um beta-bloqueante não for tolerado, outro diferente pode ser.³

Lítio

É frequente ter de se administrar doses de lítio mais baixas para se atingir os níveis séricos terapêuticos, a litémia deve ser medida regularmente, a função renal e tiroideia deve ser monitorizada, a ingestão de líquidos e sódio deve ser adequada.¹⁰

Topiramato

Pode ter efeitos secundários cognitivos, incluindo défice de linguagem, inatenção e perda de memória, que, nos mais idosos, podem ser problemáticos devido ao medo de défice cognitivo e demência. Outros efeitos adversos incluem parestesias, anorexia, sintomas gastrointestinais, sedação, depressão, acidose metabólica, litíase renal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado.^{2,11} Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos desde que a sua função renal esteja intacta.¹¹

Toxina onabotulínica tipo A

É tipicamente bem tolerada por idosos, mas alguns têm ptose senil, que pode ser agravada pelas injeções

no terço inferior do músculo frontal. Outra complicação potencial é fraqueza dos músculos cervicais para-espinais, mais frequente nos idosos devido a fraqueza pré-existente ou atrofia muscular difusa. Esta complicação pode ser evitada ajustando a área das injeções para cima.² Não é necessário ajuste específico da dose para a utilização em idosos. Os doentes idosos com antecedentes clínicos significativos e medicação concomitante devem ser tratados com precaução.¹²

Valproato de sódio

Recomenda-se monitorização periódica do hemograma com plaquetas e da função hepática.² Deve-se ter atenção à possibilidade de ocorrência de sonolência, tremor, aumento de peso e alopecia.³

Venlafaxina

Com base apenas na idade, não se consideram necessárias alterações específicas da posologia habitual de venlafaxina. Contudo, recomenda-se precaução no tratamento dos idosos (por exemplo, devido à possibilidade de compromisso renal e de alterações potenciais da sensibilidade e afinidade da neurotransmissão que ocorrem com o envelhecimento). Deve-se utilizar sempre a dose efetiva mais baixa e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando for necessário aumentar a dose.¹³

Verapamilo

Aconselha-se especial precaução e vigilância médica rigorosa em caso de bloqueio auriculoventricular de 1º grau, bradicardia (<50 pulsações por minuto), hipotensão (pressão sistólica < 90 mmHg) e insuficiência hepática grave.¹⁴

Sendo que a população mais idosa e com história de eventos cardiovasculares graves ficou frequentemente sub-representada nos ensaios clínicos que levaram à aprovação dos tratamentos direcionados à via do CGRP (atogepant, eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, rimegepant), salienta-se que não se encontrou nestes ensaios um aumento dos efeitos adversos cardiovasculares, e que estudos de vida real focando a faixa etária acima dos sessenta anos confirmam este achado.¹⁵ Não obstante, na presença de comorbidade cérebro e cardiovascular estável, em que podem ser usados, deve proceder-se à sua monitorização cuidadosa. Caso seja usado um gepant (atogepant, rimegepant) deve igualmente avaliar-se e vigiar-se a função renal,

com ajuste de dose caso indicado para o atogepant (10 mg se clearance de creatinina < 30 mL/min), e a função hepática.⁵

8.3.3. Cefaleias mais Frequentes nos Idosos

A cefaleia hipónica tem como tratamentos preventivos possíveis: lítio (atenção à tolerabilidade), indometacina (atenção à hemorragia gastrointestinal) e cafeína (atenção às complicações cardiovasculares).¹

A cefaleia da apneia do sono resolve numa percentagem significativa de doentes tratados com pressão positiva contínua nas vias aéreas.² A cefaleia cardíaca é única por responder à terapêutica com nitroglicerina, fármaco que pode agravar ou desencadear ataques de enxaqueca.² Em todos os casos referidos na literatura a cefaleia resolveu após tratamento ou revascularização da isquemia miocárdica, mas pode recorrer se houver nova estenose.¹⁶ A cefaleia atribuída a glaucoma agudo de ângulo fechado é tratada eficazmente com iridotomia periférica, que também melhora a pressão intraocular.²

Referências

1. Ozge A. Chronic daily headache in the elderly. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17:382. doi: 10.1007/s11916-013-0382-3.
2. Starling AJ. Diagnosis and Management of Headache in Older Adults. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:252-62. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.12.002.
3. Ward TN. Headache Disorders in the Elderly. *Curr Treat Options Neurol.* 2002;4:403-8. doi: 10.1007/s11940-002-0051-z.
4. de Rijk P, Resseguier N, Donnet A. Headache Characteristics and Clinical Features of Elderly Migraine Patients. *Headache.* 2018;58:525-33. doi: 10.1111/head.13247.
5. Hugger SS, Do TP, Ashina H, Goicochea MT, Jenkins B, Sacco S, et al. Migraine in older adults. *Lancet Neurol.* 2023;22:934-45. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00206-5.
6. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382:769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
7. Semenov IA. Headache in the elderly. *Dis Mon.* 2015;61:249-50. doi: 10.1016/j.disamonth.2015.03.009.
8. Generis Farmacêutica. Resumo das Características do Medicamento de ADT. Lisboa: Generis; 2018.
9. AstraZeneca Produtos Farmacêuticos. Resumo das Características do Medicamento de Inderal. Lisboa: AstraZeneca; 2017.
10. Sanofi – Produtos Farmacêuticos. Resumo das Características do Medicamento de Priadel. Lisboa: Sanofi; 2018.
11. Janssen-Cilag Farmacêutica. Resumo das Características do Medicamento de Topamax. Lisboa: Janssen-Cilag Farmacêutica; 2025.
12. Ireland, A.P., Resumo das Características do Medicamento de Botox. Dublin: Ireland; 2017.
13. Laboratórios Pfizer. Resumo das Características do Medicamento de Efexor XR. Lisboa: Pfizer; 2016.
14. Abbott Laboratórios. Resumo das Características do Medi-

- camento de Ioptin. Lisboa: Abbott Laboratórios; 2010.
15. Yang S, Orlova Y, Park H, Smith SM, Guo Y, Chapin BA, et al. Cardiovascular Safety of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Older Adults or Adults With Disability With Migraine. *JAMA Neurol.* 2025;82:132-141. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.4537.
 16. Bravo TP. Headaches of the elderly. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15:30. doi: 10.1007/s11910-015-0552-2.

9. GESTÃO DA MEDICAÇÃO EM CEFALÉIAS

9.1. Cefaleias por Uso Excessivo de Medicação

A cefaleia por uso excessivo de medicamentos (*medication overuse headache*, MOH) é classificada como uma cefaleia secundária, ou seja, é considerado que ocorre em consequência de outra situação reconhecidamente capaz de causar cefaleias. Este nexo de causalidade é definido pela relação temporal, significando que a cefaleia tem que ocorrer ou agravar de forma relevante em paralelo com a situação potencialmente causadora (nesse caso, o uso excessivo de medicamentos) ou tem de melhorar significativamente em paralelo com a melhoria da presumida patologia causal.^{1,2}

No caso particular da MOH, o contexto em que ocorre mais frequentemente é em doentes com cefaleias primárias preexistentes – a cefaleia primária prévia cronifica em estreita relação temporal com o uso excessivo de medicamentos analgésicos. Estes doentes terão, formalmente, ambos os diagnósticos – da sua cefaleia primária e do uso excessivo de medicamentos, uma cefaleia secundária.^{1,2}

Na versão anterior da classificação de cefaleias^{3,4} era critério de diagnóstico a resolução da cefaleia (ou reassumirem o seu padrão prévio) após dois meses de interrupção do uso excessivo de medicação. Este critério foi retirado por motivos pragmáticos, pois impedia o diagnóstico até ao efetivo tratamento (que nem sempre é bem-sucedido), mas indica que uma das abordagens terapêuticas nesta situação é a suspensão da utilização excessiva de medicamentos.

9.1.1. Diagnóstico e Epidemiologia

A MOH está no capítulo 8 da Classificação Internacional das Cefaleias – cefaleias atribuídas a uma substância ou à sua privação – sendo definida como ocorrendo em 15 ou mais dias por mês, num doente com cefaleia

primária preexistente e desenvolvendo-se em consequência do uso excessivo regular por mais de 3 meses de medicação aguda ou sintomática para as cefaleias. É subclassificada de acordo com a substância utilizada em excesso, podendo ser então designada por cefaleia por uso excessivo de ergotamina, triptanos, analgésicos não-opiáceos, opiáceos, associações de analgésicos e medicamentos de classes farmacológicas múltiplas. O critério de uso excessivo consiste na utilização de 10 ou mais dias por mês do fármaco implicado para a maioria das substâncias ou 15 ou mais dias por mês no caso dos analgésicos não-opiáceos (incluindo paracetamol / acetaminofeno, anti-inflamatórios não-esteroides (AINE), ácido acetilsalicílico e outros analgésicos não-opiáceos).^{1,2}

Foi avaliada a duração média crítica de uso excessivo de medicação para desenvolver cefaleia crónica para cada substância, verificando-se que era mais curta para os triptanos (1,7 anos, em média), depois para os compostos ergotamínicos (2,7 anos) e finalmente para os outros analgésicos (4,8 anos).⁵

As definições de tempo de exposição e dose necessária para estabelecimento do diagnóstico de acordo com a Classificação Internacional são baseados em opinião de especialistas (nível de evidência C), no entanto a utilização desta classificação na prática clínica e na investigação é recomendada (grau de recomendação I).

Esta entidade tem uma enorme relevância clínica dada a sua prevalência e impacto. O estudo do *Global Burden of Disease 2023* refere uma prevalência global de cerca de 1%⁶ existindo vários estudos populacionais com dados de prevalência muito variáveis, desde 0,5% (Coreia) a 7,2% (Rússia), devido a diferenças no método, país, população (jovens, adultos, idosos) e da própria definição de MOH utilizada.⁷

Em contexto clínico, estima-se que cerca de 6% das consultas generalistas e 9% das consultas de neurologia sejam devidas a esta situação⁸; em centros de referência de cefaleias a frequência desta entidade varia entre 30% na Europa até 50% nos Estados Unidos.⁹

Ocorre com mais frequência em adultos dos 40 aos 50 anos, na maioria dos estudos há um predomínio do género feminino⁷ e é mais provável ocorrer em indivíduos com enxaqueca (65%) ou cefaleia tipo tensão (27%) prévias,⁵ sendo responsável por 15% da incapacidade atribuída à enxaqueca e 21% da incapacidade atribuída à cefaleia de tensão.¹⁰

O risco de desenvolver MOH é muito maior na po-

pulação com cefaleias prévias em geral (OR 13,1) e com enxaqueca em particular (OR 6,8).¹¹ Além disso, os indivíduos com obesidade e síndrome metabólica (OR 5,3), ingestão regular de sedativos ou tranquilizantes (OR 5,2), ansiedade e/ou depressão (OR 4,7), inatividade (exercício < 3 horas por semana, OR 2,7), baixo nível educacional (OR 1,9), doença músculo-esquelética (OR 1,9), tabagismo (OR 1,8) e doença gastrointestinal (OR 1,6) associada têm maior risco de desenvolver MOH.¹¹

A utilização regular de opiáceos com outras finalidades terapêuticas em doentes com enxaqueca pode favorecer a sua cronificação.¹² Pelo contrário, a sua ocorrência é rara em indivíduos que utilizam analgésicos diariamente para outras patologias, como a doença reumatológica ou noutras causas de dor crónica.^{13,14} Estes dados sustentam a hipótese que o risco de desenvolvimento desta entidade está sobretudo relacionado com a suscetibilidade biológica do indivíduo, mais do que apenas com a exposição prolongada a medicamentos analgésicos.

9.1.2. Prevenção da Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos

A melhor estratégia terapêutica para a MOH é, inequivocamente, a sua prevenção, devendo esta constituir uma prioridade clínica e de saúde pública. A prevenção primária da MOH deve incluir campanhas educativas dirigidas à população que visem melhorar o conhecimento sobre esta patologia. No entanto, permanece incerto o impacto na redução da frequência ou gravidade da doença¹¹⁻¹⁵ – Recomendação grau I, nível de evidência C.

A nível individual, a prevenção primária deve incluir intervenções educativas dirigidas a doentes em risco, com disponibilização de informação explícita sobre os riscos associados ao uso excessivo de medicação. Esta informação pode ser transmitida através de folhetos informativos, consultas de cuidados de saúde primários ou em centros especializados¹⁵ – Recomendação grau I, nível de evidência C. (boa prática clínica)

Existem fatores preditores de maior risco de recorrência, incluindo a doença psiquiátrica (nomeadamente determinados tipos de personalidade, tendência para a dependência, ansiedade e depressão), as condições socioeconómicas (baixa qualidade de vida, estado civil solteiro(a), desemprego, e consumo regular de café, álcool e tabaco), perturbações do sono e outras dores corporais crónicas. Um dos fatores mais relevantes é a maior gravidade da doença inicial, traduzida por maior

intensidade de dor, maior frequência de crises, maior duração de doença, pontuação mais elevada na escala MIDAS e maior número de consultas prévias.¹⁶⁻¹⁸ Recomenda-se o controlo destes fatores de risco e a instituição atempada de terapêutica preventiva, embora o impacto destas intervenções na melhoria do prognóstico ainda não esteja demonstrado^{19,20} – Recomendação de grau IIa, nível C.

Existe, contudo, evidência limitada de que o tratamento adequado e precoce da enxaqueca reduz a progressão da doença²¹ – Recomendação de grau IIa, nível C.

Mesmo em doentes sem estes fatores de risco, pode considerar-se a implementação de medidas adicionais, incluindo a terapia comportamental (relaxamento, gestão de ansiedade, *biofeedback*) e intervenções ao nível do estilo de vida, tais como redução do consumo de cafeína e álcool, cessação tabágica, medidas de higiene de sono, prática regular de exercício físico, e a adoção de um regime alimentar equilibrado e regular. A utilidade destas medidas não se encontra claramente documentada²⁰ – Recomendação de grau IIa, nível de evidência C.

Uma abordagem multidisciplinar, envolvendo enfermeiros, psicólogos e fisioterapeutas, pode ser útil no controlo das MOH, particularmente nos casos mais complexos e com maior número de comorbilidades^{22,23} – Recomendação de grau IIa, nível de evidência C.

O tratamento da MOH pode igualmente reduzir o impacto da ansiedade e depressão associadas²³ – Recomendação de grau IIa, nível de evidência C.

9.1.3. Suspensão da Utilização Excessiva de Medicamentos ou Destoxificação

Como medida terapêutica na MOH, a educação do doente e o aconselhamento formal para suspensão da medicação utilizada em excesso devem ser implementados em todos os casos, uma vez que demonstram eficácia na redução do consumo de medicação aguda e da frequência das cefaleias^{11,17,24,25} – Recomendação grau I, nível de evidência B. Esta abordagem constitui igualmente boa prática clínica, atendendo à evidência de potencial toxicidade sistémica associada ao uso excessivo de analgésicos.¹⁶

A estratégia terapêutica adicional classicamente recomendada para o controlo desta entidade consiste na suspensão do fármaco utilizado em excesso, processo habitualmente designado por destoxificação. Esta deve ser realizada como intervenção terapêutica para a MOH, com o objetivo de reduzir a frequência das cefa-

leias²⁴⁻²⁶ - Recomendação grau I, nível B - e de melhorar a resposta da cefaleia primária subjacente à terapêutica profilática²⁷ – Recomendação grau II, nível C.

A interrupção da medicação utilizada em excesso pode ser efetuada de forma abrupta ou progressiva (isto é, com redução sucessiva de 10% a 20% por semana). A maioria dos especialistas é favorável à suspensão abrupta, uma vez que o sofrimento associado à síndrome de abstinência tende a ocorrer durante um período mais curto, permitindo abreviar a melhoria clínica e facilitar a mudança comportamental do doente^{22,25} – Recomendação grau IIb, nível C. Constituem exceção os casos de uso excessivo de barbitúricos, opiáceos ou benzodiazepinas, nos quais o risco acrescido de sintomatologia de abstinência grave deve levar à consideração de uma descontinuação progressiva²² – Recomendação grau IIb, nível C.

O processo de suspensão da medicação em excesso, ou destoxificação, pode ser realizado em regime de internamento ou em ambulatório, apresentando eficácia semelhante^{17,24,26} – Recomendação grau I, nível A. De modo geral, privilegia-se o regime ambulatório, reservando-se o internamento para situações de maior complexidade clínica que incluem a presença de doença médica concomitante significativa, diagnóstico concomitante de perturbação do humor ou ansiedade, abuso de substâncias aditivas, perturbações do comportamento alimentar, utilização diária de múltiplas doses de várias substâncias analgésicas, problemas sociais ou ambientais relevantes, ou história de recaída após procedimento prévio de destoxificação²⁸ – Recomendação grau IIb, nível C.

Nos doentes com enxaqueca crónica, a suspensão abrupta da medicação utilizada em excesso, realizada isoladamente durante um período de 2 meses, demonstrou ser eficaz na recuperação de um padrão de enxaqueca episódica^{16,29} – Recomendação grau IIa, nível de evidência C. Esta intervenção é mais eficiente quando não é permitida a utilização de qualquer analgésico nos 2 meses subsequentes à suspensão, em comparação com a permissão de utilização de uso de medicação aguda até 2 dias por semana, nesse mesmo período²⁹ – Recomendação grau IIa, nível de evidência C.

O apoio de um enfermeiro ou de uma ferramenta eletrónica que permita garantir a utilização de analgésicos dentro de limites de segurança (máximo de 2 dias por semana) pode reduzir o risco de recaída em doentes que suspendam a utilização excessiva de medicação, associada ou não ao início precoce de terapêutica preventiva^{17,30} –

Recomendação de grau II, nível de evidência C.

O processo de destoxificação está associado a elevadas taxas de remissão, variando entre 66% e 100% aos 6 meses, e entre 60% e 83% após um ano de suspensão. Contudo, observam-se também taxas relevantes de recaída, estimadas entre 13% a 34% nos primeiros 6 meses, e até 17% a 43% no primeiro ano e 24% a 45% no quarto ano, sendo que a maioria das recaídas (94%) ocorre no primeiro ano após a suspensão.^{16,20}

A recaída no primeiro ano constitui um preditor significativo para a obtenção de remissão sustentada a longo prazo (4 anos), pelo que é recomendado o seguimento e educação regular destes doentes^{16,20,22,24} – Recomendação de grau I, nível de evidência C (boa prática clínica).

O tipo de fármaco utilizado em excesso pode igualmente influenciar o risco de recorrência, sendo que os utilizadores excessivos de opiáceos apresentam pior prognóstico e os utilizadores excessivos de triptanos o melhor prognóstico. A utilização de analgésicos de combinação, analgésicos simples e ergotamínicos é controversa.¹⁶ Não existe evidência que suporte que a alteração do fármaco utilizado em excesso como medida de controlo da MOH – Recomendação grau III, nível de evidência C.

Nos doentes mais complexos, com maior risco de recorrência e com comorbilidades pode ser útil uma abordagem multidisciplinar incluindo enfermeiros, psicólogos e fisioterapeutas que permita implementação de medidas adicionais (terapêutica comportamental e medidas de estilo de vida), controlo sintomático das comorbilidades, assim como um método de contacto mais próximo com os profissionais de saúde – Recomendação de grau IIa, nível de evidência C

9.1.4. Tratamento da Síndrome de Abstinência

O processo de destoxificação pode desencadear uma síndrome de abstinência²⁴ geralmente autolimitada, com duração de 2 a 10 dias, embora possa prolongar-se até 4 semanas, dependendo do fármaco em causa. A duração tende a ser mais curta em indivíduos que fazem uso excessivo de triptanos (em média 4,1 dias), comparativamente aos que utilizam ergotamínicos (6,7 dias) ou AINE (9,5 dias, em média).³¹

A síndrome de abstinência após suspensão abrupta de analgésicos e/ou triptanos caracteriza-se pelo agravamento das cefaleias, náuseas, vómitos, hipotensão ou

reações vagas, taquicardia, perturbações do sono, ansiedade, inquietação e irritabilidade. Estes sintomas podem, possivelmente, ser atenuados ou encurtados com o uso de corticoides, nomeadamente prednisolona oral (60 mg durante 2 dias, seguida de redução progressiva de 20 mg a cada 2 dias até suspensão, ou 100 mg por dia, durante 5 dias)^{24,26} – Recomendação grau II, nível B. O celecoxib oral (400 mg/dia durante 5 dias, com redução de 100 mg/dia a cada 5 dias) pode apresentar efeito semelhante – Recomendação grau IIb, nível C.

O tratamento do agravamento das cefaleias na síndrome de abstinência com AINE (particularmente naproxeno) ou sumatriptano não é recomendado^{22,32} – Recomendação grau IIb, nível C. Da mesma forma, o uso de outros agentes, como o divalproato de sódio (dose de carga 15 mg/kg, seguido por 5 mg/kg de 8/8 horas)³³ ou perfusão intravenosa de lidocaína (2 mg/min durante 7 a 10 dias) não apresentam evidência de eficácia – Recomendação grau IIb, nível C.

Em doentes com utilização excessiva de AINE, com risco acrescido de úlceras pépticas, pode ser considerada a utilização concomitante de inibidores da bomba de protões³⁴ – Recomendação grau IIb, nível C.

9.1.5. Introdução de Medicação Profilática

A suspensão do uso excessivo de analgésicos é eficaz a reverter o padrão de enxaqueca crónica para episódica.²⁹ No entanto, cerca de 74% a 85% desses doentes continuam a apresentar uma frequência de crises que justifica a introdução de medicação preventiva.²⁹ Nestes casos, a introdução de profiláticos após a destoxificação apresenta taxas de resposta superiores às observadas antes da suspensão da utilização excessiva de analgésicos,²⁷ sugerindo que a destoxificação melhora a resposta da cefaleia primária inicial à terapêutica profilática – Recomendação grau II, nível de evidência C.

O elevado risco de recaída após a destoxificação justifica a recomendação de associar a introdução de medicação preventiva, em monoterapia, para a cefaleia primária, com o objetivo de prevenir recorrência^{16,20,24,27} – Recomendação de grau I, nível de evidência B.

9.1.5.1. Medicação profilática associada à suspensão da utilização excessiva de medicação

Existe evidência que a utilização de preventivos orais, incluindo valproato de sódio, propranolol, topiramato, amitriptilina, flunarizina e inibidores seletivos da recap-

tação da serotonina, iniciados no início ou poucos dias após a suspensão da utilização excessiva de medicação pode reduzir tanto a frequência das cefaleias como a necessidade de analgesia^{16,17,24} – Recomendação grau IIa, nível de evidência B.

Quando associado à suspensão da utilização excessiva de medicação, a utilização de valproato semissódico 800 mg/dia durante 12 semanas parece ser superior à suspensão isolada da medicação na redução do número de dias de dor de cabeça³⁵ – Recomendação grau IIb, nível C.

A utilização de topiramato nas doses de 100 mg/dia durante pelo menos 8 semanas associado com triptanos orais em regime SOS³⁶ ou nas doses de 50 a 200 mg durante pelo menos 12 semanas³⁷ é provavelmente útil em doentes com enxaqueca crónica e utilização excessiva de medicação – Recomendação grau IIa, nível de evidência B. Não existe evidência que permita recomendar a sua utilização sem a suspensão da utilização excessiva de medicação e deve ser considerado o elevado risco de abandono do tratamento por efeitos adversos^{24,37} – Recomendação grau IIb, nível de evidência B.

Também associados à destoxificação, a pregabalina 100 a 150 mg/dia e o topiramato 50 a 100 mg/dia, durante 16 semanas apresentam eficácia comparável³⁸ – Recomendação grau IIb, nível de evidência C.

Pelo contrário, a utilização de toxina onabotulínica tipo A (BoNTA) associada à suspensão da utilização excessiva de medicação não demonstra benefício adicional em comparação à suspensão da medicação isolada, seja utilizando 100 unidades (10 nos músculos frontais, 5 nos corrugadores, 5 nos temporais, 10 nos paraespinhais cervicais e 10 nos trapézios)³⁹ seja 155 Unidades, seguindo o protocolo PREEMPT⁴⁰ – Recomendação grau II, nível de evidência A.

9.1.5.2. Medicação profilática sem suspensão da utilização excessiva de medicação

Foi demonstrado que a introdução de terapêutica preventiva, mesmo sem suspensão prévia do uso excessivo de medicação, incluindo candesartan, amitriptilina, gabapentina, divalproato de sódio e beta-bloqueantes, pode ser mais eficaz do que a suspensão abrupta isolada na redução do número de dias com cefaleia aos 3 meses, apresentando também menor taxa de abandono.^{16,35} Assim, esta estratégia pode ser considerada como opção terapêutica¹¹ – Recomendação grau IIB, nível de evidência C.

Da mesma forma, topiramato nas doses de 50 a 200

mg/dia durante 12 semanas^{11,37} e a BoNTA, 155 a 195 unidades segundo o protocolo PREEMPT a cada 12 semanas demonstraram eficácia no tratamento da enxaqueca crónica, mesmo em doentes com utilização excessiva de medicação que não tenham sido sujeitos a destoxificação^{11,41} – Recomendação grau II, nível A.

Em análises *post hoc* dos ensaios pivotais de fármacos dirigidos à via do CGRP, incluindo erenumab (70–140 mg a cada 4 semanas), fremanezumab (675 mg trimestral ou 675 mg seguido de 225 mg mensal), galcanezumab (120 ou 240 mg mensal), eptinezumab (100 ou 300 mg a cada 12 semanas) e atogepant (60 mg/dia), verificou-se redução da frequência de enxaqueca em doentes com enxaqueca crónica e uso excessivo de medicação, mesmo sem suspensão prévia do analgésico, durante 12 semanas de tratamento^{11,42-48} – Recomendação grau II (erenumab) e IIa (fremanezumab, galcanezumab e eptinezumab e atogepant), nível de evidência B.

Um estudo aberto comparando a introdução de anticorpos monoclonais dirigidos à via do CGRP (mAbs anti-CGRP(r)) demonstrou redução significativa da frequência, intensidade e duração das crises, bem como dos dias de utilização de medicação aguda, desde o primeiro mês e sustentada até aos seis meses de tratamento, sem diferenças entre os grupos com ou sem desintoxicação prévia. Estes dados sugerem que a introdução de terapêutica preventiva dirigida ao CGRP pode ser iniciada mesmo sem suspensão prévia dos analgésicos em doentes com MOH, ocorrendo frequentemente redução do consumo de medicação aguda como consequência da eficácia do tratamento preventivo⁴⁹ – Recomendação

grau IIa, nível de evidência B.

9.1.5.3. Medicação profilática em contexto de cefaleia por utilização excessiva de analgésicos

Num ensaio incluindo doentes com MOH não opiáceos associada a enxaqueca crónica, o erenumab na dose de 140 mg mensais demonstrou superioridade face ao placebo, não se verificando eficácia consistente com 70 mg⁵⁰ – Recomendação grau I, nível de evidência A.

O eptinezumab na dose de 100 mg também demonstrou eficácia nesta população num ensaio clínico recente cujos resultados foram disponibilizados, embora ainda não publicados⁵¹. Contudo, um estudo prévio de menor dimensão, maioritariamente incluindo doentes de etnia asiática, não atingiu o objetivo primário,⁵² pelo que se considera a sua eficácia como provável – Recomendação grau II, nível de evidência A.

Para tratamento da MOH a utilização de nabilona, acupuntura, bloqueio anestésico do occipital ou estimulação do nervo occipital não tem suporte científico robusto, não devendo ser considerada¹⁶ – Recomendação grau IIb, nível de evidência C.

Uma meta-análise incluiu 10 estudos controlados com placebo avaliando a eficácia da terapêutica com eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab, erenumab, BoNTA e topiramato na enxaqueca crónica associada a uso excessivo de analgésicos sem destoxificação prévia. Nesta análise, quer os anti-CGRP(r) mAbs quer a BoNTA demonstraram redução significativa dos dias de enxaqueca por mês e aumento das taxas de respondedores $\geq 50\%$, sendo esta significativa apenas para

RECOMENDAÇÃO SPC	
Como escolher o tratamento preventivo a iniciar num doente com cefaleia por uso excessivo de medicamentos?	
Na cefaleia por uso excessivo de medicação, a estratégia ideal consiste na associação da suspensão da medicação utilizada em excesso ao início de terapêutica preventiva.	
A escolha do tratamento preventivo deve considerar todas as opções existentes, assim como as características clínicas do doente, as comorbilidades, as suas preferências individuais e a sua capacidade de cumprir o plano terapêutico, devendo ser preferidos os fármacos com evidência mais robusta da sua eficácia e melhor tolerabilidade.	
Incluem-se nas opções, por ordem alfabética, fármacos inespecíficos (amitriptilina, candesartan, flunarizina, gabapentina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, pregabalina, topiramato, toxina onabotulínica tipo A, valproato de sódio) e os específicos dirigidos à via do CGRP (atogepant, eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab).	
No entanto, os anticorpos monoclonais anti-CGRP(r), em particular o erenumab 140 mg e, provavelmente o eptinezumab 100 mg, demonstraram eficácia na redução da cefaleia por uso excessivo de medicação sem necessidade de suspensão da medicação em excesso, constituindo a opção terapêutica mais indicada nos casos em que a suspensão não é possível ou falhou.	
Alternativas com evidência de eficácia incluem os restantes fármacos que atuam na via do CGRP, o topiramato e a toxina onabotulínica.	
A SPC alerta que, à data da elaboração destas recomendações, o regime de comparticipação dos fármacos com ação na via do CGRP em Portugal apenas se aplica em casos de pessoas que tenham falhado (por ineficácia, intolerância ou contra-indicação) pelo menos 3 fármacos preventivos orais inespecíficos, previamente.	

Tabela 9.1. Terapêutica Preventiva de Longa Duração da Cefaleia em Salvas

Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
A prevenção é a estratégia mais eficaz para a MOH e deve incluir campanhas educativas dirigidas à população geral e informação específica para doentes em risco fornecida por profissionais de saúde	I	C (boa prática clínica)
Os doentes com cefaleia por utilização excessiva de medicação devem ser educados sobre a patologia e aconselhados a suspender a medicação utilizada em excesso	I	B (boa prática clínica)
No tratamento da MOH devem ser preferidas estratégias combinadas de suspensão ou restrição da medicação e prevenção farmacológica	I	A
A prevenção farmacológica isolada pode ser considerada quando a destoxificação não é viável, é contraindicada ou falhou	Ila	A
A suspensão da medicação utilizada em excesso (destoxificação) pode, na maioria dos casos, ser realizada em regime de ambulatório	I	A
A suspensão da medicação pode ser realizada de forma abrupta, devendo ser recomendada abstinência total de analgésicos durante cerca de 2 meses	Ila	C
A descontinuação progressiva ou o tratamento em regime de internamento devem ser considerados em casos mais complexos, nomeadamente em doentes com recorrência ou uso excessivo de fármacos com elevado risco de síndrome de abstinência (ex.: opiáceos, barbitúricos)	II	C
Devido ao risco de recorrência, recomenda-se seguimento clínico regular e reforço educacional após tratamento da MOH, incluindo a recomendação de limitar o uso de medicação analgésica a um máximo de 2 dias por semana	I	C (boa prática clínica)
Em doentes mais complexos, com maior risco de recorrência ou múltiplas comorbilidades, deve ser considerada uma abordagem multidisciplinar envolvendo enfermeiros, psicólogos e fisioterapeutas, com implementação de terapêutica comportamental e medidas de estilo de vida, bem como o apoio de ferramentas eletrónicas	Ila	C
Os sintomas da síndrome de abstinência após suspensão abrupta de analgésicos e/ou triptanos podem ser atenuados com prednisolona oral	Ila	B
Após tratamento da MOH, deve ser iniciada terapêutica preventiva dirigida à cefaleia primária com o objetivo de reduzir o risco de recorrência	I	B
Preventivos orais (como o valproato de sódio, propranolol, topiramato, amitriptilina, flunarizina, pregabalina e inibidores seletivos da recaptção da serotonina), iniciados no início ou poucos dias após a suspensão da medicação em excesso, devem ser considerados para reduzir a frequência das cefaleias e a necessidade de analgesia	Ila	B
A utilização de toxina onabotulínica tipo A associada à suspensão da medicação em excesso não demonstrou benefício adicional em comparação com a suspensão isolada	II	A
Em doentes com enxaqueca e MOH, o início de preventivos orais (candesartan, amitriptilina, gabapentina, divalproato de sódio e beta-bloqueantes) sem suspensão prévia da medicação em excesso pode ser considerado	IIb	C
Em doentes com enxaqueca crónica associada a MOH, o início de topiramato ou toxina onabotulínica tipo A sem suspensão prévia da medicação em excesso deve ser considerado	Ila	A
Em doentes com enxaqueca crónica associada a MOH, o início de anticorpos monoclonais anti-CGRP(r) ou atogepant sem suspensão prévia da medicação em excesso deve ser considerado	II/ Ila	A
O erenumab na dose de 140 mg é eficaz no tratamento da MOH em doentes com enxaqueca crónica e uso excessivo de analgésicos não opiáceos	I	A
O eptinezumab na dose de 100 mg é provavelmente eficaz no tratamento da MOH em doentes com enxaqueca crónica e uso excessivo de analgésicos não opiáceos	Ila	A

os anti-CGRP(r) mAbs, que também demonstraram e menores taxas de interrupção em relação à BoNTA. O topiramato tem evidência insuficiente nesta população e menor tolerabilidade⁵³ – Recomendação grau IIa, nível de evidência B.

Uma meta-análise em rede posterior incluiu 28 estudos controlados com placebo ou comparador ativo e várias terapêuticas farmacológicas para a MOH associada a qualquer cefaleia primária. Nesta, o topiramato parece

apresentar o efeito mais robusto na redução da frequência das crises e no aumento das taxas de resposta, embora com menor tolerabilidade. Os mAbs anti-CGRP(r) incluídos (fremanezumab, galcanezumab e eptinezumab) também demonstram eficácia no aumento das taxas de resposta, enquanto que a BoNTA poderá ter um efeito moderado. O eptinezumab, e em menor grau o fremanezumab, parecem associar-se a maior probabilidade de reversão do uso excessivo de medicação, en-

quanto a BoNTA poderá ter um efeito mais modesto⁵⁴ – Recomendação grau IIa, nível de evidência A.

9.1.6. Estratégia de Tratamento

Tanto a suspensão da medicação aguda como a introdução precoce de terapêutica preventiva constituem estratégias eficazes no tratamento da MOH. A introdução precoce de terapêutica profilática pode ser mais eficiente do que a destoxificação isolada, podendo ser considerada como estratégia terapêutica sem suspensão prévia da medicação em excesso⁵⁵ – Recomendação grau IIa, nível de evidência B.

A comparação de três estratégias (retirada da medicação associada a terapêutica preventiva, terapêutica preventiva isolada, ou retirada da medicação com introdução tardia de preventivo) demonstrou que todas reduziram os dias de cefaleia aos 6 meses. No entanto, a combinação de retirada da medicação com introdução imediata de terapêutica preventiva associou-se a maior probabilidade de reversão para cefaleia episódica e de resolução do uso excessivo de medicação⁵⁶ – Recomendação grau IIa, nível de evidência B.

Uma meta-análise em rede avaliou diferentes estratégias terapêuticas, incluindo suspensão abrupta, restrição da medicação, prevenção farmacológica com fármacos orais, anti-CGRP(r) mAbs, BoNTA e bloqueio anestésico do grande nervo occipital, isoladas ou em combinação. A suspensão isolada da medicação mostrou-se menos eficaz (redução de 2,7 dias/mês), enquanto estratégias combinadas apresentaram maior benefício. As combinações mais eficazes incluíram a suspensão abrupta associada a preventivos orais e a bloqueio dos nervos occipitais (redução de 10,6 dias/mês) e retirada progressiva da medicação associada a preventivos orais e anti-CGRP(r) mAbs (redução de 8,5 dias/mês). A prevenção isolada com fármacos orais (4,4 dias), anti-CGRP(r) mAbs (3,6 dias) ou BoNTA (2 dias) também foi eficaz, podendo ser iniciada sem destoxificação prévia. Assim, estratégias combinadas de suspensão/restrrição da medicação e prevenção farmacológica são preferíveis, embora a prevenção isolada possa ser considerada quando a destoxificação não é viável ou falhou⁵⁷ – Recomendação grau II, nível de evidência A.

