



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

QUALIDADE DAS DIRETRIZES CLÍNICAS PARA MANEJO DA CEFALÉIA  
SEGUNDO AGREE II E PROPOSTA DE DIRETRIZ PARA CUIDADO  
FARMACÊUTICO

JULIANA MARIA DE ALBUQUERQUE VAZ

150013906

Brasília – DF

2020

JULIANA MARIA DE ALBUQUERQUE VAZ

QUALIDADE DAS DIRETRIZES CLÍNICAS PARA MANEJO DA CEFALÉIA  
SEGUNDO AGREE II E PROPOSTA DE DIRETRIZ PARA CUIDADO  
FARMACÊUTICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
para obtenção do grau de bacharel em  
Farmácia pela Universidade de Brasília.

Orientador: Professor Dr. Rafael Santos Santana

Coorientadora: Professora Msc. Bárbara Manuella Sodré Alves

Brasília – DF

2020

JULIANA MARIA DE ALBUQUERQUE VAZ

Apresentação em 14 de dezembro de 2020.

Banca Examinadora:

Presidente: Dr. Rafael Santos Santana – UnB

Membro: Dra. Djane Braz Duarte – UnB

Membro: Dra. Luciene Alves Moreira Marques – UNIFAL

Membro (Suplente): Msc. Bárbara Manuella Sodré Alves – UnB

“If you are free, you need to free somebody else.  
If you have power, then your job is to empower somebody else.”

*Toni Morrison*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais, José Carlos e Sheila, sem quem jamais teria me tornado quem sou e conquistado o que conquistei. Agradeço às minhas irmãs, Amanda e Gabriela, por todo o inabalável e incondicional apoio que me oferecem. Agradeço ao meu parceiro de vida, Daniel, por ter caminhado comigo até esse momento e compartilhado mais uma etapa da minha jornada.

Agradeço aos meus orientadores, Bárbara e Rafael, por terem me guiado neste trabalho e para muito além dele. Agradeço aos membros da banca examinadora, pela disponibilidade de participação e pelas contribuições que engrandecem meu trabalho e minha formação profissional. Agradeço à Universidade de Brasília, por ter me proporcionado a oportunidade de encontrar e seguir minha vocação.

## RESUMO

Apesar do significativo impacto social, econômico e pessoal das cefaleias, a maior parte das pessoas que vivenciam esse transtorno não recebem cuidado médico adequado e dependem do auto manejo com medicamentos isentos de prescrição. Diante desse contexto, o profissional farmacêutico desempenha um papel central e estratégico na prestação de cuidado em saúde com qualidade para esses pacientes. Contudo, para que o profissional farmacêutico possa exercer essa função, é necessário que ele seja devidamente capacitado. Para suprir essa demanda, este trabalho tem como objetivo propor uma diretriz clínica de cuidado farmacêutico para manejo de cefaleias. Para que esse objetivo fosse atingido, o método ADAPTE foi utilizado, pelo qual diretrizes existentes, e outras fontes confiáveis de informação, foram identificadas e selecionadas com base em sua qualidade para a criação de uma diretriz adaptada às circunstâncias específicas do cuidado farmacêutico. A etapa de avaliação de qualidade de diretrizes foi realizada por meio do método AGREE II. Nessa avaliação, os três domínios que mais influenciaram a qualidade geral de diretrizes (rigor de desenvolvimento, aplicabilidade e independência editorial) foram os domínios com menores notas médias e maiores desvios padrão, o que indica que as diretrizes avaliadas podem ser melhoradas tanto individualmente quanto coletivamente. Das 12 diretrizes avaliadas, sete foram consideradas como de boa qualidade e utilizadas como base para a construção da proposta de diretriz. Em adição a essas sete diretrizes, 12 documentos das bases de sínteses Best Practice, Dynamed e Uptodate e cinco documentos da base de revisões sistemáticas Cochrane foram eleitos como literatura de base. A diretriz proposta apresenta 11 seções, incluindo 15 recomendações acerca do manejo não-farmacológico e farmacológico de cefaleias pelo profissional farmacêutico. A validação da proposta de diretriz, assim como suas subseqüentes publicação e disseminação, apresentam-se como uma oportunidade de estudo e contribuição futuros.

**PALAVRAS-CHAVES:** Cefaleia; Diretriz Clínica; Cuidado Farmacêutico; ADAPTE; AGREE II.

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	8
<b>ARTIGO 1 – QUALITY APPRAISAL OF EXISTING GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEADACHE DISORDERS BY THE AGREE II’s METHOD</b> .....	10
Introduction .....	11
Methodology.....	12
Results.....	13
Discussion.....	20
Conclusion.....	22
References .....	22
<b>ARTIGO 2 – DEVELOPMENT OF A BRAZILIAN GUIDELINE PROPOSAL FOR THE PHARMACEUTICAL CARE OF HEADACHES DISORDERS</b> .....	27
Introduction .....	27
Methodology.....	28
Results and Discussion .....	28
Conclusion.....	33
References .....	33
<b>ARTIGO 3 – PROPOSTA DE DIRETRIZ PARA CUIDADO FARMACÊUTICO DE CEFALEIA</b> .38	
Breve descrição dos transtornos e principais características.....	40
Sinônimos e descritores.....	42
Causas, sinais e sintomas, anamnese farmacêutica .....	44
Sinais de alerta, precauções e encaminhamento a outros profissionais e serviços de saúde.....	50
Objetivos do cuidado farmacêutico.....	51
Prevenção e recomendações de tratamento não-farmacológico.....	52
Recomendações de tratamento farmacológico .....	54
Evolução, avaliação e acompanhamento .....	57
Lista de medicamentos disponíveis no Brasil .....	58
Metodologia de busca e literatura eleita .....	60
Referências bibliográficas .....	63

## APRESENTAÇÃO

A cefaleia, definida como um sintoma de dor na região craniana que pode estar localizado em qualquer parte da cabeça, inclusive atrás dos olhos e na porção superior do pescoço, representa uma queixa clínica comum. É classificada quanto à sua origem em cefaleia primária, quando não apresenta uma causa definida ou conhecida, e em cefaleia secundária, quando resulta de outra condição de saúde subjacente, local ou sistêmica, que provoca tração ou inflamação nas estruturas sensíveis à dor na cabeça.

Na atenção primária, a maior parte dos pacientes com cefaleia apresenta cefaleias primárias benignas, cujos tipos mais comuns são a cefaleia do tipo tensão (TTH) e a migrânea. Em contraste, menos de 1% dos pacientes apresenta cefaleia secundária provocada por condição de saúde subjacente grave que representa risco à vida e requer atendimento de urgência.

A TTH é caracterizada como uma dor bilateral ou generalizada, de intensidade leve a moderada, de qualidade incômoda e constrictiva descrita como “faixa apertada ao redor da cabeça”, de duração de 30 minutos a 7 dias, sem outros sintomas marcantes associados, exceto, talvez, sensibilidade muscular pericraniana. Já a migrânea é caracterizada como uma dor geralmente unilateral, de intensidade moderada a grave, de qualidade pulsátil ou latejante, de duração de 4 a 72 horas, de caráter incapacitante, associada a náuseas e/ou vômitos, fotofobia e fonofobia. A migrânea pode, também, apresentar aura, um conjunto totalmente reversível de sintomas neurológicos focais, positivos ou negativos, visuais, sensoriais e/ou de linguagem.

Tanto a TTH quanto a migrânea são classificadas quanto à sua frequência em episódica, quando ocorrem em menos de 15 dias ao mês, e em crônica, quando ocorrem em, no mínimo, 15 dias ao mês por, pelo menos, 3 meses. Além disso, ambas são mais prevalentes em mulheres e na faixa etária dos 30 aos 39 anos e estão associadas à redução de qualidade de vida e da produtividade, ao aumento na quantidade de ausências ao trabalho, à ansiedade e depressão e a várias outras complicações.

O tratamento farmacológico de TTH e migrânea é dividido em agudo, quando o objetivo é abortar um episódio de cefaleia em curso, aliviando a dor e outros sintomas, e em preventivo, quando o objetivo é reduzir a frequência e a intensidade dos episódios de cefaleia. O tratamento agudo é indicado para pacientes com TTH ou migrânea



episódicas, enquanto uma associação entre tratamento agudo e tratamento preventivo é indicada para pacientes com TTH ou migrânea episódicas de alta frequência ou crônicas, com comprometimento da qualidade de vida, com resposta insatisfatória aos medicamentos agudos ou com risco de desenvolvimento de cefaleia por uso excessivo de medicamentos (MOH) devido a uso frequente de medicamentos agudos.

Apesar do significativo impacto social, econômico e pessoal das cefaleias, a maior parte das pessoas que vivenciam esse transtorno não recebem cuidado médico adequado e dependem do auto manejo com medicamentos isentos de prescrição. Diante desse contexto, o profissional farmacêutico desempenha um papel central e estratégico na prestação de cuidado em saúde com qualidade para esses pacientes. Contudo, para que o profissional farmacêutico possa exercer essa função, é necessário que ele seja devidamente capacitado.

Para suprir essa demanda, este Trabalho de Conclusão de Curso tem como objetivo propor uma diretriz clínica de cuidado farmacêutico para manejo de cefaleias, além de avaliar a qualidade diretrizes clínicas para manejo de cefaleias existentes, com foco no cuidado de pacientes adultos com TTH e migrânea episódicas na atenção primária e em farmácias comunitárias e com destaque para o tratamento farmacológico agudo recomendado. Para tanto, este Trabalho é composto de três partes: dois artigos em inglês para posterior submissão por revista internacional, como a *Cephalalgia*, publicada pela *International Headache Society*, e um artigo em português para posterior validação, publicação e disseminação.

O primeiro artigo, intitulado *Quality appraisal of existing guidelines for the management of headache disorders by the AGREE II's method*, abordará os critérios de busca e seleção de diretrizes clínicas de manejo de cefaleia existentes e os resultados das suas avaliações de qualidade pelo método AGREE II. O segundo artigo, intitulado *Development of a Brazilian guideline proposal for the pharmaceutical care of headache disorders*, relatará o processo de desenvolvimento de uma proposta de diretriz clínica para o cuidado farmacêutico de cefaleias no Brasil por meio do método ADAPTE desde o estabelecimento do escopo da diretriz até as principais recomendações incorporadas. Por fim, o terceiro artigo, intitulado *Proposta de diretriz para cuidado farmacêutico de cefaleia*, apresentará o texto propriamente dito da diretriz proposta desenvolvida.