Em síntese, os objetivos do tratamento devem ser claros e sistematicamente perseguidos: identificar doentes em risco e promover educação para prevenir a MOH; instituir terapêutica preventiva específica nos do-

entes com enxaqueca, idealmente associada à suspensão da utilização excessiva de medicamentos através de destoxificação, quando indicada ou possível; tratar adequadamente a síndrome de abstinência; e implementar estratégias eficazes de prevenção de recorrência.²⁵

A instituição de terapêutica específica com fármacos anti-CGRP deve ser considerada precocemente na abordagem do doente com enxaqueca e MOH. A utilização de terapêutica preventiva com erenumab 140 mg mensalmente ou eptinezumab 100 mg trimestralmente é particularmente suportada por estudos randomizados especificamente dirigidos.⁵⁰⁻⁵²

Referências

1. Pereira-Monteiro J, Barros J, Esperança P, Fernandes G, Gil-Gouveia R, Luzeiro I. Classificação Internacional de Cefaleias - 3.a Edição, Tradução Portuguesa. Sinapse. 2018;18:1–172.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1–211. doi:10.1177/0333102417738202
3. Pereira-Monteiro J, Palmeira MM, Barros J. Classificação Internacional das Cefaleias, 2a Edição - Tradução Portuguesa. Sinapse. 2005; 5.
4. Olsen J, Bousser MG, Diener HC. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2005;25:460–5. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00878.x. Erratum in: Cephalalgia. 2006;26:360.
5. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. Neurology. 2002;59:1011–4. doi:10.1212/WNL.59.7.1011
6. Husøy AK, Xu YY, Steinmetz JD, Aalipour MA, Aalrüz H, Abdulah DM, et al. Global, regional, and national burden of headache disorders, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. Lancet Neurol. 2025;24:1005–15. doi:10.1016/S1474-4422(25)00402-8
7. Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: A systematic review. Cephalalgia. 2014;34:409–25. doi:10.1177/0333102413512033
8. Davies P. Medication overuse headache: A silent pandemic. Pain. 2012;153:7–8. doi:10.1016/j.pain.2011.10.021
9. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. Lancet Neurol. 2010;9:391–401. doi:10.1016/S1474-4422(10)70008-9
10. Husøy AK, Steiner TJ. GBD 2023: over twice the health loss from headache disorders among females compared with males, and one fifth of the loss is attributable to medication overuse. J Headache Pain. 2025;26:227. doi:10.1186/s10194-025-02192-z
11. Diener HC, Dodick D, Holle D, Jensen RH, Lipton RB, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. Lancet Neurol. 2019;18:891–902. doi:10.1016/S1474-4422(19)30146-2
12. Wilkinson SM, Becker WJ, Heine JA. Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with migraine. Headache J Head Face Pain. 2001;41:303–9. doi:10.1046/j.1526-4610.2001.111006303.x
13. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does Chronic Daily Headache Arise De Novo in Association With Regular Use of Analgesics? Headache J Head Face Pain. 2003;43:179–90. doi:10.1046/j.1526-4610.2003.03041.x

14. Schmid CW, Maurer K, Schmid DM, Alon E, Spahn DR, Gantenbein AR, et al. Prevalence of medication overuse headache in an interdisciplinary pain clinic. *J Headache Pain*. 2013;14:4. doi:10.1186/1129-2377-14-4
15. Vandebussche N, Laterza D, Lisicki M, Lloyd J, Lupi C, Tischler H, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain*. 2018;19:50. doi:10.1186/s10194-018-0875-x
16. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia*. 2016;36:371–86. doi:10.1177/0333102415593088
17. Munksgaard SB, Madsen SK, Wienecke T. Treatment of medication overuse headache—A review. *Acta Neurol Scand*. 2019;139:405–14. doi:10.1111/ane.13074
18. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:575–83. doi:10.1038/nrneurol.2016.124
19. Russell MB, Lundqvist C. Prevention and management of medication overuse headache. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:290–5. doi:10.1097/WCO.0b013e328352c431
20. Paemeleire K, Crevits L, Goadsby PJ, Kaube H. Practical management of medication-overuse headache. *Acta Neurol Belg*. 2006;106:43–51.
21. Caronna E, Gallardo VJ, Egeo G, Vázquez MM, Castellanos CN, Membrilla JA, et al. Redefining migraine prevention: early treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies enhances response in the real world. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024;jnnp-2023-333295. doi:10.1136/jnnp-2023-333295
22. Zed PJ, Loewen PS, Robinson G. Medication-Induced Headache: Overview and Systematic Review of Therapeutic Approaches. *Ann Pharmacother*. 1999;33:61–72. doi:10.1345/aph.18184
23. Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Medication-overuse headache: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7:147–58. doi:10.1177/2042098616653390
24. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache - guideline of the EFNS headache panel: Treatment of MOH. *Eur J Neurol*. 2011;18:1115–21. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x
25. 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;10:407–17. doi:10.1007/s10194-009-0159-6
26. De Goffau MJ, Klaver AR, Willemsen MG, Bindels PJE, Verhagen AP. The effectiveness of treatments for patients with medication overuse headache: a systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2017;18:615–27. doi:10.1016/j.jpain.2016.12.005
27. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of Medication Overuse in Headache Patients: Recovery of Therapeutic Responsiveness. *Cephalalgia*. 2006;26:1192–8. doi:10.1111/j.1468-2982.2006.01190.x
28. Rossi P, Faroni JV, Tassorelli C, Nappi G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain*. 2013;14:10. doi:10.1186/1129-2377-14-10
29. Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, Bendtsen L. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia*. 2018;38:225–36. doi:10.1177/0333102417737779
30. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, De Icco R, Katsarava Z, Miguel Lainez J, et al. The added value of an electronic monitoring and alerting system in the management of medication-overuse headache: A controlled multicentre study. *Cephalalgia*. 2017;37:1115–25. doi:10.1177/0333102416660549
31. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology*. 2001;57:1694–8. doi:10.1212/WNL.57.9.1694
32. Diener HC, Haab J, Peters C, Ried S, Dichgans J, Pilgrim A. Subcutaneous Sumatriptan in the Treatment of Headache During Withdrawal From Drug-Induced Headache. *Headache J Head Face Pain*. abril de 1991;31(4):205–9. doi:10.1111/j.1526-4610.1991.hed3104205.x
33. Schwartz TH, Karpitskiy VV, Sohn RS. Intravenous Valproate Sodium in the Treatment of Daily Headache. *Headache J Head Face Pain*. junho de 2002;42(6):519–22. doi:10.1046/j.1526-4610.2002.02127.x
34. Hernandez-Diaz S. Steroids and Risk of Upper Gastrointestinal Complications. *Am J Epidemiol*. 2001;153:1089–93. doi:10.1093/aje/153.11.1089
35. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: A randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24:1289–97. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.03.010
36. Mei D, Ferraro D, Zelano G, Capuano A, Vollono C, Gabrielle C, et al. Topiramate and Triptans Revert Chronic Migraine With Medication Overuse to Episodic Migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29:269–75. doi:10.1097/01.WNF.000022888.49044.99
37. Diener HC, Dodick D, Goadsby P, Bigal M, Bussone G, Silberstein S, et al. Utility of Topiramate for the Treatment of Patients with Chronic Migraine in the Presence or Absence of Acute Medication Overuse. *Cephalalgia*. 2009;29:1021–7. doi:10.1111/j.1468-2982.2009.01859.x
38. Rizzato B, Leone G, Misaggi G, Zivi I, Diomed M. Efficacy and tolerability of pregabalin versus topiramate in the prophylaxis of chronic daily headache with analgesic overuse: an open-label prospective study. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34:74–8. doi:10.1097/WNF.0b013e318210ecc9
39. Sandrini G, Perrotta A, Tassorelli C, Torelli P, Brighina F, Sances G, et al. Botulinum toxin type-A in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study. *J Headache Pain*. 2011;1:427–33. doi:10.1007/s10194-011-0339-z
40. Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, Van Zwet EW, Ferrari MD, Terwindt GM. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. *Brain*. 2019;142:1203–14. doi:10.1093/brain/awz052
41. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci*. 2013;331:48–56. doi:10.1016/j.jns.2013.05.003
42. Oliveira Da Silva R, Mendes Filho FDSM, Pedrosa JGG, Pascual GS, Dominici S, Weba ETP, et al. Efficacy and tolerability of erenumab for chronic migraine in association with medication overuse: A systematic review and meta-analysis. *Headache J Head Face Pain*. 2025;head.15068. doi:10.1111/head.15068
43. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92. doi:10.1212/WNL.00000000000007497
44. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, Yang R, Ashina S, Katsarava Z. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain*. 2020;21:114. doi:10.1186/s10194-020-01173-8
45. Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, Ruff DD, Stauffer VL, Jedynak J, et al. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*.

- 2021;41:340–52. doi:10.1177/0333102420966658
46. Starling AJ, Cowan RP, Buse DC, Diener H, Marmura MJ, Hirman J, et al. Eptinezumab improved patient-reported outcomes in patients with migraine and medication-overuse headache: Subgroup analysis of the randomized PROMISE-2 trial. *Headache J Head Face Pain*. 2023;63:264–74. doi:10.1111/head.14434
 47. Goadsby PJ, Friedman DI, Holle-Lee D, Demarquay G, Ashina S, Sakai F, et al. Efficacy of atogepant in chronic migraine with and without acute medication overuse in the randomized, double-blind, phase 3 PROGRESS Trial. *Neurology*. 2024;103:e209584. doi:10.1212/WNL.0000000000209584
 48. Cowan RP, Marmura MJ, Diener HC, Starling AJ, Schim J, Hirman J, et al. Quantity changes in acute headache medication use among patients with chronic migraine treated with eptinezumab: subanalysis of the PROMISE-2 study. *J Headache Pain*. 2022;23:115. doi:10.1186/s10194-022-01482-0
 49. Silvestro M, Orologio I, Sozio P, Dortucci V, Trojsi F, Siciliano M, et al. No additional benefit with detoxification strategies: A real world experience in 200 patients with chronic migraine and either simple or complex MOH treated with CGRP monoclonal antibodies. *Cephalalgia*. 2025;45:03331024251329808. doi:10.1177/03331024251329808
 50. Tepper SJ, Dodick DW, Lanteri-Minet M, Dolezil D, Gil-Gouveia R, Lucas C, et al. Efficacy and Safety of Erenumab for Nonopioid Medication Overuse Headache in Chronic Migraine: A Phase 4, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *JAMA Neurol*. 2024;81:1140. doi:10.1001/jamaneurol.2024.3043
 51. Clinicaltrials.gov Interventional, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study of add-on Eptinezumab Treatment to Brief Educational Intervention for the Preventive Treatment of Migraine in Patients With Dual Diagnosis of Migraine and Medication Overuse Headache [Clinical trial registration] [Internet]. [consultado março 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05452239>
 52. Yu S, Zhou J, Luo G, Xiao Z, Ettrup A, Jansson G, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine and medication-overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Neurol*. 2023;23:441. doi:10.1186/s12883-023-03477-z
 53. Giri S, Tronvik E, Linde M, Pedersen SA, Hagen K. Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mABs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023;43:03331024231156922. doi:10.1177/03331024231156922
 54. Kong F, Buse DC, Zhu G, Xu J. Comparative efficacy and safety of different pharmacological therapies to medication overuse headache: a network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2024;25:168. doi:10.1186/s10194-024-01878-0
 55. Hagen K, Albretsen C, Vilming S, Salvesen R, Grønning M, Helde G, et al. Management of Medication Overuse Headache: 1-Year Randomized Multicentre Open-Label Trial. *Cephalalgia*. 2009;29:221–32. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01711.x
 56. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Engelstoft IMS, Westergaard ML, Bendtsen L, et al. Comparison of 3 Treatment Strategies for Medication Overuse Headache: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77:1069. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1179
 57. Koonalintip P, Yamutai S, Setthawatcharawanich S, Thongseiratch T, Chichareon P, Wakerley BR. Network meta-analysis comparing efficacy of different strategies on medication-overuse headache. *J Headache Pain*. 2025;26:43. doi:10.1186/s10194-025-01982-9

9.2. Interações Farmacológicas no Tratamento das Cefaleias

As interações são bastante frequentes na clínica, mas a maioria não é clinicamente relevante. Acresce que podem ser altamente previsíveis, previsíveis, não previsíveis (ocorrem apenas em alguns dos doentes que recebem a associação de fármacos), havendo ainda algumas para as quais não existem dados que estabeleçam a previsibilidade.

Podem surgir interações entre fármacos usados no tratamento “abortivo” ou sintomático das cefaleias, entre um destes e um fármaco preventivo (embora para a obtenção da AIM tal possibilidade é geralmente bem estudada), entre fármacos usados para o tratamento das cefaleias e fármacos usados para outras patologias, e entre fármacos (receitados ou não), alimentos, poluentes e outras substâncias.

As interações medicamentosas podem ser desejadas e não desejadas. Como exemplos das primeiras há o aumento da eficácia de um analgésico ou anti-inflamatório pelo uso de um fármaco gastrocinético, como a domperidona ou a metoclopramida, o aumento da segurança, como o uso concomitante de um protetor gástrico com um AINE, ou o uso simultâneo de antidepressores de primeira geração, como a amitriptilina, e laxantes (para evitar a obstipação dos ADT); como exemplos das segundas há a diminuição da eficácia pelo uso simultâneo de purgantes e medicamentos para a via oral, e o risco de vasoconstrição exagerada com a associação de dois vasoconstritores (ex. triptano e ergotamina, ou de dois triptanos ou de um antagonista do CGRP e outro vasoconstritor - risco teoricamente possível), o que pode significar reação adversa.

Os mecanismos das interações podem ser a nível farmacêutico (raros no tratamento das cefaleias, e exemplificado pela incompatibilidade de dois fármacos em solução), a nível farmacocinético (na absorção, distribuição, metabolização e eliminação), e a nível farmacodinâmico. Frequentemente há a combinação de dois ou mais mecanismos. O conhecimento do mecanismo facilita a prevenção e o tratamento das interações não desejadas e o desenho de interações desejadas.

A maioria das interações surgem a nível farmacocinético, no sistema ADME (absorção; distribuição; metabolização; eliminação).

9.2.1. Absorção

No que respeita à absorção gastrointestinal de fármacos, esta pode ser afetada pelo uso simultâneo de outros agentes que:

1. se ligam ou formam quelatos (eg, antiácidos, sucralfato, leite),
2. alteram o pH gástrico (antissecrtores de H⁺, como os inibidores da bomba de protões, tais como o omeprazole, o esomeprazole e o lansoprazole; antiácidos, como os sais de magnésio e/ou alumínio),
3. alteram a motilidade gastrointestinal (gastrocinéticos, como a domperidona ou a metoclopramida; parassimpaticolíticos, como a butilescopolamina),
4. afetam o transporte por proteínas de transporte, tais como a P-glicoproteína (gp-P).

No entanto, há uma grande área para absorção pelo que a extensão da absorção (medida pela área sob a curva [AUC] da representação da concentração *versus* o tempo) será pouco afetada. Também poderão ser afetados a C_{max} e o T_{max} (eg, por alimentos ou por modificadores da motilidade gastrointestinal). Assim, deve distinguir-se entre os efeitos dependentes da extensão da absorção (cl clinicamente importante) e da rapidez de absorção (raramente importante na clínica). Contudo, a rapidez na absorção é importante para o início de ação de fármacos sintomáticos ou “abortivos” das crises de enxaqueca e poderão surgir níveis subterapêuticos no plasma de analgésicos ou triptanos, pela redução da C_{max}, induzidos pelos alimentos ou por anticolinérgicos.

9.2.2. Distribuição

Os mecanismos a nível da distribuição incluem: - competição para as proteínas de ligação no plasma; - deslocamento dos locais de ligação nos tecidos; - alterações nas barreiras locais nos tecidos (eg, inibição da gp-P) na barreira hemato-encefálica; - alteração na barreira hemato-encefálica (eg, por alguns fármacos, como as anfetaminas). Assim, os inibidores dos transportadores de efluxo gp-P e BCRP (polipéptido transportador de aniões orgânicos) poderão aumentar significativamente as concentrações plasmáticas do rimegepant (inibidores fortes da gp-P: ciclosporina, verapamilo, quinidina rifampicina, ritonavir).

Também a competição para a ligação às proteínas

plasmáticas pode aumentar a forma livre no plasma (e, consequentemente, o efeito) do agente deslocado; o aumento será quase sempre transitório devido ao aumento compensador na metabolização/ eliminação do fármaco na forma livre, o que significa que a quantidade total no plasma, medida pela AUC, pode diminuir. Como exemplo deste tipo de interação nas cefaleias, é a interação, que pode ser grave, entre anti-inflamatórios não esteroides e a varfarina ou as sulfonilureias, com risco de hemorragia e hipoglicémia, respetivamente.

9.2.3. Metabolização

A maioria das interações farmacológicas surge a nível da metabolização, na fase I, na redução, hidrólise e, principalmente, oxidação, podendo esta última ser independente ou dependente do sistema das CYPs, que constituem a maioria das enzimas para oxidação, sendo os polimorfismos mais importantes os que ocorrem nos genes codificadores da *CYP2C9*, *CYP2C19*, e principalmente da *CYP2D6* e *CYP3A4/5/7*. A metabolização na fase II é por conjugação com o ácido glucurónico, ou com sulfato, acetato e alguns aminoácidos. A sequência de metabolização é habitualmente fase I e depois fase II, mas pode ser apenas por fase II ou por fase I, ou nem sequer haver metabolização; a metabolização por fase II e depois por fase I é rara, sendo o maior exemplo a acetilação da isoniazida e depois a conjugação do seu metabolito. No tratamento das cefaleias, um exemplo de fase I e depois de fase II é a metabolização do paracetamol, que primeiro dá um metabolito hepatotóxico que terá de se conjugar com o glutationa para ser eliminado. Se não houver glutationa suficiente, por consumo excessivo de álcool ou de medicamentos que também necessitem de glutationa, pode surgir uma hepatite iatrogénica.

No que respeita à *CYP2D6*, que será responsável pela metabolização de praticamente 25% de todos os fármacos, tem 62 alelos distintos, 22 dos quais responsáveis pelo fenótipo metabolizador lento; 35% da população é portadora de, pelo menos, 1 alelo *CYP2D6* disfuncional. Alguns dos substratos para a *CYP2D6* são os antiarrítmicos (por ex., flecainida, propafenona, lidocaina), os antipsicóticos (por ex., haloperidol e risperidona), o tamoxifeno e, com particular interesse na terapêutica preventiva da enxaqueca e das cefaleias do tipo tensão, os antidepressivos (eg, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, antidepressores tricíclicos (ADT)), e na prevenção da enxaqueca os bloqueadores beta (eg, carvedilol ou

metoprolol). Os analgésicos opiáceos (por ex., tramadol e codeína), usados muitas vezes no tratamento sintomático, também são substratos desta isoenzima, bem como a morfina. Havendo inibição desta isoforma enzimática por fármacos ou outros agentes, aumentará a concentração do fármaco metabolizado, podendo surgir um evento adverso. Por outro lado, se for um pró-fármaco que necessite da *CYP2D6* para se transformar no metabolito ativo, a sua menor expressão ou inibição pode conduzir a ineficácia do pró-fármaco. Um exemplo desta situação é a codeína que tem de ser metabolizada pela *CYP2D6* a morfina, a qual evidencia então o respetivo efeito analgésico. De notar que se houver duplicação do gene *CYP2D6* poderá surgir intoxicação com a codeína (por mais morfina).

No que respeita à *CYP3A4*, a qual representa cerca de 30% do total de isoenzimas do sistema *CYP450*, está localizada no fígado, intestino e rim, entre outros tecidos, e tem uma expressão duas vezes maior nas mulheres que nos homens. Metaboliza até 50% de todos os fármacos, incluindo várias classes de fármacos importantes na prática clínica, sendo importante para a absorção, metabolismo sistémico e efeito de primeira passagem. Estão identificados mais de 30 SNPs.

Alguns dos substratos da *CYP3A4* são antifúngicos (por exemplo, fluconazol, itraconazol, cetoconazol), alopurinol, amiodarona, androgénios, cimetidina, ciprofloxacina, claritromicina antihistamínicos, alfentanil, imunossuppressores (por exemplo, ciclosporina e tacrolimus), estatinas (eg, sinvastatina), e fármacos importantes no tratamento das cefaleias, tais como bloqueadores dos canais de Ca^{++} (por exemplo, verapamil, diltiazem, felodipina, nifedipina), corticosteroides, anticonvulsivantes (eg, carbamazepina) e antidepressivos (eg, SSRIs e fluoxetina).

A inibição ou a indução da *CYP3A4*, por fármacos ou alimentos (eg, sumo de toranja rosa) pode afetar os fármacos que são por si metabolizados. De facto, o metabolismo pode ser estimulado ou inibido pela terapêutica concomitante. A indução (estimulação) das CYPs pode ser causado por barbitúricos, carbamazepina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, rifampicina, rifabutina, entre outros. Os indutores enzimáticos também podem aumentar a atividade do metabolismo de fase II, como a glucurono-conjugação.

A indução enzimática não tem lugar rapidamente. Os efeitos máximos só ocorrem ao fim de 7-10 dias e ne-

cessitam de um tempo igual ou superior para desaparecer depois do indutor enzimático ser suspenso; a rifampicina pode, no entanto, produzir indução após algumas doses administradas.

A inibição enzimática tem lugar rapidamente e pode começar logo que a concentração do inibidor atinja concentração suficiente no tecido. Todavia, se a semivida do fármaco afetado é longa, pode demorar 1 semana ou mais para atingir um novo nível sérico na fase estacionária.

No que diz respeito especificamente às cefaleias, as administrações múltiplas habituais de verapamil, um substrato da *CYP3A4* e bloqueador dos canais de cálcio usado na prevenção da enxaqueca e da cefaleia em salvas, poderão levar a um aumento de cerca de 20% na C_{max} e na AUC do almotriptano. Mas o aumento não foi considerado clinicamente relevante, porque a margem terapêutica é ampla.

Evidentemente que as outras CYPs podem ser clinicamente relevantes, como, por exemplo, a inibição da *CYP2C19* pelo omeprazole, interferindo na metabolização da moclobemida, inibidor da MAO-A, e do clopidogrel (um pró-fármaco que tem de originar o metabolito ativo através da ação da *CYP2C19*).

Uma especial atenção às interações dos novos fármacos antagonistas do CGRP, como por exemplo o rimegepant e o atogepant, que são muitas vezes esquecidas. Os inibidores da *CYP3A4* aumentam as concentrações plasmáticas do rimegepant. Não se recomenda a administração concomitante de rimegepant com inibidores fortes da *CYP3A4* (eg, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir). Por exemplo, a administração concomitante de rimegepant com itraconazol resultou num aumento significativo da exposição do rimegepant (aumento de 4 vezes a AUC e aumento de 1,5 vezes a C_{max}). A administração concomitante de rimegepant com medicamentos que inibem a *CYP3A4* de forma moderada (por ex., diltiazem, eritromicina, fluconazol) poderá também aumentar a exposição ao rimegepant. Assim, administração concomitante de rimegepant com fluconazol resultou num aumento das exposições do rimegepant (AUC 1,8 vezes mais) sem qualquer efeito relevante na C_{max} . O RCM refere que se deve evitar outra dose de rimegepant no período de 48 horas quando administrado concomitantemente com inibidores moderados da *CYP3A4*. No entanto, o RCM do atogepant refere que os inibidores moderados da *CYP3A4* não interferirão significativamente nas concentrações sanguíneas. Porém, os

estudos não são robustos. Relativamente aos indutores da *CYP3A4*, estes diminuem as concentrações plasmáticas do rimegepant. Não se recomenda a administração concomitante de rimegepant com indutores fortes da *CYP3A4* (por ex., fenobarbital, rifampicina, hipericão (*Hypericum perforatum*)) ou com indutores moderados da *CYP3A4* (por ex., bosentano, efavirenz, modafinil). O efeito da indução da *CYP3A4* poderá durar até 2 semanas após a descontinuação do indutor forte ou moderado desta enzima. A administração concomitante de rimegepant com rifampicina resultou numa diminuição significativa (a AUC diminuiu em 80% e a Cmax em 64%) da exposição do rimegepant, o que poderá levar a perda de eficácia.

As interações podem ser também entre fármacos e alimentos/ poluentes. Alguns exemplos:

- o sumo de toranja rosa inibe a *CYP3A4*, como já foi referido;
- o queijo e derivados contêm tiramina e feniletilamina, que são semelhantes às anfetaminas, e são metabolizadas pela MAO, o que obriga a ter cuidado com os IMAO como a moclobemida (inibidor da MAO-A), com a selegilina ou a rasagilina (inibidores da MAO-B) e, principalmente, com os IMAO não específicos;
- o etanol é um indutor enzimático;
- o tabaco tem compostos indutores enzimáticos.

Como já foi referido, os alimentos e os parassimpáticos reduzem a Cmax, o que significa que a eficácia dos analgésicos/triptanos/antagonistas do CGRP pode estar diminuída, já que a eficácia está associada à Cmax. Os alimentos também podem retardar o tmax, o que pode ter consequências no início de ação de analgésicos, triptanos ou antagonistas do CGRP no tratamento sintomático.

9.2.4. Excreção e Eliminação

A nível da excreção ou eliminação renal de fármacos também podem surgir interações. Assim, os fármacos que são ácidos ou bases fracas podem ser influenciados por outros que afetam o pH urinário, por variações na ionização do fármaco. Para alguns fármacos que são segregados de forma ativa nos túbulos renais, a inibição do transportador pode impedir a eliminação renal com consecutivo aumento do nível plasmático desses fármacos (um exemplo deste caso é a inibição pelo probenecide do transportador renal para as anfetaminas e a penicilina).

9.2.5. Interações Farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas são relativamente comuns na prática clínica, algumas vezes feitas de modo intencional. Os efeitos adversos podem ser reduzidos, se for conhecida a farmacologia dos agentes envolvidos, podendo então ser tomadas medidas para os prevenir ou contrariar.

As interações a nível farmacodinâmico podem surgir a nível dos recetores por antagonismo ou sinergismo (de adição ou de potenciação, neste último caso por inibição da enzima que metaboliza o fármaco, por exemplo), a nível dos processos moleculares consecutivos à ativação do recetor (nas vias de sinalização) e a nível de interação com sistemas fisiológicos distintos. Assim,

1. Fármacos com ações farmacológicas semelhantes quando administrados concorrentemente podem originar uma resposta sinérgica, de adição ou potenciação. Assim, os dois fármacos podem atuar ou não no mesmo recetor para produzir tais efeitos (por exemplo, triptano com triptano ou com ergotamina, causam mais vasoconstrição e eventualmente isquémia), ou fármacos com o mesmo efeito podem somar ou potenciar tal efeito (eg, alguns AINEs e antiagregantes plaquetários ou ginkgo biloba, no que diz respeito à antiagregação plaquetária; codeína e paracetamol, no controlo da dor; bloqueadores beta e verapamil, como preventivos da enxaqueca mas também na depressão cardíaca; nimesulida e valproato, quanto à agressão hepática). Mais alguns exemplos estão descritos na **Tabela 9.1**.

2. Fármacos com efeitos opostos podem reduzir a resposta de um ou de ambos os fármacos, como, por exemplo, o uso de gastrocinéticos (metoclopramida ou domperidona) com anticolinérgicos (por exemplo, butilescopolamina).

Por outro lado, o uso combinado de dois ou mais fármacos, cada um com efeitos tóxicos no mesmo órgão, pode aumentar a probabilidade de agressão (toxicidade combinada), como, por exemplo, o uso simultâneo de dois fármacos nefrotóxicos que podem produzir mais lesão renal, mesmo que a dose de ambos isoladamente seja insuficiente para causar danos. Acresce que alguns fármacos podem potenciar a toxicidade de outro, mesmo que o agente potenciador não tenha efeito tóxico intrínseco naquele órgão.

A nível farmacodinâmico a síndrome serotoniné-

Tabela 9.2. Interações a Nível Farmacodinâmico, com Fármacos Usados no Tratamentos das Cefaleias

No sistema nervoso central: anestésicos, álcool, ansiolíticos (benzodiazepinas)* e opiáceos*, com aumento da depressão do SNC.
No aparelho circulatório: anti-hipertensores usados em simultâneo (bloqueadores beta* e verapamilo*; IECAs ou ARAs e bloqueadores beta*), com aumento do efeito antihipertensor ou, inclusivamente, com hipotensão arterial sintomática.
No sistema renal e endócrino: insulina e bloqueadores beta* (mascaram os sintomas da hipoglicémia que podem surgir com a insulina).
Na terapêutica modificadora da hemostase: antiagregantes plaquetários (eg, AAS ou clopidogrel) e alguns AINEs (eg, naproxeno*) que diminuem a agregação plaquetária.
Na terapêutica anti-neoplásica (por ex., fármacos com mecanismos distintos em sítios diferentes do ciclo celular) e verapamilo* (inibidor da bomba de extrusão P-glicoproteína-gp-P (gene <i>MDR-1</i>)).
Na terapêutica anti-infecciosa: amoxicilina/clavulanato e nimesulida*, com aumento da hepatotoxicidade.
Nas arritmias cardíacas: bloqueadores beta* com verapamilo* ou diltiazem, que aumentam a depressão cardíaca e podem causar bradiarritmias
No tratamento das psicoses: neurolépticos* com metoclopramida*, pelo aumento do bloqueio dos receptores D2 da dopamina, com desencadeamento de acatisia e/ou duma síndrome extrapiramidal e/ou galactorreia.

* fármaco usado na terapêutica das cefaleias.

gica merece um maior destaque, já que é com muita frequência subdiagnosticada. O excesso de 5-HT na fenda sináptica poderá causar esta síndrome grave e potencialmente fatal. É precipitado pela administração de um fármaco serotoninérgico ou, principalmente, pela associação de fármacos modificadores do sistema da 5-HT (por exemplo, inibidores seletivos da recaptção da 5-HT, os SSRIs, como a paroxetina, a fluoxetina ou a sertralina; ou da inibição da recaptção de 5-HT e noradrenalina, os NaSRI, como a venlafaxina), IMAO (eg, moclobemida), tramadol, sumatriptano, ondansetrom, MDMA ou *ecstasy*, Erva de S. João ou hipericão, LSD e outros. O quadro clínico caracteriza-se por hipertensão arterial, hiperreflexia, tremor, clônus (o sinal mais típico), hipertermia (é uma das síndromes com hipertermia muito elevada), diarreia, midríase, agitação, convulsões e, eventualmente, coma dentro de horas, e morte. A terapêutica faz-se com a suspensão dos fármacos suspeitos, com a manutenção dos sinais vitais e com benzodiazepinas e, eventualmente, com antagonistas da serotonina.

Finalmente, no quadro das interações farmacológicas as associações fixas merecem-nos uma atenção mais detalhada. A sua autorização de introdução no mercado (AIM) deveria obedecer à guideline EMA/CHMP/158268/2017, que estabelece que uma associação fixa só tem racionalidade farmacológica/terapêutica quando pela associação há aumento da eficácia, da segurança ou da conveniência (facilidade de administração e melhoria da adesão à terapêutica). Aachamos que se deve acrescentar o custo. Assim, a associação fixa deveria implicar uma melhor relação benefício/risco e deve-

ria haver também uma melhor relação de custo /benefício. Uma associação fixa que tenha menor custo, mas à custa de menor eficácia e/ou segurança não é admissível ou justificável (aliás, as regras da Farmacoeconomia do Infarmed não permitem a sua comparticipação).

Na terapêutica das cefaleias podem surgir as situações seguintes:

1. Adição do fármaco sintomático ou preventivo das cefaleias a uma associação fixa já usada para outra indicação clínica (a maioria é para o tratamento da hipertensão arterial, mas existem para muitas outras indicações clínicas – por ex., diabetes *mellitus* do tipo 2, insuficiência cardíaca, etc).
2. Uso da associação fixa para tratamento das cefaleias, como, por exemplo, a codeína com paracetamol, o AAS com o paracetamol, um analgésico com vitamina C, um analgésico com cafeína, um AINE com protetor gástrico. De referir que algumas destas associações fixas são questionáveis. Por exemplo, que vantagem haverá na associação de dois analgésicos em dose baixa se podemos ter a mesma eficácia com uma dose mais elevada de um dos analgésicos? Também a vitamina C não acrescenta nada à eficácia dos analgésicos e a cafeína só potencia os analgésicos quando administrada em dose elevada e não na dose da associação fixa. Por outro lado, os protetores gástricos só deveriam ser usados em indivíduos de risco.

Poderá haver vantagem na associação fixa (eventualmente maior eficácia, menos tomas diárias, dose individual mais baixa de um ou dos dois fármacos da associação, eventualmente resultados mais rápidos, melhor

tolerabilidade, e, principalmente, maior conveniência ou melhor adesão). Nalguns casos o custo da associação fixa é menor que a soma do custo dos componentes isolados. Porém, também existem desvantagens, como, por exemplo, a perda da flexibilidade na escolha da dose, a dificuldade na titulação da dose, o aumento potencial de reações adversas, com imputação mais difícil (imputado aos dois fármacos?) e a maior possibilidade de interações.

Terá de ser o médico prescritor a decidir, tendo em conta as vantagens e desvantagens das associações fixas.

Uma formulação parecida às associações fixas é a “polypill”, que é a associação de vários fármacos com indicações clínicas diferentes na mesma forma farmacêutica, embora contribuindo para um efeito clínico de redução do risco global – por exemplo, a associação de atorvastatina (para reduzir o colesterol-LDL), de AAS (como antiagregante plaquetário) e de ramipril (como antihipertensor arterial). Por enquanto, não temos nenhuma “polypill” para a terapêutica das cefaleias, que como única vantagem será a melhoria da adesão à terapêutica, tendo a enorme desvantagem das doses fixas.

9.2.6. Resumo Final

As interações são frequentes entre fármacos, ou entre fármacos e alimentos ou outros agentes, como o tabaco e o etanol (indução enzimática). Por prudência, prescrever o menos possível fármacos em associação, exceto se esse é o objetivo, o que acontece com frequência na terapêutica das cefaleias, como, por exemplo, no tratamento das crises de enxaqueca (eg. paracetamol associado à codeína) ou na prevenção das crises de enxaqueca (eg. associação de antidepressores com bloqueadores beta) ou na adição de um fármaco da crise de cefaleias quando o doente já toma um medicamento preventivo.

Deve-se ter presente que as interações surgem a nível farmacocinético, principalmente a nível da metabolização, nomeadamente a nível das CYPs, e a nível farmacodinâmico. Também podem surgir interações entre fármacos usados na enxaqueca e fármacos usados noutras situações clínicas a nível da distribuição, por exemplo competindo na ligação às proteínas plasmáticas, e a nível da absorção, aumentando-a ou diminuindo-a, através de fármacos que aumentem o esvaziamento gástrico, como a metoclopramida ou a domperidona, ou de fármacos que diminuam esse esvaziamento, como, por

exemplo, os parassimpaticolíticos ou anticolinérgicos. Evidentemente que podem surgir interações também a nível da excreção, que, contudo, são muito menos frequentes.

A nível farmacodinâmico, podem surgir interações a nível de recetores, por exemplo pela estimulação de recetores 5-HT_{1B} pelo uso simultâneo (ou sem respeitar um intervalo adequado entre as doses) de triptanos, ou de vias de sinalização, ou através de ações noutros alvos terapêuticos, que conduzam a redução ou aumento do efeito terapêutico.