## **ARTIGO 1 – QUALITY APPRAISAL OF EXISTING GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEADACHE DISORDERS BY THE AGREE II's METHOD**

**Abstract: Objective:** To evaluate what is the quality of existing Clinical Practice Guidelines for headache management and their main recommendations. **Background:** Evidence-based Clinical Practice Guidelines have been developed to support the clinical decision-making. However, to achieve this goal, the quality of these guidelines must be ensured. **Methods:** A systematic search for Clinical Practice Guidelines for headache management was conducted in the PubMed database, in websites of known guideline developers, such as the National Institute for Health and Care Excellence, and in websites of known headache associations, such as the International Headache Society. Guidelines published after July 2010, written in English or Portuguese and with free full text were included. Guidelines which did not include acute treatment for episodic tension type headache or migraine in their scope; designed for pediatric care or other specific populations; applied to emergency settings or inpatient management; focused on one treatment; or/and based on consensus were excluded. The quality appraisal was performed through the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II method. **Results:** 12 guidelines were evaluated. The domains of rigor of development, applicability, and editorial independence, which influence the most the overall quality of guidelines, had the lowest average scores and the highest standard deviation rates ( $61\% \pm 23$ ;  $37\% \pm 20$ ;  $53\% \pm 31$ ). The main recommendations regarding medication use for acute treatment of episodic tension-type headache and migraine in adult patients consisted of paracetamol, acetylsalicylic acid, and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in all guidelines. **Conclusions:** Although the method applied has no clear cut-off point for the statement of which guidelines have low or high quality, the statistical results indicate that the appraised guidelines have room for both individual and collective improvement. In addition, the acute treatment of episodic tension-type headache and migraine in adult patients has a well-established pattern across all guidelines evaluated.

**Keywords:** Headache; Clinical Practice Guideline; Evidence-Based Health Care; AGREE II.

## INTRODUCTION

---

The Evidence-Based Medicine movement was introduced in the early 1990s, being later expanded to Evidence-Based Health Care, with the primary goal to ensure that clinical decision-making was guided and supported by the best currently available evidence from scientific research studies <sup>(1-3)</sup>. To achieve this goal, evidence-based Clinical Practice Guidelines (CPGs) have been developed to provide recommendations based on a systematic search, selection and evaluation of the existing literature and potentially improve health care decisions as well as their overall quality and outcomes <sup>(4,5)</sup>. However, for CPGs to achieve their intended purpose, their general quality and, therefore, their validity and reliability, must be ensured by appropriate methods and rigorous transparent development strategies <sup>(6)</sup>.

Headache disorders affect more than 3 billion people worldwide <sup>(7)</sup>. Over 90% of patients who seek primary care practitioners with a headache complaint have a primary headache disorder, defined as a headache with no known underlying cause <sup>(8)</sup>. The two most common primary headache disorders are tension-type headache (TTH) and migraine, which are classified based on their frequency as either episodic, when they occur less than 15 days per month, or chronic, when they occur more than 15 days per month for a minimum period of 3 months <sup>(8-10)</sup>. Both TTH and migraine show a peak in prevalence between ages 35 and 39 <sup>(10)</sup>. Their treatment includes acute therapy to relieve pain related to individual attacks and preventive therapy to minimize the attacks' frequency, severity and duration <sup>(11,12)</sup>. In addition, TTH and migraine are responsible for almost all burden related to headache disorders, whether they are direct costs associated with health care services or indirect costs such as reduced productivity, among others <sup>(13,14)</sup>.

Taking into consideration the Evidence-Based Health Care's principles and the relevant socioeconomic impact of headache disorders, this article seeks to evaluate the quality of existing CPGs regarding the acute treatment of episodic TTH and migraine in adult patients, as well as to identify the main recommendations given by those CPGs.

## METHODOLOGY

---

### **Guidelines search and selection**

To identify the existing CPGs, a systematic search was carried out in July 2020. The search was conducted in the PubMed database and in websites of known guideline developers, such as the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). The search also included websites of known headache associations, such as the British Association for the Study of Headache (BASH) and the European Federation of Headache (EFH), as well as the American (AHS), the Brazilian (BHS), the Canadian (CHS) and the International Headache Societies (IHS).

The strategy for this search combined MeSH terms with boolean operators, which resulted in the following: “Headache”[Title] OR “Migraine”[Title] AND “Guideline”[Title/Abstract]. The inclusion criteria were guidelines published after July 2010, written in English or Portuguese and with free full text. The exclusion criteria were guidelines which did not include acute treatment for episodic TTH or migraine in their scope, guidelines designed for pediatric care or other specific populations such as pregnant women, guidelines applied to emergency setting or inpatient management of headache, guidelines focused on only one kind of treatment and guidelines based on consensus instead of evidence.

### **Guidelines’ evaluation**

To evaluate the quality of the CPGs selected, the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II) instrument was chosen <sup>(15)</sup>. This tool considers the entire CPG creation process since it appraises 23 key items organized into 6 domains: scope and purpose, stakeholder involvement, rigor of development, clarity of presentation, applicability and editorial independence <sup>(16,17)</sup>. Each item was scored by 4 independent appraisers (B.M.C.S.A.; J.M.A.V.; L.B.P.B.; S.R.O.), who had previous knowledge of the method, on a 7-point Likert scale according to how poorly or how well each feature of the CPG met the criteria established by the AGREE II user’s <sup>(16–18)</sup>. Following that, a percentage of suitability between 0% and 100% of each domain was obtained from the sum of the scores attributed by all appraisers and the possible maximum score <sup>(19,20)</sup>.

To determine the degree of agreement beyond chance between the appraisers, the quadratic weighted kappa statistic was calculated considering scores 1 and 2 as “low”, scores 3 to 5 as “intermediate” and scores 6 and 7 as “high” (21–23).

In addition, the arithmetic average was calculated to measure the central tendency of the data (22). The standard deviation and the 95% confidence interval were also calculated to establish how dispersed the data were and if the mean scores alone were misleading due to potential outliers (24).

## RESULTS

### Guidelines selected

After duplicates were accounted for, the search found 40 guidelines. Upon consideration of the exclusion criteria, 12 guidelines (13,14,25–34) were selected for further evaluation, as shown in Table 1.

Acronym	Year <sup>1</sup>	Title	Organization
G1	2010	Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Primary Headache Disorders	BASH
G2	2010	EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – Report of an EFNS task force	European Federation of Neurological Societies (EFNS)
G3	2011	Self-medication of migraine and tension-type headache: summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) and the Schweizerische Kopfweggesellschaft (SKG)	German, Austrian and Swiss Headache Societies and the German Society of Neurology
G4	2012	Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012	Danish Headache Society
G5	2012	Evidence based guidelines for treatment of primary headaches – 2012 update	Croatian Society for Neurovascular Disorders
G6	2012	Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version	Italian Society for the Study of Headaches
G7	2013	Canadian Headache Society Guideline: Acute Drug Therapy for Migraine Headache	Canadian Neurological Sciences Federation
G8	2015	Headaches in over 12s: diagnosis and management	NICE
G9	2016	Primary Care Management of Headache in Adults	Toward Optimized Practice (TOP) and Institute of Health Economics (IHE)
G10	2018	Pharmacological management of migraine	SIGN

G11	2019	National Headache Management System for Adults	BASH
G12	2019	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	EHF and World Health Organization (WHO)

**Table 1. Guidelines selected for further evaluation <sup>1</sup>Year of publication or, where applicable, year of the latest update found.**

### Kappa coefficient

The quadratic weighted kappa statistic calculated was 0.4546, which is considered a moderate agreement between the appraisers <sup>(22)</sup>. This agreement rate was deemed adequate for the further analysis and interpretation of the collected data <sup>(21)</sup>.

### Guidelines' quality appraisal

The percentage of suitability calculated for each domain of each CPG, as well as their statistical measurements, is shown in Table 2.

	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9	G10	G11	G12	AA±CI <sup>2</sup>	SD <sup>3</sup>
D1	94	85	88	99	93	63	100	79	100	96	92	90	90±06	11
D2	60	53	76	69	65	47	99	42	76	92	65	74	68±10	17
D3	33	84	79	20	46	67	92	43	77	83	39	65	61±13	23
D4	76	93	75	83	81	86	94	76	97	100	81	83	86±05	09
D5	30	13	46	27	23	09	77	33	40	65	31	45	37±11	20
D6	25	83	67	58	04	60	96	29	33	73	10	92	53±18	31

**Table 2. Percentage of suitability (%) obtained from the AGREE II quality appraisal domains. D1: scope and purpose, D2: stakeholder involvement, D3: rigor of development, D4: clarity of presentation, D5: applicability, D6: editorial independence. <sup>2</sup>Arithmetic average ± Confidence interval. <sup>3</sup>Standard deviation.**

The domain with the highest average score was scope and purpose (D1), with 90% suitability. This domain had no CPGs with scores under 60%. It also had the second lowest standard deviation observed, 11%. The second domain with the highest average score was clarity of presentation (D4), with 85% suitability. This domain had all CPGs' scores over 70% and the lowest standard deviation observed, 9%. The third domain with the highest average score was stakeholder involvement (D2), with 68% suitability. This domain also had the third lowest standard deviation observed, 17%. In this domain, 2 CPGs received scores under 50% (G6=47%; G8=42%).

The three domains with the lowest average scores, as well as the highest standard deviations observed, were rigor of development (D3), applicability (D5) and editorial independence (D6). They had, respectively, a 61% average score with a standard deviation of 23%, a 37% average score with a standard deviation of 20% and a 53% average score with a standard deviation of 31%. Still regarding these domains, scores over 60% were achieved in D3 and D6 by 7 (G2=84%, G3=79%, G6=67%, G7=92%, G9=77%, G10=83%, G12=65%) and 6 (G2=83%, G3=67%, G6=60%, G7=96%, G10=73%, G12=92%) guidelines, respectively, but just 2 guidelines in D5 achieved scores within that range (G7=77%; G10=65%).

The CPG with the highest scores was G7, with all scores, but one (D5=77%), above 90%. The CPG with the lowest scores was G8 with all scores, but two (D1=79; D4=76%), under 50%. The maximum score possible (100%) was attributed to 2 guidelines (G7, G9) in D1 and to 1 guideline (G10) in D4. In addition, scores under 20% were attributed to guideline G2 (D5=13%) in D5 and scores under 10% were attributed to guidelines G5 (D6=4%) and G6 (D5=9%).

### **Guidelines' grading systems**

Grading systems provide an insight of the basis used by guidelines to offer management recommendations<sup>(35)</sup>. The grading systems used by the CPGs selected are shown in Table 3.

Grading systems were classified as unavailable when this information was intentionally omitted by the guidelines' authors or unidentified in the document by the guidelines' appraisers. The same approach was applied when CPGs provided an evaluation of the level of evidence associated to the recommendations but failed to provide a grading system for the recommendation itself, given that the strength of a recommendation is conceptually different from the quality of the evidence<sup>(34)</sup>.

Grading systems were classified as unnamed when the existence of a grading system was acknowledged by the guideline, but it was not adequately referenced in the document. In contrast, when a grading system was expressively mentioned and used, it was accordingly noted.

Grading systems were classified as specific when the guidelines' authors designed their own grading system. In this case, further information about the grading criteria was added as an observation.

As a result, the grading system was classified as unavailable for 4 guidelines (G1, G4, G5, G12), as unnamed for 1 guideline (G11) and as specific for 6 guidelines (G2, G3, G6, G8, G9, G10). One guideline (G7) used a well-known grading system, the GRADE method.

<b>Guideline</b>	<b>Rating System</b>	<b>Observation</b>
<b>G1</b>	Unavailable	-
<b>G2</b>	Specific	Takes into consideration side effects and consistency of studies to grade the recommendation as level A (established), level B (probably), level C (possibly) or good point practices.
<b>G3</b>	Specific	Takes into consideration quality of scientific evidence, scientific evidence of efficacy, clinical impression of effectiveness and tolerability to grade the recommendation as "remedy of first choice", "remedy of second choice" or "only in individual cases".
<b>G4</b>	Unavailable	-
<b>G5</b>	Unavailable	-
<b>G6</b>	Specific	Takes into consideration level of evidence, scientific strength of evidence and clinical effectiveness to grade the recommendation as "level I", "level II", "level III" or "level IV".
<b>G7</b>	GRADE	-
<b>G8</b>	Specific	Takes into consideration the trade-off between the benefits and harms of an intervention and the quality of the underpinning evidence to grade the recommendation as strong (when worded "offer" or "do not offer") or less certain (when worded "consider").
<b>G9</b>	Specific	Takes into consideration if the source guidelines' recommendation used prescriptive descriptions or terms to perform or not an action, the collective professional opinion of the guideline development and update committee groups, the existence of supplementary literature of at least one systematic review presenting consistent evidence to grade the recommendation as "do" (when considered "effective"), "do not do" (when considered "ineffective" or "evidence does not support") or "do not know" (when evidence was "no good", "inconclusive", "insufficient or conflicting", among other similar terms).
<b>G10</b>	Specific	Takes into consideration level of evidence, relevance to the NHS in Scotland, applicability of published evidence to the target population, consistency of the body of evidence and the balance of benefits and harms of the options to grade the recommendation as strong (when worded "should" or "should not"), conditional (when worded "considered") or "good practice points".
<b>G11</b>	Unnamed	Takes into consideration only class A recommendation provided in two or more of their source guidelines.
<b>G12</b>	Unavailable	-

**Table 3. Rating systems used by the selected guidelines.**



## **Guidelines' main recommendations**

The guidelines' recommendations ranged broadly from clinical assessment of headache patients and diagnostic procedures to headache management and follow-up instructions. Recommendations related to the acute treatment of episodic TTH and migraine in adult patients were addressed as main recommendations, taking into consideration this article's focus on this topic. Recommendations for non-pharmacological treatment were not considered, because they concentrated mainly on preventive treatment. Eight main recommendations (R) were identified, as outlined in Table 4. The range of doses shown in Table 4 represents the lowest and the highest recommended doses identified across all guidelines.

Recommendations for medication prescription approaches (R1) were explicitly mentioned by 7 guidelines (G1, G4, G6, G7, G10, G11, G12). Three guidelines (G1, G4, G12) recommended a stepped approach, in which medication is prescribed according to a treatment ladder that must be climbed from the start by all patients. Two guidelines (G6, G11) recommended a stratified approach, in which medication is prescribed according to the headache attack's severity and associated disability experienced by each patient. Two guidelines (G7, G10) recommended that the choice of medication prescription approach should be based on patient preference.

Recommendations for patient education and advisement about medication use (R2) were made by all CPGs. All CPGs recommended patient education regarding the importance of acute medication use restriction (in general, to no more than 2 days per week) given the risk of medication overuse headache (MOH) development. Nine guidelines (G1, G4, G5, G6, G7, G9, G10, G11, G12) recommended patient education regarding early acute medication intake during the attack (in general, as soon as possible). Guidelines' recommendations regarding patient advisement on ideal medication dose differed, however, 2 guidelines (G2, G6) defined the ideal medication dose as the lowest effective well-tolerated dose.

Recommendations for the acute treatment of TTH (R3) were provided by 10 guidelines (G1, G2, G3, G4, G5, G6, G8, G9, G11, G12). All of them recommended simple analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as the first-line treatment. All CPGs, except one (G8), which did not cite specify NSAIDs medication, recommended acetylsalicylic acid, paracetamol and ibuprofen. Two guidelines (G3, G12)

also recommended combined analgesics with caffeine as first-line treatment, while 4 others (G2, G5, G6, G9) recommended these medications as second-line treatment, because of their higher associated risk of MOH development. Recommendations regarding metamizole conflicted, given that one CPG was in favor of its use (G6) while another (G12) was against it, because of its risk of agranulocytosis. Eight guidelines (G1, G2, G4, G5, G6, G8, G9, G12) recommended against the routine use, if any, of certain medications (R4), such as triptans, opioid analgesics (including codeine), muscle relaxants, barbiturates, and botulinum toxin.

Recommendations for the acute treatment of migraine (R5) were made by 11 guidelines (G1, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10, G11, G12). All of them considered simple analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and triptans as first-line migraine-specific options. Like TTH's recommendations, all CPGs, except one (G8), recommended acetylsalicylic acid, paracetamol and ibuprofen, however, paracetamol was deemed less effective than other medications for migraine. Therefore, it was advised only as a second-line treatment for mild to moderate headache attacks for patients with NSAIDs use contraindication. All CPGs, except one (G8), which did not cite any triptan medication, recommended sumatriptan. Three guidelines (G3, G5, G6) recommended combined medication of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine. Eight guidelines (G4, G6, G7, G8, G9, G10, G11, G12) recommended against the routine use, if any, of certain medications (R6), such as opioid analgesics (including codeine), barbiturates and alkaloids ergots. However, dihydroergotamine, in intranasal and subcutaneous formulations, was recommended by 3 guidelines (G5, G7, G9) as a last resource for patients who failed to achieve the intended therapeutic outcome with other medications.

Recommendations on management of the common migraine symptoms nausea and vomiting (R7) were provided by 10 guidelines (G1, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10, G11, G12). All of them recommended the use of antiemetics as adjunct therapy. Metoclopramide was mentioned by all CPGs, prochlorperazine was mentioned by 7 guidelines (G1, G5, G6, G7, G8, G10, G11) and domperidone was mentioned by 7 guidelines (G1, G4, G6, G7, G9, G11, G12). The most frequently recommended dose for these medications was 10 mg. Recommendations on the use of non-oral formulations, when possible, were provided by 4 guidelines (G5, G7, G8, G12).

Recommendations on medication prescription for pregnant women (R8) were given by 8 guidelines (G1, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10). Overall, medication use should be avoided as much as possible. However, if needed, all CPGs recommended paracetamol, since it is deemed the safest medication available.

Acronym	Recommendation	Recommended by
R1	<b>Which medication prescription approach should be chosen</b>	
	Stepped approach	G1, G4, G12
	Stratified approach	G6, G7
	Approach choice based on patient preference	G10, G11
R2	<b>What instructions should be given to the patient regarding medication use</b>	
	Restricted use to avoid MOH	All guidelines
	Early intake of acute medication	G1, G4, G5, G6, G7, G9, G10, G11, G12
	Lowest effective well-tolerated dose	G2, G6
R3	<b>Which medication is recommended for the acute treatment of TTH</b>	
	Acetylsalicylic acid (500-1000mg)	G1, G2, G3, G4, G5, G6, G9, G11, G12
	Paracetamol (500-1000mg)	G1, G2, G3, G4, G5, G6, G9, G11, G12
	Ibuprofen (200-800mg)	G1, G2, G3, G4, G5, G6, G9, G11, G12
	Diclofenac (12.5-100mg)	G3, G2, G4, G5, G6, G11
	Ketoprofen (25-100mg)	G1, G2, G4, G5, G6, G11
	Naproxen (250-750mg)	G1, G2, G4, G5, G6, G9, G11
	Metamizole (500-1000mg)	G6
	Combined analgesics with caffeine (64-200mg)	G2, G3, G5, G6, G9, G12
R4	<b>Which medication should not be used for the acute treatment of TTH</b>	
	Triptans	G2, G5, G9, G12
	Opioid analgesics (including codeine)	G1, G2, G4, G5, G6, G8, G9, G12
	Muscle relaxants	G2, G5, G9
	Barbiturates	G2, G6, G12
	Botulinum toxin	G1
	Metamizole	G12
R5	<b>Which medication is recommended for the acute treatment of migraine</b>	
	Acetylsalicylic acid (500-1000mg)	G1, G3, G4, G5, G6, G7, G9, G10, G11, G12
	Paracetamol (500-1000mg)	G1, G3, G4, G5, G6, G7, G9, G10, G11, G12
	Ibuprofen (400-1200mg)	G1, G3, G4, G5, G6, G7, G9, G10, G11, G12
	Diclofenac (25-100mg)	G1, G4, G5, G6, G7, G9, G11, G12
	Naproxen (250-825mg)	G1, G4, G5, G6, G7, G9, G11
	Combined Acetylsalicylic acid + paracetamol + caffeine	G3, G5, G6
	Sumatriptan (50-100mg)	G1, G3, G4, G5, G6, G7, G9, G10, G11, G12
	Almotriptan (6.5-25mg)	G1, G3, G4, G5, G6, G7, G9, G11, G12
	Eletriptan (20-80mg)	G1, G3, G4, G5, G6, G7, G9, G11, G12
	Frovatriptan (2.5mg)	G1, G3, G4, G5, G6, G7, G9, G11, G12
	Naratriptan (2.5mg)	G1, G3, G4, G5, G6, G7, G9, G11, G12
	Rizatriptan (5-10mg)	G1, G3, G4, G5, G6, G7, G9, G11, G12
	Zolmitriptan (2.5-5mg)	G1, G3, G4, G5, G6, G7, G9, G11, G12
Dihydroergotamine (intranasal/subcutaneous)	G5, G7, G9	
R6	<b>Which medication should not be used for the acute treatment of migraine</b>	
	Opioid analgesics (including codeine)	G6, G7, G8, G9, G10, G11, G12
	Barbiturates	G6, G7, G9, G12

	Alkaloids ergots	G4, G6, G7, G8, G9, G12
<b>R7</b>	<b>How common migraine symptoms nausea and vomiting should be managed</b>	
	Use of antiemetics	G1, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10, G11, G12
	Metoclopramide	G1, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10, G11, G12
	Prochlorperazine	G1, G5, G6, G7, G8, G10, G11
	Domperidone	G1, G4, G6, G7, G9, G11, G12
	Use of non-oral formulations	G5, G7, G8, G12
<b>R8</b>	<b>Which medication should be prescribed for pregnant women</b>	
	Use avoidance, as much as possible	G4, G5, G7, G9, G10
	Paracetamol 1000mg	G1, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10

**Table 4. Main recommendations regarding the acute treatment of episodic TTH and migraine in adult patients.**

## DISCUSSION

### Guidelines' quality appraisal

As previously mentioned, CPGs can only suitably achieve their intended purpose if their quality is assured <sup>(6)</sup>. It is unclear how different domain scores should be weighted to determine whether or not a guideline should be classified as of low or high quality, since the AGREE II instrument doesn't provide a distinct cut-off point <sup>(36,37)</sup>. An online survey has shown that a third of AGREE II's users apply a cut-off point ranging from 50% to 83%, although most of them did not clarify how their chosen parameter was generated <sup>(38)</sup>.