Relativamente a novos fármacos para a enxaqueca, como os anticorpos monoclonais contra o CGRP, os RCM destes fármacos não referem interações farmacológicas. Porém, é necessário ainda o teste do tempo. Já os antagonistas do CGRP, os gepants, têm interações farmacológicas principalmente a nível da metabolização.

As reações adversas causadas pelas interações farmacológicas surgem com frequência (por ex., entre depressores cardíacos como os bloqueadores beta e o verapamilo ou o diltiazem), havendo alguma dificuldade na sua imputação.

Na **Tabela 9.2** exemplificam-se de modo sucinto algumas das interações que podem ocorrer.

Referências

1. Ansari H, Ziad S. Drug-Drug Interactions in Headache Medicine. *Headache*. 2016; 56: 1241-8. doi: 10.1111/head.12864.
2. Lionetto L, Borro M, Curto M, Capi M, Negro A, Cipolla F, et al. Choosing the safest acute therapy during chronic migraine prophylactic treatment: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12: 399-406. doi: 10.1517/17425255.2016.1154042.
3. Prakash S, Adroja B, Parekh H. Serotonin syndrome in patients with headache disorders. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017221383. doi: 10.1136/bcr-2017.221383.
4. Pomes LM, Guglielmetti M, Bertamino E, Simmaco M, Borro M, Martelletti P. Optimising migraine treatment: from drug-drug interactions to personalized medicine. *J Headache Pain*. 2019; 20 : 56-68. doi: 10.1186/s10194-019-1010-3.
5. RCMs e EPARs dos medicamentos citados, incluindo os gepants e os mabs para o CGRP. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
6. Ritter JM. Individual variations, pharmacogenomics and personalized medicine. In: Rang and Dale's *Pharmacology*. Amsterdam: Elsevier; 2020. p. 152-62.
7. Robbins MS, Lipton RB. Management of headache in the elderly. *Drugs Aging*. 2010; 27: 377-98.
8. Rolan PE. Drug interactions with triptans: which are clinically significant? *CNS Drugs*. 2012; 26: 949-57.
9. Tepper SJ. Drug interactions in Headache: What to Watch for and Why, American Migraine Foundation, 2008. consultado em 7/05/2021, disponível em <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/drug-interactions-in-headache-what-to-watch-for-and-why/>

Tabela 10.1. Interações Farmacológicas.

A nível farmacocinético		
Absorção		
Gastrocinéticos*	Analgésico / AINE	Aumento da absorção do analgésico/AINE
Anticolinérgicos	Analgésico / AINE	Diminuição da absorção do analgésico/AINE
Distribuição		
AINEs	Sulfonilureias	Hipoglicémia
AINEs	Varfarina	Hemorragia
Metabolização		
Macrólidos	Ergotamina	Inibição do metabolismo da ergotamina
IMAO A e B	Ergotamina	Inibição do metabolismo da ergotamina
Propranolol	Rizatriptano	Aumento dos níveis sanguíneos do rizatriptano
IMAO A e B	Antidepressivos	Aumento do efeito do IMAO e antidepressivos
IMAO A e B	Triptanos (rizatriptano, sumatriptano, zolmitriptano, ...)	Diminuição do metabolismo dos triptanos
Cimetidina	Zolmitriptano	Aumento dos níveis de zolmitriptano por inibição da CYP1A2
Claritromicina, itraconazol	Eletriptano	Aumento dos níveis de eletriptano por inibição da CYP3A4
Rifampicina	Anovulatórios hormonais	Indução enzimática (perda de eficácia dos anovulatórios)
Inibidores da CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir...).	Rimegepant ou atogepant (gepants)	Aumento das concentrações sanguíneas do gepant
Excreção		
Lítio	Diuréticos	Retenção e potenciação do lítio
Verapamilo	Digoxina	Retenção da digoxina
A nível farmacodinâmico		
Ansiolíticos (benzodiazepinas)	Etanol	Maior depressão do SNC
Bloqueadores beta	Ergotamina	Vasoconstrição excessiva
Bloqueadores beta	Verapamilo / diltiazem	Aumento da depressão cardíaca
Metoclopramida	Neurolépticos	Aumento do bloqueio D ₂ (resultando efeitos extrapiramidais)
Metoclopramida / domperidona	Anticolinérgicos	Inibição dos efeitos gastrocinéticos da metoclopramida ou da domperidona
Clavulanato	Valproato	Hepatotoxicidade
Diuréticos de ansa (eg, furosemido)	Aminoglicosídeos (eg, gentamicina)	Nefrotoxicidade
Triptanos	Ergotamina ou DHE [#]	Vasoconstrição excessiva

*Gastrocinéticos: metoclopramida ou domperidona; # DHE: dihidroergotamina.

10. SIGLAS E ABREVIATURAS

5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)	HTA	hipertensão arterial
AAS	ácido acetilsalicílico	IC	intervalo de confiança
AAN	<i>American Academy of Neurology</i> (Academia Americana de Neurologia)	ICC	insuficiência cardíaca congestiva
AHS	<i>American Headache Society</i> (Sociedade Americana de Cefaleias)	ICHD-3	<i>International Classification of Headache Disorders</i> (Classificação Internacional de Cefaleias – 3ª edição)
AIM	autorização de introdução no mercado	IECA	inibidor da enzima de conversão da angiotensina
AINEs	anti-inflamatórios não esteroides	Ig	imunoglobulina
AIT	acidente isquémico transitório	IHS	<i>International Headache Society</i> (Sociedade Internacional de Cefaleias)
ARA	antagonistas dos recetores da angiotensina	IMAO	inibidores da monoaminoxidase
AUC	área sob a curva	MIDAS	<i>Migraine Disability Assessment Questionnaire</i>
AVC	acidente vascular cerebral	MOH	<i>medication overuse headache</i> (cefaleia por uso excessivo de medicamentos)
mAbs	(<i>monoclonal antibodies</i>) anticorpos monoclonais	NaSRI	inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina
anti-CGRP(r)	anti CGRP ou anti recetor do CGRP	NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
BHE	barreira hematoencefálica	NMDA	N-metil -D-aspartato
BoNTA	toxina onabotulínica tipo A	NT	nevralgia do trigêmeo
CTT	cefaleia tipo tensão	OMS	Organização Mundial de Saúde
CGRP	<i>calcitonin gene related peptide</i> (peptido relacionado com o gene da calcitonina)	OR	<i>odds ratio</i>
DBS	<i>deep brain stimulation</i> (estimulação cerebral profunda)	PREEMPT	<i>Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy</i>
DDPI	dor dentoalveolar persistente idiopática	PRO	<i>patient reported outcomes</i> (resultados reportados pelos doentes)
DGS	Direção Geral de Saúde	RR	risco relativo
DEM	dias de enxaqueca mensais /por mês	RCT	<i>randomised controlled trial</i> (ensaio controlado e randomizado)
DFPI	dor facial persistente idiopática	RM	ressonância magnética
DM	desvio médio	ROR	<i>reporting odds ratio</i>
EAM	enfarte agudo do miocárdio	SC	subcutânea
EC	enxaqueca crónica	SPC	Sociedade Portuguesa de Cefaleias
EE	enxaqueca episódica	SNC	sistema nervoso central
ECG	eletrocardiograma	SNP	sistema nervoso periférico
EEG	eletroencefalograma	SSRI	inibidores seletivos da recaptção de serotonina
EHF	<i>European Headache Federation</i> (Federação Europeia de Cefaleias)	SNRI	inibidores da recaptção da serotonina/noradrenalina
EMG	eletromiograma	SU	serviço de urgência
EUA	Estados Unidos da América	SUNA	<i>short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with autonomic symptoms</i>
FACE	fármacos anticrises epiléticas	SUNCT	<i>short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>		
GABA	ácido gama-aminobutírico		
GBD	<i>global burden of disease</i>		
GNO	grande nervo occipital		
HC	hemicrânia contínua		
HIT-6	<i>Headache Impact Test</i>		
HP	hemicrânia paroxística		

TCC	terapia cognitivo-comportamental
THS	terapêutica hormonal de substituição
TNF	terapêutica não farmacológica
YLD	<i>years living with disability</i> (anos vividos com a incapacidade)
VAS	<i>visual analog scale</i> (escala visual analógica). ■

11. REFERÊNCIAS

INTRODUÇÃO

- Steiner TJ, Adamouch L, Berring-Uldum A, Gil-Gouveia R, Jensen R, Shirane R, et al. Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. International Headache Week 2026: March 15-21. J Headache Pain. 2026;27:69. doi: 10.1186/s10194-026-02314-1.
- Steiner TJ, Husøy A, Stovner, LJ. GBD2021: headache disorders and global lost health – a focus on children, and a view forward. J Headache Pain. 2021; 25:91. doi.org/10.1186/s10194-024-01795.
- Husøy AK, Steiner TJ. GBD 2023: over twice the health loss from headache disorders among females compared with males, and one fifth of the loss is attributable to medication overuse. J Headache Pain. 2025;26:227. doi: 10.1186/s10194-025-02192-z.
- Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the EuroLight study. J Headache Pain. 2018;19:10. doi: 10.1186/s10194-018-0839-1
- Pereira Monteiro J, Barros J, Esperança P, Fernandes G, Gil Gouveia R, Luzeiro I, et al. Classificação Internacional de Cefaleias - 3a Edição, Tradução Portuguesa. Sinapse. 2018;18:1-172.
- Direção Geral da Saúde. Normas Clínicas Graus de Recomendação e Níveis de Evidência. [acedido em Abril 2026]: Disponível em: http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos_DGSAis_DGS/Graus_Recomendacao_Niveis_Evidencia.

1. PRINCÍPIOS GERAIS DA TERAPÊUTICA DAS CEFALÉIAS

- Puleda F, Sacco S, Diener HC, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. Cephalalgia. 2024;44. doi:10.1177/03331024241252666.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211. doi:10.1177/0333102417738202.
- Pan LLH, Ling YH, Wang SJ, Al-Hassany L, Chen WT, Chiang CC, et al. Hallmarks of primary headache: part 2—tension-type headache. J Headache Pain. 2025;26:164. doi:10.1186/s10194-025-02098-w.
- Raggi A, Leonardi M, Arruda M, Caponnetto V, Castaldo M, Coppola G, et al. Hallmarks of primary headache: part 1—migraine. J Headache Pain. 2024;25:189. doi:10.1186/s10194-024-01889-x.
- Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, Diener HC, Goadsby PJ, Ferrari MD, et al. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. J Headache Pain. 2015; 17:5. doi:10.1186/s10194-016-0596-y.
- Licina E, Radojicic A, Jeremic M, Tomic A, Mijajlovic M. Non-pharmacological treatment of primary headaches: a focused review. Brain Sci. 2023;13:1432. doi:10.3390/brainsci13101432.
- Amin FM, Aristeidou S, Baraldi C, Czapinska-Ciepiela EK, Ariadni DD, Di Lenola D, et al. The association between mi-

- graine and physical exercise. J Headache Pain. 2018;19:83. doi:10.1186/s10194-018-0902-y.
- Lei Y, Zhang L, Shan Z, Gan Q, Xie Q, Huang Y, et al. Poor healthy lifestyle and life's essential 8 are associated with higher risk of new-onset migraine: a prospective cohort study. J Headache Pain. 2024;25:82. doi:10.1186/s10194-024-01785-4.
- La Touche R, Fierro-Marrero J, Sánchez-Ruiz I, Rodríguez de Rivera-Romero B, Cabrera-López CD, Lerma-Lara S, et al. Prescription of therapeutic exercise in migraine: an evidence-based clinical practice guideline. J Headache Pain. 2023;24:68. doi:10.1186/s10194-023-01571-8.
- Pourahmadi M, Dommerholt J, Fernández-de-Las-Peñas C, Koes BW, Mohseni-Bandpei MA, Mansournia MA, et al. Dry needling for the treatment of tension-type, cervicogenic, or migraine headaches: a systematic review and meta-analysis. Phys Ther. 2021;101: pzab068. doi:10.1093/ptj/pzab068.
- Vázquez-Justes D, Yarzabal-Rodríguez R, Doménech-García V, Herrero P, Bellosta-López P. Effectiveness of dry needling for headache: a systematic review. Neurologia. 2022;37:806-815. doi:10.1016/j.nrleng.2019.09.010.
- Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehning M, Vertosick EA, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. Cochrane Database Syst Rev. 2016;CD001218. doi:10.1002/14651858.CD001218.pub3.
- Wu Q, Fan L, Wu D, Gao H, Han D, Hu H, et al. Determining the efficacy and safety of acupuncture for the treatment of menstrual migraine: an updated systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2025;16:1673321. doi:10.3389/fneur.2025.1673321.
- Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehning M, Shin BC, et al. Acupuncture for the prevention of tension-type headache. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD007587. doi:10.1002/14651858.CD007587.pub2.
- Wang Y, Lu W, Wang Y, Chen W, Zhao H. Efficacy of different acupuncture-related therapies for tension-type headache: a systematic review and network meta-analysis. Front Neurol. 2024;15:doi:10.3389/fneur.2024.1481715.
- Tao QF, Huang YB, Yuan L, Shi YZ, Qin D, Ye K, et al. Acupuncture versus tricyclic antidepressants in the prophylactic treatment of tension-type headaches: an indirect treatment comparison meta-analysis. J Headache Pain. 2024;25:67. doi:10.1186/s10194-024-01776-5.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diagnosis and management of headache in young people and adults. [acedido em Abril 2026] Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG150>.
- Li R, Sun J, Luo K, Luo N, Sun R, Gao F, et al. Electroacupuncture and carbamazepine for patients with trigeminal neuralgia: a randomized controlled 2x2 factorial trial. J Neurol. 2024;271:5122-36. doi:10.1007/s00415-024-12433-x.
- He HX, Li YX, Xiao YS, Fan WH, Xue H. The efficacy of acupuncture for trigeminal neuralgia: an overview of systematic reviews. Front Neurol. 2024; 15:1375587. doi:10.3389/fneur.2024.1375587.
- Andrasik F. Biofeedback in headache: an overview of approaches and evidence. Cleve Clin J Med. 2010;77: S72-S76. doi:10.3949/ccjm.77. s3.13.
- Nestoriuc Y, Martin A, Rief W, Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2008;33:125-40. doi:10.1007/s10484-008-9060-3.
- Mullally WJ, Hall K, Goldstein R. Efficacy of biofeedback in the treatment of migraine and tension-type headaches. Pain Physician. 2009;12:1005-11.
- Dobos D, Szabó E, Baksa D, Gecse K, Kocsel N, Pap D, et al. Regular practice of autogenic training reduces migraine frequency and is associated with brain activity changes. Front Behav Neurosci. 2021; 15:780081. doi:10.3389/fnbeh.2021.780081.
- Fedeli D, Ciullo G, Demicheli G, Erbetta A, Fedeli D, et al. Longitudinal neurofunctional changes in medication over-

- use headache patients after mindfulness practice. *J Headache Pain*. 2024;25:97. doi:10.1186/s10194-024-01803-5.
25. Grazzi L, D'Amico D, Guastafierro E, Demichelis G, Erbetta A, Fedeli D, et al. Efficacy of mindfulness added to treatment as usual. *J Headache Pain*. 2023;24:86. doi:10.1186/s10194-023-01630-0.
 26. Kohlert A, Wick K, Rosendahl J. Autogenic training for reducing chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Med*. 2022;29:531-42. doi:10.1007/s12529-021-10038-6.
 27. Wells RE, O'Connell N, Pierce CR, Estave P, Penzien DB, Loder E, et al. Effectiveness of mindfulness meditation vs headache education. *JAMA Intern Med*. 2021;181:317-28. doi:10.1001/jamainternmed.2020.7090.
 28. Bae JY, Sung HK, Kwon NY, Go HY, Kim TJ, Shin SM, et al. Cognitive behavioral therapy for migraine headache: a systematic review and meta-analysis. *Medicina*. 2021;58:44. doi:10.3390/medicina58010044.
 29. Harris P, Loveman E, Clegg A, Easton S, Berry N. Systematic review of cognitive behavioral therapy. *Br J Pain*. 2015;9:213-24. doi:10.1177/2049463715578291.
 30. Treadwell JR, Tsou AY, Rouse B, Ivlev I, Fricke J, Buse DC, et al. Behavioral interventions for migraine prevention. *Headache*. 2025;65:668-94. doi:10.1111/head.14914.
 31. Matsuzawa Y, Lee YSC, Fraser F, Langenbahn D, Shallcross A, Powers S, et al. Barriers to behavioral treatment adherence for headache. *Headache*. 2019;59:19-31. doi:10.1111/head.13429.
 32. Aemaz Ur Rehman M, Waseem R, Habiba U, Fahad Wasim M, Alam Rehmani S, Alam Rehmani M, et al. Efficacy of mindfulness-based intervention for chronic headaches. *Ann Med Surg*. 2022;78:103862. doi:10.1016/j.amsu.2022.103862.
 33. Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: past, present, and future. *Clin Psychol Sci Pract*. 2003;10:144-56. doi:10.1093/clipsy.bpg016.
 34. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, Evers S, Jensen R, Lainez M, et al. European Academy of Neurology guideline on medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. 2020;27:1102-16. doi:10.1111/ene.14268.
 35. Martin PR, Aiello R, Gilson K, Meadows G, Milgrom J, Reece J. Cognitive behavior therapy for comorbid migraine. *Behav Res Ther*. 2015;73:8-18. doi:10.1016/j.brat.2015.07.005.
 36. Cousins S, Ridsdale L, Goldstein LH, Noble AJ, Moorey S, Seed P. Cognitive behavioral therapy and relaxation for migraine. *J Neurol*. 2015;262:2764-72. doi:10.1007/s00415-015-7916-z.
 37. Klan T, Gaul C, Liesering-Latta E, Both B, Held I, Henneemann S, et al. Cognitive-behavioral therapy for migraine prophylaxis. *Front Neurol*. 2022; 13:852616. doi:10.3389/fneur.2022.852616.
 38. Yuan L, Pantila K, Niu XY, Zhang YX, Yang F, Zheng H. Psychological treatment for tension-type headache. *J Headache Pain*. 2025;27(1):1. doi:10.1186/s10194-025-02237-3.
 39. Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, LeCates SL, Slater SK, Zafar M, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline. *JAMA*. 2013;310:2622-30. doi:10.1001/jama.2013.282533.
 40. Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML. Physical therapy for headaches. *Cephalalgia*. 2016;36:1134-42. doi:10.1177/0333102415596445.
 41. Onan D, Arıkan H, Ekizoğlu E, Taşdelen B, Özge A, Martelletti P. Physiotherapy in chronic tension-type headache. *J Oral Facial Pain Headache*. 2025;39:34-48. doi:10.22514/jofph.2025.003.
 42. Jung A, Eschke RC, Struss J, Taucher W, Luedtke K. Physiotherapy interventions for tension-type headache. *Cephalalgia*. 2022;42:944-65. doi:10.1177/03331024221082073.
 43. Chaibi A, Russell MB. Cervical artery dissection risk in manual therapy. *Ann Med*. 2019;51:118-27. doi:10.1080/07853890.2019.1590627.
 44. Orr SL. Diet and nutraceutical interventions for headache management. *Cephalalgia*. 2016;36:1112-33. doi:10.1177/0333102415590239.
 45. Rajapakse T, Pringsheim T. Nutraceuticals in migraine. *Headache*. 2016;56(4):808-816. doi:10.1111/head.12789.
 46. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, et al. Evidence-based guideline update: NSAIDs and complementary treatments. *Neurology*. 2012;78:1346-53. doi:10.1212/WNL.0b013e3182535d0c.
 47. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and complementary treatments [retired]. *Neurology*. 2012;78:1346-53. doi:10.1212/WNL.0b013e3182535d0c.
 48. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Ornello R, Raffaelli B, et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain*. 2017;18:106. doi:10.1186/s10194-017-0816-0.
 49. Orr SL. Nutraceuticals in pediatric migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22:37. doi:10.1007/s11916-018-0692-6.

2. NEUROMODULAÇÃO

2.1. Na Enxaqueca

1. Jicha C, Pham K. Neuromodulation for primary headache disorders: Advantages and challenges. *Headache J Head Face Pain*. 2024; 64: 226–8. doi:10.1111/head.14671
2. Burch RC, Ailani J, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache J Head Face Pain*. 2022;62:111–2. doi:10.1111/head.14245
3. Tassorelli C, Diener HC, Silberstein SD, Dodick DW, Goadsby PJ, Jensen RH, et al. Guidelines of the International Headache Society for clinical trials with neuromodulation devices for the treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2021;41:1135–51. doi:10.1177/03331024211010413
4. Schoenen J, Coppola G. Efficacy and mode of action of external trigeminal neurostimulation in migraine. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:545–55. doi:10.1080/14737175.2018.1488588
5. Lauritsen CG, Silberstein SD. Rationale for electrical parameter determination in external trigeminal nerve stimulation (eTNS) for migraine: A narrative review. *Cephalalgia*. 2019;39:750–60. doi:10.1177/0333102418796781
6. Chou DE, Shnayderman Yurakh M, Winegarner D, Rowe V, Kuruvilla D, Schoenen J. Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2019;39:3–14. doi:10.1177/0333102418811573
7. Kuruvilla DE, Mann JI, Tepper SJ, Starling AJ, Panza G, Johnson MAL. Phase 3 randomized, double-blind, sham-controlled Trial of e-TNS for the Acute treatment of Migraine (TEAM). *Sci Rep*. 2022;12:5110. doi:10.1038/s41598-022-09071-6
8. Yuan H, Orr SL, Al-Karaghali MAM, Ashina M, Cohen F, Diener HC, et al. International Headache society evidence-based guidelines on the use of non-invasive neuromodulation devices for the acute and preventive treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2025;45:03331024251388377. doi:10.1177/03331024251388377
9. Hokenek NM, Erdogan MO, Hokenek UD, Algin A, Tekyol D, Seyhan AU. Treatment of migraine attacks by transcutaneous electrical nerve stimulation in emergency department: A randomized controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2021; 39:80–5. doi:10.1016/j.ajem.2020.01.024
10. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gérard P, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2013;80:697–704. doi:10.1212/WNL.0b013e3182825055
11. Daniel O, Tepper SJ, Deutsch L, Sharon R. External Concurrent Occipital and Trigeminal Neurostimulation Relieves Migraine Headache: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *Pain Ther*. 2022;11:907–22. doi:10.1007/s40122-022-00394-w

12. Tepper SJ, Grosberg B, Daniel O, Kuruvilla DE, Vainstein G, Deutsch L, et al. Migraine treatment with external concurrent occipital and trigeminal neurostimulation—A randomized controlled trial. *Headache J Head Face Pain.* 2022;62:989–1001. doi:10.1111/head.14350
13. Sirucek L, Ganley RP, Zeilhofer HU, Schweinhardt P. Diffuse noxious inhibitory controls and conditioned pain modulation: a shared neurobiology within the descending pain inhibitory system? *Pain.* 2023;164:463–8. doi:10.1097/j.pain.0000000000002719
14. Yarnitsky D, Dodick DW, Grosberg BM, Burstein R, Ironi A, Harris D, et al. Remote Electrical Neuromodulation (REN) Relieves Acute Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Headache J Head Face Pain.* 2019;59:1240–52. doi:10.1111/head.13551
15. Tepper SJ, Rabany L, Cowan RP, Smith TR, Grosberg BM, Torphy BD, et al. Remote electrical neuromodulation for migraine prevention: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Headache J Head Face Pain.* 2023;63:377–89. doi:10.1111/head.14469
16. Blumenfeld AM, Rabany L, Ironi A, Stark-Inbar A, Harris D, Halker Singh RB, et al. Temporal Analysis of Remote Electric Neuromodulation for The Prevention of Migraine. *Pain Manag.* 2023;13:425–32. doi:10.2217/pmt-2023-0039
17. Peretz A, Stark-Inbar A, Harris D, Tamir S, Shmueli S, Ironi A, et al. Safety of remote electrical neuromodulation for acute migraine treatment in pregnant women: A retrospective controlled survey-study. *Headache J Head Face Pain.* 2023;63:968–70. doi:10.1111/head.14586
18. Werner K, Gerson T, Stark-Inbar A, Shmueli S, Ironi A, Szperka CL, et al. Acute treatment of migraine in children aged 6–11: Real-world analysis of remote electrical neuromodulation (REN). *Ann Child Neurol Soc.* 2024;2:135–45. doi:10.1002/cns3.20073
19. Esparham A, Stark-Inbar A, Jekel L, Tamir S, Rabany L, Ironi A, et al. Acute Treatment of Migraine in Adolescents: Real-World Analysis of Remote Electrical Neuromodulation (REN). *Pediatr Neurol.* 2023; 142:51–5. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2023.02.008
20. Monteith TS, Stark-Inbar A, Shmueli S, Harris D, Garas S, Ironi A, et al. Remote electrical neuromodulation (REN) wearable device for adolescents with migraine: a real-world study of high-frequency abortive treatment suggests preventive effects. *Front Pain Res.* 2023; 4:1247313. doi:10.3389/fpain.2023.1247313
21. Andreou AP, Holland PR, Akerman S, Summ O, Fredrick J, Goadsby PJ. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain.* 2016;139:2002–14. doi:10.1093/brain/aww118
22. Lloyd JO, Chisholm KI, Oehle B, Jones MG, Okine BN, Al-Kaisy A, et al. Cortical Mechanisms of Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation in Migraine. *Neurotherapeutics.* 2020;17:1973–87. doi:10.1007/s13311-020-00879-6
23. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2410;9:373–80. doi:10.1016/S1474-4422(10)70054-5
24. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, Shamim EA, Robbins MS, Hindiyyeh N, et al. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia.* 2018;38:1038–48. doi:10.1177/0333102418762525
25. Lloyd JO, Hill B, Murphy M, Al-Kaisy A, Andreou AP, Lambrou G. Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation for the preventive treatment of difficult-to-treat migraine: a 12-month prospective analysis. *J Headache Pain.* 2022;23:63. doi:10.1186/s10194-022-01428-6
26. Irwin SL, Qubty W, Allen IE, Patniyot I, Goadsby PJ, Gelfand AA. Transcranial Magnetic Stimulation for Migraine Prevention in Adolescents: A Pilot Open-Label Study. *Headache J Head Face Pain.* 2018;58:724–31. doi:10.1111/head.13284
27. Simon B, Blake J. Mechanism of action of non-invasive cervical vagus nerve stimulation for the treatment of primary headaches. *Am J Manag Care.* 2017;23: S312–6. PubMed PMID: 29144716.
28. Silberstein SD, Yuan H, Najib U, Ailani J, Morais ALD, Mathew PG, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for primary headache: A clinical update. *Cephalalgia.* 2020;40:1370–84. doi:10.1177/0333102420941864
29. Tassorelli C, Grazi L, De Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology.* 2018;91. doi:10.1212/WNL.0000000000005857
30. Diener HC, Goadsby PJ, Ashina M, Al-Karagholi MAM, Sinclair A, Mitsikostas D, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: The multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia.* 2019;39:1475–87. doi:10.1177/0333102419876920
31. Najib U, Smith T, Hindiyyeh N, Saper J, Nye B, Ashina S, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for prevention of migraine: The multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled PREMIUM II trial. *Cephalalgia.* 2022;42:560–9. doi:10.1177/03331024211068813
32. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, Grosberg BM, Cady RK, Dorlas S, et al. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology.* 2016;87:529–38. doi:10.1212/WNL.0000000000002918
33. Zhang Y, Huang Y, Li H, Yan Z, Zhang Y, Liu X, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) for migraine: an fMRI study. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46:145–50. doi:10.1136/rapm-2020-102088
34. Huang Y, Zhang Y, Hodges S, Li H, Yan Z, Liu X, et al. The modulation effects of repeated transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on the functional connectivity of key brainstem regions along the vagus nerve pathway in migraine patients. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1160006. doi:10.3389/fnmol.2023.1160006
35. Sacca V, Zhang Y, Cao J, Li H, Yan Z, Ye Y, et al. Evaluation of the Modulation Effects Evoked by Different Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Frequencies Along the Central Vagus Nerve Pathway in Migraine: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Neuromodulation Technol Neural Interface.* 2023;26:620–8. doi:10.1016/j.neurom.2022.08.459
36. Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain.* 2015;16:63. doi:10.1186/s10194-015-0543-3
37. Grazi L, Egeo G, Liebler E, Padovan AM, Barbanti P. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) as symptomatic treatment of migraine in young patients: a preliminary safety study. *Neurol Sci.* 2017;38:197–9. doi:10.1007/s10072-017-2942-5
38. Li TQ, Wang Y, Hallin R, Juto JE. Resting-state fMRI study of acute migraine treatment with kinetic oscillation stimulation in nasal cavity. *NeuroImage Clin.* 2016; 12:451–9. doi:10.1016/j.nicl.2016.08.014
39. Juto J, Hallin RG. Kinetic Oscillation Stimulation as Treatment of Acute Migraine: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Headache J Head Face Pain.* 2015;55:117–27. doi:10.1111/head.12485
40. Hoffmann J, Kaube H, Rimmele F, Jürgens TP, Nissilä M, Gaul C, et al. Kinetic Oscillation Stimulation for the Preventive Treatment of Chronic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *Neurology.* 2025;104: e210220. doi:10.1212/WNL.0000000000002020
41. Khan S, Schoenen J, Ashina M. Sphenopalatine ganglion neuromodulation in migraine: What is the rationale? *Cephalalgia.* 2014;34:382–91. doi:10.1177/0333102413512032

42. Tepper SJ, Rezai A, Narouze S, Steiner C, Mohajer P, Anarinia M. Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache J Head Face Pain*. 2009;49:983-9. doi:10.1111/j.1526-4610.2009.01451.x
 43. Rodrigo D, Acín P, Bermejo P. Occipital Nerve Stimulation for Refractory Chronic Migraine: Results of a Long-Term Prospective Study. *Pain Physician*. 2017;20:E151-9.
 44. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ON-STIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011;31:271-85. doi:10.1177/0333102410381142
 45. Zhao H, Zhang S, Wang Y, Zhang C, Gong Z, Zhang M, et al. A pilot study on a patient with refractory headache: Personalized deep brain stimulation through stereoelectroencephalography. *iScience*. 2024; 27:108847. doi:10.1016/j.isci.2024.108847
- 2.2. Na Cefaleia em Salvas**
1. Mitsikostas DD, Edvinsson L, Jensen RH, Katsarava Z, Lampl C, Negro A, et al. Refractory chronic cluster headache: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2014;15:79. doi:10.1186/1129-2377-15-79.
 2. Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Non-invasive neuromodulation of the cervical vagus nerve in rare primary headaches. *Front Pain Res*. 2023; 4:1062892. doi:10.3389/fpain.2023.1062892.
 3. Sadler RM, Purdy RA, Rahey S. Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy. *Cephalalgia*. 2002;22:482-4. doi:10.1046/j.1468-2982.2002.00387.x.
 4. Goadsby PJ, de Coö IF, Silver N, Tyagi A, Ahmed F, Gaul C, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: a randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia*. 2018;38:959-69. doi:10.1177/0333102417744362.
 5. Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, Calhoun AH, McClure C, Saper JR, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of cluster headache: findings from the randomized, double-blind, sham-controlled ACT1 study. *Headache*. 2016;56:1317-32. doi:10.1111/head.12896.
 6. Gaul C, Magis D, Liebler E, Straube A. Effects of non-invasive vagus nerve stimulation on attack frequency over time and expanded response rates in patients with chronic cluster headache: a post hoc analysis of the randomized, controlled PREVA study. *J Headache Pain*. 2017;18:22. doi:10.1186/s10194-017-0731-4.
 7. Simmonds L, Lagratta S, Stubberud A, et al. An open-label observational study and meta-analysis of non-invasive vagus nerve stimulation in medically refractory chronic cluster headache. *Front Neurol*. 2023; 14:1100426. doi:10.3389/fneur.2023.1100426.
 8. Trimboli M, Al-Kaisy A, Andreou AP, Murphy M, Lambru G. Non-invasive vagus nerve stimulation for the management of refractory primary chronic headaches: a real-world experience. *Cephalalgia*. 2018;38:1276-85. doi:10.1177/0333102417731349.
 9. O'Connell S, Dale M, Morgan H, Carter K, Morris R, Carolan-Rees G. gammaCore for cluster headaches: a NICE medical technologies guidance. *Pharmacoecon Open*. 2021;5:577-86. doi:10.1007/s41669-021-00276-5.
 10. Goadsby PJ, Feoktistov A, Anitescu M, Day M, Staats P. Non-invasive vagus nerve stimulation in cluster headache: a clinical practice guideline. *Pain Pract*. 2025;25:e70084. doi:10.1111/papr.70084.
 11. Wilbrink LA, de Coö IF, Doesborg PG, Mulleners WM, Teernstra OP, Bartels EC, et al. Safety and efficacy of occipital nerve stimulation for attack prevention in medically intractable chronic cluster headache (ICON): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, electrical dose-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:515-25. doi:10.1016/S1474-4422(21)00101-0.
 12. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*. 2003;126:1801-13. doi:10.1093/brain/awg190.
 13. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet*. 2007;369:1099-106. doi:10.1016/S0140-6736(07)60328-6.
 14. Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol*. 2007;6:314-21. doi:10.1016/S1474-4422(07)70058-3.
 15. Leone M, Proietti Cecchini A, Messina G, Franzini A. Long-term occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2017;37:756-63. doi:10.1177/0333102416652623.
 16. Miller S, Watkins L, Matharu M. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation: a cohort of 51 patients. *Eur J Neurol*. 2017;24:381-90. doi:10.1111/ene.13215.
 17. Lepus A, Fontaine D, Donnet A, Regis J, Lucas C, Buisset N, et al. Long-term efficacy of occipital nerve stimulation for medically intractable cluster headache. *Neurosurgery*. 2021;88:375-83. doi:10.1093/neuros/nyaa373.
 18. Brandt RB, Wilbrink LA, de Coö IF, Haan J, Mulleners WM, Huygen FJ, et al. A prospective open label 2-8 year extension of the randomised controlled ICON trial on the long-term efficacy and safety of occipital nerve stimulation in medically intractable chronic cluster headache. *EBioMedicine*. 2023; 98:104895. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104895.
 19. May A, Evers S, Goadsby PJ, et al. Leone M, Manzoni GC, Pascual J, . *Eur J Neurol*. 2023;30:2955-79. doi:10.1111/ene.15956.
 20. Lansbergen CS, de Vos CC, Brandt RB, Ferrari MD, Huygen FJ, Fronczek R. Occipital nerve stimulation in medically intractable chronic cluster headache. *Eur J Neurol*. 2024;31:e16212. doi:10.1111/ene.16212.
 21. Garcia-Ortega R, Edwards T, Moir L, Aziz TZ, Green AL, FitzGerald JJ. Burst occipital nerve stimulation for chronic migraine and chronic cluster headache. *Neuromodulation*. 2019;22:638-44. doi:10.1111/ner.12977.
 22. Fogh-Andersen IS, Petersen AS, Jensen RH, Sørensen JCH, Meier K. Transcutaneous electrical nerve stimulation of the occipital nerves as treatment for chronic cluster headache. *Headache*. 2025;65:973-82. doi:10.1111/head.14889.
 23. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2018;17:75-83. doi:10.1016/S1474-4422(17)30405-2.
 24. Schoenen J, Jensen RH, Lantéri-Minet M, Láinez MJ, Gaul C, Goodman AM, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. *Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study*. *Cephalalgia*. 2013;33:816-30. doi:10.1177/0333102412473667.
 25. Goadsby PJ, Sahai-Srivastava S, Kezirian EJ, Calhoun AH, Matthews DC, McAllister PJ, et al. Safety and efficacy of sphenopalatine ganglion stimulation for chronic cluster headache: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2019;18:1081-90. doi:10.1016/S1474-4422(19)30322-9.
 26. Jürgens TP, Barloese M, May A, Láinez JM, Schoenen J, Gaul C, et al. Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia*. 2017;37:423-34. doi:10.1177/0333102416649092.
 27. Uwishema O, Shariff S, Chakik JAE, Bisetegn LD, Alomari O, Wojtara M. Exploring the potential of deep brain stimulation in managing cluster headache: a systematic review. *BMC Neurol*. 2025;25:358. doi:10.1186/s12883-025-04373-4.
 28. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Iond S, Géraud G, Fabre N, et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-con-