Within the studies that established a cut-off point, the rigor of development domain (D3) was often elected as one of (if not the only) the strongest indicators of guideline quality, since it evaluates minimum bias and evidence-based guideline development <sup>(38,39)</sup>. Alongside D3, the applicability (D5) and editorial independence (D6) domains have been found to be the other two domains which strongly influence an overall assessment of guideline quality, since they appraise guidelines' facilitators and barriers for proper implementation, as well as transparency for potential bias of guidelines' authors through disclosure of conflict of interests <sup>(39,40)</sup>.

In this article, the three domains that most influence guideline quality were the ones with the lowest average scores and the highest standard deviations. This finding indicates that the most critical aspects of guideline quality have room for individual improvement, which would translate into higher average scores, and for collective improvement, which would translate into lower standard deviations and a more cohesive result.

If a 50% cut-off point in D3 was the only criterion considered, 7 guidelines (G2=84%; G3=79%; G6=67%; G7=92%; G9=77%; G10=83%; G12=65%) evaluated by this article would be deemed of high quality. If a 50% cut-off point in D3 as well as in any 2 other domains were the criteria considered, the 7 previous guidelines would remain considered of high quality.

However, if a 50% cut-off point in D3, D5 and D6 were the criteria considered, just 2 guidelines (G7=92%, 77%, 96%; G10=83%, 65%, 73%) evaluated by this article would be deemed of high quality, both of which are guidelines specific for the pharmacological treatment of migraine. The higher quality found among this specific field might be due to the fact that most headache studies focus on migraine and that Evidence-Based Health Care focuses greatly on drugs and devices <sup>(41,42)</sup>.

The guideline with the highest average score (G7) described its development process through a summary structured in line with the 23 key items of the AGREE II instrument, which grants a potential basis to the result obtained. However, this finding aligns with AGREE II instrument's proposal to not only assess CPGs' quality, but also to provide a methodologic strategy for guideline development and to recommend which information should be presented by guidelines as a way to ensure that more transparent, valid and reliable CPGs are produced <sup>(43)</sup>.

### **Guidelines' grading systems and main recommendations**

As previously mentioned, grading systems provide an insight of the basis used by guidelines to offer management recommendations <sup>(35)</sup>. However, the grading exercise is undermined if there is an abundance of grading systems in use, since the employment of different grading systems by multiple organizations hinders effective communication and favors confusion <sup>(35,44)</sup>. None of the guidelines appraised in this article used the same grading system. This finding suggests that the issue of disagreement on which grading system should be elected the gold standard, which arises concern over the validity of any grading system, remains unresolved <sup>(45)</sup>.

On contrary to the wide variation regarding the guidelines' grading systems, the guidelines' main recommendations presented a well-established pattern for the acute treatment of episodic TTH and migraine in adult patients, since all eight main recommendations were made by, at least, more than half of the selected CPGs (R1=58%,

R2=100%, R3=83%, R4=67%, R5=92%, R6=67%, R7=83%, R8=67%). The only conflicting recommendation was regarding metamizole, which is most likely due to the different national regulations in relation to its use <sup>(46,47)</sup>.

### **Article limitations**

This article has three main limitations. First, its inclusion criteria of language and text access and its database choice for CPGs search, given that CPGs written in languages other than English and Portuguese, CPGs which had restricted access and CPGs which were not indexed in the selected databases were beyond this article's reach. Second, the AGREE II user's manual points out that some of the information required for the CPGs' quality appraisal might not be added to the CPG itself, but registered in a different document <sup>(15)</sup>. Therefore, it is possible that CPGs development information, although existing, was not accessible to the appraisers, which impacts directly the scores given to each domain of each CPG. Third and last, the lack of a clear cut-off point for CPGs' quality appraisal <sup>(36,37)</sup> hampers the analysis and conclusion of which CPGs are deemed of low or high quality.

### **CONCLUSION**

---

This article concludes that the lack of a clear cut-off point for CPGs' quality appraisal by the AGREE II instrument hampers the analysis and conclusion of which CPGs are deemed of low or high quality. However, when taking into consideration the average scores achieved by the three domains that influence the most CPGs' overall quality (rigor of development, applicability, and editorial independence), it is clear that the appraised CPGs have room for both individual and collective improvement. In addition, this article identified that the acute treatment of episodic TTH and migraine in adult patients has a well-established pattern across all CPGs evaluated.

### **REFERENCES**

- 
1. Korhonen A, Hakulinen-Viitanen T, Jylhä V, Holopainen A. Meta-synthesis and evidence-based health care - a method for systematic review. *Scand J Caring Sci.* 2013;27:1027–34.
  2. Atallah ÁN. Evidence-based medicine. *Sao Paulo Med J.* 2018;136(2):99–100.

3. Greenhalgh T. How to implement evidence-based healthcare. John Wiley & Sons; 2018.
4. Institute of Medicine. Board on Health Care Services. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Steinberg E, Greenfield S, Wolman DM, Mancher M, Graham R, editors. The National Academies Press; 2011. 300 p.
5. Hilbert A, Hoek HW, Schmidt R. Evidence-based clinical guidelines for eating disorders: international comparison. *Curr Opin Psychiatry*. 2017;30:423–37.
6. Brouwers MC, Spithoff K, Kerkvliet K, Alonso-Coello P, Burgers J, Cluzeau F, et al. Development and Validation of a Tool to Assess the Quality of Clinical Practice Guideline Recommendations. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):13.
7. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789–858.
8. Rizzoli P, Mullally WJ. Headache. *Am J Med*. 2018;131(1):17–24.
9. Berk T, Ashina S, Martin V, Newman L, Vij B. Diagnosis and Treatment of Primary Headache Disorders in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(12):2408–16.
10. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17:954–76.
11. Loder E, Rizzoli P. Tension-type headache. *BMJ*. 2008;336:88–92.
12. Sheikh HU, Mathew PG. Acute and preventive treatment of migraine headache. *Tech Reg Anesth Pain Manag* [Internet]. 2012;16:19–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.trap.2012.11.003>
13. 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):1–52.
14. Cvetković VV, Kes VB, Šerić V, Solter VV, Demarin V, Jančuljak D, et al. Evidence based guidelines for treatment of primary headaches - 2012 uptodate. *Acta Clin Croat*. 2012;51(3):323–78.
15. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II instrument [Internet]. 2009 [cited 2020 Jul 1]. Available from: [www.agreetrust.org](http://www.agreetrust.org)
16. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):839–42.
17. Brouwers MC, Spithoff K, Lavis J, Kho ME, Makarski J, Florez ID. What to do with all the AGREEs? The AGREE portfolio of tools to support the guideline enterprise. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2020;125:191–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.05.025>

18. Lee GY, Yamada J, Kyololo O, Shorkey A, Stevens B. Pediatric Clinical Practice Guidelines for Acute Procedural Pain: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2014;133(3):500–15.
19. Parisi P, Vanacore N, Belcastro V, Carotenuto M, Del Giudice E, Mariani R, et al. Clinical guidelines in pediatric headache: evaluation of quality using the AGREE II instrument. *J Headache Pain*. 2014;15(57):1–9.
20. Sanclemente G, Acosta JL, Tamayo ME, Bonfill X, Alonso-Coello P. Clinical practice guidelines for treatment of acne vulgaris: a critical appraisal using the AGREE II instrument. *Arch Dermatol Res*. 2014;306:269–77.
21. Santana RS, Lupatini EDO, Zanghelini F, Ronsoni RDM, Rech N, Leite SN. The different clinical guideline standards in Brazil: High cost treatment diseases versus poverty-related diseases. *PLoS One*. 2018;13(10):1–12.
22. McGinn T, Wyer PC, Newman TB, Keitz S, Leipzig R, Guyatt G. Tips for teachers of evidence-based medicine: 3. Understanding and calculating kappa. *CMAJ*. 2004;171(11):1–9.
23. Ben-David A. Comparison of classification accuracy using Cohen’s Weighted Kappa. *Expert Syst Appl*. 2008;34:825–32.
24. Ali Z, Bhaskar SB. Basic statistical tools in research and data analysis. *Indian J Anaesth*. 2016;60(9):662–9.
25. Toward Optimized Practice. Primary care management of headache in adults: clinical practice guideline: 2nd edition. *Toward Optim Pract [Internet]*. 2016;(September):1–76. Available from: <http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/10065>
26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pharmacological management of migraine : a national clinical guideline. 2020;(February):45.
27. Ahmed F, Bahra A, Tyagi A, Weatherby S. National headache management system for adults. *Br Assoc Study Headache*. 2019;
28. MacGregor E, Steiner T, Davies P. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache 3rd edition (1st revision). *Br Assoc Study Headache*. 2010;1–53.
29. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17:1318–25.
30. Haag G, Diener HC, May A, Meyer C, Morck H, Straube A, et al. Self-medication of migraine and tension-type headache: Summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (Ö. *J Headache Pain*. 2011;12(2):201–17.
31. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Aegidius K, Sørensen PS, Thomsen LL, et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain*. 2012;13(SUPPL. 1).
32. Sarchielli P, Granello F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain*.