- trolled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain*. 2010;11:23-31. doi:10.1007/s10194-009-0169-4.
29. Membrilla JA, Roa J, Díaz-de-Terán J. Preventive treatment of refractory chronic cluster headache: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2023;270:689-710. doi:10.1007/s00415-022-11436-w.
 30. Nowacki A, Schober M, Nader L, et al. Deep brain stimulation for chronic cluster headache: meta-analysis of individual patient data. *Ann Neurol*. 2020;88:956-69. doi:10.1002/ana.25887.
 31. Cheema S, Ferreira F, Parras O, Lagrata S, Kamourieh S, Pakzad A, et al. Association of clinical and neuroanatomic factors with response to ventral tegmental area DBS in chronic cluster headache. *Neurology*. 2023;101:e2423-33. doi:10.1212/WNL.0000000000207750.
 32. Chabardès S, Carron R, Seigneuret E, Torres N, Goetz L, Krainik A, et al. Endoventricular deep brain stimulation of the third ventricle: proof of concept and application to cluster headache. *Neurosurgery*. 2016;79:806-15. doi:10.1227/NEU.0000000000001260.
 33. Wolter T, Kiemen A, Kaube H. High cervical spinal cord stimulation for chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2011;31:1170-80. doi:10.1177/0333102411412627.
 34. Salgado-López L, de Quintana-Schmidt C, Belvis Nieto R, et al. Efficacy of sphenopalatine ganglion radiofrequency in refractory chronic cluster headache. *World Neurosurg*. 2019;122: e262-9. doi:10.1016/j.wneu.2018.10.007.
 35. Fang L, Jingjing L, Ying S, Lan M, Tao W, Nan J. Computerized tomography-guided sphenopalatine ganglion pulsed radiofrequency treatment in 16 patients with refractory cluster headaches: twelve- to 30-month follow-up evaluations. *Cephalalgia*. 2016;36:106-12. doi:10.1177/0333102415580113.
 36. Portocarrero-Sánchez L, Rizea C, Díez-Tejedor E, León-Ruiz M, Díaz-de-Terán J. Evaluating repetitive transcranial magnetic stimulation for refractory chronic cluster headache prevention: insights from a randomized crossover pilot trial. *Brain Sci*. 2025;15:554. doi:10.3390/brainsci15060554.
 37. Aschehoug I, Bratbak DF, Tronvik EA. Long-term outcome of patients with intractable chronic cluster headache treated with injection of onabotulinum toxin A toward the sphenopalatine ganglion: an observational study. *Headache*. 2018;58:1519-29. doi:10.1111/head.13398.
 38. Fernandes CS, Ashraf U, Goadsby PJ. Neuromodulation in trigeminal autonomic cephalalgias: 11-year experience of non-invasive vagus nerve stimulation. *Cephalalgia*. 2025;45(9):3331024251370339. doi:10.1177/03331024251370339.
 39. Lambru G, Trimboli M, Palmisani S, Smith T, Al-Kaisy A. Safety and efficacy of cervical 10 kHz spinal cord stimulation in chronic refractory primary headaches: a retrospective case series. *J Headache Pain*. 2016;17:66. doi:10.1186/s10194-016-0657-2.
 40. Miller S, Akram H, Lagrata S, Hariz M, Zrinzo L, Matharu M. Ventral tegmental area deep brain stimulation in refractory short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks. *Brain*. 2016;139:2631-40. doi:10.1093/brain/aww204.
 41. Lambru G, Shanahan P, Watkins L, Matharu MS. Occipital nerve stimulation in the treatment of medically intractable SUNCT and SUNA. *Pain Physician*. 2014;17:29-41.
 42. Miller S, Watkins L, Matharu M. Long-term follow up of intractable chronic short lasting unilateral neuralgiform headache disorders treated with occipital nerve stimulation. *Cephalalgia*. 2018;38:933-42. doi:10.1177/0333102417721716.
 43. Ornello R, Palmisani S, Murphy M, Sacco S, Al-Kaisy A, Lambru G. Sphenopalatine ganglion pulsed radiofrequency for the treatment of refractory chronic SUNCT and SUNA: a prospective case series. *Headache*. 2020;60:938-45. doi:10.1111/head.13788.
- ### 3. ENXAQUECA
- #### 3.1. Medidas Gerais
1. Pereira Monteiro J, Barros J, Esperança P, Fernandes G, Gil-Gouveia R, Luzeiro I, et al. Classificação Internacional de Cefaleias - 3a Edição, Tradução Portuguesa. Sinapse. 2018; 18:1–172.
 2. Rosenberg L, Butler N, Seng EK. Health behaviours in episodic migraine: why behaviour change matters. *Curr Pain Headache Rep*. 2018; 22:6. doi: 10.1007/s11916-018-0721-5.
 3. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. 2019; 20:57. doi: 10.1186/s10194-018-0899-2.
 4. Annalisa G, Davide B, Marco A. Sport and migraine - A dynamic relationship. *Neurol Sci*. 2022;43:5749-51. doi: 10.1007/s10072-022-06273-8
 5. Varangot-Reille C, Suso-Martí L, Dubuis V, Cuenca-Martínez F, Blanco-Díaz M, Salar-Andreu C, et al. Exercise and manual therapy for the treatment of primary headache: An umbrella and mapping review. *Phys Ther* 2022;102:pzab308. Doi: 10.1093/ptj/pzab308
 6. Woldeamanuel YW, Cowan RP. The impact of regular lifestyle behaviour in migraine: a prevalence case-referent study. *J Neurol*. 2016; 263:669–76. doi: 10.1007/s00415-016-8031-5.
 7. Park JW, Chu MK, Kim JM, Park SG, Cho SJ. Analysis of trigger factors in episodic migraineurs using a smartphone headache diary application. *PLoS One*. 2016;11: e0149577. doi: 10.1371/journal.pone.0149577.
 8. Pellegrino AB, Davis-Martin RE, Houle TT, Turner DP, Smitherman T. A. Perceived triggers of primary headache disorders: A meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017; 38:1188–98. doi:10.1177/0333102417727535
 9. Onderwater GLJ, van Oosterhout WPJ, Schoonman GG, Ferrari MD, Terwindt GM. Alcoholic beverages as trigger factor and the effect on alcohol consumption behavior in patients with migraine. *Eur J Neurol*. 2019;26:588-95. doi: 10.1111/ene.13861
 10. Begasse de Dhaem O, Gharedaghi MH, Bain P, Hettie G, Loder E, Burch R. Identification of work accommodations and interventions associated with work productivity in adults with migraine: A scoping review. *Cephalalgia*. 2021;41:760-73. doi: 10.1177/0333102420977852
 11. Leso V, Gervetti P, Mauro S, Macrini MC, Ercolano ML, Iavicoli I. Shift work and migraine: A systematic review. *J Occup Health*. 2020;62:e12116. doi: 10.1002/1348-9585.12116
 12. Schiavone E, Sorrentino A, Merighi L, Ruiz de la Torre E, Sandrini G. How to Create a Migraine-Friendly Workplace. *Health Management.org*. 2022;22.
 13. Dresler T, Caratozzolo S, Guldolf K, Huhn JI, Loiacono C, Niiberg-Pikksööt T, et al. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *J Headache Pain*. 2019;20:51. doi: 10.1186/s10194-019-0988-x.
- #### 3.2. Tratamento da Crise de Enxaqueca
1. Pereira Monteiro J, Barros J, Esperança P, Fernandes G, Gil-Gouveia R, Luzeiro I, et al. Classificação Internacional de Cefaleias - 3a Edição, Tradução Portuguesa. Sinapse. 2018; 18:1–172.
 2. Rosenberg L, Butler N, Seng EK. Health behaviours in episodic migraine: why behaviour change matters. *Curr Pain Headache Rep*. 2018; 22:6. doi: 10.1007/s11916-018-0721-5.
 3. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. 2019; 20:57. doi: 10.1186/s10194-018-0899-2.

4. Annalisa G, Davide B, Marco A. Sport and migraine - A dynamic relationship. *Neurol Sci.* 2022;43(9):5749-51. doi: 10.1007/s10072-022-06273-8
5. Varangot-Reille C, Suso-Martí L, Dubuis V, Cuenca-Martínez F, Blanco-Díaz M, Salar-Andreu C, et al. Exercise and manual therapy for the treatment of primary headache: An umbrella and mapping review. *Phys Ther* 2022;102(3):pzab308. Doi: 10.1093/ptj/pzab308
6. Woldeamanuel YW, Cowan RP. The impact of regular life-style behaviour in migraine: a prevalence case-referent study. *J Neurol.* 2016; 263:669-76. doi: 10.1007/s00415-016-8031-5.
7. Park JW, Chu MK, Kim JM, Park SG, Cho SJ. Analysis of trigger factors in episodic migraineurs using a smartphone headache diary application. *PloS One.* 2016;11: e0149577. doi: 10.1371/journal.pone.0149577.
8. Pellegrino AB, Davis-Martin RE, Houle TT, Turner DP, Smitherman T. A. Perceived triggers of primary headache disorders: A meta-analysis. *Cephalalgia.* 2017; 38:1188-98. doi:10.1177/0333102417727535
9. Onderwater GLJ, van Oosterhout WPJ, Schoonman GG, Ferrari MD, Terwindt GM. Alcoholic beverages as trigger factor and the effect on alcohol consumption behavior in patients with migraine. *Eur J Neurol.* 2019;26(4):588-95. doi: 10.1111/ene.13861
10. Begasse de Dhaem O, Gharedaghi MH, Bain P, Hettie G, Loder E, Burch R. Identification of work accommodations and interventions associated with work productivity in adults with migraine: A scoping review. *Cephalalgia.* 2021;41(6):760-73. doi: 10.1177/0333102420977852
11. Leso V, Gervetti P, Mauro S, Macrini MC, Ercolano ML, Iavicoli I. Shift work and migraine: A systematic review. *J Occup Health.* 2020;62(1): e12116. doi: 10.1002/1348-9585.12116
12. Schiavone E, Sorrentino A, Merighi L, Ruiz de la Torre E, Sandrini G. How to Create a Migraine-Friendly Workplace. *Health Management.org.* Volume 22 · Issue 6 · 2022
13. Dresler, T, Caratozzolo, S, Guldolf, K, Huhn, J. I., Loiacono, C., Niiberg-Pikksööt, T., et al. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *J. Headache Pain.* 2019; 20(1), 51. doi.org/10.1186/s10194-019-0988-x
14. Batenhors A et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res.* 2003;12:963-74. doi:10.1023/a:1026119331193.
15. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, Cordingley GE, Drew JB, Carlson BW, et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: Randomised controlled trial. *BMJ.* 2010;341:c4871. doi:10.1136/bmj.c4871.
16. Andrasik F. What does the evidence show? Efficacy of behavioural treatments for recurrent headaches in adults. *Neurol Sci.* 2007;28: S70-7. doi:10.1007/s10072-007-0754-8.
17. Reuter U, McClure C, Liebler E, Pozo-Rosich P. Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019; 90:796-804. doi: 10.1136/jnnp-2018-320113.
18. Yuan H, Orr SL, Al-Karagholi MA, Ashina M, Cohen F, Diener HC et al. International Headache society evidence-based guidelines on the use of non-invasive neuromodulation devices for the acute and preventive treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2025;45. doi:10.1177/03331024251388377
19. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC, et al. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia.* 2012; 32:6-38. doi: 10.1177/0333102411417901. PMID: 22384463.
20. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia.* 2017;37:470-85. doi: 10.1177/0333102416678382.
21. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglente GA, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache.* 2013; 53:644-55. doi: 10.1111/head.12055.
22. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine—a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia.* 2022; 42:108-18. doi: 10.1177/03331024211053571
23. Schwedt TJ, Kuruppu DK, Dong Y, Standley K, Yunes-Medina L, Pearlman E. Early onset of effect following galcanezumab treatment in patients with previous preventive medication failures. *J Headache Pain.* 2021;22:15. doi:10.1186/s10194-021-01230-w
24. Ailani J, McAllister P, Winner PK, Chakhava G, Krog Josiasen M, Lindsten A et al. Rapid resolution of migraine symptoms after initiating the preventive treatment eptinezumab during a migraine attack: results from the randomized RELIEF trial. *BMC Neurol.* 2022 ;22205. doi: 10.1186/s12883-022-02714-1. Erratum in: *BMC Neurol.* 2023;23:318. doi: 10.1186/s12883-023-03368-3.
25. Ornello R, Caponnetto V, Ahmed F, Al-Khazali HM, Ambrosini A, Ashina S et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2025;45. doi:10.1177/03331024241305381
26. Direção Geral da Saúde. Normas Clínicas Graus de Recomendação e Níveis de Evidência. [acedido Abril 2026] Disponível em: Graus_Recomendacao_Niveis_Evidencia.pdf
27. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum.* 2015; 21:973-89. doi: 10.1212/CON.0000000000000199.
28. Wang X, Wen D, He Q, You C, Ma L. Efficacy and safety of monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide or its receptor for migraine patients with prior preventive treatment failure: a network meta-analysis. *J Headache Pain.* 2022;23:105. doi:10.1186/s10194-022-01472-2
29. Versijpt J, Deligianni C, Hussain M, Amin F, Reuter U, Sanchez-Del-Rio M, et al European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in

- migraine prevention - part 4: propranolol. *J Headache Pain*. 2024;25:119. doi: 10.1186/s10194-024-01826-y.
23. Danesh A, Christopher P, Gottschalk H. Beta-blockers for Migraine Prevention: a Review article. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21:20. doi: 10.1007/s11940-019-0556.
 24. Sprenger T, Viana M, Tassorelli C. Current prophylactic medications for migraine and their potential mechanisms of action. *Neurotherapeutics*. 2018;15:313–2. doi: 10.1007/s13311-018-0621-8.
 25. Shields KG, Goadsby PJ. Propranolol modulates trigemino-vascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? *Brain*. 2005;128:86–97. doi: 10.1093/brain/awh298.
 26. Schoenen J, Ambrosini A, Sándor PS, Maertens de Noordhout A. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:955–72. doi: 10.1016/s1388-2457(03)00024-5.
 27. Nyrke T, Kangasniemi P, Lang AH, Petersen E. Steady-state visual evoked potentials during migraine prophylaxis by propranolol and femoxetine. *Acta Neurol Scand*. 1984;69:9–14. doi:10.1111/j.1600-0404.1984.tb07773.x.
 28. Gerwig M, Niehaus L, Stude P, Katsarava Z, Diener HC. Beta-blocker migraine prophylaxis affects the excitability of the visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. *J Headache Pain*. 2012;13:83–9. doi:10.1007/s10194-011-0401-x.
 29. Shields KG, Goadsby PJ. Propranolol modulates trigemino-vascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? *Brain*. 2005;128:86–97. doi.org/10.1093/brain/awh298.
 30. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*. 2012; 52:930–45. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02185.x.
 31. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14: e0212785. doi: 10.1371/journal.pone.0212785.
 32. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 1994;44:647–51. doi: 10.1212/wnl.44.4.647.
 33. Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand*. 2008; 118:301–5. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01087.x.
 34. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ, et al. MIGR-003 Study Group. Topiramate in migraine prophylaxis—results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*. 2004;251:943–50. doi: 10.1007/s00415-004-0464-6.
 35. Oleson JE, Behring HC, Forssman B, Hedman C, Hedman G, Johansson F, et al. Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind multicentre study. *Acta Neurol Scand*. 1984;70:160–8. doi: 10.1111/j.1600-0404.1984.tb00815.x.
 36. Tfelt-Hansen P, Agesen FN, Furberg N, Tfelt-Hansen J. Pharmacokinetic variability of drugs used for the prophylactic treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2017; 31:389–40. doi:10.1007/s40263-017-0430-3.
 37. al-Qassab HK, Findley LJ. Comparison of propranolol LA 80 mg and propranolol LA 160 mg in migraine prophylaxis: a placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1993; 13:128–31. doi: 10.1046/j.1468-2982.1993.1302128.x.
 38. Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel-groups comparison with placebo and dose-ranging follow-up. *Headache*. 1988;28:15–23. doi: 10.1111/j.1365-2524.1988.hed2801015.x.
 39. Pascual J, Leira R, Láinez JM. Combined therapy for migraine prevention? Clinical experience with a beta-blocker plus sodium valproate in 52 resistant migraine patients. *Cephalalgia*. 2003;23:961–2. doi: 10.1046/j.1468-2982.2003.00615.x.
 40. Pascual J, Rivas MT, Leira R. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. *Acta Neurol Scand*. 2007;115:81–3. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00772.x.
 41. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, et al. Chronic Migraine Treatment Trial Research Group. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology*. 2012;78:976–84. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824d5846.
 42. Domingues RB, Silva AL, Domingues SA, et al. A double blind randomized controlled trial of low doses of propranolol, nortriptyline, and the combination of propranolol and nortriptyline for the preventive treatment of migraine. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67: 973–7.
 43. Dunlop D, Shanks RG. Selective blockade of adrenoceptive beta receptors in the heart. *Br J Pharmacol Chemother*. 1968; 32:201–18. doi: 10.1111/j.1476-5381.1968.tb00444.x.
 44. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388–442. doi: 10.1093/eurheartj/ehn309.
 45. Frohlich ED, Tarazi RC, Dustan HP. Peripheral arterial insufficiency. A complication of beta-adrenergic blocking therapy. *JAMA*. 1969;208:2471–2. doi: 10.1001/jama.208.13.2471.
 46. Ko DT, Hebert PR, Coffee CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288:351–7. doi: 10.1001/jama.288.3.351.
 47. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14: e0212785.
 48. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm*. 201; 20:22–33. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.1.22.
 49. Wauquier A, Ashton D, Marrannes R. The effects of flunarizine in experimental models related to the pathogenesis of migraine. *Cephalalgia*. 1985;5:119–23. doi: 10.1177/03331024850050505222.
 50. Sprenger T, Viana M, Tassorelli C. Current Prophylactic Medications for Migraine and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*. 2018;15:313–23. doi:10.1007/s13311-018-0621-8.
 51. Deligianni CI, Sacco S, Ekizoglu E, Uluduz D, Gil-Gouveia R, MaassenVanDenBrink A et al. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 2: flunarizine. *J Headache Pain*. 2023;24(1):128. doi:10.1186/s10194-023-01657-3.
 52. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain*. 2019; 160:762–72. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001456.
 53. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia*. 2002; 22:209–21. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.t011-1-00309.x. Erratum in: *Cephalalgia*. 2002; 22:488.
 54. Luo N, Di W, Zhang A, Wang Y, Ding M, Qi W, et al. A randomized, one-year clinical trial comparing the efficacy of topiramate, flunarizine, and a combination of flunar-

- azine and topiramate in migraine prophylaxis. *Pain Med.* 2012;13:80–6. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01295.x.
55. Holmes B, Brogden RN, Heel RC, Speight TC, Avery GS. Flunarizine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs.* 1984;27:6–44.
 56. Liu F, Ma T, Che X, Wang Q, Yu S. The efficacy of venlafaxine, flunarizine, and valproic acid in the prophylaxis of vestibular migraine. *Front Neurol.* 2017;8:524.
 57. Lepcha A, Amalanathan S, Augustine AM, Tyagi AK, Balraj A. Flunarizine in the prophylaxis of migrainous vertigo: A randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271:2931–6.
 58. Fontes Ribeiro C. Enxaqueca – Terapêutica. In: Pavão Martins I, coordenadora. *Cefaleias*. Lisboa: Lidel Edições Técnicas; 2015.
 59. RCM aprovado pelo INFARMED [consultado em 31-1-2020] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7871&tipo_doc=fi
 60. Rollo E, Romozzi M, Vollono C, Calabresi P, Geppetti P, Iannone LF. Antiseizure medications for the prophylaxis of migraine during the anti-CGRP drugs era. *Curr Neuroparmacol* 2023;21:1767–85. doi: 10.2174/1570159x21666221228095256.
 61. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 2004;10: 685–92. doi.org/10.1038/nm1074
 62. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;24:doi: 10.1002/14651858.CD010611.
 63. Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia.* 1997;17:93-100. doi: 10.1046/j.1468-2982.1997.1702093.x.
 64. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1289–97. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.010
 65. Jensen R, Brinck T and Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1994;44:647–51. doi: 10.1212/wnl.44.4.647.
 66. Afshari D, Rafizadeh S, Rezaei M. A comparative study of the effects of low-dose topiramate versus sodium valproate in migraine prophylaxis. *Int J Neurosci.* 2012; 122:60–8. doi: 10.3109/00207454.2011.626908.
 67. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache.* 2006;46:642–8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00413.x.
 68. Pellock JM, Willmore LJ. A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs. *Neurology.* 1991; 41:961–4. doi: 10.1212/wnl.41.7.961.
 69. Edvinsson L, Linde M. New drugs in migraine treatment and prophylaxis: telcagepant and topiramate. *Lancet.* 2010; 21;376:645-55. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60323-6.
 70. Raffaelli B, Garcia-Azorin D, Boucherie D.M, Mohammad Amin F, Deligianni, Gil-Gouveia R et al. European Headache Federation (EHF) critical reappraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention – part 3: topiramate. *J Headache Pain.* 2023;24:134. doi.org/10.1186/s10194-023-01671-5
 71. 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;29:965-73. doi: 10.1001/jama.291.8.965.
 72. 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; 61:490-5. doi: 10.1001/archneur.61.4.490.
 73. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 24: CD010610. doi: 10.1002/14651858.CD010610.
 74. Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, et al CAPSS-277 Investigator Group. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther.* 2009; 31:542-59. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.03.020.
 75. Bjork MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, et al. Association of prenatal exposure to antiepileptic medication with risk of autism and intellectual disability. *JAMA Neurol* 2022;79:672–81. doi: /10.1001/jamaneurol.2022.1269
 76. Dreier JW, Björk M, Alvestad S, Gissler M, Igland J, Leinonen MK, et al. Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* 2023;80:568-77. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.
 77. Mirza NS, Alfirevic A, Jorgensen A, Marson AG, Pirmohamed M. Metabolic acidosis with topiramate and zonisamide: an assessment of its severity and predictors. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21: 297.doi.org/10.1097/fpc.0b013e3283441b95
 78. Maalouf NM, Langston JP, Van Ness PC, Moe OW, Sakhaee K. Nephrolithiasis in topiramate users. *Urol Res.* 2011;39(4):303-307. doi: 10.1007/s00240-010-0347-5.
 79. Parikh SK, Silberstein SD. Preventive Treatment for Episodic Migraine. *Neurol Clin.* 2019;37:753-70. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.004
 80. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 24: doi: 10.1002/14651858.CD010609.
 81. Gupta P, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache.* 2007;47:402–12.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00599.x
 82. Steiner TJ, Findley LJ and Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997;17:109–12. doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1702109.x
 83. Cologno D, d’Onofrio F, Castriota O, Petretta V, Casucci G, Russo A, et al. Basilar-type migraine patients responsive to lamotrigine: a 5-year follow-up. *Neurol Sci.* 2013;34:S165–6. 683. Doi:10.1007/s10072-013-1384-y.
 84. Pelzer N, Stam AH, Carpay JA, de Vries B, van den Maagdenberg A, Ferrari M, et al. Familial hemiplegic migraine treated by sodium valproate and lamotrigine. *Cephalalgia* 2014; 34: 708–11. doi.org/10.1177/0333102413520086.
 85. Verma A, Srivastava D, Kumar A, Singh V, et al. Levetiracetam in migraine prophylaxis: a randomized placebo-controlled study in a rural medical institute in northern India. *Clin Neuropharmacol* 2013;36:193–7. doi:10.1097/WNF.0000000000000005.
 86. Sadeghian H, Motiei-Langroudi R. Comparison of levetiracetam and sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized placebo-controlled study. *Ann Indian Acad Neurol* 2015;18:45–8. doi: 10.4103/0972-2327.144290
 87. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;24:CD010608. doi: 10.1002/14651858.CD010608.
 88. Marks DM, Shah MJ, Patkar AA, Masand PS, Park GY, Pae CU. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for pain control: premise and promise. *Curr Neuroparmacol* 2009;7:331–6. doi: 10.2174/157015909790031201.
 89. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Prog Neurobiol.* 2009;89:176-92. doi: 10.1016/j.pneuro-

- bio.2009.07.005
90. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One*. 2015;14;10: e0130733. doi: 10.1371/journal.pone.0130733
 91. Lampl C, Versijpt J, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T et al. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 1: amitriptyline. *J Headache Pain*. 2023;2:39. doi: 10.1186/s10194-023-01573-6.
 92. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1127-32. doi: 10.1136/jnnp-2016-313458.
 93. Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, MacGregor EA, Wilkinsonet M. S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1998;18:283-6. doi.org/10.1111/j.1468-2982.1998.1805283.x.
 94. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005; 45:144-52. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05029.x.
 95. Hedayat M, Nazarboghi S, Heidari M, Sharifi H. Venlafaxine can reduce the migraine attacks as well as amitriptyline: A noninferiority randomized trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022; 214: 107151 doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107151
 96. Kisler LB, Weissman-Fogel I, Coghill RC, Sprecher E, Yarnitsky D, Granovsky Y. Individualization of migraine prevention: a randomized controlled trial of psychophysical-based prediction of duloxetine efficacy. *Clin J Pain*. 2019; 35: 753-65. doi.org/10.1097/AJP.0000000000000739
 97. Mottur-Pilson C, Snow V, Wall E, Weiss K. Pharmacologic Management of Acute Attacks of Migraine and Prevention of Migraine Headache. *Ann Int Med*. 2002;137: 840- 9. doi.org/10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00014.
 98. Infarmed. *Prontuário Terapêutico online*. [accedido em 15/12/2020]. Disponível em <https://www.http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>.
 99. Tronvik E, Stovner LJ, Schrader H, Bovim G. Involvement of the renin-angiotensin system in migraine. *J Hypertens Suppl*. 2006;24:S139-43. 731. doi.org/10.1097/01.hjh.0000220419.86149.11.
 100. Ripa P, Ornello R, Pistoia F, A. Carolei, S. Sacco. The renin-angiotensin system: a possible contributor to migraine pathogenesis and prophylaxis. *Expert Rev Neurother*. 2014;14:1043-55. 10.1586/14737175.2014.946408doi:
 101. Horasanlı B, Ataç FB, Çöven İ, Karakurum Goksel B, Benli S. Angiotensin I-converting enzyme gene (I/D) polymorphism in patients with migraine. *Headache*. 2013;53:161-4. doi: 10.1111/head.12008.
 102. Paterna S, Di Pasquale P, D'Angelo A, Seidita G; Tutto-lomondo A, Cardinale A; et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *Eur Neurol*. 2000;43:133-6. doi.org/10.1159/00008151
 103. Schrader H, Stovner L J, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ*.2001;322:19.doi:10.1136/bmj.322.7277.19
 104. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:65-9. doi: 10.1001/jama.289.1.65.
 105. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*. 2014;34:523-32. doi: 10.1177/0333102413515348.
 106. Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, Evers S, Straube A, Schumacheret H al. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2009;29:921-7. doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01825.x
 107. Long R, Zhu Y, Zhou S. Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis: A systematic review. *Medicine*. 2019;98:e14099. doi: 10.1097/MD.00000000000014099.
 108. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. 2019;20:57. doi: 10.1186/s10194-018-0899-2.
 109. Zhang H, Yang X, Lin Y, Chen L, Ye H. The efficacy of greater occipital nerve block for the treatment of migraine: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;165:129-33. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.12.026
 110. Ozer D, Boluk C, Turk Boru U, Altun D, Taçdemir M, Köseoğlu Toksoy C. Greater occipital and supraorbital nerve blockade for the preventive treatment of migraine: a single-blind, randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2019;35:909-15.doi: 10.1080/03007995.2018.1532403.
 111. Malekian N, Bastani P B, Oveisgharan S, Nabaei G, Abdi S. Preventive effect of greater occipital nerve block on patients with episodic migraine: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2022;42:481-9. doi: org/10.1177/03331024211058182.
 112. Inan LE, Inan N, Unal-Artık HÂ, Atac C, Babaoglu C. Greater occipital nerve block in migraine prophylaxis: Narrative review. *Cephalalgia*. 2019;39:908-20. doi: 10.1177/0333102418821669.
 113. Atraszkiewicz D, Ünai E, Bassett P, Morell-Ducos F, Bahra A. Greater occipital nerve block for the treatment of migraine: An umbrella review, systematic review, and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2025;45:3331024251398390. doi:10.1177/03331024251398390.
 114. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt I-A, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2004;24:838-43. doi:10.1111/j.1468-2982.2004.00754.x
 115. Relja M, Poole A, Schoenen J, Pascual J, Lei X, Thompson C. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia*. 2007;27:492-503. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01315.x
 116. Pozo-Rosich P, Blumenfeld AM, Lipton RB, Degryse R, Li B, Adams A, et al. OnabotulinumtoxinA for the preventive treatment of episodic migraine: Results from the phase 3, multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled phase of the PRECLUDE trial. *Cephalalgia*. 2025;45:3331024251370769. doi:10.1177/03331024251370769
 117. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:338-50. doi:10.1038/s41582-018-0003-1.
 118. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature*. 1982;298:240-4. doi: 10.1038/298240a0.
 119. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain*. 1994;117:427-34. doi:10.1093/brain/117.3.427.
 120. Ashina M, Hansen JM, Á Dunga BO, Olesen J. Human models of migraine - short-term pain for long-term gain.

- Nat Rev Neurol. 2017;13:713-24. doi:10.1038/nrneurol.2017.137.
121. Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract.* 2012;12:541-9. doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00530.x.
 122. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet.* 2018;392:2280-7. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32534-
 123. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Erenumab; 2021.
 124. Hong JB, Lange KS, Fitzek M, Overeem LH, Triller P, Siebert A, et al. Impact of a reimbursement policy change on treatment with erenumab in migraine - a real-world experience from Germany. *J Headache Pain.* 2023;24:144. doi: 10.1186/s10194-023-01682-2.
 125. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain.* 2022;23:67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x.
 126. Chan C, Goadsby PJ. Recent Advances in Pharmacotherapy for Episodic Migraine. *CNS Drugs.* 2019;33:1053-71. doi:10.1007/s40263-019-00665-9.
 127. Baker B, Schaeffler B, Beliveau M, Rubets I, Pederson S, Trinh M, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of eptinezumab in the treatment of episodic and chronic migraine. *Pharmacol Res Perspect.* 2020;8:e00567. doi: 10.1002/prp2.567.
 128. Alasad YW, Asha MZ. Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: A meta-analysis *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;195:105900. doi:10.1016/j.clineuro.2020.105900.
 129. Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2020;20:57. doi: 10.1186/s12883-020-01633-3.
 130. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC, et al. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia.* 2012;32:6-38. doi: 10.1177/0333102411417901.
 131. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med.* 2017;377:2123-32. doi: 10.1056/NEJMoa1705848.
 132. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia.* 2018;38:1026-37. doi: 10.1177/0333102418759786.
 133. Zhu C, Guan J, Xiao H, Luo W, Tong R. Erenumab safety and efficacy in migraine: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine.* 2019;98:e18483. doi: 10.1097/MD.00000000000018483.
 134. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:1999-2008. doi: 10.1001/jama.2018.4853.
 135. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen J, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2019;394:1030-40. doi: 10.1016/s0140-6736(19)31946-4.
 136. Gao B, Sun N, Yang Y, Sun Y, Chen M, Chen Z, et al. Safety and efficacy of fremanezumab for the prevention of migraine: a meta-analysis from randomized controlled trials. *Front Neurol.* 2020;11:435. doi: 10.3389/fneur.2020.00435.
 137. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75:1080-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1212. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2019;76:872.
 138. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2018;38:1442-54. doi: 10.1177/0333102418779543.
 139. Mulleners W, Kim BK, Lainez M, Lanteri-Minet M, Aurora S, Nichols R, et al. A randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with treatment-resistant migraine: double-blind results from the CONQUER study. *Neurology.* 2020; 94:162. doi.org/10.1212/WNL.94.15_supplement.16
 140. Zhao X, Xu X, Li Q. Efficacy and safety of galcanezumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2021;268:1980. doi: 10.1007/s00415-021-10416-w.
 141. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia.* 202 ;40:241-54. doi: 10.1177/0333102420905132.
 142. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Etrrup A, Christoffersen C, Josiassen M et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2022;21:597-607. doi:10.1016/S1474-4422(22)00185-5.
 143. Siahaan YMT, Hartoyo V, Hariyanto TI. Efficacy and safety of eptinezumab as preventive treatment for episodic/chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2022;49:1156-68. doi:10.1111/1440-1681.13700.
 144. Haghdoust F, Puledra F, Garcia-Azorin D, Huessler EM, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia.* 2023; 43. doi: doi.org/10.1177/03331024231159366
 145. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Proietti S, D'Onofrio F, Torelli P, et al. Ultra-late response (> 24 weeks) to anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: a multicenter, prospective, observational study. *J Neurol.* 2024;271:2434-43. doi:10.1007/s00415-023-12103-4
 146. Talbot J, Stuckey R, Wood N, Gordon A, Crossingham G, Weatherby S. Switching anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine: real-world observations of erenumab, fremanezumab and galcanezumab. *Eur J Hosp Pharm.* 2025;32:178-85. doi: 10.1007/s00415-023-12103-4.
 147. Argyriou AA, Dermizakis EV, Xiomerisiou G, Chondrogianni M, Foska A, Soldatos P, et al. Effects of pausing and Re-initiating fremanezumab after continuous 24-month treatment for preventing difficult-to-treat migraine: prospective, multicenter, real-world data from the GRASP study group. *Eur J Neurol.* 2025;32:e70327. doi.org/10.1111/ene.70327.
 148. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick

- D, Rippon GA, et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia*. 2019;391:1455-64. doi: 10.1177/0333102419854082.
149. Erenumab – SmPC [acedido em 7-4-2026] Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190823145611/anx_145611_pt.pdf
 150. Fremanezumab – SmPC [acedido em 30/7/2020] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_en.pdf
 151. Galcanezumab – SmPC: [acedido em 30/7/2020] Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_en.pdf
 152. Eptinezumab – RCM (acedido em 7/4/2026). Disponível em www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_pt.pdf
 153. Wang J, Li X, Yang Z, Baowang Y, Zhang N. Comparison of eptinezumab 300 mg with 100 mg for the treatment of migraine: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Afr Health Sci*. 2024. 24:393-400. doi: 10.4314/ahs.v24i3.43.
 154. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Doretti A, d'Onofrio F, Scatena P et al. Italian Migraine Registry (I-GRAINE) study group. A 24-week prospective, multicenter, real-world study on eptinezumab's effectiveness and safety in migraine prevention (EMBRACE II). *J Neurol*. 2025;7:272-382. doi: 10.1007/s00415-025-13095-z.
 155. Triller P, Blessing VN, Overeem LH, Fitzek, MP, Hong JB, Lange, et al. Efficacy of eptinezumab in non-responders to subcutaneous monoclonal antibodies against CGRP and the CGRP receptor: A retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2024;44. doi:10.1177/03331024241288875
 156. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Miow Lin DC, Lauferon F, Ternant D, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011;13: R105.
 157. Chaigne B, Watier H. Monoclonal antibodies in excess: A simple way to avoid immunogenicity in patients? *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:814-6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.013
 158. Rup B, Pallardy M, Sikkema D, Albert T, Allez M, Broet P, et al. ABIRISK Consortium. Standardizing terms, definitions and concepts for describing and interpreting unwanted immunogenicity of biopharmaceuticals: recommendations of the Innovative Medicines Initiative ABIRISK consortium. *Clin Exp Immunol*. 2015; 181:385-400. doi: 10.1111/cei.12652.
 159. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al: Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:402–13. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.014
 160. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20:6. doi: 10.1186/s10194-018-0955-y. Erratum in: *J Headache Pain*. 2019; 20:58.
 161. Xu D, Chen D, Zhu LN, Tan G, Wang HJ, Zhang Y, Liu L. Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cephalalgia*. 2019;39:1164-79. doi: 10.1177/0333102419829007.
 162. Breen ID, Brumfiel CM, Patel MH, Butterfield RJ, VanderPluym JH, Griffing L, et al. Evaluation of the safety of calcitonin gene-related peptide antagonists for migraine treatment among adults with raynaud phenomenon. *JAMA Netw Open* 2021;4: e217934. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.7934
 163. Evans RW. Raynaud's phenomenon associated with calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody antagonists. *Headache* 2019;59:1360–4. doi.org/10.1111/head.13596
 164. Giacom M, Terrazzino S. Post-marketing safety of CGRP monoclonal antibodies and gepants: A systematic review of spontaneous reporting system data. *Headache*. 2026;66:1128-47.
 165. Lusk JB, Wilson LE, Moore C, Yarnell S, Kalapura C, Choudhury A et al. Calcitonin gene-related peptide inhibitors and cardiovascular events in patients with migraine: a retrospective, observational cohort study. *Neurology*. 2026;106:e214479. doi.org/10.1212/WNL.00000000000214479.
 166. Dodick DW, Tepper SJ, Ailani J, Khodavirdi AC, Pannacciulli N, Fu A, et al. Effect of erenumab versus other migraine preventive medications on cardiovascular and cerebrovascular outcomes: a United States claims database-based observational cohort study. *Headache*. 2025; 65: 919–32. doi.org/10.1111/head.14912
 167. Depre C, Antalík L, Starling A, Koren M, Eisele O, Lenz RA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Erenumab on Exercise Time During a Treadmill Test in Patients with Stable Angina. *Headache*. 2018; 58:715-23. doi: 10.1111/head.13316.
 168. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Vernieri F, Corradetti T, Dobran M, et al. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta Analysis of Efficacy and Safety. *Drug*. 2019; 79:417-31. doi: 10.1007/s40265-019-01069-1.
 169. Russo AF, Hay DL. CGRP Physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiol Rev*. 2023; 103: 1565–1644.
 170. Mulder IA, Li M, de Vries T, et al. Anti-migraine calcitonin gene-related peptide receptor antagonists worsen cerebral ischemic outcome in mice. *Ann Neurol* 2020; 88: 771–784. Mulder IA, Li M, de Vries T, Qin T, Yanagisawa T, Sugimoto K, et al Anti-migraine Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists Worsen Cerebral Ischemic Outcome in Mice. *Ann Neurol*. 2020;88:771-84. doi: 10.1002/ana.25831.
 171. Altamura C, Brunelli N, Marcosano M, Fofi L, Vernieri F. Gepants - a long way to cure: a narrative review. *Neurol Sci*. 2022;43:5697–708. <https://doi.org/10.1007/S10072-022-06184-8>.
 172. Barbanti P, Egeo G, Pistoia F, Aurilia C, Scatena P, Rinalduzzi S, et al. GIANT: a prospective, multicenter, real-world study on the effectiveness, safety, and tolerability of atogepant in migraine patients with multiple therapeutic failures. *J Headache Pain*. 2025;26. Doi:10.1186/s10194-025-02068-2.
 173. Vernieri F, Iannone LF, Lo Castro F, Sebastianelli G, De Santis F, Corrado M, et al. Effectiveness and tolerability of atogepant in the prevention of migraine: A real life, prospective, multicentric study (the STAR study). *Cephalalgia*. 2025;45. doi: 10.1177/03331024251335927.
 174. Christensen SL, Ernsten C, Olesen J, Kristensen DM. No central action of CGRP antagonising drugs in the GTN mouse model of migraine. *Cephalalgia* 2020;40:924–34. doi:10.1177/0333102420914913.
 175. Lipton RB, Pozo-Rosich P, Blumenfeld AM, Li Y, Severt L, Stokes JT, et al. Effect of Atogepant for Preventive Migraine Treatment on Patient-Reported Outcomes in the Randomized, Double-blind, Phase 3 ADVANCE Trial. *Neurology* 2023;100:E764–77. doi:10.1212/WNL.00000000000201568.
 176. Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, Lanteri-Minet M, Sacco S, Nežádal T, et al. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for

whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2024;23:382–92. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00025-5.