- 2012;13(Suppl 2):S31–S70.
33. Worthington I, Pringsheim T, Gawell MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E, et al. Canadian Headache Society Guideline: Acute Drug Therapy for Migraine Headache. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(5 (Suppl. 3)).
  34. National Institute for Health and Care Excellence. Headaches in over 12s: diagnosis and management (CG150). 2012;
  35. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines: Report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest.* 2006;129:174–81.
  36. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Heal Care.* 2010;19:1–7.
  37. Rohde A, Worrall L, Le Dorze G. Systematic review of the quality of clinical guidelines for aphasia in stroke management. *J Eval Clin Pract.* 2013;19:994–1003.
  38. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Lampert U, Eikermann M. Systematic review of current guideline appraisals performed with the Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II instrument—a third of AGREE II users apply a cut-off for guideline quality. *J Clin Epidemiol [Internet].* 2018;95:120–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.12.009>
  39. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Brockhaus AC, McGauran N, Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II: online survey of the potential influence of AGREE II items on overall assessment of guideline quality and recommendation for use. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(143):1–9.
  40. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Brockhaus AC, Lampert U, Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II: Systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. *PLoS One.* 2017;12(3):1–16.
  41. Park KM, Park BS, Park S, Yoon DY, Bae JS. Top-100 cited articles on headache disorders: A bibliometric analysis. *Clin Neurol Neurosurg [Internet].* 2017;157:40–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.03.022>
  42. Sheridan DJ, Julian DG. Achievements and Limitations of Evidence-Based Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):204–13.
  43. Dans AL, Dans LF. Appraising a tool for guideline appraisal (the AGREE II instrument). *J Clin Epidemiol [Internet].* 2010;63:1281–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.06.005>
  44. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328.
  45. Kavanagh BP. The GRADE system for rating clinical guidelines. *PLoS Med.* 2009;6(9):1–5.
  46. Arellano F, Sacristán JA. Metamizole: reassessment of its therapeutic role. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38:617–9.

47. Gómez-Duarte OG. Is it time to restrict the clinical use of dipyron? Colomb J Anesthesiol. 2019;47(2):81-3.

## ARTIGO 2 – DEVELOPMENT OF A BRAZILIAN GUIDELINE PROPOSAL FOR THE PHARMACEUTICAL CARE OF HEADACHE DISORDERS

**Abstract:** Although headache disorders represent a major social, economic, and personal burden, most headache sufferers do not receive medical care and rely on self-treatment. Therefore, community pharmacists, when trained, have a central role and a strategic position to offer these patients effective healthcare. To provide professional education to community pharmacists about headache assessment and management, a Brazilian guideline for the pharmaceutical care of headache disorders was developed using existing guidelines and point-of-care information summaries of high-quality through the ADAPTE method.

**Keywords:** Headache; Clinical Practice Guideline Development; ADAPTE method.

### INTRODUCTION

---

Headache disorders are one of the most prevalent disorders worldwide and have remained, for the past three decades, one of the three leading causes of non-fatal health loss (1). Therefore, despite not being a life-threatening disorder, headaches are responsible for substantial economic, social and personal burden, representing a major public health concern (2,3). However, most headache sufferers do not receive medical care and rely mainly on self-treatment with over-the-counter medications (4,5).

In this context, community pharmacists are often the first and only health care professionals that headache sufferers come in contact with, granting them a strategic position to provide an effective health care to these patients through prevention, education and information in the management of headaches (6–8). Therefore, proper professional education is vital to enable pharmacists to undertake this task (7,8).

To meet this demand, a Brazilian guideline for the pharmaceutical care of headache disorders was conceived, whose development process is described in this article.

## **METHODS**

---

The guideline was elaborated according to the ADAPTE method, an approach which adapts existing guidelines to specific local contexts' needs as a way to reduce duplication of effort and enhance applicability (9). A local context can be a specific health setting, country, or an emergency (10). In this article, international documents oriented for medical care were adapted to the local settings of Brazil and pharmaceutical care. The ADAPTE method has three phases: set-up, adaptation, and finalization (11). Besides existing guidelines, point-of-care information summaries were used as basis for the adapted guideline to provide more comprehensive and current appraised evidence (12). The recommendations included in the adapted guideline had their strength and their evidence quality rated according to the GRADE system (13,14).

## **RESULTS AND DISCUSSION**

---

### **Set-up phase: Guideline development committee and scope**

The guideline was developed by a team of 2 pharmacists and 1 pharmacy undergraduate student, who declared no conflicts of interest. Its target users are community pharmacists and its scope includes the assessment and management of episodic tension-type headache and migraine in adults in out-patient primary care, given these are the most common headache disorders and both show a prevalence peak between ages 35 and 39 (3).

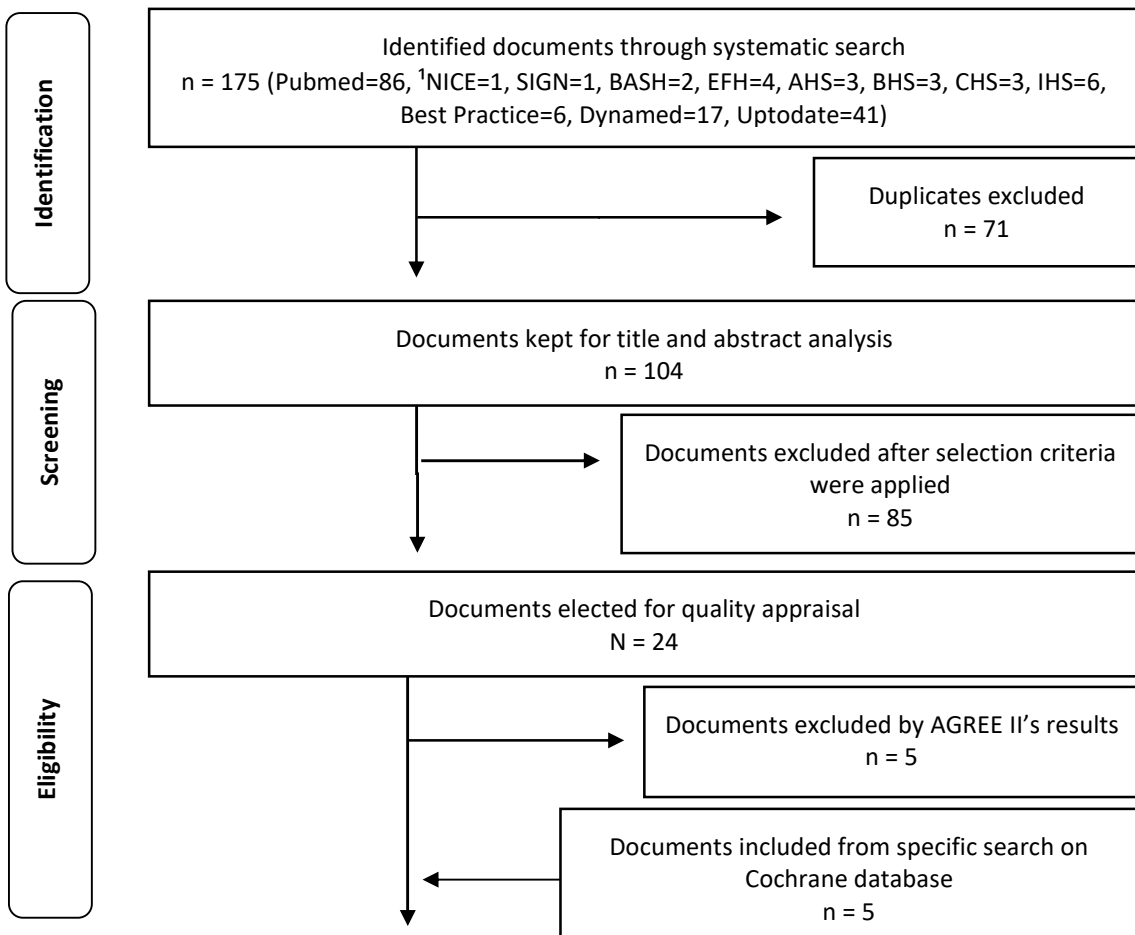
### **Adaptation phase: Search, quality assessment and selection of existing guidelines and point-of-care information summaries**

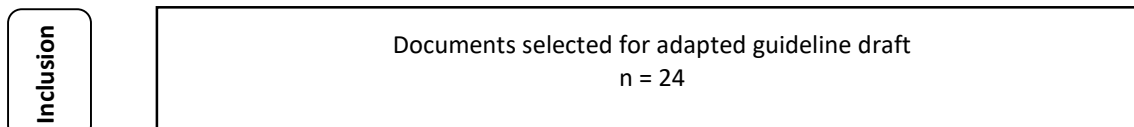
A systematic search was conducted in July 2020 (Article 1). Existing guidelines were searched in the PubMed database, in websites of known guideline developers and of known headache associations (Article 1). After duplicates were accounted for, the search identified 40 existing guidelines, 12 of which were considered relevant once selection criteria were applied (Article 1). After their quality was assessed by the AGREE II instrument (Article 1), 7 of them were deemed of high quality according to the cut-off point for recommendations established by another study, which consists of scores over 50% in the rigor of development domain and any other two domains in the AGREE II's analysis (15).

Point-of-care information summaries were searched in the Best Practice, Dynamed and Uptodate databases (16-18). The search identified 64 summaries, 12 of which were considered relevant after the same selection criteria were applied. There is no standard validated tool currently available to assess the quality of point-of-care information summaries, however, a previous study has found that the 3 databases used have high-quality in editorial policy, content quality and coverage of medical knowledge (19,20).

Specific searches for each non-pharmacological and pharmacological recommendation identified in the 19 documents previously selected were conducted in the Cochrane database with the goal of appraising the most updated evidence available for each recommendation. The search included systematic reviews and protocols published between July 2015 and July 2020 and identified 5 relevant studies by the same selection criteria previously mentioned.

A summary of the search, quality assessment and selection of existing guidelines and point-of-care information summaries is featured in Figure 1 and the list of documents selected (21-44) as source documents for the adapted guideline is given by Table 1.





**Figure 1. Flowchart of the search, quality assessment and selection of existing guidelines and point-of-care information summaries. 'NICE – National Institute for Health and Care Excellence, SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network , BASH – British Association for the Study of Headache, EFH – European Federation of Headache, AHS – American Headache Society, BHS – Brazilian Headache Society, CHS – Canadian Headache Society, IHS – International Headache Society**

Document Title	Source
EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – Report of an EFNS task force	European Federation of Neurological Societies (EFNS)
Self-medication of migraine and tension-type headache: summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) and the Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG)	German, Austrian and Swiss Headache Societies and the German Society of Neurology
Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version	Italian Society for the Study of Headaches
Canadian Headache Society Guideline: Acute Drug Therapy for Migraine Headache	Canadian Neurological Sciences Federation
Primary Care Management of Headache in Adults	Toward Optimized Practice (TOP) and Institute of Health Economics (IHE)
Pharmacological management of migraine	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
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	European Federation of Headache (EHF) and World Health Organization (WHO)
Avaliação da cefaleia aguda em adultos	Best Practice
Cefaleia enxaquecosa em adultos	Best Practice
Cefaleia tensional	Best Practice
Headache - Approach to the Adult Patient	Dynamed
Tension-type Headache	Dynamed
Migraine in Adults	Dynamed
Migraine - Treatment of Acute Attack in Adults	Dynamed
Evaluation of headache in adults	Uptodate
Tension-type headache in adults: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis	Uptodate
Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults	Uptodate
Tension-type headache in adults: Acute treatment	Uptodate
Acute treatment of migraine in adults	Uptodate
Acupuncture for the prevention of tension-type headache	Cochrane
Psychological therapies for the prevention of migraine in adults	Cochrane
Acetylsalicylic acid for acute treatment of episodic tension-type headache in adults	Cochrane
Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults	Cochrane

Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults	Cochrane
---	----------

**Table 1. List of documents selected as source documents for the adapted guideline.**

**Adaptation phase: Draft guideline main recommendations**

The draft guideline was formed by 11 sections: brief description of the disorder and its main traits; synonyms and indexed terms; cause, signals and symptoms, pharmaceutical anamnesis; red flags, precautions and referral to other healthcare professionals and services; pharmaceutical care goals; prevention and non-pharmacological treatment recommendations; pharmacological treatment recommendations; progression, assessment and follow-up; available medication in Brazil list; search methodology and selected studies; and references (Article 3).

From the 24 final documents selected as source documents for the adapted guideline, 15 recommendations regarding the non-pharmacological and pharmacological management of headache were added to the draft guideline, as shown in Table 2. The criteria established to determine which recommendations from the source documents would be incorporated to the adapted guideline were: to be mentioned and supported by at least one third of the source documents, to be associated with distinguishable level of evidence reports and to be appropriate to the clinical role of pharmacists in Brazil, who can only prescribe over-the-counter medications (21,22).

Recommendations on the non-pharmacological management of episodic TTH and migraine in adults covered patient education and advisement, triggering factors identification and lifestyle changes, electromyography (EMG) biofeedback, cognitive-behavioral therapy, relaxation training, physical therapy and acupuncture. Recommendations on the pharmacological management of episodic TTH and migraine in adults covered patient referral, first and second line acute treatment, medication prescription for pregnant women, medication and dose choice, medication appropriate use and medication use restriction as well as medication overuse headache (MOH) prevention.

Recommendations regarding metamizole were not included in the draft guideline for methodological reasons, given that the source documents either provide conflicting recommendations in relation to its use or fail to mention this medication at

all (Article 1). The lack of consistent recommendations about metamizole use for headache management is most likely a result of the prevailing national regulations in the countries responsible for the source documents' elaboration, since most of them have banned metamizole from their market (47,48). However, metamizole remains available as an over-the-counter analgesic in Brazil and it is widely used by the population, especially in self-medication (49,50). The diametrically opposed policies regarding metamizole use between the source documents' countries and Brazil highlights a limitation of the adaptation methods, considering it points out that previous elaborated guidelines can only be adapted to other local settings to a certain extent and additional de novo development might be required for topics which are not addressed by the source documents (10, 51).

Most recommendations were graded, according to the GRADE system, as strong recommendation with low quality evidence, while few recommendations were graded as strong recommendation with high quality evidence. No weak recommendations were made.

<b>Recommendations</b>	<b>GRADE</b>
<b>Non-pharmacological management</b>	
Instruct the patient about their headache disorder as well as the purpose and options for its management	S/L
Assure the patient that their headache disorder is common and does not represent a life-threatening serious disease	S/L
Explain to the patient that episodic TTH and migraine do not have a cure, however, they can be effectively managed	S/L
Advise the patient to identify triggering factors and to modify their lifestyle to avoid these triggers as much as possible	S/L
Electromyography (EMG) biofeedback	S/H
Cognitive-behavioral therapy and relaxation training	S/L
Physical therapy and acupuncture	S/L
<b>Pharmacological management</b>	
Refer to other healthcare professionals and services patients who experience severe headache attacks and/or associated disability. Also refer patients with intense nausea and/or vomiting in need of adjunct antiemetic therapy or non-oral medication formulations	S/L
First-line of acute treatment includes acetylsalicylic acid 500-1000mg, paracetamol 1000mg, ibuprofen 200-400mg, naproxen 500mg and naproxen sodium 275-825mg	S/H
Second-line of acute treatment includes caffeine combined analgesics 60-100mg	S/H
First-line of acute treatment for pregnant women is paracetamol	S/H
Medication choice should be based on each medication's efficacy, tolerability and pharmacokinetic profile; on previous history of effective treatment; on other	S/L



diseases or medications which might interfere with the headache management; and on the patient's personal preference	
Limit simple analgesics intake to 14 days a month and combined analgesics intake to 9 days a month with use restricted to no more than 2 days per week	S/L
Instruct patient to use medication as soon as possible during the headache attack	S/L
Ideal dose should be established for each patient as the lowest effective well-tolerated dose which doesn't require repetition	S/L

**Table 2. Draft guideline main recommendations. <sup>1</sup>S/H strong recommendation with high quality evidence. <sup>2</sup>S/L strong recommendation with low quality evidence.**

### **Finalization phase: The next step and the article's limitations**

A draft guideline must go through external review and validation before being qualified for publishment and dissemination. This article's presents two main limitations, beyond those pointed out in Article 1. The first one is the lack of time and of stakeholder involvement necessary to complete the finalization phase, although, it is expected that this phase will be carried out soon, once the logistic requirements have been fulfilled. The second one is its methodological inability to address a key-factor in headache management in Brazil, metamizole usage recommendation, because it is not covered by the source documents selected, making necessary further research and a de novo development approach regarding this topic.

### **CONCLUSION**

---

The Brazilian guideline for the pharmaceutical care of headache disorders developed from existing guidelines and point-of-care information summaries of high-quality aims to enable community pharmacists to provide an effective health care to patients with episodic TTH and migraine. Its publishment and dissemination are conditioned to an external review and validation process, which will be carried out soon.

### **REFERENCES**

---

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789–858.
2. Kernick D, Stapley S, Hamilton W. GPs' classification of headache: is primary headache underdiagnosed? *Br J Gen Pract*. 2008;58:102–4.
3. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a

- systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17:954–76.
4. World Health Organization, *Lifting the Burden: The Global Campaign against Headache. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011.* 2011.
  5. Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, Christiaens T, Van Bortel LM, Van Tongelen I, et al. Self-medication of regular headache: a community pharmacy-based survey. *Eur J Neurol.* 2012;19:1093–9.
  6. Brusa P, Allais G, Scarinzi C, Baratta F, Parente M, Rolando S, et al. Self-medication for migraine: A nationwide cross-sectional study in Italy. *PLoS One.* 2019;14(1):1–11.
  7. Giaccone M, Baratta F, Allais G, Brusa P. Prevention, education and information: the role of the community pharmacist in the management of headaches. *Neurol Sci.* 2014;35(Suppl 1):S1–4.
  8. Dowson A. The burden of headache: global and regional prevalence of headache and its impact. *Int J Clin Pract.* 2015;69(Suppl. 182):3–7.
  9. Harrison MB, Légaré F, Graham ID, Fervers B. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. *CMAJ.* 2009;182(2).
  10. Wang Z, Norris SL, Bero L. The advantages and limitations of guideline adaptation frameworks. *Implement Sci.* 2018;13(1):1–13.
  11. ADAPTE Collaboration. *Guideline Adaptation: A Resource Toolkit. Version 2.0.* 2009;1–95. Available from: <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf>
  12. Alper BS, Tristan M, Ramirez-Morera A, Vreugdenhil MT, Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. RAPADAPTE for rapid guideline development: high-quality clinical guidelines can be rapidly developed with limited resources. *Int J Qual Heal Care.* 2016;28(3):268–74.
  13. Kavanagh BP. The GRADE system for rating clinical guidelines. *PLoS Med.* 2009;6(9):1–5.
  14. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:401–6.
  15. Santana RS, Lupatini EDO, Zanghelini F, Ronsoni RDM, Rech N, Leite SN. The different clinical guideline standards in Brazil: High cost treatment diseases versus poverty-related diseases. *PLoS One.* 2018;13(10):1–12.
  16. BMJ Best Practice [Internet]. BMJ Publishing Group Limited. 2009 [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/info/>
  17. Dynamed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 [cited 2020 Jul 14]. Available from: <http://www.dynamed.com>
  18. Uptodate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Inc. 1992 [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/home>
  19. Lenaerts G, Bekkering GE, Goossens M, De Coninck L, Delvaux N, Cordyn S, et al. Tools to Assess the Trustworthiness of Evidence-Based Point-of-Care Information for Health Care Professionals: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2020;22(1).

20. Kwag KH, González-Lorenzo M, Banzi R, Bonovas S, Moja L. Providing Doctors With High-Quality Information: An Updated Evaluation of Web-Based Point-of-Care Information Summaries. *J Med Internet Res.* 2016;18(1).
21. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2010;17:1318–25.
22. Haag G, Diener HC, May A, Meyer C, Morck H, Straube A, et al. Self-medication of migraine and tension-type headache: sSummary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (. *J Headache Pain.* 2011;12:201–17.
23. Dynamed. Record No. T114773, Headache - Approach to the Adult Patient [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018 [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114773>.
24. Green M, Colman R. Cefaleia tensional [Internet]. *BMJ Best Practice.* 2018 [cited 2020 May 6]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/12/>
25. Collins T. Cefaleia enxaquecosa em adultos [Internet]. *BMJ Best Practice.* 2018. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/10/>
26. Neblett M. Avaliação da cefaleia aguda em adultos [Internet]. *BMJ Best Practice.* 2020 [cited 2020 May 6]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/9/>
27. Taylor F. Tension-type headache in adults: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis. In: Post T, Swanson J, Goddeau R, editors. *UptoDate.* Waltham, MA: UptoDate Inc.; 2020.
28. Taylor F. Tension-type headache in adults: Acute treatment. In: Post T, Swanson J, Goddeau R, editors. *UptoDate.* Waltham, MA: UptoDate Inc.; 2020.
29. Wootton R, Wippold II F, Whealy M. Evaluation of headache in adults. In: Post T, Swanson J, Goddeau R, editors. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UptoDate Inc.; 2020 [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-headache-in-adults>
30. Cutrer F. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. In: Post T, Swanson J, Goddeau R, editors. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UptoDate Inc.; 2020 [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults>
31. Smith J. Acute treatment of migraine in adults. In: Post T, Swanson J, Goddeau R, editors. *UptoDate* [Internet]. Waltham, MA: UptoDate Inc.; 2020 [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults>
32. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Aspirin for acute treatment of episodic tension-type headache in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(1).
33. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain.*

2012;13(Suppl 2):S31–S70.