177. Lipton RB, Nahas SJ, Pozo-Rosich P, Bilchik T, McAllister P, Finnegan M, et al. Sustained response to atogepant in episodic migraine: post hoc analyses of a 12-week randomized trial and a 52-week long-term safety trial. *J Headache Pain.* 2024;25. doi: 10.1186/S10194-024-01783-6.
 178. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2021;397. doi:10.1016/S0140-6736(20)32544-7.
 179. Pozo-Rosich P, López JA, Lisewski P, Aslan AN, Seehra H, Thiry A, et al. A phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and tolerability of rimegepant for the prevention of episodic migraine in adults with a history of inadequate response to traditional oral preventive medications. *Cephalalgia.* 2025;45. doi:10.1177/03331024251391378.
 180. Kudrow D, Croop RS, Thiry A, Lipton RB. A 52-week open-label extension study to evaluate the safety and efficacy of oral rimegepant for the preventive treatment of migraine. *Headache.* 2026;66. <https://doi.org/10.1111/HEAD.15002>.
 181. Antinew J, Fountaine RJ, Loprinzo V, Straghan E, Dubrovin S, DeBesi P, et al. A phase 4, 24-week, open-label study to evaluate the safety and tolerability of once-daily dosing of 75 mg rimegepant for episodic migraine prevention. *J Headache Pain.* 2025;27. doi: 10.1186/S10194-025-02225-7.
 182. Goadsby A. RIM 405- Safety and tolerability of rimegepant taken daily for episodic migraine prevention. *Cephalalgia* n.d.;(oral presentation).
 183. Szkutnick-Fiedler D. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug-Drug Interactions of New Anti-Migraine Drugs—Lasmiditan, Gepants, and Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Receptor Monoclonal Antibodies. *Pharmaceutics.* 2020;12: 2020;12:1–22. doi:10.3390/PHARMACEUTICS12121180.
 184. Rizzoli P, Marmura MJ, Robblee J, McVige J, Sacco S, Nahas SJ, et al. Safety and tolerability of atogepant for the preventive treatment of migraine: a post hoc analysis of pooled data from four clinical trials. *J Headache Pain.* 2024;25. doi:10.1186/S10194-024-01736-Z.
 185. Schwedt TJ, Myers Oakes TM, Martinez JM, Vargas BB, Pandey H, Pearlman EM, et al. Comparing the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant for Prevention of Episodic Migraine: Results from a Randomized, Controlled Clinical Trial. *Neurol Ther.* 2024;13:85-105. doi: 10.1007/s40120-023-00562-w.
- 3.4. Tratamento Preventivo da Enxaqueca Crónica**
1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018; 38: 1–211.
 2. May A, Schulte, LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Rev Neurol.* 2016;12:455-64.
 3. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, Lipton RB. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache.* 2012; 52:1456-70.
 4. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Current Pain Headache Rep.* 2012;16:86-92.
 5. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:428-32.
 6. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol.* 2012;19:703-11.
 7. 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;51:1058-77.
 8. Lanteri-Minet M. Economic burden and costs of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18:385.
 9. Goadsby, PJ. J., Ruiz de la Torre, E., Maassen van den Brink, A., Irimia, P., Mitsikostas, D. D., Ashina, M., et al. Migraine stigma and general knowledge of migraine: A cross-sectional European survey. *Cephalalgia.* 2025;45:03331024251368251.
 10. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M et al, Becker WJ, Ferrari MD, Goadsby PJ, Pozo-Rosich P, Wang SJ. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia.* 2018;38:815-32.
 11. Sacco S, Ashina M, Diener H-C, et al. Setting higher standards for migraine prevention: A position statement of the International Headache Society. *Cephalalgia.* 2025;45. doi:10.1177/03331024251320608.
 12. Pozo-Rosich, P., Caronna, E., Sacco, S., Peres, M. F., Ashina, S., Özge, A., et al ... & Tassorelli, C. (2025). Early treatment in migraine—A call to shift prevention from attacks to disease progression: A position statement from the International Headache Society. *Cephalalgia.* 2025;45:03331024251387721.
 13. Lipton RB, Dodick DW, Davis L, Nahas SJ, Goadsby PJ. Integrating gepants into clinical practice for the acute treatment of migraine. *Headache.* 2026;66:76-89. doi: 10.1111/head.70047.
 14. Ornello R, Caponnetto V, Ahmed F, Al-Khazali HM, Ambrosini A, Ashina S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2025;45:03331024241305381.
 15. Puledra F, Sacco S, Diener HC, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia.* 2024;44. doi:10.1177/03331024241269735.
 16. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache.* 2019;59:1-18. doi:10.1111/head.13456. Erratum in: *Headache.* 2019;59(4):650-651.
 17. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain.* 2022;23:67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x.
 18. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglinte GA, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache.* 2013;53:644-55.
 19. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia.* 2017;37:470-85.
 20. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine—a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia.* 2022;42:108-18.
 21. Halsey, G. (2025). Atogepant Superior to Topiramate for Migraine Prevention in Phase 3 Head-to-Head TEMPLE Study. *Patient Care* 2025 (Online).
 22. Lu J, Zhang Q, Guo X, Liu W, Xu C, Hu X, et al. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody versus botuli-

- num toxin for the preventive treatment of chronic migraine: evidence from indirect treatment comparison. *Front Pharmacol.* 2021;12:631204. doi: 10.3389/fphar.2021.631204.
23. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol.* 2018;14:338-50.
 24. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, Cady R, Smith J. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia.* 2019;0333102419858355.
 25. Lipton RB, R. B., Goadsby PJ, P. J., Smith J, J., Schaeffler, BA. A., Biondi, D. M., Hirman, J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology.* 2020;94:e1365-e1377.
 26. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:425-34.
 27. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med.* 2017;377:2113-22. doi: 10.1056/NEJMoa1709038.
 28. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology.* 2018;91:e2211-21.
 29. Kudrow D, Diamond M, McGill L, Cady R, Bhattacharya S, Biondi D, et al. Eptinezumab achieved meaningful reductions in migraine activity as early as day 1 that were sustained through week 12: results from PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous eptinezumab safety and Efficacy-2) phase 3 trial in chronic migraine. InP4-470. American Academy of Neurology meeting. 2018.
 30. Vandervorst F, Van Deun L, Van Dycke A, Paemeleire K, Reuter U, Schoenen J, et al. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs. *J Headache Pain.* 2021;22:128. doi: 10.1186/s10194-021-01335-2.
 31. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2019;394:1030-40. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4. Erratum in: *Lancet.* 2024;404:e3. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32643-1.
 32. Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, Sexson M, Govindan S, Pearlman EM, Wang SJ, Khan A, Aurora SK. Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. *Cephalalgia.* 2019;19:0333102419847957.
 33. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Doležil D, Cheng S, Zhang F, Lenz R, Klatt J, Mikol DD. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2018;38:1611-21.
 34. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Ettrup A, Christoffersen CL, Josiassen MK, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2022;21:597-607. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00185-5.
 35. Hoehne CL, Overeem LH, Sanchez-Del-Rio M, Deligianni C, Gil-Gouveia R, Versijpt J, et al. Decoding the long-term safety of anti-CGRP (receptor) mAbs: a meta-analysis and systematic review. *J Headache Pain.* 2026;27:10. doi: 10.1186/s10194-025-02256-0.
 36. Torres-Ferrús M, Gallardo VJ, Alpuente A, Caronna E, Giné-Ciprés E, Pozo-Rosich P. Improvement of migraine depressive symptoms is not related to headache frequency: exploring the impact of anti-CGRP therapies. *Cephalalgia.* 2024;44:3331024231222923. doi: 10.1177/03331024231222923.
 37. Caronna E, Gallardo VJ, Egeo G, Vázquez MM, Castellanos CN, Membrilla JA, et al. Redefining migraine prevention: early treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies enhances response in the real world. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024;95:927-37. doi: 10.1136/jnnp-2023-333295.
 38. Karlsson WK, Ashina M, Christensen RH, Al-Khazali HM, Ashina H. Clinical predictors for efficacy of erenumab for migraine: a Registry for Migraine (REFORM) study. *Brain Commun.* 2025;7:fcaf147. doi: 10.1093/braincomms/fcaf147.
 39. Muñoz-Vendrell A, Campoy S, Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrús M, Nieves Castellanos C, et al. Effectiveness and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients over 65 years: a real-life multicentre analysis of 162 patients. *J Headache Pain.* 2023;24:63. doi: 10.1186/s10194-023-01585-2.
 40. Talbot J, Stuckey R, Wood N, Gordon A, Crossingham G, Weatherby S. Switching anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine: real-world observations of erenumab, fremanezumab and galcanezumab. *Eur J Hosp Pharm.* 2025;32:178-85. doi: 10.1136/ehjpharm-2023-003779.
 41. Scuteri D, Lawrence GW, Iannacchero R, Trimboli M, Nicotera P, Corasaniti MT, et al. Efficacy and safety of mAbs anti-CGRP/CGRP R (eptinezumab and erenumab) or atogepant in combination with onabotulinumtoxinA in refractory chronic migraine: a clinical trial protocol. *Pain Manag.* 2025;15:177-81. doi: 10.1080/17581869.2025.2487413.
 42. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache.* 2010;50:921-36.
 43. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2012; 307:1736-45.
 44. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand.* 2014;129:61-70.
 45. Diener HC, Dodick DW, Lipton RB, Manack Adams A, DeGryse RE, Silberstein SD. Benefits Beyond Headache Days With OnabotulinumtoxinA Treatment: A Pooled PREEMPT Analysis. *Pain Ther.* 2020;9:683-94. doi: 10.1007/s40122-020-00198-w.
 46. Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Diener HC, DeGryse RE, Lipton RB, Turkel CC. Percent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:996-1001.
 47. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Larrosa D, Alvarez R, Riesco N, Pascual J. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year?. *Cephalalgia.* 2015;35:864-8.
 48. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci.* 2013;331:48-56.
 49. 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;49:1466-78.
 50. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia.* 2010;30:804-14. doi: 10.1177/0333102410364677.

51. Ornello R, Ahmed F, Negro A, Miscio AM, Santoro A, Alpuente A, et al. Early Management of OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Insights from a Real-Life European Multicenter Study. *Pain Ther.* 2021;10:637-50. doi: 10.1007/s40122-021-00253-0.
 52. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, Goadsby PJ, Lipton RB, Reuter U, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402:775-85. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01049-8. Erratum in: *Lancet.* 2023;402:774. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01812-3. Erratum in: *Lancet.* 2023;402:1328. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02236-5.
 53. Muñoz-Vendrell A, Campoy-Díaz S, Valín-Villanueva P, Casas-Limón J, Fernández-Lázaro I, González-García N, et al. Atogepant after anti-CGRP monoclonal antibodies failure in migraine: a multicenter real-world study of effectiveness, safety, persistence and predictors of response. *J Headache Pain.* 2025;27:2. doi: 10.1186/s10194-025-02239-1.
 54. Lusk JB, Wilson LE, Moore C, Yarnell S, Kalapura C, Choudhury A, et al. Calcitonin gene-related peptide inhibitors and cardiovascular events in patients with migraine: a retrospective, observational cohort study. *Neurology.* 2026;106:e214479. doi: 10.1212/WNL.00000000000214479.
 55. 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;27:814-23.
 56. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2007; 47:170-80.
 57. 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;49:1153-62.
 58. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia.* 2009; 29:1021-7.
 59. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology.* 2012;78:976-84.
- 4. CEFALÉIA TIPO TENSÃO**
1. Crystal SC, Robbins MS. Epidemiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2010; 14:449-54.
 2. Murray CL, GBD 2021 Collaborators. Findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024;403:2259-62.
 3. Liu C, Wang Y, Liu M, Ma C, Ma C, Wang J, et al. Global, regional, and national burden and trends of tension-type headache among adolescents and young adults (15-39 years) from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease study 2021. *Sci Rep.* 2025;15:18254.
 4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Cephalalgia.* 2018;38:1-211.
 5. Pereira Monteiro J, Barros J, Esperança P, Fernandes G, Gil-Gouveia R, Luzeiro I, et al. Classificação Internacional de Cefaleias, 3ª Edição, Tradução Portuguesa. *Sinapse.* 2018;18: 1-172.
 6. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2010;17:1318-25.
 7. Lee HJ, Cho S-J, Seo J-G, Schytz HW. Update on tension-type headache. *Headache Pain Res.* 2025;26(1):38-47.
 8. Lanaerts ME. Pharmacotherapy of tension-type headache (TTH). *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:1261-71.
 9. Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Lenssinck ML, Passchier J, Kroes BW. Treatment of tension type headache: paracetamol and NSAIDs work: a systematic review. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2010;154:A1924.
 10. Stephens D, Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;6:CD011889.
 11. Veys L, Derry S, Moore RA. Ketoprofen for episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD012190.
 12. Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin Pharmacol Ther.* 1994; 56:576-86.
 13. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia.* 2005; 25:776-87.
 14. Cerbo R, Centonze V, Grazioli I, Tavalato B, Trenti T, Uslenghi C, et al. Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine in the treatment of episodic tension-type headache: a double-blind, randomized, nimesulide-controlled, parallel group, multicentre trial. *Eur J Neurol.* 2005;12:759-67.
 15. Weinman D, Nicastrò O, Akala O, Friedman BW. Parenteral treatment of episodic tension-type headache: a systematic review. *Headache.* 2014;54:260-8.
 16. Jackson JL, Mancuso JM, Nickoloff S, Berstein R, Kay C. Tricyclic and tetracyclic antidepressants for the prevention of frequent episodic or chronic tension-type headache in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2017;32:1351-8.
 17. Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache.* 1992;32:509-13.
 18. Spira PJ, Beran RG, Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 2003;61:1753-9.
 19. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;3:CD002919.
 20. Lampl C, Marecek S, May A, Bendtsen L. A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. *Cephalalgia.* 2006;26:1203-8.
 21. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD002919.
 22. Karadas O, Inan LE, Ulas U, Odabasi Z. Efficacy of local lidocaine application on anxiety and depression and its curative effect on patients with chronic tension-type headache. *Eur Neurol.* 2013;70:95-101.
 23. Karadas O, Gul HL, Inan LE. Lidocaine injection of pericranial myofascial trigger points in the treatment of frequent episodic tension-type headache. *J Headache Pain.* 2013; 14:44.
 24. Dhanasekara CS, Payberah D, Chyu JY, Shen C-L, Kahathuduwa CN. The effectiveness of botulinum toxin for chronic tension-type headache prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2023;43:3331024221150231.
 25. Nestoriuc Y, Rief W, Martin A. Meta-analysis of biofeedback for tension-type headache: efficacy, specificity, and treatment moderators. *J Consult Clin Psychol.* 2008;76:379-96.
 26. Andrasik F, Grazzi L, Sansone E, D'Amico D, Raggi A, Grignani E. Non-pharmacological approaches for headaches in

- young age: an updated review. *Front Neurol.* 2018;9:1009.
27. Cumplido-Trasmonte C, Fernández-González P, Alguacil-Diego IM, Molina-Rueda F. Manual therapy in adults with tension-type headache: a systematic review. *Neurologia.* 2021;36:537-47.
 28. Wang Y, Lu W, Wang Y, Chen W, Zhao H. Efficacy of diferente acupuncture-related therapies for tension-type headache: a systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol.* 2024;15:1481715.
 29. Repiso-Guardeño A, Moreno-Morales N, Armenta-Pendón MA, Rodríguez-Martínez MC, Pino-Lozano R, Armenta-Peñadón JA. Physical therapy in tensión-type headache: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20:4466.
- ## 5. CEFALIAS TRIGÉMINO-AUTONÓMICAS
- ### 5.1. Cefaleia em Salvas
1. Parreira E, Gil-Gouveia R, Pavão-Martins I. Cefaleia em salvas: fisiopatogenia, clínica e tratamento. *Rev Port Clin Geral.* 2006;22:471-482.
 2. Burish M. Cluster Headache and Other Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *Continuum.* 2018;24:1137-1156. doi: 10.1212/CON.0000000000000625.
 3. Palavra F, Salgado P, Oliveira R, Machado S. Abordagem das Principais Cefaleias Primárias e Nevralgias no Serviço de Urgência: Orientações da Sociedade Portuguesa de Cefaleias. *Sinapse.* 2025;25:210-26. doi: 10.46531/sinapse/GU/125/2025.
 4. Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology* 2010;75:463-73. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181eb58c8.
 5. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. Cluster Headache and Other Trigemino-Autonomic Cephalgias. *Eur Handb Neurol Manag.* 2010:179-190.
 6. May A, Evers S, Goadsby PJ, Leone M, Manzoni GC, Pascual J, et al. European Academy of Neurology guidelines on the treatment of cluster headache. *Eur J Neurol.* 2023;30:2955-79. doi: 10.1111/ene.15956.
 7. Petersen AS, Barloese MCJ, Lund NL, Jensen RH. Oxygen therapy for cluster headache. A mask comparison trial. A single-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia.* 2017;37:214-24. doi: 10.1177/0333102416637817.
 8. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *The Lancet Neurology.* 2018;17:75-83. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30405-2.
 9. Schindler EAD, Wright DA, Weil MJ, Gottschalk CH, Pittman BP, Sico JJ. Survey Analysis of the Use, Effectiveness, and Patient-Reported Tolerability of Inhaled Oxygen Compared With Injectable Sumatriptan for the Acute Treatment of Cluster Headache. *Headache.* 2018;58:1568-78. doi: 10.1111/head.13405.
 10. Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache* 2016;56:1093-106. doi: 10.1111/head.12866.
 11. Chowdhury D, Kordcal SR, Nagane R, Duggal A. ANODYNE study: A double-blind randomized trial of greater occipital nerve block of methylprednisolone and lignocaine versus placebo as a transitional preventive treatment for episodic cluster headache. *Cephalalgia.* 2024;44:3331024241291597. doi: 10.1177/03331024241291597.
 12. Ito Y, Mitsufuji T, Asano Y, Shimazu T, Kato Y, Tanahashi N, et al. Naratriptan in the Prophylactic Treatment of Cluster Headache. *Intern Med.* 2017;56:2579-82. doi: 10.2169/internalmedicine.8865-17.
 13. Pageler L, Katsarava Z, Lampl C, Straube A, Evers S, Diener HC, et al. Frovatriptan for prophylactic treatment of cluster headache: lessons for future trial design. *Headache.* 2011;51:129-134. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01772.x.
 14. Pascual J, Láinez MJA, Dodick D, Hering-Hanit R. Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache: a review. *Headache.* 2007;47:81-9. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00653.x.
 15. Khan S, Olesen A, Ashina M. CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data. *Cephalalgia.* 2019;39:374-89. doi: 10.1177/0333102417741297.
 16. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med.* 2019;381:132-41. doi: 10.1056/NEJMoa1813440.
 17. Lampl C, Rudolph M, Bräutigam E. OnabotulinumtoxinA in the treatment of refractory chronic cluster headache. *J Headache Pain.* 2018;19. doi: 10.1186/s10194-018-0874-y.
 18. Wilbrink LA, de Coe IF, Doesborg PG, Mulleners WM, Teernstra OP, Bartels EC, et al. Safety and efficacy of occipital nerve stimulation for attack prevention in medically intractable chronic cluster headache (ICON): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, electrical dose-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021;20:515-25. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00101-0.
 19. Mitsikostas DD, Edvinsson L, Jensen RH, Katsarava Z, Lampl C, Negro A, et al. Refractory chronic cluster headache: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain.* 2014;15:79. doi: 10.1186/1129-2377-15-79.
 20. Vekelis M, Argyriou AA, Chondrogianni M, Foska A, Rikos D, Tsironis C, et al. Efficacy of single-dose galcanezumab 240 mg on episodic or refractory chronic cluster headache: prospective, 4-week, real-world evidence from the GRASP study group. *Front Neurol.* 2025;16:1748498. doi: 10.3389/fneur.2025.1748498.
 21. Membrilla JA, Torres-Ferrus M, Alpuente A, Caronna E, Pozo-Rosich P. Efficacy and safety of galcanezumab as a treatment of refractory episodic and chronic cluster headache: Case series and narrative review. *Headache.* 2022;62:1395-405. doi: 10.1111/head.14404.
 22. Serrao C, Sotero FD, Kauppila LA, Martins IP. Can atogepant be a preventive treatment for cluster headache?-Insights from a case series. *Headache.* 2026;66:336-40. doi: 10.1111/head.15066.
- ### 5.2. Outras Cefaleias Trigémino-Autonómicas
1. Bahra A. Paroxysmal hemicrania and hemicrania continua: Review on pathophysiology, clinical features and treatment. *Cephalalgia.* 2023;43:3331024231214239. doi: 10.1177/03331024231214239.
 2. Stubberud A, Tronvik E, Matharu M. Treatment of SUNCT/SUNA, Paroxysmal Hemicrania, and Hemicrania Continua: An Update Including Single-Arm Meta-analyses. *Curr Treat Options Neurol.* 2020; 22:42. doi: 10.1007/s11940-020-00649-x
 3. Baraldi C, Pellesi L, Guerzoni S, Cainazzo MM, Pini LA. Therapeutic approaches to paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and short lasting unilateral neuralgiform headache attacks: a critical appraisal. *J Headache Pain.* 2017; 18:71.
 4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38:1-211
 5. Boes C, Dodick D. Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: a review of 74 patients. *Headache.* 2002 42:699-708.
 6. Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. *Headache.* 1989; 29: 648-656.
 7. Bodle J, Emmady P. Chronic paroxysmal hemicrania. [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558980/>
 8. Hameed S, Sharman T. Hemicrania Continua. [Updated 2024 Jul 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025 [accessed 2025 Jul 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557568/>
 9. Guerrero Á, Herrero-Velázquez S, Peñas M, Mulero P, Pe-

- draza MI, Cortijo E, Fernández R. Peripheral nerve blocks; a therapeutic alternative for hemicrania continua. *Cephalalgia*. 2012; 32: 505-8.
10. Miller S, Correia F, Lagrata S, Matharu MS. OnabotulinumtoxinA for hemicrania continua: open label experience in 9 patients. *J Headache Pain*. 2015;16:19. doi: 10.1186/s10194-015-0502-z.
 11. Santos-Lasaosa S, Cuadrado M, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral A, Irimia P, Láinez J, et al. Evidence and experience with the use of onabotulinumtoxinA in trigeminal neuralgia and primary headaches other than chronic migraine. *Neurología*. 2020; 35:568-78.
 12. González-Quintanilla V, Pérez-Pereda S, Fontanillas N, Pascual J. First case of hemicrania continua responsive to galcanezumab. *Neurol Sci*. 2021;42:4775-6. doi: 10.1007/s10072-021-05476-9.
 13. Kang M, Cho S. SUNCT, SUNA and short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks: Debates and update. *Cephalalgia*. 2024; 44: 1-13.
 14. Lambru G, Stubberud A, Rantell K, Lagrata S, Tronvik E, Matharu MS. Medical treatment of SUNCT and SUNA: a prospective open-label study including single-arm meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021; 92: 233-241.
 15. Moond V, Hamilton K, Martinez R, Carrizo C, Burish M. Refractory short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) responding to erenumab adjuvant therapy: a case report. *Cureus*. 2022;14:e24403. doi: 10.7759/cureus.24403.
 16. Bsteh G, Bsteh C, Broessner G. Refractory short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing responsive to anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies: A case report. *Cephalalgia*. 2021;41:127-30. doi: 10.1177/0333102420954558.
- 6. OUTRAS CEFALÉIAS PRIMÁRIAS**
1. Starling A. Unusual headache disorders. *Continuum*. 2018;24:1192-208.
 2. Gonzalez-Quintanilla V et al. Update on headaches associated with physical exertion. *Cephalalgia*. 2023;43:1-10.
 3. Evers S et al. Treatment of rare other primary headaches – recommendations of the German Migraine and Headache Society *Nervenheilkunde* 2005; 24: 217–26
 4. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR. Benign cough headache is responsive to acetazolamide. *Neurology*. 2000; 55:149 – 150. doi:10.1212/WNL.55.1.149.
 5. Raskin NH. The cough headache syndrome: treatment. *Neurology*. 1995;45:1784.
 6. Allena M, Rossi P, Tassorelli C, Ferrante E, Lisotto C, Nappi G. Focus on therapy of the Chapter IV headaches provoked by exertional factors: primary cough headache, primary exertional headache and primary headache associated with sexual activity. *J Headache Pain*. 2010;11:525 – 30. doi:10.1007/s10194-010-0261-9.
 7. Pascual J. Other primary headaches. *Neurol Clin*. 2009;27:557 – 1.
 8. Halker RB, Vargas BB. Primary exertional headache: updates in the literature. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:337. doi:10.1007/s11916-013-0337-8.
 9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38:1–211.
 10. Frese A, Rahmann A, Gregor N, et al. Headache associated with sexual activity: prognosis and treatment options. *Cephalalgia*. 2007;27:1265–70. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01449.x
 11. Lin PT et al. Update on primary headache associated with sexual activity and primary thunderclap headache. *Cephalalgia*. 2023;43:1-10
 12. Lu SR, Liao YC, Fuh JL, Wang SJ. Nimodipine for treatment of primary thunderclap headache. *Neurology*. 2004;62:1414-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000120669.85649.77.
 13. Krymchantowski AV. Headaches Due to External Compression *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:321–4. doi: 10.1007/s11916-010-0122-x.
 14. Hensel O, Kraya T. Primary Headache Attributed to External Compression or Traction to the Head: A Narrative Review. *Brain Behav*. 2025;15:e70202. doi:10.1002/brb3.70202
 15. Kwon S, Lee MJ, Kim M. Epicranial headache part 1: Primary stabbing headache. *Cephalalgia*. 2023;43:3331024221146985. doi:10.1177/03331024221146985
 16. Hagler S, Ballaban-Gil K, Robbins MS. Primary stabbing headache in adults and pediatrics: a review. *Curr Pain Headache Rep*. 2014; 18:450. doi: 10.1007/s11916-014-0450-3.
 17. Pareja JA1, Sjaastad O. Primary stabbing headache. *Handb Clin Neurol*. 2010; 97:453-7. doi: 10.1016/S0072-9752(10)97039-5.
 18. Chua AL, Nahas S. Ice Pick Headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2016; 20:30. doi: 10.1007/s11916-016-0559-7.
 19. Piovesan EJ, Zukerman E, Kowacs PA, Werneck LC. Cox-2 inhibitor for the treatment of primary stabbing headache secondary to cerebrovascular disease. *Cephalalgia*. 2002; 22:197. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00346.x.
 20. O'Connor MB, Murphy E, Phelan MJ, Regan MJ. Primary stabbing headache can be responsive to etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor. *Eur J Neurol*. 2008;15:e1. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01962.x.
 21. Franca Jr MC, Costa AL, Maciel Jr JA. Gabapentin responsive idiopathic stabbing headache. *Cephalalgia*. 2004; 24:993–6. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00791.x.
 22. Rozen TD. Melatonin as a treatment for idiopathic stabbing headache. *Neurology*. 2003;61:865–6. doi: 10.1212/01.wnl.0000082388.03466.e9.
 23. Jacome DE (2001) Exploding head syndrome and idiopathic stabbing headache relieved by nifedipine. *Cephalalgia*. 21:617–8. doi: 10.1046/j.1468-2982.2001.00227.x.
 24. Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, Da Silva LL, Werneck LC. Botulinum Neurotoxin type-A for primary stabbing headache. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010; 68:212–5. doi: 10.1590/s0004-282x2010000200011.
 25. Kwon S, Lee MJ, Kim M. Epicranial headache part 1: Primary stabbing headache. *Cephalalgia*. 2023;43. doi: 10.1177/03331024221146985
 26. Schwartz DP, Robbins MS, Grosberg BM. Nummular headache update. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:340. doi: 10.1007/s11916-013-0340-0.
 27. Pareja JA, Montojo T, Alvarez M. Nummular headache update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12:118–24. doi: 10.1007/s11910-011-0247-2.
 28. García-Iglesias C, Puledra F, Echavarría-Iñiguez A, González-Osorio Y, Sierra-Mencía Á, Recio-García A, et al. Treatment of Primary Nummular Headache: A Series of 183 Patients from the NUMITOR Study. *J Clin Med*. 2022;12:122. doi: 10.3390/jcm12010122.
 29. Ruscheweyh R, Buchheister A, Gregor N. Nummular headache: six new cases and lancinating pain attacks as possible manifestation. *Cephalalgia*. 2010; 30: 249–53 doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01893.x.
 30. Martins IP, Abreu L. Nummular headache: Clinical features and treatment response in 24 new cases. *Cephalalgia Rep*. 2018;1:1–8. doi:org/10.1177/2515816318802771.
 31. Man YH, Yu TM, Li LS, Yao G, Mao XJ, Wu J. A new variant nummular headache: large diameter accompanied with bitrigeminal hyperalgesia and successful treatment with carbamazepine. *Turk Neurosurg*. 2012;22:506–9. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.3960-10.0.
 32. Robbins MS, Grosberg BM. Menstrual-related nummular headache. *Cephalalgia*. 2010;30:507-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01947.x.
 33. Tayeb Z, Hafeez F, Shafiq Q. Successful treatment of nummular headache with TENS. *Cephalalgia*. 2008;28:897–8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01456.x.
 34. Dai W, Yu S, Liang J, Zhang M. Nummular headache: peripheral or central? One case with reappearance of nummular headache after focal scalp was removed,

- and literature review. *Cephalalgia*. 2013;33:390-7. doi: 10.1177/0333102412474504
35. Cuadrado ML. Epicranial headaches part 2: Nummular headache and epicrania fugax. *Cephalalgia*. 2023;43. doi: 10.1177/03331024221146976
 36. Liang JF, Wang SJ. Hypnic headache: a review of clinical features, therapeutic options and outcomes. *Cephalalgia*. 2014;34:795-805. doi: 10.1177/0333102414537914.
 37. Diener HC, Obermann M, Holle D. Hypnic headache: clinical course and treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2012; 14:15-26. doi: 10.1007/s11940-011-0156-3.
 38. Lindner D, Scheffler A, Nsaka M, Holle-Lee D. Hypnic Headache - What do we know in 2022? *Cephalalgia*. 2023;43:3331024221148659. doi: 10.1177/03331024221148659.
 39. Lisotto C, Rossi P, Tassorelli C, Ferrante E, Nappi G. Focus on therapy of hypnic headache. *J Headache Pain*. 2010;11:349-54. doi: 10.1007/s10194-010-0227-y.
 40. Dodick DW, Jones JM, Capobianco DJ. Hypnic headache: another indomethacin-responsive headache syndrome? *Headache*. 2000;40:830-5. doi: 10.1046/j.1526-4610.2000.00150.x.
 41. Lindner D, Scheffler A, Nsaka M, Holle-Lee D. Hypnic Headache - What do we know in 2022? *Cephalalgia*. 2023;43. doi: 10.1177/03331024221148659.
 42. Uniyal R, Paliwal VK, Anand S, Ambesh P. New daily persistent headache: An evolving entity. *Neurol India*. 2018;66:679-87. doi: 10.4103/0028-3886.232291.
 43. Peng KP, Rozen TD. Update in the understanding of new daily persistent headache. *Cephalalgia*. 2023;43. doi: 10.1177/03331024221146314
 44. Robbins MS, Grosberg BM, Napchan U, Crystal SC, Lipton RB. Clinical and prognostic subforms of new daily persistent headache. *Neurology*. 2010;74:1358-64. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dad5de.
 45. Tyagi A. New daily persistent headache. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012;15: S62-S65. doi: 10.4103/0972-2327.100011.
 46. Rozen TD. New daily persistent headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003; 7:218. doi: 10.1007/s11916-003-0076-3.
 47. Goadsby PJ, Boes C. New daily persistent headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72 Suppl 2:ii6. doi: 10.1136/jnnp.72.suppl_2.ii6.
 48. Mack KJ. New daily persistent headache in children and adults. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:47. doi: 10.1007/s11916-009-0010-4.
 49. Rozen TD. Successful treatment of new daily persistent headache with gabapentin and topiramate. *Headache*. 2002; 42:433. doi.org/10.1007/s11916-003-0076-3.
 50. Riddle EJ, Smith JH. New Daily Persistent Headache: a Diagnostic and Therapeutic Odyssey. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19:21. doi: 10.1007/s11910-019-0936-9.
 51. Greene KA, Gentile CP, Szperka CL, Yonker M, Gelfand AA, Grimes B, et al. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody use for the preventive treatment of refractory headache disorders in adolescents. *Pediatr Neurol*. 2021;114:62-67. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.014.
 52. Cheema S, Rantell KR, Pickering R, Lagrata S, Kamourieh S, Matharu M. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody treatment for new daily persistent headache. *J Headache Pain*. 2025;26:170. doi: 10.1186/s10194-025-02111-2.
 53. Prakash S, Shah ND. Post-infectious new daily persistent headache may respond to intravenous methylprednisolone. *J Headache Pain*. 2010;11:59-66. doi: 10.1007/s10194-009-0171-x.
 2. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000;123:665-76. doi: 10.1093/brain/123.4.665.
 3. Childs AM, Meacey JF, Ferrie CD, Holland PC. Neurovascular compression of the trigeminal and glossopharyngeal nerve: three case reports. *Arch Dis Child*. 2000; 82:311-5. doi: 10.1136/adsc.82.4.311.
 4. Brameli A, Kachko L, Eidlitz-Markus T. Trigeminal neuralgia in children and adolescents: experience of a tertiary pediatric headache clinic. *Headache*. 2021;61:137-42. doi: 10.1111/head.14023
 5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38:1-211.
 6. Chong MS, Bhatta A, Zakrzewska JM. Guidelines for the management of trigeminal neuralgia. *Cleve Clin J Med*. 2023;90:355-62. doi: 10.3949/ccjm.90a.22052.
 7. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbot J, Bräschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2019; 26:831-49. doi: 10.1111/ene.13950.
 8. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (Tegretol®) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1966;29:265-67. doi: 10.1136/jnnp.29.3.265.
 9. Rockliff BW, Davis EH. Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol*. 1966;15:129-36. doi: 10.1001/archneur.1966.00470140019003.
 10. Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the treatment of neuralgia. Use of side effects. *Arch Neurol*. 1968;19:129-36. doi: 10.1001/archneur.1968.00480020015001.
 11. Nicol CF. A four-year double-blind study of Tegretol® in facial pain. *Headache*. 1969;9:54-7. doi: 10.1111/j.1526-4610.1969.hed0901054.x.
 12. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*. 2008; 71:1183-90. doi: 10.1212/01.wnl.0000326598.83183.04.
 13. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008; 15:1013-28. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02185.x
 14. Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. *Pharmacotherapy*. 2000;20:152S-8S. doi: 10.1592/phco.20.12.152s.35254.
 15. Liebel JT, Menger N, Langohr H. Oxcarbazepine in der Behandlung der Trigeminusneuralgie. *Nervenheilkunde*. 2001;15:461-65.
 16. Di Stefano G, La Cesa S, Truini A, Cruccu G. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *J Headache Pain*. 2014;15:34. doi: 10.1186/1129-2377-15-34.
 17. Sanchez-Larsen A, Sopena D, Diaz-Maroto I, Perona-Moratalla AB, Gracia-Gil J, García-Muñozguren S, et al. Assessment of efficacy and safety of eslicarbazepine acetate for the treatment of trigeminal neuralgia. *Eur J Pain*. 2018;22:1080-87. doi: 10.1002/ejp.1192.
 18. Framm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol*. 1984;15:240-4. doi: 10.1002/ana.410150306.
 19. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (Lamictal®) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Pain*. 1997;73:223-30. doi: 10.1016/s0304-3959(97)00104-8.
 20. Yuan M, Zhou HY, Xiao ZL, Wang W, Li XL, Chen SJ, et al.