34. Derry S, Wiffen P, Moore R, Bendtsen L. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7).
35. Stephens G, Derry S, Moore R. Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6).
36. Sharpe L, Dudeney J, Williams A, Nicholas M, Mcphee I, Baillie A, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(7).
37. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Shin B, et al. Acupuncture for the prevention of tension-type headache (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4).
38. 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):1–52.
39. Toward Optimized Practice Institute of Health Economics. Primary Care Management of Headache in Adults: Clinical Practice Guideline 2nd edition. 2016;1–76. Available from: <http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/10065>
40. Worthington I, Pringsheim T, Gawell MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E, et al. Canadian Headache Society Guideline: Acute Drug Therapy for Migraine Headache. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(5 (Suppl. 3)).
41. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 155 - Pharmacological management of migraine: a national clinical guideline. 2020;45.
42. Dynamed. Record No. T114522, Tension-type Headache [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018 [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114522>.
43. Dynamed. Record No. T259237, Migraine - Treatment of Acute Attack in Adults [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018 [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T259237>
44. Dynamed. Record No. T114718, Migraine in Adults [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018 [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114718>.
45. Conselho Federal de Farmácia (CFF). Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013, regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências [Internet]. Brasil; 2013 [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://cff-br.implanta.net.br/portalthtransparencia/#publico/Listas?id=704808bb-41da-4658-97d9-c0978c6334dc>
46. Conselho Federal de Farmácia (CFF). Resolução nº 586 de 29 de agosto de 2013, regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. [Internet]. Brasil; 2013 [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://cff-br.implanta.net.br/portalthtransparencia/#publico/Listas?id=704808bb-41da-4658-97d9-c0978c6334dc>

47. Arellano F, Sacristán JA. Metamizole: reassessment of its therapeutic role. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38:617–9.
48. Gómez-Duarte OG. Is it time to restrict the clinical use of dipyrone? *Colomb J Anesthesiol.* 2019;47(2):81–3.
49. Jardim C, Lotufo P, Maluf E, Bensenõr I. Painkiller usage for headache in Brazil. *Cephalalgia.* 2001;21(4).
50. Arrais PSD, Coelho HLL, Batista MCDS, Carvalho ML, Righi RE, Arnau JM. Aspect of self-medication in Brazil. *J Public Health (Bangkok).* 1997;31(1):71–7.
51. Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, Brouwers M, Browman GP, Graham ID, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf.* 2011;20(3):228–36.

**ARTIGO 3 – PROPOSTA DE DIRETRIZ PARA CUIDADO FARMACÊUTICO  
DE CEFALEIA**

Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Departamento de Farmácia

---

Diretrizes para o Cuidado  
Farmacêutico em Transtornos  
Autolimitados

# CEFALEIA

---

Projeto "Farmácia Baseada em Evidências"

Autores:  
Juliana Maria de Albuquerque Vaz  
Bárbara Manuella Sodré Alves  
Rafael Santos Santana

## Sumário

1. Breve descrição dos transtornos e principais características.....	40
2. Sinônimos e descritores .....	42
3. Causas, sinais e sintomas, anamnese farmacêutica .....	44
4. Sinais de alerta, precauções e encaminhamento a outros profissionais e serviços de saúde.....	50
5. Objetivos do cuidado farmacêutico.....	51
6. Prevenção e recomendações de tratamento não-farmacológico.....	52
7. Recomendações de tratamento farmacológico .....	54
8. Evolução, avaliação e acompanhamento .....	57
9. Lista de medicamentos disponíveis no Brasil .....	58
10. Metodologia de busca e literatura eleita.....	60
11. Referências bibliográficas .....	63

## 1. Breve descrição dos transtornos e principais características

A cefaleia, definida como um sintoma de dor na região craniana que pode estar localizado em qualquer parte da cabeça, inclusive atrás dos olhos e na porção superior do pescoço, representa uma queixa clínica comum, com prevalência de 1 episódio por ano média estimada em cerca de 70% da população brasileira (1–6). É classificada quanto à sua origem em cefaleia primária, quando não apresenta uma causa definida ou conhecida, e em cefaleia secundária, quando resulta de outra condição de saúde subjacente, local ou sistêmica, que provoca tração ou inflamação nas estruturas sensíveis à dor na cabeça (5–12).

Na atenção primária, a maior parte dos pacientes com cefaleia apresenta cefaleias primárias benignas, cujos tipos mais comuns são a cefaleia do tipo tensão (TTH) e a migrânea, com prevalências de 1 episódio por ano médias estimadas, respectivamente, em torno de 30% e 15% da população brasileira (4–8,10,13,14). Em contraste, menos de 1% dos pacientes apresenta cefaleia secundária provocada por condição de saúde subjacente grave que representa risco à vida e requer atendimento de urgência (10,15).

A TTH é caracterizada como uma dor bilateral ou generalizada, de intensidade leve a moderada, de qualidade incômoda e constrictiva descrita como “faixa apertada ao redor da cabeça”, de duração de 30 minutos a 7 dias, sem outros sintomas marcantes associados, exceto, talvez, sensibilidade muscular pericraniana (2,3,5–8,10–13,15–20). Já a migrânea é caracterizada como uma dor geralmente unilateral, de intensidade moderada a grave, de qualidade pulsátil ou latejante, de duração de 4 a 72 horas, de caráter incapacitante, associada a náuseas e/ou vômitos, fotofobia e fonofobia (2,3,5–8,10–13,15,19,21–24). A migrânea pode, também, apresentar aura, um conjunto totalmente reversível de sintomas neurológicos focais, positivos ou negativos, visuais, sensoriais e/ou de linguagem (5,7,8,12,19,21,22,24).

Tanto a TTH quanto a migrânea são classificadas quanto à sua frequência em episódica, quando ocorrem em menos de 15 dias ao mês, e em crônica, quando ocorrem em, no mínimo, 15 dias ao mês por, pelo menos, 3 meses (6-11,16–18,20,21,24). Além disso, ambas são mais prevalentes em mulheres e na faixa etária dos 30 aos 39 anos e estão associadas à redução de qualidade de vida e da produtividade, ao aumento na



quantidade de ausências ao trabalho, à ansiedade e depressão e a várias outras complicações (5,9,10,12,13,15–21,24).

O tratamento farmacológico de TTH e migrânea é dividido em agudo, quando o objetivo é abortar um episódio de cefaleia em curso, aliviando a dor e outros sintomas, e em preventivo, quando o objetivo é reduzir a frequência e a intensidade dos episódios de cefaleia (9,11,15,20–22,24,25). O tratamento agudo é indicado para pacientes com TTH ou migrânea episódicas, enquanto uma associação entre tratamento agudo e tratamento preventivo é indicada para pacientes com TTH ou migrânea episódicas de alta frequência ou crônicas, com comprometimento da qualidade de vida, com resposta insatisfatória aos medicamentos agudos ou com risco de desenvolvimento de cefaleia por uso excessivo de medicamentos (MOH) devido a uso frequente de medicamentos agudos (10,16-26).

Nesta diretriz, será abordado o cuidado farmacêutico de TTH e migrânea episódicas em adultos na atenção primária e em farmácias comunitárias, com foco no tratamento farmacológico agudo. Por consequência, não fazem parte do escopo dessa diretriz o cuidado farmacêutico de outros tipos de cefaleia diferentes de TTH e migrânea, o cuidado farmacêutico de TTH e migrânea crônicas e seu tratamento farmacológico preventivo, o cuidado farmacêutico de cefaleias em crianças, adolescentes e idosos e o cuidado farmacêutico de cefaleias em contextos de saúde diferentes dos mencionados como, por exemplo, ambiente hospitalar.

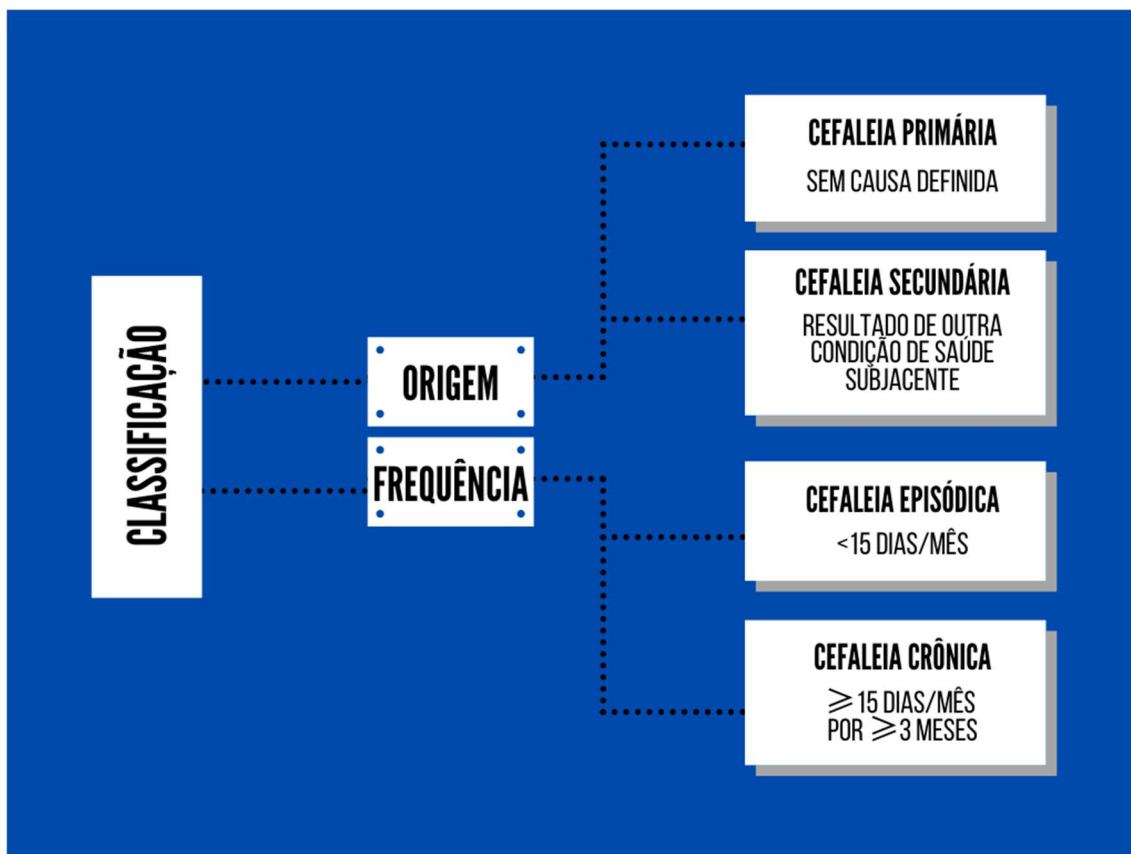


Figura 1. Classificação das cefaleias.