7. NEURALGIAS CRANIANAS

7.1. Neuralgia do Trígêmeo

1. Katusic S, Williams DB, Beard CM, Bergstralh EJ, Kurland LT. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Neuroepidemiology*. 1991;10:276-81. doi: 10.1159/000110284.

- Efficacy and safety of gabapentin vs. carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia: a meta-analysis. *Pain Pract.* 2016;16:1083-91. doi: 10.1111/papr.12406.
21. Obermann M, Yoon MS, Sensen K, Maschke M, Diener HC, Katsarava Z. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia.* 2008;28:174-81. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01483.x.
 22. Pérez C, Navarro A, Saldaña MT, Martínez S, Rejas J. Patient-reported outcomes in subjects with painful trigeminal neuralgia receiving pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Cephalalgia.* 2009;29:781-90. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01792.x.
 23. Pérez C, Saldaña MT, Navarro A, Martínez S, Rejas J. Trigeminal neuralgia treated with pregabalin in family medicine settings: its effect on pain alleviation and cost reduction. *J Clin Pharmacol.* 2009;49:582-90. doi: 10.1177/0091270009333017.
 24. Muñoz-Vendrell, Tena-Cucala R, Campoy S, García-Parra B, Prat J, Martínez-Yélamos S, et al. Oral lacosamide for the treatment of refractory trigeminal neuralgia: a retrospective analysis of 86 cases. *Headache.* 2023;63:559-64. doi: 10.1111/head.14505.
 25. Lappichetpaiboon P, Tiamkao S, Ruangsri S, Paphangkorakit J, Pitiphat W, Jorns TP. Efficacy and safety of lacosamide in patients with trigeminal neuralgia: an 8-week pilot dose-escalation study. *J Oral Facial Pain Headache.* 2025;39:119-27. doi: 10.22514/jofph.2025.011.
 26. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid.* 2009;12:2009.
 27. Cruccu G, Truini A. Refractory trigeminal neuralgia: non-surgical treatment options. *CNS Drugs.* 2013; 27:91-6. doi: 10.1007/s00263-012-0023-0.
 28. Hu Y, Guan X, Fan L, Li M, Liao Y, Nie Z, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Headache Pain.* 2013;14:72. doi: 10.1186/1129-2377-14-72.
 29. Morra ME, Elgebaly A, Elmarazy A, Khalil AM, Altibi A, Vu TL, et al. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A therapy in trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain.* 2016;17:63. doi: 10.1186/s10194-016-0651-8.
 30. Zhantleuova A, Leese C, Andreou AP, Karimova A, Carpenter G, Davletov B. Recent developments in engineering non-paralytic botulinum molecules for therapeutic applications. *Toxins.* 2024;16:175. doi: 10.3390/toxins16040175.
 31. Chaudhry P, Friedman DI. Intravenous lidocaine treatment in classical trigeminal neuralgia with concomitant persistent facial pain. *Headache.* 2014; 54:1376-79. doi: 10.1111/head.12401.
 32. Stavropoulou E, Argyra E, Zis P, Vadalouca A, Siafaka I. The effect of intravenous lidocaine on trigeminal neuralgia: a randomized double blind placebo controlled trial. *ISRN Pain.* 2014; 2014:853826. doi: 10.1155/2014/853826.
 33. Schnell S, Marrodan M, Acosta JN, Bonamico L, Goicochea MT. Trigeminal neuralgia crisis – intravenous phenytoin as acute rescue treatment. *Headache.* 2020; 60:2247-53.
 34. Jorns TP, Johnston A, Zakrzewska JM. Pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (Keppra) in treatment of patients with trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol.* 2009;16:740-4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02585.x.
 35. Mitsikostas DD, Pantes GV, Avramidis TG, Karageorgiou KE, Gatzonis SD, Stathis PG, et al. An observational trial to investigate the efficacy and tolerability of levetiracetam in trigeminal neuralgia. *Headache.* 2010;50:1371-7. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01743.x.
 36. Coppola N, Calabria E, Fortuna G, Ruoppo E, Caparrotti M, Adamo D. Lacosamide in the treatment of trigeminal neuralgia refractory to conventional treatment due to severe leukopenia induced by anticonvulsants. *Proceedings.* 2019;35:52. doi: 10.3390/proceedings2019035052.
 37. Belliston S. Lacosamide efficacy in trigeminal neuralgia and other neuropathic pain syndromes: a case series. *Neurol.* 2019;92:P5.2-098.
 38. Kanai A, Saito M, Hoka S. Subcutaneous sumatriptan for refractory trigeminal neuralgia. *Headache.* 2006;46:577-82. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00405.x.
 39. Perloff MD, Chung JS. Urgent care peripheral nerve blocks for refractory trigeminal neuralgia. *Am J Emerg Med.* 2018;36:2058-60. doi: 10.1016/j.ajem.2018.08.019.
 40. Balta S, Talu GK. Clinical effectiveness of peripheral nerve blocks with lidocaine and corticosteroid in patients with trigeminal neuralgia. *Agri.* 2021;33:237-42. doi: 10.14744/agri.2021.26032.
 41. Seo HJ, Park CK, Choi MK, Ryu J, Park BJ. Clinical outcome of percutaneous trigeminal nerve block in elderly patients in outpatient clinics. *J Korean Neurosurg Soc.* 2020;63(6):814-20. doi: 10.3340/jkns.2020.0139.
 42. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, Hodaie M, Leal PRL, Nurmikko T, et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol.* 2020;19:784-96. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30233-7.
 43. Bennetto L, Patel NK, Fuller G. Trigeminal neuralgia and its management. *BMJ.* 2007;334:201-5. doi: 10.1136/bmj.39085.614792.BE.
 44. Alizadeh Y, Hayak H, Khoshnevisan A. Microvascular decompression versus gamma knife surgery in patients with drug-resistant trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2022;167:67-73. doi: 10.1016/j.wneu.2022.08.020.
 45. Rheau AR, Pietrosanu M, Ostertag C, Sankar T. Repeat surgery for recurrent or refractory trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2024;185:370-80. doi: 10.1016/j.wneu.2024.02.097.
 46. Donnet A, Simon E, Cuny E, Demarquay G, Ducros A, De Gaalon S, et al. French guidelines for diagnosis and treatment of classical trigeminal neuralgia (French Headache Society and French Neurosurgical Society). *Neurochirurgie.* 2018;64:285-302. doi: 10.1016/j.neuchi.2018.04.001.
 47. Ma Y, Hsu G, Zhang F. The applicability and efficacy of magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound system in the treatment of primary trigeminal neuralgia. *Med Hypotheses.* 2020;139:109688. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109688.

7.2. Outras Nevralgias Cranianas e Dores Orofaciais

7.2.1. Nevralgia do Nervo Glossofaríngeo

1. Chen J, Sindou M. Vago-Glossopharyngeal Neuralgia: A Literature Review of Neurosurgical Experience. *Acta Neurochir.* 2015;157:311-21.
2. Katusic S, Williams DB, Beard CM, et al. Epidemiology and Clinical Features of Idiopathic Trigeminal and Glossopharyngeal Neuralgia. *Neuroepidemiology.* 1991;10:276-81.
3. Hurth H, Roder C, Tatagiba M, Ebner FH. Diagnostic and Treatment Pitfalls in Glossopharyngeal Neuralgia. *Acta Neurochir.* 2024;166:415.
4. Gaul C, Hastreiter P, Duncker A, Naraghi R. Diagnosis and Neurosurgical Treatment of Glossopharyngeal Neuralgia. *J Headache Pain.* 2011;12:527-34.
5. Samanci Y, Mürdün E, Çil M, Düzkalir AH, Askeroglu MO, Peker S. Long-Term Outcomes of Gamma Knife Radiosurgery in Glossopharyngeal Neuralgia. *Headache.* 2024;64:323-8.
6. Kano H, Urgosik D, Liscak R, Alexiou GA. Stereotactic Radiosurgery for Idiopathic Glossopharyngeal Neuralgia. *J Neurosurg.* 2016;125:147-153.
7. Do K, Kawana E, Zhitny V, et al. Effectiveness of Radiofrequency Ablation for Glossopharyngeal Neuralgia. *Pain Physician.* 2024;27:97-110.
8. Hamilton KT, Seligman R, Blue R, Lee JY. Refractory Glossopharyngeal Neuralgia Treated With OnabotulinumtoxinA. *Headache.* 2022;62:1424-8.
9. Tepper SJ. Cranial neuralgias. *Continuum.* 2018;24:1157-78.

7.2.2. Nevralgia do Nervo Intermediário

1. Robblee J. Nervus intermedius neuralgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2025;29:32. doi:10.1007/s11916-024-01335-2.
2. Pirillo V, Prontera A, Rizzo P, Schwarz A. Microvascular decompression of nervus intermedius. *World Neurosurg.* 2018;115:277. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.177.
3. Robblee J. A pain in the ear: two case reports of nervus intermedius neuralgia and narrative review. *Headache.* 2021;61:414-21. doi:10.1111/head.14066.
4. Sakas DE, Panourias IG, Stranjalis G, Stefanatou MP, Maratheftis N, Bontozoglou N. Paroxysmal otalgia due to compression of the intermediate nerve: a distinct syndrome of neurovascular conflict confirmed by neuroimaging. *Case report. J Neurosurg.* 2007;107:1228-30. doi:10.3171/JNS-07/12/1228.
5. Chen Y, Song Z, Wan Y, Lin W, Hu X, Wang Y, et al. Intermediate nerve neuralgia can be diagnosed and cured by microvascular decompression. *J Craniofac Surg.* 2014;25:1187-9. doi:10.1097/SCS.0000000000000837.
6. Wilhour D, Nahas SJ. The neuralgias. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18:69. doi:10.1007/s11910-018-0880-0.
7. Peris-Celda M, Oushy S, Perry A, Guo YP, Sun JD, Wang XS, et al. Nervus intermedius and the surgical management of geniculate neuralgia. *J Neurosurg.* 2019;131:343-51. doi:10.3171/2018.3. JNS172920.
8. Cui B, Wang N, Meng DW, et al. Surgical management of nervus intermedius neuralgia: a report of 4 cases and literature review. *J Clin Neurosci.* 2024;121:11-7. doi:10.1016/j.jocn.2024.01.024.
9. Holste KG, Hardaway FA, Raslan AM, Burchiel KJ. Pain-free and pain-controlled survival after sectioning the nervus intermedius in nervus intermedius neuralgia: a single-institution review. *J Neurosurg.* 2019;131:352-9. doi:10.3171/2018.3. JNS172495.

7.2.3. Nevralgia do Nervo Occipital

1. Dougherty C. Occipital neuralgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18:411. doi:10.1007/s11916-014-0411-x.
2. Choi I, Jeon SR. Neuralgias of the head: occipital neuralgia. *J Korean Med Sci.* 2016;31:479-88. doi:10.3346/jkms.2016.31.4.479.
3. Barmherzig R, Kingston W. Occipital neuralgia and cervicogenic headache: diagnosis and management. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19:20. doi:10.1007/s11910-019-0937-8.
4. Janjua MB, Reddy S, El Ahmadi TY, et al. Occipital neuralgia: a neurosurgical perspective. *J Clin Neurosci.* 2020;71:263-70. doi:10.1016/j.jocn.2019.08.102.
5. Martínez-Pías E, Trigo-López J, García-Azorín D, McGreal A, Peral ÁL. Clinical characteristics and therapeutic results in a series of 68 patients with occipital neuralgia. *Pain Med.* 2021;22:396-401. doi:10.1093/pm/pnz199.
6. Pan W, Peng J, Elmofty D. Occipital neuralgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2021;25:61. doi:10.1007/s11916-021-00966-5.
7. Lee DW, Pritzlaff S, Jung MJ, et al. Latest evidence-based application for radiofrequency neurotomy (LEARN): best practice guidelines from the American Society of Pain and Neuroscience (ASPEN). *J Pain Res.* 2021;14:2807-31. doi:10.2147/JPR.S325665.
8. Kanekar S, Saif M, Kanekar S. Imaging of cranial neuralgias. *Neurol Clin.* 2022;40:591-607. doi:10.1016/j.ncl.2022.02.008.
9. Swanson D, Guedry R, Boudreaux M, et al. An update on the diagnosis, treatment, and management of occipital neuralgia. *J Craniofac Surg.* 2022;33:779-83.
10. Melchior AG, Al-Khazali S, Christensen RH, Al-Khazali HM, Ashina H. Epidemiology and clinical features of occipital neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2025;45:3331024251317595. doi:10.1177/03331024251317595.
11. Kochheiser M, Hazewinkel MH, Remy K, Depamphilis M, Kearns A, Vicente KA, et al. Head and Neck Trauma as a

Precursor for Occipital Neuralgia: Understanding the Temporal Relationship. *Plast Reconstr Surg.* 2025 (in press). doi: 10.1097/PRS.00000000000012716.

12. Lefel N, van Suijlekom H, Cohen SPC, Kallewaard JW, Van Zundert J. Cervicogenic headache and occipital neuralgia. *Pain Pract.* 2025;25:e13405. doi:10.1111/papr.13405.
13. Vanelderen P, Lataster A, Levy R, et al. Occipital neuralgia. *Pain Pract.* 2010;10:137-44. doi:10.1111/j.1533-2500.2009.00355.x.

7.2.4. Síndrome do Ardor Bucal

1. Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2013;19:665-72. doi:10.3748/wjg.v19.i5.665.
2. Sun A, Wu KM, Wang YP, Lin HP, Chen HM, Chiang CP. Burning mouth syndrome: a review and update. *J Oral Pathol Med.* 2013;42:649-55. doi:10.1111/jop.12101.
3. Moghadam-Kia S, Fazel N. A diagnostic and therapeutic approach to primary burning mouth syndrome. *Clin Dermatol.* 2017;35:453-60. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.06.006.
4. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. *Cephalalgia.* 2017;37:627-47. doi:10.1177/0333102417694883.
5. Jääskeläinen SK. Is burning mouth syndrome a neuropathic pain condition? *Pain.* 2018;159:610-3. doi:10.1097/j.pain.0000000000001090.
6. Ritchie A, Kramer JM. Recent advances in the etiology and treatment of burning mouth syndrome. *J Dent Res.* 2018;97:1193-9. doi:10.1177/0022034518782462.
7. Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinoda M, Iwata K, et al. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. *J Oral Rehabil.* 2019;46:574-87. doi:10.1111/joor.12795.
8. Khawaja SN, Alaswaifi OF, Scrivani SJ. Burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am.* 2023;67:49-60. doi:10.1016/j.cden.2022.07.004.
9. Kouri M, Adamo D, Vardas E, Georgaki M, Canfora F, Mignogna MD, et al. Small fiber neuropathy in burning mouth syndrome: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2024;25:11442. doi:10.3390/ijms252111442.
10. Sangalli L, Mirfarsi S, Kramer JM, Eisa E, Miller CS. Managing burning mouth syndrome: current and future directions. *Drugs.* 2025;85:1109-31. doi: 10.1007/s40265-025-02220-x.

7.2.5. Dor Facial Persistente Idiopática

1. Benoliel R, Gaul C. Persistent idiopathic facial pain. *Cephalalgia.* 2017;37:680-91. doi:10.1177/0333102417706349.
2. Siccoli MM, Bassetti CL, Sándor PS. Facial pain: clinical differential diagnosis. *Lancet Neurol.* 2006;5:257-67. doi:10.1016/S1474-4422(06)70375-1.
3. Ziegeler C, Beikler T, Gosau M, May A. Idiopathic facial pain syndromes—an overview and clinical implications. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118:81-7. doi:10.3238/arztebl.m2021.0006.
4. Clarkson E, Jung E. Atypical facial pain. *Dent Clin North Am.* 2020;64:249-53. doi:10.1016/j.cden.2019.08.014.
5. Lindfors E, Alstergren P, Benoliel R, et al. Management of persistent idiopathic facial pain (PIFP): an international Delphi study. *Cephalalgia.* 2025;45:3331024251399927. doi:10.1177/03331024251399927.
6. Ziegeler C, Brauns G, May A. Characteristics and natural disease history of persistent idiopathic facial pain, trigeminal neuralgia, and neuropathic facial pain. *Headache.* 2021;61:1441-51. doi:10.1111/head.14212.
7. Weiss AL, Ehrhardt KP, Tolba R. Atypical facial pain: a comprehensive, evidence-based review. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21(2):8. doi:10.1007/s11916-017-0609-9.
8. Cornelissen P, van Kleef M, Mekhail N, Day M, van Zundert J. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 3. Persistent idiopathic facial pain. *Pain Pract.* 2009;9:443-8. doi:10.1111/j.1533-2500.2009.00332.x.
9. Zakrzewska JM. Chronic/persistent idiopathic facial pain. *Neurosurg Clin N Am.* 2016;27:345-51. doi: 10.1016/j.

nec.2016.02.012.

10. Do TM, Unis GD, Kattar N, Ananth A, McCoul ED. Neuromodulators for atypical facial pain and neuralgias: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2021;131:1235-53. doi:10.1002/lary.29162.
11. Soliman N, Moisset X, Ferraro MC, de Andrade DC, Baron R, Belton J, et al. Pharmacotherapy and non-invasive neuromodulation for neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2025;24:413-28. doi:10.1016/S1474-4422(25)00068-7.
12. Alshammari AF, Allassaf HM, Madfa AA, et al. Systematic review of pharmacotherapy for atypical facial pain: evaluation of pain reduction, depression, anxiety and quality of life. *Ann Med*. 2025;57:2476050. doi:10.1080/07853890.2025.2476050.

7.2.6. Dor Dentoalveolar Persistente Idiopática

1. Malacarne A, Spierings ELH, Lu C, Maloney GE. Persistent dentoalveolar pain disorder: a comprehensive review. *J Endod*. 2018;44:206-12.
2. Guan G, Polonowita AK, Mei L, Polonowita DA, Polonowita AD. Chronic orofacial pain and pharmacological management: a clinical guide. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2025;140:e1-e21. doi: 10.1016/j.oooo.2025.02.005.
3. Romero-Reyes M, Arman S, Teruel A, Kumar S, Hawkins J, Akerman S. Pharmacological Management of Orofacial Pain. *Drugs*. 2023;83:1269-92. doi: 10.1007/s40265-023-01927-z.
4. Carrasco-Labra A, Polk DE, Urquhart O, Aghaloo T, Claytor JW Jr, Dhar V, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the pharmacologic management of acute dental pain in adolescents, adults, and older adults: a report from the American Dental Association Science and Research Institute, the University of Pittsburgh, and the University of Pennsylvania. *J Am Dent Assoc*. 2024;155:95-112.
5. Yao L, Sadeghirad B, Li M, Li J, Wang Q, Crandon HN, et al. Management of chronic pain secondary to temporomandibular disorders: a systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2023;383:e076226.
6. Sanner F, Sonntag D, Hambrock N, Zehnder M. Patients with persistent idiopathic dentoalveolar pain in dental practice. *Int Endod J*. 2022;55:1069-78.
7. Heir GM, Ananthan S, Kalladka M, Kuchukulla M, Renton T. Persistent idiopathic dentoalveolar pain: is it a central pain disorder? *Dent Clin North Am*. 2023;67:309-22.
8. Herrero Babiloni A, Nixdorf DR, Moana-Filho EJ. Persistent dentoalveolar pain disorder: a putative intraoral chronic overlapping pain condition. *Oral Dis*. 2020;26:1603-11.
9. Kolbinson DA, Goulet JN. Persistent toothache despite multiple dental-related treatments: how could this be? *J Can Dent Assoc*. 2024;90:15.
10. Durham J, Nixdorf DR. Healthcare pathway and biopsychosocial impact of persistent dentoalveolar pain disorder: a qualitative study. *Int Endod J*. 2014;47:663-71.

8. POPULAÇÕES ESPECIAIS

8.1. População Pediátrica

1. Peres MF, Sacco S, Pozo-Rosich P, Tassorelli C, Ahmed F, Burstein R, et al. Migraine is the most disabling neurological disease among children and adolescents and second after stroke among adults: a call to action. *Cephalalgia*. 2024;44:03331024241267309. doi:10.1177/03331024241267309.
2. Lopes-Freitas R, Mina M, Madanelo I, Silva B, Silva C, Cebola J, et al. Estudo da enxaqueca em idade pediátrica nos cuidados de saúde primários da região Centro de Portugal. *Sinapse*. 2020;20:9-16. doi: 10.46531/sinapse/2020/AO/200007/2020.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38:1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
4. Kacperski J, Kabbouche MA, O'Brien HL, Weberding JL.

The optimal management of headaches in children and adolescents. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016; 9:53-68. doi: 10.1177/1756285615616586.

5. Lewis DW, Winner P, Wasiewski W The placebo responder rate in children and adolescents. *Headache*. 2005;45:232. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05050.x.
6. Soee AB, Skov L, Skovgaard LT, Thomsen LL. Headache in children: Effectiveness of multidisciplinary treatment in a tertiary pediatric headache clinic. *Cephalalgia*. 2013; 33:1218-1228. doi: 10.1177/0333102413490349.
7. Farello G, Ferrara P, Antenucci A, Basti C, Verrotti A. The link between obesity and migraine in childhood: a systematic review. *Ital J Pediatr*. 2017;43-27. doi: 10.1186/s13052-017-0344-1.
8. Eidlitz Markus T, Toldo I. Obesity and migraine in childhood. *Curr Pain Headache Rep*. 2018; 22:42. doi: 10.1007/s11916-018-0696-2.
9. Kenney EL, Long MW, Craddock AL, Gortmaker SL. Prevalence of Inadequate Hydration Among US Children and Disparities by Gender and Race/Ethnicity: National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2012. *Am J Public Health*. 2015;105:113-8. doi: 10.2105/AJPH.2015.302572.
10. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2016;12:785-6. doi: 10.5664/jcsm.5866.
11. Thompson AP, Thompson DA, Jou H, Vohra S. Relaxation training for management of paediatric headache: a rapid review. *Paediatr Child Health*. 2019;24:103-14. doi: 10.1093/pch/pxy157.
12. Hamalainen M L, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind study. *Neurology*. 1997;48:103-7. doi: 10.1212/wnl.48.1.103.
13. Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, Frank LM, Toor S, et al. Children's Ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache*. 2002;42:780-6. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02180.x.
14. Richer L, Billingham L, Linsdell MA, Russel K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD005220. doi: 10.1002/14651858.CD005220.pub2.
15. Pugliese A, Beltram T, Torre D. Reye and Reye like syndromes. *Cell Biochem Funct*. 2008;26:741-6. doi: 10.1002/cbf.1465.
16. Sheridan DC, Laurie A, Pacheco S, Fu R, Hansen ML, Ma OJ, et al. Relative Effectiveness of Dopamine Antagonists for Pediatric Migraine in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34:165-8. doi: 10.1097/PEC.0000000000000718.
17. Kanis JM, Timm NL. Chlorpromazine for the treatment of migraine in a pediatric emergency department. *Headache*. 2014;54:335-42. doi: 10.1111/head.12255.
18. Talai A, Heilbrunn B. Ondansetron for acute migraine in the pediatric Emergency Department. *Pediatr Neurol*. 2020;103:52-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.011.
19. Barbanti P, Grazi L, Egeo G. Pharmacotherapy for acute migraines in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20:455-63. doi: 10.1080/14656566.2018.1552941.
20. MacDonald JT. Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan. *Headache*. 1994;34:581-2. doi: 10.1111/j.1526-4610.1994.hed3410581.x.
21. Linder SL. Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting: the first 50 consecutive patients with acute migraine in a pediatric neurology office practice. *Headache*. 1996;36:419-22. doi: 10.1046/j.1526-4610.1996.3607419.x.
22. Derosier FJ, Lewis D, Hershey AD, Winner PK, Pearlman E, Rothner AD, et al. Randomized trial of sumatriptan and naproxen sodium combination in adolescent migraine.

- Pediatrics. 2012;129:1411-20. doi: 10.1542/peds.2011-2455.
23. Winner P, Linder S, Hershey AD. Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a randomized placebo-controlled, cross-over study for the acute treatment of migraine in adolescence. *Headache*. 2015; 55:519-28. doi: 10.1111/head.12555.
 24. Chen J, Huang S, Chen Y, Luo C, Li Y. Evaluating triptan safety in pediatric migraine management: a comprehensive pharmacovigilance analysis. *J Pain Res*. 2025;18:3185-205. doi: 10.2147/JPR.S524809.
 25. Visser WH, Winner P, Strohmaier K, Klipfel M, Peng Y, McCarroll K, et al. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: results from a double-blind, single-attack study and two open-label, multiple-attack studies. *Headache*. 2004;44:891-99. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04171.x.
 26. Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkanian G, Lewis DW. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2008;48:1326-36. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01138.x.
 27. Winner P, Linder SL, Lipton RB, Almas M, Parsons B, Pitman V. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47:511-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00755.x.
 28. Eiland LS, Hunt MO. The use of triptans for pediatric migraines. *Paediatr Drugs*. 2010;12:379-89. doi: 10.2165/11532860-000000000-00000.
 29. MacDonald JT. Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan. *Headache*. 1994;34:581.2. doi: 10.1111/j.1526-4610.1994.hed3410581.x.
 30. Puledra F, Sacco S, Diener H-C, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024;44:3331024241252666. doi: 10.1177/03331024241252666.
 31. Palavra F, Salgado P, Oliveira R, Machado S. Abordagem das principais cefaleias primárias e nevralgias no Serviço de Urgência: orientações da Sociedade Portuguesa de Cefaleias. *Sinapse*. 2025;25:210-26. doi: 10.46531/sinapse/GU/125/2025.
 32. Brousseau DC, Duffy SJ, Anderson AC, Linakis JG. Treatment of pediatric migraine headache: a randomized, double-blind trial of prochlorperazine versus ketorolac. *Ann Emerg Med*. 2004;43:256-62. doi: 10.1016/s0196-0644(03)00716-9.
 33. Sheridan D, Sun B, O'Brien and Hansen M. Intravenous sodium valproate for acute pediatric headache. *J Emerg Med*. 2015; 49:541-54. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.02.024.
 34. Reiter PD, Nickisch J, Merritt G. Efficacy and tolerability of intravenous valproic acid in acute adolescent migraine. *Headache*. 2005;45:899-903. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05158.x.
 35. Eapen A, Sivaswamy L, Agarwal R, Sivaswamy L. Management of pediatric migraine in a tertiary care versus community-based emergency department: observational pilot study. *Pediatr Neurol*. 2014; 50:164-70. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.005.
 36. Sheridan DC, Meckler GD. Inpatient pediatric migraine treatment: does choice of abortive therapy affect length of stay? *J Pediatr*. 2016;179:211-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.050.
 37. Puledra F, Sacco S, Diener H-C, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, et al. International Headache Society global practice recommendations for preventive pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024;44:3331024241269735. doi: 10.1177/03331024241269735.
 38. Gelfand AA, Qubty W, Goadsby PJ. Pediatric migraine prevention – first do no harm. *JAMA Neurol*. 2017;74:893-4. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1011
 39. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand* 1974;50:109.
 40. Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol*. 1984;26:737. doi: 10.1111/j.1469-8749.1984.tb08166.x.
 41. Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics* 1987; 79:593.
 42. El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, Vijayakumar J, Becher D, Jackson J. Pharmacologic treatment of pediatric headaches: a meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2013; 167:250. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.508.
 43. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med*. 2017; 376:115. doi: 10.1056/NEJMoa1610384.
 44. Le K, Yu D, Wang J, Ali AI, Guo Y. Is topiramate effective for migraine prevention in patients less than 18 years of age? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2017;18:69. doi: 10.1186/s10194-017-0776-4.
 45. Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics*. 2009;123:924-34. doi: 10.1542/peds.2008-0642.
 46. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S; American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practical parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004;63:2215-24. doi: 10.1212/01.wnl.0000147332.41993.90.
 47. Apostl G, Chuy JA, Cedermarck K, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, et al. Divalproex extended release in adolescent migraine prophylaxis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2008; 48:1012. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01081.x.
 48. Belman A, Milazo M, Savatic M, Gabis L. Gabapentin for migraine prophylaxis in children (abstract). *Ann Neurol*. 2001; 50: S109.
 49. Miller GS. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache*. 2004; 44:238. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04053.x.
 50. Evers S. CGRP in childhood and adolescence migraine: (patho)physiological and clinical aspects. *Curr Pain Headache Rep*. 2022;26:475-80. doi: 10.1007/s11916-022-01047-5.
 51. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, Robbins MS, Hershey A, American Headache Society. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: an American Headache Society position statement update. *Headache*. 2024;64:333-41. doi: 10.1111/head.14692.
 52. Hershey AD, Szperka CL, Barbanti P, Pozo-Rosich P, Bittigau P, Barash S, et al. Fremanezumab in children and adolescents with episodic migraine. *N Engl J Med*. 2026;394:243-52. doi: 10.1056/NEJMoa2504546.
 53. Santana L, Liu C. Experience of botulinum toxin A injections for chronic migraine headaches in a pediatric chronic pain clinic. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26:151-56. doi: 10.5863/1551-6776-26.2.151.
 54. Lindsay R, Kalifa A, Kuziek J, Kabbouche M, Hershey AD, Orr SL. The safety and efficacy of onabotulinumtoxinA injections for children and adolescents with chronic migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2024;64:1200-16. doi: 10.1111/head.14798.
 55. Orr SL, Venkateswaran S. Nutraceuticals in the prophylaxis of pediatric migraine: evidence-based review and recommendations. *Cephalalgia*. 2014; 34:568. doi: 10.1177/0333102413519512.

56. Sherwood M, Goldman RD. Effectiveness of riboflavin in pediatric migraine prevention. *Can Fam Phys.* 2014; 60:24.
57. Miano S, Parisi P, Pelliccia A, Luchetti A, Paolino MC, Villa MP. Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children. *Neurol Sci.* 2008;29:285-7. doi: 10.1007/s10072-008-0983-5.
58. Fallah R, Shoroki FF, Ferdosian F. Safety and efficacy of melatonin in pediatric migraine prophylaxis. *Curr Drug Saf.* 2015; 10:132-5. doi: 10.2174/1574886309666140605114614
59. Fisher E, Law E, Dudeney J, Palermo TM, Stewart G, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic and recidivating pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9:CD003968. doi: 10.1002/14651858.CD003968.pub5.
60. Kroon Van Diest AM, Ernst MM, Vaughn L. CBT for Pediatric Migraine: a qualitative study of patient and parents experience. *Headache.* 2018;58:661-75. doi: 10.1111/head.13285. Epub 2018 Mar 8.
61. Hicks CL, von Baeyer CL, McGrath PJ. Online psychological treatment for pediatric recurrent pain: a randomized evaluation. *J Paediatr Psychol.* 2006;31: 724-736. doi: 10.1093/jpepsy/jsj065.
62. Stubberud A, Varkey E, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Biofeedback as prophylaxis for pediatric migraine: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;138:e20160675. doi: 10.1542/peds.2016-0675.
63. Treadwell JR, Tsou AY, Rouse B, Ivlev I, Fricke J, Buse DC, et al. Behavioral interventions for migraine prevention: a systematic review and meta-analysis. *Headache.* 2025;65:668-94. doi: 10.1111/head.14914.
64. Yuan H, Orr SL, Al-Karaghali MAM, Ashina M, Cohen F, Diener H-C, et al. International Headache Society evidence-based guidelines on the use of non-invasive neuromodulation devices for the acute and preventive treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2025;45:3331024251388377. doi: 10.1177/03331024251388377.
65. Gelfand AA, Gallagher RC. Cyclic vomiting syndrome versus inborn errors of metabolism: a review with clinical recommendations. *Headache* 2016;56:215-21. doi: 10.1111/head.12749.
66. Irwin S, Barmherzig R, Gelfand A. Recurrent gastrointestinal disturbance: abdominal migraine and cyclic vomiting syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17:21. doi: 10.1007/s11910-017-0731-4.
67. Andersen JM, Sugerman KS, Lockhart JR, Weinberg WA. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. *Pediatrics.* 1997;100:977. doi: 10.1542/peds.100.6.977.
68. Kumar N, Bashar Q, Reddy N, Sengupta J, Ananthkrishnan A, Schroeder A, et al. Cyclic Vomiting Syndrome (CVS): is there a difference based on onset of symptoms--pediatric versus adult? *BMC Gastroenterol.* 2012;12:52. doi: 10.1186/1471-230X-12-52.
69. Packman B, Packman E, Doyle G, Cooper S, Ashraf E, Koronkiewicz K, et al. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache.* 2000;40:561. doi: 10.1046/j.1526-4610.2000.00087.x.
70. Pan L-LH, Ling Y-H, Wang S-J, Al-Hassany L, Chen W-T, Chiang C-C, et al. Hallmarks of primary headache: part 2 – Tension-type headache. *J Headache Pain.* 2025;26:164. doi: 10.1186/s10194-025-02098-w.
71. Tornøe B, Madsen BK, Andersen LL, Skotte JH, Jensen R, Jensen C, et al. Specific strength training compared with interdisciplinary counseling for girls with tension-type headache: A randomized controlled trial. *J Pain Res.* 2016; 9:257-70. doi: 10.2147/JPR.S97826.
72. Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, Locher H, Dijkstra N, Arts WF. Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. *Cephalalgia.* 2010;30:1426-34. doi: 10.1177/0333102410365106.
73. Miano S, Parisi P, Pelliccia A, Luchetti A, Paolino MC, Villa MP. Melatonin to prevent migraine or tension type headache in children. *Neurol Sci.* 2008;29:285-7. doi: 10.1007/s10072-008-0983-5.
74. Yang H, Liu W, Zou QY, Li DJ. Cluster headache in children: current status, diagnostic and treatment challenges and future. *Curr Pain Headache Rep.* 2025;29:91. doi: 10.1007/s11916-025-01403-1.
75. Mack KJ, Goadsby P. Trigeminal Autonomic Cephalalgia in Children and Adolescents: Cluster headache and related conditions. *Semin Pediatr Neurol.* 2016; 22:23-6. doi: 10.1016/j.spen.2015.08.002.
76. Mariani R, Capuano A, Torriero R, Tarantino S, Properzi E, Vigeveno F et al. Cluster headache in childhood: case series from a pediatric headache center. *J Child Neurol* 2014;29:62–5. doi: 10.1177/0883073812470735.
77. Lambru G, Matharu M. Management of trigeminal autonomic cephalgias in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17:323. doi: 10.1007/s11916-013-0323-1.
78. Raieli V, Eliseo M, Pandolfi E, La Vecchia M, La Franca G, Puma D, et al. Recurrent and chronic headache in children below 6 years of age. *J Headache Pain.* 2005;6:125-42. doi: 10.1007/s10194-005-0168-z.
79. Silva-Néto RP, Almeida KJ. Hypnic headache in childhood: a literature review. *J Neurol Sci.* 2015;356:45-48. doi: 10.1016/j.jns.2015.06.048.
80. Bigal ME, Lipton RB, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Primary chronic daily headache and its subtypes in adolescents and adults. *Neurology.* 2004;63:843-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000137039.08724.18.
81. Sezer T, Kandemir H, Alehan F. A randomized trial comparing amitriptyline versus topiramate for the prophylaxis of chronic daily headache in pediatric patients. *Int J Neurosci.* 2013;123:553-6. doi: 10.3109/00207454.2013.776048.
82. Shah S, Calderon MD, Wu W, Grant J, Rinehart J. Onabotulinumtoxin A (BOTOX®) for Prophylactic Treatment of Pediatric Migraine: A Retrospective Longitudinal Analysis. *J Child Neurol.* 2018;33:580-6. doi: 10.1177/0883073818776142.
83. Gelfand AA, Reider AC, Goadsby PJ. Outcomes of greater occipital nerve injections in pediatric patients with chronic primary headache disorders. *Pediatr Neurol.* 2014; 50:135-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.09.008.
84. Puledda F, Goadsby PJ, Prabhakar P. Treatment of disabling headache with greater occipital nerve injections in a large population of childhood and adolescent patients: a service evaluation. *J Headache Pain.* 2018;19:5. doi: 10.1186/s10194-018-0835-5.
85. Soee AB, Skov L, Skovgaard LT, Thomsen LL. Headache in children: effectiveness of multidisciplinary treatment in a tertiary paediatric headache clinic. *Cephalalgia.* 2013;33:1218-28. doi: 10.1177/0333102413490349.
86. Sahai-Srivastava S, Sigmman E, Uyeshiro Simon A, Cleary L, Ginoza L. Multidisciplinary Team Treatment Approaches to Chronic Daily Headaches. *Headache.* 2017; 57:1482-91. doi: 10.1111/head.13118. Epub 2017 Jul 25.
87. Hickman C, Jacobson D, Melnyk BM. Randomized controlled trial of the acceptability, feasibility, and preliminary effects of a cognitive behavioral skills building intervention in adolescents with chronic daily headaches: a pilot study. *J Pediatr Health Care.* 2015; 29:5-16. doi: 10.1016/j.pedhc.2014.05.001.
88. Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, LeCates SL, Slater SK, Zafar M, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310:2622-30. doi: 10.1001/jama.2013.282533.
89. Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, LeCates SL, Allen JR, Slater SK, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for children and adolescents with chronic migraine reduces headache days to ≤ 4 per month. *Headache.* 2016;56:711-6. doi: 10.1111/head.12795.

90. Kroon Van Diest AM, Ramsey RR, Kashikar-Zuck S, Slater S, Hommel K, et al. Treatment adherence in child and adolescent chronic migraine patients: results from the cognitive-behavioral therapy and amitriptyline trial. *Clin J Pain*. 2017;33:892-98. doi: 10.1097/AJP.0000000000000481.
 91. Law EF, Beals-Erickson SE, Noel M, Claar R, Palermo TM. Pilot Randomized Controlled Trial of Internet-Delivered Cognitive-Behavioral Treatment for Pediatric Headache. *Headache*. 2015; 55:1410-25. doi: 10.1111/head.12635.
 92. Kohen DP. Chronic daily headache: helping adolescents help themselves with self-hypnosis. *Am J Clin Hypn*. 2011;54:32-46. doi: 10.1080/00029157.2011.566767.
 93. Shiri S, Feintuch U, Weiss N, Pustilnik A, Geffen T, Kay B, et al. A virtual reality system combined with biofeedback for treating pediatric chronic headache – a pilot study. *Pain Med*. 2013;14:621-7. doi: 10.1111/pme.12083.
 94. Coeytaux RR, Befus D. Role of acupuncture in the treatment or prevention of migraine, tension-type headache, or chronic headache disorders. *Headache*. 2016;56:1238-40. doi: 10.1111/head.12857.
 95. Singh V, Kumar A, Ray S, Chakravarty K, Lall N, Joshi D. Non-pharmacological approaches for migraine management: a mini-review. *Front Pain Res*. 2026;7:1760756. doi: 10.3389/fpain.2026.1760756
- 8.2. Mulheres em Idade Fértil, Gravidez, Amamentação e Menopausa**
1. Vervik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol* 2017;16:76–87. doi:10.1016/S1474-4422(16)30293-9.
 2. Husoy AK, Steiner TJ. GBD 2023: over twice the health loss from headache disorders among females compared with males, and one fifth of the loss is attributable to medication overuse. *J Headache Pain*. 2025;26. doi:10.1186/s10194-025-02192-z.
 3. Afridi SK. Migraine : navigating the hormonal minefield. *Pract Neurol* 2019. doi: 10.1136/practneurol-2019-002332.
 4. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Benedetto C. Menstrual migraine: a review of current and developing pharmacotherapies for women. *Expert Opin Pharmacother*. 2018. doi: 10.1080/14656566.2017.1414182.
 5. Al-Hassany L, Haas J, Piccininni M, Kurth T, Maassen Van Den Brink A, Rohmann JL. Giving Researchers a Headache - Sex and Gender Differences in Migraine. *Front Neurol*. 2020;11. doi:3389/fneur.2020.549038.
 6. Marcus DA, Bain PA. Effective Migraine Treatment in Pregnant and Lactating Women: A Practical Guide. New York: Springer New York LLC; 2009.
 7. Sader E, Rayhill M. Headache in Pregnancy, the Puerperium, and menopause. *Semin Neurol*. 2018. doi:10.1055/s-0038-1673681.
 8. INFARMED. Boletim de Farmacovigilância. [consultado nov 2025] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1277078/bf5-2-2trim2001.pdf/f0c5c60a-fbe3-4655-b060-03e1fdf620bb?version=1.1>
 9. Khoo CCW, Liu CC, Lu M, Huang YC, Weng HY. Acute and preventive treatment of menstrual migraine: a meta-analysis. *J Headache Pain*. 2024;25. doi:10.1186/s10194-024-01848-6.
 10. FDA. Drug Shortages [consultado nov 2025] Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/dsp_ActiveIngredientDetails.cfm?Al=Lasmiditan%20Succinate%20Tablet&st=d (accessed March 14, 2026).
 11. Braca S, Casillo F, Moreira S, Ekizoglu E, Bjork MH, Szczyk AK, et al. Sex-Specific Management of Migraine. A Systematic Review and Consensus Statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2026;in press.
 12. Khoo CCW, Liu CC, Lu M, Huang YC, Weng HY. Acute and preventive treatment of menstrual migraine: a meta-analysis. *J Headache Pain*. 2024;25. doi:10.1186/s10194-024-01848-6.
 13. Cetin G, Totuk O, Cetin OE, Demir S, Sahin S. Evaluation of the effectiveness of greater occipital nerve blockade in menstrual migraine. *BMC Neurol*. 2025;25. doi:10.1186/s12883-025-04070-2.
 14. Verhagen IE, de Vries Lentsch S, van der Arend BW, le Cesie S, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Both perimenstrual and nonperimenstrual migraine days respond to calcitonin gene-related peptide (receptor) antibodies. *Eur J Neurol*. 2023;30:2117–21. doi:10.1111/ene.15794.
 15. Allais G, Sanchez Del Rio M, Diener HC, Benedetto C, Pfeil J, Schäuble B, et al. Perimenstrual migraines and their response to preventive therapy with topiramate. *Cephalalgia*. 2011;31:152–60. doi:10.1177/0333102410378049.
 16. Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. *Biomed Pharmacother*. 2002;56:283–8. doi:10.1016/S0753-3322(02)00181-6.
 17. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain*. 2017. doi:10.1186/s10194-017-0815-1.
 18. Barone JC, Butler MP, Ross A, Patterson A, Wagner-Schuman M, Eisenlohr-Moul TA. A scoping review of hormonal clinical trials in menstrual cycle-related brain disorders: Studies in premenstrual mood disorder, menstrual migraine, and catamenial epilepsy. *Front Neuroendocrinol*. 2023;71. doi:10.1016/j.yfrne.2023.101098.
 19. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, Bitzer J, Canonico M, Gantenbein AR, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: A consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018;19. doi:10.1186/s10194-018-0896-5.
 20. Dennerstein L, Morse C, Burrows G, Oats J, Brown J, Smith M. Menstrual migraine: A double-blind trial of percutaneous estradiol. *Gynecol Endocrinol*. 1988;2:113-20. doi:10.3109/09513598809023619.
 21. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: A double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 2006;67:2159-63. doi:10.1212/01.wnl.0000249114.52802.55.
 22. Almén-Christensson A, Hammar M, Lindh-Åstrand L, Landtblom AM, Brynhildsen J. Prevention of menstrual migraine with perimenstrual transdermal 17-βestradiol: A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Fertil Steril*. 2011;96:498-500.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.089.
 23. Tiranini L, Cucinella L, Martella S, Bosoni D, Martini E, Nappi RE. Is now the time to reconsider risks, benefits, and limitations of estrogen preparations as a treatment for menstrually related migraine? *Expert Rev Neurother*. 2023;23:377–88. doi:10.1080/14737175.2023.2198705.
 24. Contag SA, Mertz HL, Bushnell CD. Migraine during pregnancy: Is it more than a headache? *Nat Rev Neurol*. 2009;5:449-56. doi: 10.1038/nrneurol.2009.100.
 25. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Ornello R, Raffaelli B, et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain*. 2017;18:106. doi: 10.1186/s10194-017-0816-0.
 26. European Medicines Agency (EMA). Valproate and related substances – referral. [consultado março 2026] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances-0>
 27. European Medicines Agency (EMA). Topiramate – referral [consultado março 2026] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/topiramate>.

28. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, Stovner LJ, Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:209–19. doi:10.1038/nrneurol.2015.29.
29. Centers for Disease Control (CDC). Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects--1983-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1991;40:513-6.
30. Bussiere JL, Davies R, Dean C, Xu C, Kim KH, Vargas HM, et al. Nonclinical safety evaluation of erenumab, a CGRP receptor inhibitor for the prevention of migraine. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2019;106:224-38. doi: 10.1016/j.yrtph.2019.05.013.
31. European Medicines Agency (EMA). Fremanezumab Product Information [consultado jan 2026] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>
32. European Medicines Agency (EMA). Galcanezumab Product Information [consultado jan 2026] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_en.pdf
33. González-García N, Díaz de Terán J, López-Veloso AC, Mas-Sala N, Mínguez-Olaondo A, Ruiz-Piñero M, et al. Headache: pregnancy and breastfeeding Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia*. 2022;37:1-12. doi: 10.1016/j.nrleng.2018.12.023.
34. Taylor LG, Bird ST, Sahin L, Tassinari MS, Greene P, Reichman ME, et al. Antiemetic use among pregnant women in the United States: the escalating use of ondansetron. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2017;26:592-6. doi: 10.1002/pds.4185.
35. Marcus DA. Managing headache during pregnancy and lactation. *Expert Rev Neurother*. 2008;8:385-95. doi: 10.1586/14737175.8.3.385.
36. Brin MF, Kirby RS, Slavotinek A, Adams AM, Parker L, Ukah A, et al. Pregnancy Outcomes in Patients Exposed to OnabotulinumtoxinA Treatment: A Cumulative 29-Year Safety Update. *Neurology*. 2023;101:E103–13. doi:10.1212/WNL.0000000000207375.
37. Harris GM, Wood M, Ystrom E, Nordeng H. Prenatal triptan exposure and neurodevelopmental outcomes in 5-year-old children: Follow-up from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32:247–55. doi:10.1111/ppe.12461.
38. Smirnoff L, Moskatel L, Shaw B, He Z, Peretz A. A retrospective cohort study to evaluate the effectiveness and safety profile of occipital nerve blocks in the treatment of migraine during pregnancy. *Headache*. 2025;65:1727–33. doi:10.1111/head.15001.
39. Nosedá R, Bedussi F, Gobbi C, Ceschi A, Zecca C. Safety profile of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide system in pregnancy: Updated analysis in VigiBase®. *Cephalalgia*. 2023;43. doi:10.1177/03331024231158083.
40. Nosedá R, Bedussi F, Gobbi C, Ceschi A, Zecca C. Calcitonin gene-related peptide antagonists in pregnancy: a disproportionality analysis in VigiBase®. *J Headache Pain*. 2024;25. doi:10.1186/s10194-024-01715-4.
41. Hutchinson S, Marmura MJ, Calhoun A, Lucas S, Silberstein S, Peterlin BL. Use of common migraine treatments in breast-feeding women: A summary of recommendations. *Headache*. 2013;53:614–27. doi:10.1111/head.12064.
42. Bialer M, Doose DR, Murthy B, Curtin C, Wang SS, Twyman RE, et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:763–80. doi:10.2165/00003088-200443120-00001.
43. Bjørk MH, Kristoffersen ES, Tronvik E, Egeland Nordeng HM. Management of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias in pregnancy and breastfeeding. *Eur J Neurol*. 2021;28:2443–55. doi:10.1111/ene.14864.
44. Calhoun AH, Peterlin BL. Treatment of cluster headache in pregnancy and lactation. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:164-73. doi:10.1007/s11916-010-0102-1.
45. Singh HJ, Saleh HI, Ibrahim G, Upalo S, Omar E. Effect of melatonin supplementation on pregnancy outcome in Wistar-Kyoto and Sprague-Dawley rats. *Sheng Li Xue Bao*. 2013;65:149-57.
46. Hutchinson S, Marmura MJ, Calhoun A, Lucas S, Silberstein S, Peterlin BL. Use of common migraine treatments in breast-feeding women: A summary of recommendations. *Headache*. 2013;53(4):614-27. doi:10.1111/head.12064.
47. González-García N, Díaz de Terán J, López-Veloso AC, Mas-Sala N, Mínguez-Olaondo A, Ruiz-Piñero M, et al. Headache: pregnancy and breastfeeding Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia*. 2022;37:1-12. doi:10.1016/j.nrl.2018.12.003.
48. Swain BP. Management of Trigeminal Neuralgia During Pregnancy. *Handbook of Trigeminal Neuralgia*. 2019:223–9. doi:10.1007/978-981-13-2333-1_29.

8.3. Pessoas Idosas e com Comorbilidades

1. Ozge A. Chronic daily headache in the elderly. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:382. doi: 10.1007/s11916-013-0382-3.
2. Starling AJ. Diagnosis and Management of Headache in Older Adults. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:252-62. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.12.002.
3. Ward TN. Headache Disorders in the Elderly. *Curr Treat Options Neurol*. 2002;4:403-8. doi: 10.1007/s11940-002-0051-z.
4. de Rijk P, Resseguier N, Donnet A. Headache Characteristics and Clinical Features of Elderly Migraine Patients. *Headache*. 2018;58:525-33. doi: 10.1111/head.13247.
5. Hugger SS, Do TP, Ashina H, Goicochea MT, Jenkins B, Sacco S, et al. Migraine in older adults. *Lancet Neurol*. 2023;22:934-45. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00206-5.
6. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhalla N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
7. Semenov IA. Headache in the elderly. *Dis Mon*. 2015;61:249-50. doi: 10.1016/j.disamonth.2015.03.009.
8. Generis Farmacêutica. Resumo das Características do Medicamento de ADT. Lisboa: Generis; 2018.
9. AstraZeneca Produtos Farmacêuticos. Resumo das Características do Medicamento de Inderal. Lisboa: AstraZeneca; 2017.
10. Sanofi – Produtos Farmacêuticos. Resumo das Características do Medicamento de Priadel. Lisboa: Sanofi; 2018.
11. Janssen-Cilag Farmacêutica. Resumo das Características do Medicamento de Topamax. Lisboa: Janssen-Cilag Farmacêutica; 2025.
12. Ireland, A.P., Resumo das Características do Medicamento de Botox. Dublin: Ireland; 2017.
13. Laboratórios Pfizer. Resumo das Características do Medicamento de Efexor XR. Lisboa: Pfizer; 2016.
14. Abbott Laboratórios. Resumo das Características do Medicamento de Ioptin. Lisboa: Abbott Laboratórios; 2010.
15. Yang S, Orlova Y, Park H, Smith SM, Guo Y, Chapin BA, et al. Cardiovascular Safety of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Older Adults or Adults With Disability With Migraine. *JAMA Neurol*. 2025;82:132-141. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.4537.
16. Bravo TP. Headaches of the elderly. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:30. doi: 10.1007/s11910-015-0552-2.

9. GESTÃO DA MEDICAÇÃO EM CEFALÉIAS

9.1. Cefaleias por Uso Excessivo de Medicação

1. Pereira-Monteiro J, Barros J, Esperança P, Fernandes G, Gil-Gouveia R, Luzeiro I. Classificação Internacional de Cefaleias - 3.a Edição, Tradução Portuguesa. Sinapse. 2018;18:1–172.

2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1–211. doi:10.1177/0333102417738202
3. Pereira-Monteiro J, Palmeira MM, Barros J. Classificação Internacional das Cefaleias, 2a Edição - Tradução Portuguesa. Sinapse. 2005; 5.
4. Olsen J, Bousser MG, Diener HC. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2005;25:460–5. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00878.x. Erratum in: Cephalalgia. 2006;26:360.
5. Limmroth V, Katsarava Z, Fritzsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. Neurology. 2002;59:1011–4. doi:10.1212/WNL.59.7.1011
6. Husoy AK, Xu YY, Steinmetz JD, Aalipour MA, Aalruz H, Abdulah DM, et al. Global, regional, and national burden of headache disorders, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. Lancet Neurol. 2025;24:1005–15. doi:10.1016/S1474-4422(25)00402-8
7. Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: A systematic review. Cephalalgia. 2014;34:409–25. doi:10.1177/0333102413512033
8. Davies P. Medication overuse headache: A silent pandemic. Pain. 2012;153:7–8. doi:10.1016/j.pain.2011.10.021
9. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. Lancet Neurol. 2010;9:391–401. doi:10.1016/S1474-4422(10)70008-9
10. Husoy AK, Steiner TJ. GBD 2023: over twice the health loss from headache disorders among females compared with males, and one fifth of the loss is attributable to medication overuse. J Headache Pain. 2025;26:227. doi:10.1186/s10194-025-02192-z
11. Diener HC, Dodick D, Evers S, Holle D, Jensen RH, Lip-ton RB, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. Lancet Neurol. 2019;18:891–902. doi:10.1016/S1474-4422(19)30146-2
12. Wilkinson SM, Becker WJ, Heine JA. Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with migraine. Headache J Head Face Pain. 2001;41:303–9. doi:10.1046/j.1526-4610.2001.111006303.x
13. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does Chronic Daily Headache Arise De Novo in Association With Regular Use of Analgesics? Headache J Head Face Pain. 2003;43:179–90. doi:10.1046/j.1526-4610.2003.03041.x
14. Schmid CW, Maurer K, Schmid DM, Alon E, Spahn DR, Gantenbein AR, et al. Prevalence of medication overuse headache in an interdisciplinary pain clinic. J Headache Pain. 2013;14:4. doi:10.1186/1129-2377-14-4
15. Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, Lloyd J, Lupi C, Tischler H, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. J Headache Pain. 2018;19:50. doi:10.1186/s10194-018-0875-x
16. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. Cephalalgia. 2016;36:371–86. doi:10.1177/0333102415593088
17. Munksgaard SB, Madsen SK, Wienecke T. Treatment of medication overuse headache—A review. Acta Neurol Scand. 2019;139:405–14. doi:10.1111/ane.13074
18. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. Nat Rev Neurol. 2016;12:575–83. doi:10.1038/nrneurol.2016.124
19. Russell MB, Lundqvist C. Prevention and management of medication overuse headache. Curr Opin Neurol. 2012;25:290–5. doi:10.1097/WCO.0b013e328352c431
20. Paemeleire K, Crevits L, Goadsby PJ, Kaube H. Practical management of medication-overuse headache. Acta Neurol Belg. 2006;106:43–51.
21. Caronna E, Gallardo VJ, Egeo G, Vázquez MM, Castellanos CN, Membrilla JA, et al. Redefining migraine prevention: early treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies enhances response in the real world. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024;jnnp-2023-333295. doi:10.1136/jnnp-2023-333295
22. Zed PJ, Loewen PS, Robinson G. Medication-Induced Headache: Overview and Systematic Review of Therapeutic Approaches. Ann Pharmacother. 1999;33:61–72. doi:10.1345/aph.18184
23. Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Medication-overuse headache: a perspective review. Ther Adv Drug Saf. 2016;7:147–58. doi:10.1177/2042098616653390
24. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache - guideline of the EFNS headache panel: Treatment of MOH. Eur J Neurol. 2011;18:1115–21. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x
25. 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;10:407–17. doi:10.1007/s10194-009-0159-6
26. De Goffau MJ, Klaver AR, Willemsen MG, Bindels PJE, Verhagen AP. The effectiveness of treatments for patients with medication overuse headache: a systematic review and meta-analysis. J Pain. 2017;18:615–27. doi:10.1016/j.jpain.2016.12.005
27. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of Medication Overuse in Headache Patients: Recovery of Therapeutic Responsiveness. Cephalalgia. 2006;26:1192–8. doi:10.1111/j.1468-2982.2006.01190.x
28. Rossi P, Faroni JV, Tassorelli C, Nappi G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. J Headache Pain. 2013;14:10. doi:10.1186/1129-2377-14-10
29. Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, Bendtsen L. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. Cephalalgia. 2018;38:225–36. doi:10.1177/0333102417737779
30. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, De Icco R, Katsarava Z, Miguel Lainez J, et al. The added value of an electronic monitoring and alerting system in the management of medication-overuse headache: A controlled multicentre study. Cephalalgia. 2017;37:1115–25. doi:10.1177/0333102416660549
31. Katsarava Z, Fritzsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. Neurology. 2001;57:1694–8. doi:10.1212/WNL.57.9.1694
32. Diener HC, Haab J, Peters C, Ried S, Dichgans J, Pilgrim A. Subcutaneous Sumatriptan in the Treatment of Headache During Withdrawal From Drug-Induced Headache. Headache J Head Face Pain. abril de 1991;31(4):205–9. doi:10.1111/j.1526-4610.1991.hed3104205.x
33. Schwartz TH, Karpitskiy VV, Sohn RS. Intravenous Valproate Sodium in the Treatment of Daily Headache. Headache J Head Face Pain. junho de 2002;42(6):519–22. doi:10.1046/j.1526-4610.2002.02127.x
34. Hernandez-Diaz S. Steroids and Risk of Upper Gastrointestinal Complications. Am J Epidemiol. 2001;153:1089–93. doi:10.1093/aje/153.11.1089
35. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: A randomized controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24:1289–97. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.03.010
36. Mei D, Ferraro D, Zelano G, Capuano A, Vollono C, Gabriele C, et al. Topiramate and Triptans Revert Chronic Migraine With Medication Overuse to Episodic Migraine. Clin Neuropharmacol. 2006;29:269–75. doi:10.1097/01.WNF.000022888.49044.99

37. Diener HC, Dodick D, Goadsby P, Bigal M, Bussone G, Silberstein S, et al. Utility of Topiramate for the Treatment of Patients with Chronic Migraine in the Presence or Absence of Acute Medication Overuse. *Cephalalgia*. 2009;29:1021–7. doi:10.1111/j.1468-2982.2009.01859.x
38. Rizzato B, Leone G, Misaggi G, Zivi I, Diomedei M. Efficacy and tolerability of pregabalin versus topiramate in the prophylaxis of chronic daily headache with analgesic overuse: an open-label prospective study. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34:74–8. doi:10.1097/WNF.0b013e318210ecc9
39. Sandrini G, Perrotta A, Tassorelli C, Torelli P, Brighina F, Sances G, et al. Botulinum toxin type-A in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study. *J Headache Pain*. 2011;1:427–33. doi:10.1007/s10194-011-0339-z
40. Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, Van Zwet EW, Ferrari MD, Terwindt GM. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. *Brain*. 2019;142:1203–14. doi:10.1093/brain/awz052
41. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci*. 2013;331:48–56. doi:10.1016/j.jns.2013.05.003
42. Oliveira Da Silva R, Mendes Filho FDSM, Pedrosa JGG, Pascual GS, Dominici S, Weba ETP, et al. Efficacy and tolerability of erenumab for chronic migraine in association with medication overuse: A systematic review and meta-analysis. *Headache J Head Face Pain*. 2025;head.15068. doi:10.1111/head.15068
43. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92. doi:10.1212/WNL.0000000000007497
44. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, Yang R, Ashina S, Katsarava Z. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain*. 2020;21:114. doi:10.1186/s10194-020-01173-8
45. Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, Ruff DD, Stauffer VL, Jedyndyn J, et al. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2021;41:340–52. doi:10.1177/0333102420966658
46. Starling AJ, Cowan RP, Buse DC, Diener H, Marmura MJ, Hirman J, et al. Eptinezumab improved patient-reported outcomes in patients with migraine and medication-overuse headache: Subgroup analysis of the randomized PROMISE-2 trial. *Headache J Head Face Pain*. 2023;63:264–74. doi:10.1111/head.14434
47. Goadsby PJ, Friedman DI, Holle-Lee D, Demarquay G, Ashina S, Sakai F, et al. Efficacy of atogepant in chronic migraine with and without acute medication overuse in the randomized, double-blind, phase 3 PROGRESS Trial. *Neurology*. 2024;103:e209584. doi:10.1212/WNL.0000000000209584
48. Cowan RP, Marmura MJ, Diener HC, Starling AJ, Schim J, Hirman J, et al. Quantity changes in acute headache medication use among patients with chronic migraine treated with eptinezumab: subanalysis of the PROMISE-2 study. *J Headache Pain*. 2022;23:115. doi:10.1186/s10194-022-01482-0
49. Silvestro M, Orologio I, Sozio P, Dortucci V, Trojsi F, Siciliano M, et al. No additional benefit with detoxification strategies: A real world experience in 200 patients with chronic migraine and either simple or complex MOH treated with CGRP monoclonal antibodies. *Cephalalgia*. 2025;45:03331024251329808. doi:10.1177/03331024251329808
50. Tepper SJ, Dodick DW, Lanteri-Minet M, Dolezil D, Gil-Gouveia R, Lucas C, et al. Efficacy and Safety of Erenumab for Nonopioid Medication Overuse Headache in Chronic Migraine: A Phase 4, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *JAMA Neurol*. 2024;81:1140. doi:10.1001/jamaneurol.2024.3043
51. Clinicaltrials.gov. Interventional, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study of add-on Eptinezumab Treatment to Brief Educational Intervention for the Preventive Treatment of Migraine in Patients With Dual Diagnosis of Migraine and Medication Overuse Headache [Clinical trial registration] [Internet]. [consultado março 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05452239>
52. Yu S, Zhou J, Luo G, Xiao Z, Ettrop A, Jansson G, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine and medication-overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Neurol*. 2023;23:441. doi:10.1186/s12883-023-03477-z
53. Giri S, Tronvik E, Linde M, Pedersen SA, Hagen K. Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mABs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023;43:03331024231156922. doi:10.1177/03331024231156922
54. Kong F, Buse DC, Zhu G, Xu J. Comparative efficacy and safety of different pharmacological therapies to medication overuse headache: a network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2024;25:168. doi:10.1186/s10194-024-01878-0
55. Hagen K, Albretsen C, Vilming S, Salvesen R, Grønning M, Helde G, et al. Management of Medication Overuse Headache: 1-Year Randomized Multicentre Open-Label Trial. *Cephalalgia*. 2009;29:221–32. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01711.x
56. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Engelstoft IMS, Westergaard ML, Bendtsen L, et al. Comparison of 3 Treatment Strategies for Medication Overuse Headache: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77:1069. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1179
57. Koonalintip P, Yamutai S, Sethhawatcharawanich S, Thongseiratch T, Chichareon P, Wakerley BR. Network meta-analysis comparing efficacy of different strategies on medication-overuse headache. *J Headache Pain*. 2025;26:43. doi:10.1186/s10194-025-01982-9

9.2. Interações Farmacológicas no Tratamento das Cefaleias

1. Ansari H, Ziad S. Drug-Drug Interactions in Headache Medicine. *Headache*. 2016;56:1241–8. doi: 10.1111/head.12864.
2. Lionetto L, Borro M, Curto M, Capi M, Negro A, Cipolla F, et al. Choosing the safest acute therapy during chronic migraine prophylactic treatment: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12:399–406. doi: 10.1517/17425255.2016.1154042.
3. Prakash S, Adroja B, Parekh H. Serotonin syndrome in patients with headache disorders. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017221383. doi: 10.1136/bcr-2017.221383.
4. Pomes LM, Guglielmetti M, Bertamino E, Simmaco M, Borro M, Martelletti P. Optimising migraine treatment: from drug-drug interactions to personalized medicine. *J Headache Pain*. 2019;20:56–68. doi: 10.1186/s10194-019-1010-3.
5. RCMs e EPARs dos medicamentos citados, incluindo os gepants e os mabs para o CGRP [consultado em 7/05/2021] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avanca-da.xhtml>
6. Ritter JM. Individual variations, pharmacogenomics and personalized medicine. In: Rang and Dale's Pharmacology. Amsterdam: Elsevier; 2020. p. 152–62.
7. Robbins MS, Lipton RB. Management of headache in the elderly. *Drugs Aging*. 2010;27:377–98.
8. Rolan PE. Drug interactions with triptans: which are clinically significant? *CNS Drugs*. 2012;26:949–57.
9. Tepper SJ. Drug interactions in Headache: What to Watch

for and Why, American Migraine Foundation, 2008 [consultado em 7/05/2021] Disponível em: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/drug-interactions-in-headache-what-to-watch-for-and-why/>

Declaração de Contribuição / Contributorship Statement

Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito para publicação e assumem responsabilidade por todos os aspectos do trabalho, garantindo a exatidão e a integridade dos dados apresentados.

All authors approved the final version of the manuscript for publication and assume responsibility for all aspects of the work, ensuring the accuracy and integrity of the data presented.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

Apoio Financeiro: Este trabalho não recebeu qualquer subsídio, bolsa ou financiamento.

Proveniência e Revisão por Pares: Não solicitado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer-reviewed.

Instruções aos Autores e Políticas Editoriais

Instruções aos Autores

Língua

O título, resumo e palavras-chave, devem ser apresentados em inglês e português.

Os manuscritos submetidos à SINAPSE devem ser claramente escritos em português (de Portugal) e/ou inglês de nível razoável.

Copyright

Todos os artigos nesta revista são de Acesso Aberto e atendem aos requisitos das agências de financiamento ou instituições académicas. Relativamente à utilização por terceiros a SINAPSE rege-se pelos termos da licença Creative Commons 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (cc-by-nc-nd)'.

É da responsabilidade do autor obter permissão para reproduzir ilustrações, tabelas, etc. de outras publicações.

Após a aceitação de um artigo, os autores serão convidados a preencher um "Publishing Agreement". Será enviado um e-mail ao autor correspondente, confirmando a recepção do manuscrito juntamente com um formulário de *Publishing Agreement* ou um link para a versão online desse contrato.

Auto-Arquivo

Os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados e de acordo com a licença Creative Commons.

Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

Os autores devem assegurar que o estudo que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais, quer no decurso da investigação quer na publicação, nomeadamente com as recomendações da Declaração de Helsínquia revistas em 2013 da Associação Médica Mundial (<http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki>), do *International Committee of Medical Journal Editors* (www.icmje.org) e do *Committee on Publication Ethics* (COPE) (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Nos casos adequados, os autores devem demonstrar que a investigação foi aprovada pela comissão de ética das instituições envolvidas e que as recomendações foram seguidas. Esta informação deve constar no texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada. Não se devem apresentar imagens, nomes, números de processos clínicos ou outros elementos que permitam a identificação dos participantes no estudo. Os estudos que envolvam experiências em animais devem ser conduzidos em conformidade com as *guidelines* definidas no "Guide for the care and use of laboratory animals" dos National Institutes of Health. Todos os estudos em animais deverão igualmente obedecer às *guidelines* ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*). Os autores deverão ainda consultar a legislação vigente a nível nacional que regula este tipo de estudos (Decreto Lei n.º 113/2013 de 7/08/2013, e eventuais atualizações posteriores). Deve ser claramente explicitado no manuscrito que as normas acima referidas foram seguidas.

Privacidade e Consentimento Informado

Estudos em doentes ou voluntários requerem aprovação da comissão de ética e consentimento informado escrito, o que deve ser documentado no artigo. Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam cientificamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam identificação inequívoca ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes (ou, quando aplicável, do tutor ou representante legalmente definido).

Permissões

Todo o material previamente publicado e protegido por direitos autorais, incluindo ilustrações, figuras e tabelas, deve ser acompanhado de permissão escrita para reprodução dos detentores dos direitos autorais.

Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

Existe um conflito de interesses quando o julgamento profissional sobre um interesse primário (como o bem-estar dos doentes ou a validade da investigação) pode ser influenciado por um interesse secundário (como ganho financeiro).

As relações financeiras são os conflitos de interesse mais facilmente identificáveis e têm maior probabilidade de prejudicar a credibilidade da revista, dos autores e da própria ciência. No entanto, os conflitos podem ocorrer por outros motivos, como relacionamentos pessoais ou rivalidades, competição académica e crenças intelectuais.

Todos os participantes do processo de revisão por pares e publicação - não apenas autores, mas também revisores, editores e membros do conselho editorial da SINAPSE - devem considerar os seus conflitos de interesse ao cumprir as suas funções no processo de revisão e publicação do artigo e devem divulgar todos os relacionamentos que possam ser vistos como potenciais conflitos de interesse.

Os autores devem referir todas as fontes de financiamento ao estudo descrito e a sua influência na concepção do manuscrito ou na decisão de submissão para publicação. O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho. Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse. Todos os autores devem completar e submeter o modelo de Declaração de Conflitos de Interesse (ICMJE *Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest*), disponível em <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>. Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial, mas será publicada se o artigo for aceite. Se não existirem conflitos, os autores devem mencionar esse facto.

Resultados de ensaios clínicos

A SINAPSE apoia iniciativas que contribuam para uma melhor divulgação de resultados ensaios clínicos. Estas incluem o registo prospectivo de ensaios clínicos em bases de dados públicas adequadas. De acordo com as recomendações do ICMJE, a SINAPSE exige o registo de todos os ensaios clínicos cujos dados sejam incluídos em trabalhos submetidos para publicação nesta revista.

O ICMJE adopta a definição da Organização Mundial de Saúde de ensaio clínico, que é "qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde". Esta definição inclui ensaios das fases I a IV. O ICMJE define intervenções relacionadas com a saúde como "qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde" e resultados relacionados com a saúde como "qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes".

Registo de ensaios clínicos

O registo numa base de dados pública de ensaios clínicos é condição necessária para a publicação de dados de ensaios clínicos na SINAPSE, de acordo com as recomendações do ICMJE (<http://www.icmje.org>). Os ensaios devem ser registados anteriormente ou no início do período de recrutamento de doentes. Os estudos puramente observacionais (aqueles em que a atribuição de uma intervenção médica não é do critério do investigador) não exigem registo.

O número de registo do ensaio clínico (TRN) bem como a data desse registo devem ser referidos no final do resumo do artigo.

Disponibilização dos dados

A SINAPSE sugere que todos os dados nos quais se baseiam as conclusões de um artigo de investigação original sejam disponibilizados para os leitores. Sugere-se assim aos autores que assegurem que os seus dados ficam disponíveis em repositórios públicos (sempre que estes estejam disponíveis e sejam adequados), que sejam apresentados no manuscrito principal ou em arquivos adicionais, sempre que possível em formato tratável (por exemplo, em folha de cálculo e não em pdf).

A SINAPSE exige uma declaração de disponibilização dos dados, presente no final de cada manuscrito. Para ensaios de fármacos ou dispositivos médicos, a declaração deve referir, pelo menos, que os dados relevantes de cada doente, devidamente anonimizados, estão disponíveis mediante pedido justificado aos autores.

Sugerem-se formulações para a referida declaração:

“Disponibilização dos dados: os dados individuais dos doentes [e/ou] o conjunto completo de dados [e/ou] o anexo técnico [e/ou] as especificações da análise estatística, estão disponíveis em [doi] [com acesso livre/com as restrições] [do autor correspondente em]. Os participantes deram o seu consentimento informado para disponibilização de dados [ou... não foi obtido consentimento dos participantes, mas os dados apresentados estão anonimizados e o risco de identificação é reduzido... ou não foi obtido consentimento dos participantes, mas os benefícios potenciais da disponibilização destes dados justificam os prejuízos potenciais, uma vez que ...]”

Se os dados não estiverem disponíveis, deve ser referido o seguinte: “Disponibilização dos dados: não estão disponíveis dados adicionais.”

Esta opção não se aplica a ensaios clínicos de fármacos ou dispositivos médicos.

Pode ser solicitado aos autores que disponibilizem os dados brutos em que basearam o seu artigo durante o processo de revisão e até 10 anos após a publicação.

Submissão dos Trabalhos

A submissão de um manuscrito implica que o trabalho descrito não tenha sido publicado previamente (excepto na forma de um resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de uma tese académica), e que não está sendo considerado para publicação noutra revista, que o manuscrito foi aprovado por todos os autores e, tácita ou explicitamente, pelas autoridades competentes onde o trabalho foi realizado e que, se for aceite para publicação, não será publicada em outro lugar na mesma forma, em inglês ou em qualquer outra língua, incluindo electronicamente.

Todos os manuscritos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação. Deve ser dada garantia na carta de apresentação de que o manuscrito não está sob consideração simultânea por qualquer outra revista. Na carta de apresentação, os autores devem declarar seus potenciais conflitos de interesse e fornecer uma declaração sobre a autoria.

Para verificar a originalidade, o artigo pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade.

As submissões que não estejam em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e reenvio.

Submissão do Manuscrito

Os manuscritos são submetidos através do site da SINAPSE em <http://www.SINAPSE.pt>

Contacto

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte: sinapse.spn@gmail.com

Preparação do Manuscrito

Uso de programa de processamento de texto

É importante que o arquivo seja guardado no formato nativo do processador de texto usado. O texto deve estar no formato de coluna única. Mantenha o *layout* do texto o mais simples possível.

Para evitar erros desnecessários, aconselhamos o uso das funções “verificação ortográfica” e “verificação gramatical” do seu processador de texto.

Tipologia dos Artigos

A SINAPSE aceita artigos das seguintes tipologias:

- Artigos Originais reportando investigação clínica ou básica (ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos de caso-controlo, outros estudos observacionais);
- Artigos de Revisão
- Revisões Sistemáticas com ou sem Meta-Análise;

- Estudos de Caso/Casos Clínicos;
- Imagens em Neurologia;
- Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;
- Cartas ao Editor, que consistem em opiniões concisas sobre artigos recentemente publicados na SINAPSE;
- Perspectivas;
- Guidelines*;

Na secção de submissão:

I. Título

Título em português e inglês, conciso, específico e informativo, sem abreviaturas e não excedendo os 120 caracteres. O título pode incluir um complemento de título com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços).

II. Autores e afiliações

Na secção da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) e respectivas afiliações (serviço, instituição, cidade, país) e grau académico mais elevado.

III. Financiamento

Todos as fontes de financiamento, no domínio público ou privado, incluindo bolsas, que contribuíram para a realização do trabalho.

IV. Autor Correspondente

Indicar claramente quem vai lidar com a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, também pós-publicação. Indicar endereço postal e e-mail do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito.

V. Resumo e Keywords

Um resumo conciso e factual é requerido, capaz de representar isoladamente o conteúdo do artigo, escrito em português e inglês. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. O resumo não pode remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 *keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta na *Medical Subject Headings* (MeSH), <https://meshb.nlm.nih.gov/search>

VI. Resumo Estruturado

Um resumo estruturado, com as etiquetas de secção apropriadas (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusão), deve fornecer o contexto e objectivo do estudo, procedimentos básicos (selecção dos sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos observacionais e analíticos), principais resultados (significância estatística, se possível) e principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações.

VII. Os autores também deverão anexar a declaração de “**Protecção de pessoas e animais**”, **Confidencialidade dos dados e consentimento informado** e **Conflitos de interesse**.

Prémios e Apresentações prévias

Devem ser referidos os prémios e apresentações do estudo, prévias à submissão do manuscrito.

Texto

Artigos Originais

Os artigos originais devem incluir as seguintes secções: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os artigos originais não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 60 referências. Um resumo estruturado com o máximo de 350 palavras.

Seguir as *guidelines* EQUATOR

Article structure

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusion

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Artigos de Revisão Narrativa

Os artigos de revisão são artigos abrangentes que sintetizam ideias pré-existentes e sugerem novas. Abrangem áreas amplas.

O foco deve ser uma actualização sobre a compreensão actual da etiologia ou fisiopatologia das doenças, considerações diagnósticas e terapêutica.

Essas revisões devem abordar uma questão ou questão específica relevante para a prática clínica. Embora geralmente por convite do Editor-Chefe, a SINAPSE aceita ocasionalmente artigos de revisão não solicitados sobre assuntos importantes ou sobre avanços recentes. Antes de submeter uma revisão, pedimos que envie ao Editor-Chefe um breve esboço (não mais de 500 palavras) indicando a importância do assunto, e por que está qualificado para escrevê-lo. Um convite para submissão não garante aceitação.

Os artigos de revisão não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Um resumo não estruturado com o máximo de 350 palavras.

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

As revisões sistemáticas podem ou não utilizar métodos estatísticos (meta-análises) para analisar e resumir os resultados dos estudos incluídos.

As Revisões Sistemáticas podem ser apresentadas no formato Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. O assunto deve ser claramente definido. O objectivo de uma revisão sistemática deve ser produzir uma conclusão baseada em evidências. Nos Métodos deve ser fornecida uma indicação clara da estratégia de pesquisa da literatura, extracção de dados, classificação das evidências e análise. Deve ser seguida a normativa PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>) e realizado o registo do protocolo na PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero>).

O texto não deverá exceder 4000 palavras, excluindo um resumo estruturado (máximo de 350 palavras). Não poderá incluir mais de 100 referências, e até 6 tabelas ou figuras.

Caso Clínico

O relato de Casos Clínicos deve incluir as seguintes seções: Introdução, Caso Clínico e Discussão.

O texto não poderá exceder 2000 palavras, e não poderá exceder as 25 referências bibliográficas. Deve incluir um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras.

Deve ser seguida a normativa CARE (<http://www.care-statement.org/>).

Tendo em conta a sua natureza, os relatos de casos clínicos devem ter um número parcimonioso de autores - excepcionalmente mais de 5. No caso de serem mais de 5 co-autores a carta de submissão deve indicar clara e detalhadamente qual o papel de cada um no manuscrito, de modo a justificar a sua inclusão na linha de autoria à luz dos critérios do ICMJE (<http://www.icmje.org/>). A permissão do doente (parente mais próximo, tutor legal) pode ser necessária.

Se o doente(s) descrito nestes manuscritos é identificável, o formulário de consentimento do doente deve ser preenchido e assinado pelo doente(s) (ou tutor/representante legal) e submetido com o manuscrito. Dificultar a identificação do doente através da omissão de dados cientificamente irrelevantes é aceitável, mas a alteração desses dados não o é.

Editoriais

Os Editoriais são da responsabilidade do grupo editorial, solicitados por convite do Editor-Chefe, e constituirão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. Não devem exceder as 1200 palavras, com um máximo de 20 referências bibliográficas e podem conter uma tabela e uma figura. Não têm resumo.

Cartas ao Editor

As cartas ao Editor consistem em comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico. As Cartas ao Editor não devem exceder 600 palavras e 10

referências bibliográficas e podem conter uma figura ou tabela. Não têm resumo.

Imagens em Neurologia

Esta seção destina-se à publicação de imagens clínicas, radiológicas, histológicas e cirúrgicas.

Uma imagem visual de uma observação neurológica interessante e única, com uma breve descrição do problema clínico e dos achados neurológicos do paciente.

O título não deve ter mais de oito palavras. Os autores devem ser no máximo quatro. As imagens devem ser de alta qualidade e valor educativo. São permitidas até 4 figuras. As legendas devem ser breves e informativas. Setas ou outros símbolos devem ser incluídos conforme necessário para facilitar a compreensão das imagens. O texto não deve exceder 500 palavras, até cinco referências bibliográficas, e deve incluir uma breve história clínica e dados relevantes do exame físico, testes laboratoriais e progressão clínica, conforme apropriado. Não têm resumo. A permissão do doente (parente mais próximo, tutor legal) pode ser necessária.

Nesta secção também serão aceites artigos versando tópicos neurológicos abordados em obras de cariz artístico (incluindo pintura, escultura, teatro e cinema) ou relacionados com os artistas que as criaram.

Perspectiva

Este tipo de manuscrito é submetido a convite do Conselho Editorial, sendo no entanto também sujeitas a consideração editorial as candidaturas espontâneas para publicação. Pode abranger uma ampla diversidade de tópicos importantes em biomedicina, saúde pública, investigação, descoberta, prevenção, ética, política de saúde ou lei de saúde. Um Autor que deseje propor um manuscrito nesta seção deverá enviar um resumo ao Editor-Chefe, incluindo o título e a lista de autores para avaliação. O texto não deve exceder 1200 palavras, até 10 referências, e até 2 tabelas e 2 figuras. Não têm resumo.

Guidelines

As recomendações para a prática clínica não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Resumo até 350 palavras. Este tipo de artigo pode ser submetido por grupos de trabalho organizados no âmbito de encontros ou associações científicas, ou grupos de autores com trabalho especializado realizado no tópico em causa.

Referências

I. Citação no texto

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). As referências devem ser listadas usando algarismos árabes pela ordem em que são citados no texto.

As referências a comunicações pessoais e dados não publicados devem ser feitas diretamente no texto e não devem ser numeradas. As comunicações pessoais devem estar devidamente autorizadas pelo emissor das comunicações, assumindo os autores a responsabilidade pela autorização. A citação de uma referência como "in press" implica que o item tenha sido aceite para publicação. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo da Medline.

As referências a artigos publicados em revistas devem incluir o nome do primeiro autor seguido dos nomes dos restantes autores (num máximo de 6, a partir daí deve ser utilizado *et al.*), o título do artigo, o nome da revista e o ano de publicação, volume e páginas, e DOI.

Certifique-se que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Ao copiar referências, tenha cuidado porque já podem conter erros. A lista de referências deve ser adicionada na secção designada para tal, nunca como uma nota de rodapé. Códigos específicos do programa de gestão de referências não são permitidos.

Article type	Abstract	Keywords	Main text structure	Max. words	Tables/ figures	References
Original Article	Max. 350 words; structured (Introduction and Objectives, Methods, Results and Conclusion) Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusion; Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 60
Review Article	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion; Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100
Systematic Review	Max. 350 words; structured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	PRISMA	4000	Total up to 6	Up to 100
Case Report	Max. 150 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Case report; Discussion; Conclusion (optional); References; and figure legends, if any	2000	Total up to 4	Up to 25
Images in Neurology	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	500	Total up to 4	Up to 5
Editorial	None	None	Unstructured	1500	Total up to 2	Up to 20
Letter to the Editor	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	600	Total up to 1	Up to 10
Current Perspectives	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	1200	Total up to 2	Up to 10
Guidelines	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100

II. Formato

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada na “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Liste todos os autores se houver seis ou menos. *Et al* deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

III. Estilo de referência

Texto: Indicar as referências no texto por número (s) em expoente. Os autores podem ser referidos, mas o número de referência deve ser sempre dado.

Lista: Ordene as referências na lista pela ordem em que aparecem no texto

Exemplos:

Referência de artigo:

1.

- Com menos de 6 autores

Charvin D, Medori R, Hauser RA, Rascol O. Therapeutic strategies for Parkinson disease: beyond dopaminergic drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:804-22. doi: 10.1038/nrd.2018.136.

- Com mais de 6 autores

Zesiewicz T, Salemi JL, Perlman S, Sullivan KL, Shaw JD, Huang Y, et al. Double-blind, randomized and controlled trial of EPI-743 in Friedreich's ataxia. *Neurodegener Dis Manag*. 2018;233-242. doi: 10.2217/nmt-2018-0013.

Referência de livro:

2. Battler A. Stem Cell and Gene-Based Therapy: *Frontiers in Regenerative Medicine*. Berlin: Springer; 2006.

Referência de capítulo de livro:

3. Pagel JF, Pegram GV. The role for the primary care physician in sleep medicine. In: Pagel JF, Pandi-Perumal SR, editors. *Primary care sleep medicine*. 2nd ed. New York: Springer; 2014.

Referências Web:

No mínimo, o URL completo deve ser dado e a data em que o documento foi consultado. Qualquer outra informação, se conhecida (nomes de autor, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser dada.

Centers for Medicare & Medicaid Services. CMS proposals to implement certain disclosure provisions of the Affordable Care Act. [Accessed January 30, 2018] Available from: <http://www.cms.gov/apps/media/press/factsheet.asp?Counter=4221>.

Notas de Rodapé

As notas de rodapé devem ser evitadas. Quando imprescindíveis, devem ser numerados consecutivamente e aparecer no final do texto.

Agradecimentos (facultativo)

Tem como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais.

Abreviaturas

Não use abreviaturas ou acrónimos no título e no resumo e limite o seu uso no texto. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. A menos que a sigla seja uma unidade padrão de medição. Uso excessivo e desnecessário de acrónimos e abreviaturas deve ser evitado.

Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades Sistema Internacional de Unidades. As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos

decimais. As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mmHg), e a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Nomes de Medicamentos e Dispositivos Médicos

Identifique com precisão todos os medicamentos e produtos pela denominação comum internacional (DCI). Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome DCI, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®). O mesmo princípio é aplicável aos dispositivos médicos.

Nomes de Genes, Símbolos e Números de Acesso

Aos genes e estruturas relacionadas devem ser atribuídos os nomes e símbolos oficiais fornecidos pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) ou o *HUGO Gene Nomenclature Committee*. Antes da submissão de um manuscrito relatando grandes conjuntos de dados genômicos (por exemplo, sequências de proteínas ou DNA), os conjuntos de dados devem ser depositados em um banco de dados disponível publicamente, como o *GenBank* do NCBI, e um número de acesso completo (e número da versão, se apropriado) deve ser fornecido na seção Métodos.

Tabelas e Figuras

As Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação.

Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto: “Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2)” ; “Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1)”.

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Cada Tabela e Figura deve ser acompanhada da respectiva legenda, sucinta e clara. As Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto).

Em relação aos gráficos deve ser explícito se a informação inclui valores individuais, médias ou medianas, se há representação do desvio padrão e intervalos de confiança e o tamanho da amostra (n).

As fotografias deverão incluir identificadores de aspectos cientificamente relevantes (setas e asteriscos). Poderão ser publicadas fotografias a cores, desde que consideradas essenciais.

Cada Tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou sumariando os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto. Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico.

Para as notas explicativas nas Tabelas devem ser utilizados os seguintes símbolos e sequência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Se fotografias de doentes forem usadas, estas não devem ser identificáveis ou as fotografias devem ser acompanhadas de autorização por escrito para usá-las.

As ilustrações coloridas são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.

- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Dimensione as ilustrações próximas das dimensões desejadas da versão publicada.
- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de copyright (autor ou editor).

A submissão deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma.

Os ficheiros das figuras devem ser fornecidos em alta resolução, 800 dpi mínimo para gráficos e 300 dpi mínimo para fotografias.

A publicação de ilustrações a cores é gratuita, reservando-se a SINAPSE de publicar uma versão a preto e branco na versão impressa da revista.

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

JPEG (.Jpg)
Portable Document Format (.Pdf)
PowerPoint (.ppt)*
TIFF (.Tif)
Excel*

* O material gráfico submetido em formato Powerpoint (.ppt) ou Excel (.xls) deve ser também submetido em formato Portable Document Format (.pdf) dada a possível desformatação quando abertos em computadores e programas sob diferentes definições.

Permissão para publicação: No caso de publicação de tabelas de livros ou revistas os autores são responsáveis por obter permissão, junto dos autores dos trabalhos de onde forem reproduzidos, para a referida publicação, e terão de a apresentar na submissão.

Ficheiros Multimédia

Os ficheiros multimédia devem ser enviados em ficheiro separado com o manuscrito. O material multimédia deve seguir os padrões de qualidade de produção para publicação sem a necessidade de qualquer modificação ou edição. Os ficheiros aceitáveis são: formatos MPEG, AVI ou QuickTime.

Anexos/ Apêndices

Quando necessário, os anexos devem ser utilizados para apresentar inquéritos longos ou detalhados, descrições de extensos cálculos matemáticos e / ou listas de itens. Devem ser colocados, se necessário, com legendas. Anexos longos, tais como algoritmos, pesquisas e protocolos, serão publicados apenas *online*; o URL será fornecido no artigo impresso onde o anexo é citado.

Se houver mais de um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc. As fórmulas e equações em apêndices devem ser numeradas separadamente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc. ; Em apêndice posterior, a Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; FIG. A.1, etc.

Estilo

SINAPSE segue AMA Manual Style, 10ª edição (<http://www.amamanualofstyle.com>) e ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (<http://icmje.org/recommendations>)

Última revisão 11 Junho 2019

Políticas Editoriais

Objetivo e Âmbito

A SINAPSE é uma revista médica, propriedade da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN), publicada em edição clássica e em suporte electrónico.

A SINAPSE é órgão oficial das seguintes organizações científicas:

- Conselho Português para o Cérebro
- Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência
- Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla
- Liga Portuguesa Contra a Epilepsia
- Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral
- Sociedade Portuguesa de Cefaleias
- Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento
- Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares
- Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia
- Sociedade Portuguesa de Neurofisiologia Clínica e Medicina do Sono
- Sociedade Portuguesa de Neurologia
- Sociedade Portuguesa de Neuropatologia
- Sociedade Portuguesa de Neuropediatria

A SINAPSE é uma revista internacional com revisão por pares, para médicos que tratam pessoas com doenças neurológicas e para outros profissionais de saúde interessados na estrutura e função do sistema nervoso normal e doente. O público-alvo da revista inclui médicos, enfermeiros, nutricionistas, farmacêuticos, psicólogos, fisioterapeutas, epidemiologistas, investigadores clínicos, outros especialistas envolvidos nos cuidados de saúde (incluindo a área da gestão e administração) e cientistas das áreas básicas e de translação.

A SINAPSE publica artigos em português e/ou inglês. A SINAPSE é publicada continuamente desde 2005.

É uma revista com arbitragem científica (*peer review*) que publica em acesso aberto, com especial ênfase na área das Neurociências, mas não só.

Liberdade Editorial

A SINAPSE adota a definição de liberdade editorial do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) descrita pela *World Association of Medical Editors*, que afirma que o Editor-Chefe assume completa autoridade sobre o conteúdo editorial da revista. A Sociedade Portuguesa de Neurologia, enquanto proprietária da SINAPSE, não interfere no processo de avaliação, selecção, programação ou edição de qualquer manuscrito, tendo o Editor-Chefe total independência editorial.

Visão Geral

A SINAPSE rege-se de acordo com as normas de edição biomédicas elaboradas pelo ICMJE, disponíveis em <http://www.icmje.org/>, e do *Committee on Publication Ethics* (COPE), disponíveis em <https://publicationethics.org/>.

A política editorial da SINAPSE incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Council of Science Editors, disponíveis em <https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/white-paper-on-publication-ethics/>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica.

Estas normas estão em conformidade com as *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (ICMJE Recommendations), disponíveis em: <http://www.icmje.org/recommendations/>

Orientação para Apresentação de Estudos

Os textos devem ser preparados de acordo com as orientações do ICMJE *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* disponíveis em <http://www.icmje.org/recommendations/>

A SINAPSE recomenda as linhas orientadoras para publicação da EQUATOR network (<http://www.equator-network.org/>). As listas de verificação estão disponíveis para vários desenhos de estudo, incluindo:

- *Randomized controlled trials* (CONSORT - <http://www.consort-statement.org/downloads>)
- *Systematic reviews and meta-analyses** (PRISMA - <http://www.prisma-statement.org/>) and protocols (PRISMA-P - <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma-protocols/>)

- *Observational studies* (STROBE - <http://www.strobe-statement.org/>)
- *Case reports* (CARE - <http://www.care-statement.org/>)
- *Qualitative research* (COREQ - <http://intqhc.oxfordjournals.org/content/19/6/349.long>)
- *Diagnostic/prognostic studies* (STARD - <http://www.stard-statement.org/>)
- *Economic evaluations* (CHEERS - <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/80>)
- *Pre-clinical animal studies* (ARRIVE - <http://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>)

* Os autores de revisões sistemáticas também devem fornecer um link para um ficheiro adicional da secção 'métodos', que reproduz todos os detalhes da estratégia de pesquisa.

Os critérios de aceitação para todos os trabalhos são a qualidade e originalidade da investigação e seu significado para os leitores da SINAPSE. Excepto onde indicado de outra forma, os manuscritos são submetidos a *peer review* cego por dois revisores anónimos, pelo menos. A aceitação ou rejeição final cabe ao Editor-Chefe, que se reserva o direito de recusar qualquer material para publicação.

Os manuscritos devem ser escritos em estilo claro, conciso, directo, de modo que sejam inteligíveis para o leitor. Quando as contribuições são consideradas adequadas para publicação com base em conteúdo científico, o Editor-Chefe reserva-se o direito de modificar os textos para eliminar a ambiguidade e a repetição, e melhorar a comunicação entre o autor e o leitor. Se forem necessárias alterações extensivas, o manuscrito será devolvido ao autor para revisão.

Os manuscritos que não cumpram as instruções para autores podem ser devolvidos para modificação antes de serem revistos.

Crítérios de Autoria e Formulário de Autoria

Como referido nos *Requirements* do ICMJE, a autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo necessário especificar, em carta de apresentação, o contributo de cada autor para o trabalho.

Declaração das contribuições individuais assinada por cada autor

Todos aqueles designados como autores devem cumprir os quatro critérios para autoria, em baixo indicados e todos aqueles que cumprem os quatro critérios devem ser identificados como autores. Os colaboradores que não cumpram os quatro critérios para autoria mas que tenham contribuído para o estudo ou manuscrito, deverão ser reconhecidos na secção de Agradecimentos, especificando o seu contributo.

Cada manuscrito deve ter um "autor correspondente" convenientemente identificado desde a fase inicial de submissão do artigo. Porém, todos os autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

O autor correspondente deverá obter permissão por escrito de todos aqueles que forem mencionados nos agradecimentos.

Autores são aqueles que:

- 1) Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo,
- 2) Participam na análise e interpretação dos dados;
- 3) Participam na redacção do manuscrito, revisão de versões e revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final;
- 4) Concordam que são responsáveis pela exatidão e integridade de todo o trabalho.

Além de ser responsável pelas partes do trabalho que tenha feito, um autor deve ser capaz de identificar quais dos co-autores foram responsáveis pelas outras partes específicas do trabalho.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam a autoria, mas justificam a inclusão na secção "Agradecimentos".

Qualquer alteração na autoria após a submissão deve ser aprovada por escrito por todos os autores.

Não serão consentidas alterações à autoria ou à ordem dos autores após aceitação do manuscrito para publicação.

Se um *medical writer* esteve envolvido na redacção do manuscrito, é ne-

cessária uma declaração assinada pelo autor correspondente com indicação do nome e se houve o financiamento dessa pessoa. Esta informação deve ser acrescentada na secção “Agradecimentos”. A revista SINAPSE exige uma declaração assinada pelo *medical writer* indicando em que este dá permissão para ser nomeado na secção “Agradecimentos”.

Papel do Autor Correspondente

O autor correspondente funcionará em nome de todos os co-autores como o correspondente preferencial com a equipa editorial durante o processo de submissão e revisão.

O autor correspondente é responsável, em nome de todos os co-autores, pela comunicação com a SINAPSE durante a submissão, fase de *peer review* e processo de publicação. Também é responsável por assegurar todos os requisitos administrativos da SINAPSE (fornecimento de detalhes de autoria; aprovação da comissão de ética; formulários de conflitos de interesse; consentimento informado).

Consentimento dos Doentes

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas ou em exames imagiológicos, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam a identificação inequívoca dos participantes na investigação/artigo ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes.

Os estudos envolvendo doentes ou voluntários precisam de aprovação da comissão de ética e consentimento informado dos participantes. Estes devem ser documentados no artigo.

As barras “blackout” ou dispositivos similares não anonimizam doentes em imagens clínicas: é necessário o apropriado consentimento.

Submissão e Publicação Duplicadas

A SINAPSE não aceita material previamente publicado em forma impressa ou eletrónica, ou manuscritos em consideração simultânea noutra revista.

A SINAPSE endossa as políticas do ICMJE em relação à duplicação de publicações: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/overlapping-publications.html>.

Política de Plágio

Seja intencional ou não, o plágio é uma violação grave. Definimos plágio como reprodução de outro trabalho com pelo menos 25% de similaridade e sem citação. Se for encontrada evidência de plágio antes ou depois da aceitação do artigo ou após a sua publicação, será dada ao autor uma oportunidade de refutação. Se os argumentos não forem considerados satisfatórios, o manuscrito será retratado e o autor sancionado pela publicação de trabalhos por um período a ser determinado pelo Editor-Chefe. O Editor-Chefe poderá ainda decidir informar as instituições de afiliação profissional dos autores acerca do sucedido.

Publicação Fast-Track

Um sistema *fast-track* está disponível para manuscritos urgentes e importantes que atendam aos requisitos da SINAPSE para revisão rápida e publicação.

Os autores podem solicitar a publicação rápida através do processo de submissão de manuscritos, indicando claramente a razão por que o seu manuscrito deve ser considerado para revisão acelerada e publicação. O Editor-Chefe, com apoio dos Editores Associados ou Conselho Editorial, decidirá se o manuscrito é adequado para publicação rápida e comunicará a sua decisão dentro de 48 horas ao autor correspondente. Se o Editor-Chefe achar o manuscrito inadequado para publicação rápida, o manuscrito pode ser proposto para o processo normal de revisão, ou os autores podem retirar a sua submissão. A decisão editorial sobre manuscritos aceites para revisão rápida será feita dentro de cinco dias úteis.

Se o manuscrito for aceite para publicação, a SINAPSE terá como objectivo publicá-lo electronicamente em 16 dias.

Revisão por Pares

Todos os artigos de investigação, e a maioria das outras tipologias de artigos, publicadas na SINAPSE passam por uma revisão por pares. Os revisores são obrigados a respeitar a confidencialidade do processo de revisão pelos pares e não revelar detalhes de um manuscrito ou sua revisão, durante ou após o processo de revisão por pares. Se os revisores desejam envolver um colega no processo de revisão, devem primeiro obter permissão do Editor.

Os critérios de aceitação para todos os trabalhos são a qualidade, clareza e originalidade da investigação e seu significado para nossos leitores. Os manuscritos devem ser escritos num estilo claro, conciso, directo. O manuscrito não pode ter sido publicado, no todo ou em parte, nem submetido para publicação noutro lugar.

Todos os manuscritos enviados são inicialmente avaliados pelo Editor-Chefe e podem ser rejeitados nesta fase, sem serem enviados para revisão por pares. A decisão de aceitação ou rejeição final recai sobre o Editor-Chefe, que se reserva o direito de recusar qualquer material para publicação.

A SINAPSE segue uma rigorosa revisão cega por pares. A SINAPSE enviará os manuscritos para revisores externos seleccionados de uma base de dados pré-existente, ou convidará novos revisores para o efeito.

Todos os manuscritos que não cumpram as instruções aos autores podem ser rejeitados antes de serem revistos. A aceitação final é da responsabilidade do Editor-Chefe.

As cartas ao Editor ou os Editoriais serão avaliadas pelo Conselho Editorial, mas também poderão ser solicitadas revisões externas.

Na avaliação, os manuscritos podem ser:

- A) Aceite sem alterações
- B) Aceite, mas dependendo de pequenas revisões
- C) Reavaliar após grandes alterações
- D) Rejeitado

Após a receção do manuscrito, se estiver de acordo com as instruções aos autores e cumprir a política editorial, o Editor-Chefe ou Editor Associado por este incumbido de fazer a gestão do processo de revisão enviam o manuscrito para pelo menos dois revisores.

Dentro de 15 dias, o revisor deve responder ao Editor-Chefe ou Editor Associado, indicando os seus comentários sobre o manuscrito sujeito a revisão e sugestão de aceitação, revisão ou rejeição do trabalho. Dentro de 10 dias, o Editor-Chefe tomará uma decisão que poderá ser: aceitar o manuscrito sem modificações; enviar os comentários dos revisores aos autores de acordo com o estabelecido, para que estes possam rever o artigo; rejeição.

Quando são propostas alterações ao texto inicial os autores têm 15 dias (período que pode ser estendido a pedido dos autores) para apresentar uma nova versão revista do manuscrito, incorporando os comentários editoriais e dos revisores. Têm de responder a todas as perguntas e enviar também uma versão revista do manuscrito, com as emendas inseridas destacadas com uma cor diferente.

O Editor-Chefe tem 10 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar a nova versão, ou encaminhá-la para uma nova apreciação por um ou mais revisores.

Qualquer decisão do Editor-Chefe será sempre comunicada ao Autor Correspondente.

Apesar de os editores e revisores desenvolverem esforços para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos, a responsabilidade final do conteúdo (nomeadamente o rigor e a precisão das observações, assim como as opiniões expressas) é da exclusiva responsabilidade dos autores.

Custos de Publicação

Não haverá custos de publicação (não tem taxas de submissão nem de publicação das imagens a cores, que poderão ser publicadas a preto e branco na versão impressa da revista e a cores na versão eletrónica).

Provas Tipográficas

As provas tipográficas serão enviadas aos autores, contendo a indicação do prazo de revisão em função das necessidades de publicação da SINAPSE. A revisão deve ser aprovada pelo autor correspondente. Os autores dispõem de 48 horas para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções tipográficas e/ou ortográficas de pequenos erros.

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a SINAPSE de aceitar

a revisão pelos autores, podendo a revisão ser efectuada exclusivamente pelos serviços da SINAPSE.

Erratas

A SINAPSE publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado, se, após a publicação, forem identificados erros ou omissões que influenciem a interpretação de dados ou informação. Quaisquer alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

Retratações

Os Revisores e Editores assumem que os autores relatam trabalho com base em observações honestas. No entanto, se houver dúvidas substanciais sobre a honestidade ou integridade do trabalho, submetido ou publicado, o editor informará os autores da sua preocupação, procurará esclarecimento junto da instituição patrocinadora do autor e/ou instituição empregadora. Consequentemente, se estes considerarem o artigo publicado como fraudulento, a SINAPSE procederá à retratação. Se este método de investigação não obtiver uma conclusão satisfatória, o Editor-Chefe pode optar por conduzir a sua própria investigação, e pode optar por publicar uma nota de preocupação sobre a conduta ou integridade do trabalho. O Editor-Chefe

poderá decidir relatar a situação à instituição dos autores, de acordo com os procedimentos recomendados pelo *Committee on Publication Ethics* (<https://publicationethics.org/>).

Patrocínios

A SINAPSE é propriedade da Sociedade Portuguesa de Neurologia, que suporta todos os custos de operação da revista. Sem prejuízo deste facto, a SINAPSE poderá angariar patrocinadores, como por exemplo empresas da indústria farmacêutica ou outras, que geram receitas através da publicidade. A publicidade não poderá pôr em causa a independência científica da revista nem influenciar as decisões editoriais e terá de estar de acordo com a legislação geral, bem como das disposições legais específicas da área da saúde e do medicamento.

Nota final: aconselha-se a todos os autores a leitura das *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*, emitidas pelo *International Committee of Medical Journal Editors*, disponíveis em <http://www.icmje.org/>

Última revisão: Julho 2024

Órgão oficial de:

Conselho Português para o Cérebro
Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência
Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla
Liga Portuguesa Contra a Epilepsia
Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral
Sociedade Portuguesa de Cefaleias
Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento
Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares
Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia
Sociedade Portuguesa de Neurofisiologia Clínica e Medicina do Sono
Sociedade Portuguesa de Neurologia
Sociedade Portuguesa de Neuropatologia
Sociedade Portuguesa de Neuropediatria

Versão electrónica: **www.sinapse.pt**

Âmbito e Objetivos / Normas de Publicação

Aims and Scope / Editorial Policy

em www.sinapse.pt/normas-de-publicacao

Indexada nas bases bibliográficas:

EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier)

EMBASE.com (Elsevier)

SCOPUS (Elsevier)

www.indexrmp.com