## 2. Sinônimos e descritores

Esta diretriz utiliza como nomenclatura de referência os termos cefaleia, cefaleia do tipo tensão (TTH) e migrânea definidos como padrão pela Sociedade Internacional de Cefaleia e traduzidos pela Sociedade Brasileira de Cefaleia na 3ª edição da Classificação Internacional das Cefaleias (27). Contudo, os Descritores de Ciências da Saúde empregam, respectivamente, os termos cefaleia, cefaleia do tipo tensional e enxaqueca, cujos correspondentes em inglês são, em ordem, *headache*, *tension-type headache* e *migraine* (1). Outros nomes populares e sinônimos incluem dor de cabeça, cefaleia comum, enxaqueca comum, enxaqueca clássica, entre outros (1,27).

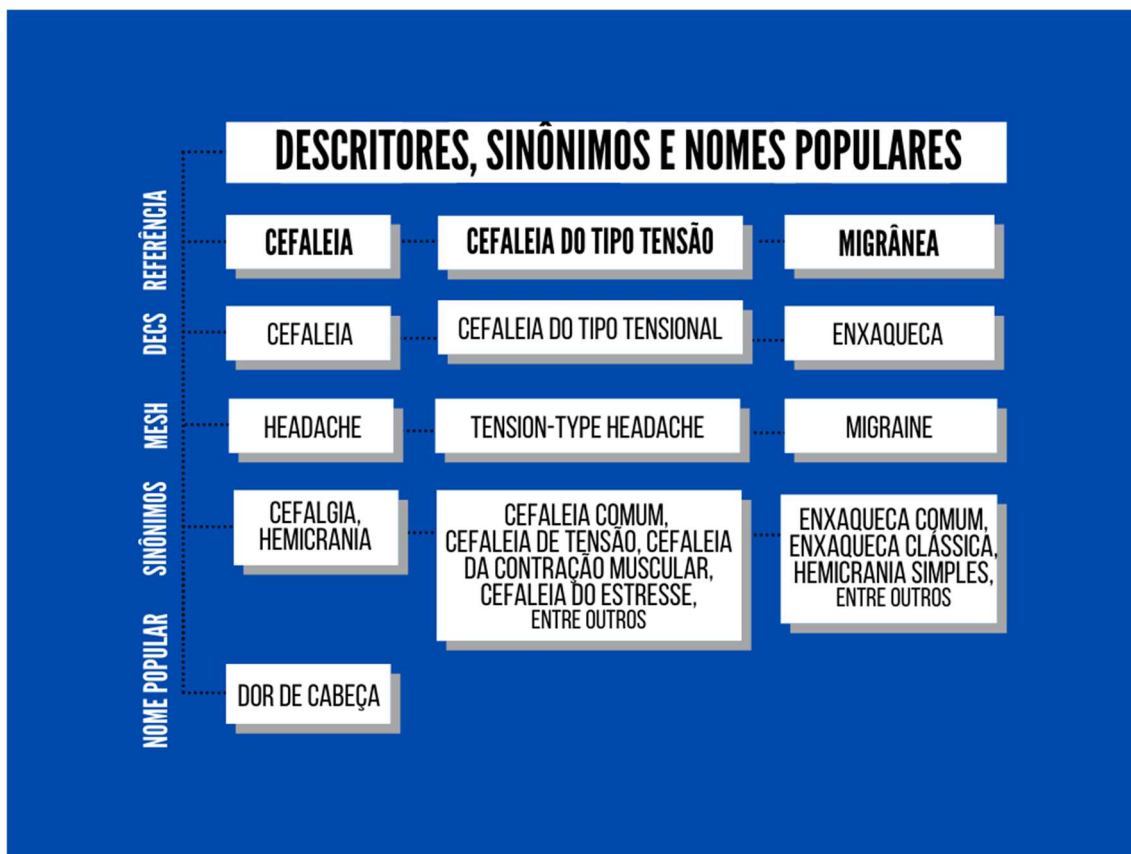
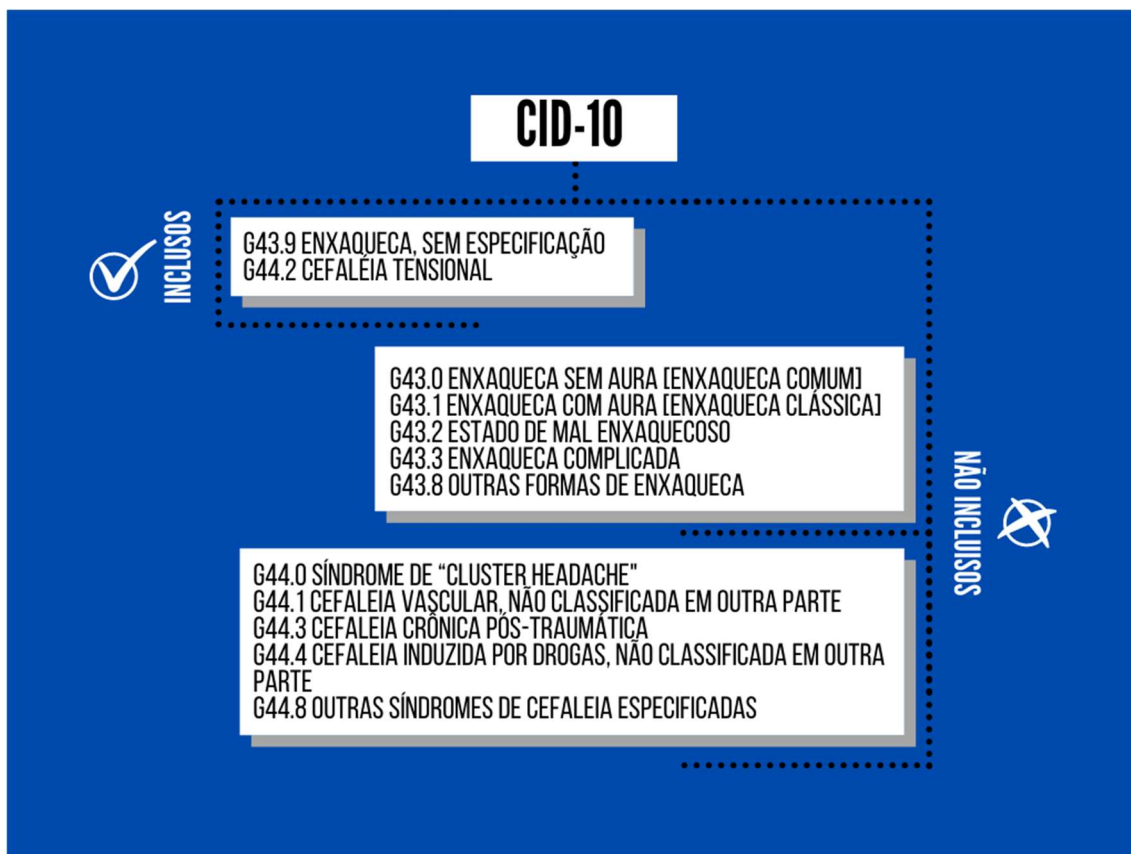


Figura 2. Descritores, sinônimos e nomes populares de cefaleia, TTH e migrânea.

O escopo desta diretriz inclui, quanto à Classificação Internacional de Doenças (CID-10), as doenças classificadas como G43.9 e G44.2, denominadas enxaqueca sem especificação e cefaleia tensional, respectivamente (28). O escopo desta diretriz não inclui as outras doenças classificadas nos grupos G43 e G44, denominados enxaqueca e outras síndromes de cefaleia, respectivamente (28).



**Figura 3. CID-10 (Classificação Internacional de Doenças) inclusos ou não no escopo desta diretriz.**

### **3. Causas, sinais e sintomas, anamnese farmacêutica**

A etiologia e a patogênese da cefaleia do tipo tensão (TTH) e da migrânea não são totalmente compreendidas (8,13,14,17,18,21,29). Hipóteses anteriores que postulavam que a TTH seria provocada pela contração muscular pericraniana sustentada e que a migrânea seria provocada pela dilatação de vasos sanguíneos cranianos não são mais consideradas como teorias viáveis (12,16,18,19,21). Atualmente, propõe-se que esses transtornos sejam resultado de uma sensibilização de vias de dor, periféricas e centrais, a partir da ativação de nociceptores localizados primordialmente, no caso da TTH, na musculatura pericraniana e, no caso da migrânea, nos vasos sanguíneos meníngeos, o que explicaria o fato de TTH e migrânea coexistirem em muitos pacientes (3,12,14–19,21). Além disso, propõe-se que essa ativação de nociceptores seja favorecida por fatores genéticos e desencadeada por fatores ambientais e que o sistema trigeminovascular desempenha um papel fundamental nesse processo (12,13,15–19,21). Contudo, enquanto acredita-se que a TTH não esteja relacionada a fatores

hereditários, a migrânea parece ter um maior risco de desenvolvimento em pessoas com histórico familiar desse transtorno (5,6,8,10).

Clinicamente, a TTH é caracterizada como uma dor bilateral ou generalizada, de intensidade leve a moderada, de qualidade incômoda e constrictiva descrita como “faixa apertada ao redor da cabeça”, de duração de 30 minutos a 7 dias, sem outros sintomas marcantes associados, exceto, talvez, sensibilidade muscular pericraniana (2,3,5–8,10–13,15–20). Raramente incapacitante, a TTH pura é uma cefaleia sem aspectos identificadores ou distintos, o que a torna o tipo menos diferenciado de cefaleia primária (6,16–20). É classificada quanto à sua frequência em episódica, quando ocorrem em menos de 15 dias ao mês, e em crônica, quando ocorrem em, no mínimo, 15 dias ao mês por, pelo menos, 3 meses (6–8,10,11,16–18,20). A classificação de TTH apresenta, ainda, uma subdivisão em episódica infrequente, quando acontece em menos de 1 dia ao mês, e frequente, quando acontece entre 1 e 14 dias ao mês (10,15,17,18,20).

Já a migrânea é caracterizada como uma dor geralmente unilateral, de intensidade moderada a grave, de qualidade pulsátil ou latejante, de duração de 4 a 72 horas, de caráter incapacitante, associada a náuseas e/ou vômitos, fotofobia e fonofobia (2,3,5–8,10–13,15,19,21–24). Ademais, seus episódios são recorrentes e agravados pela realização de atividades físicas de rotina (3,7,8,10–12,15,16,19,21,22). A migrânea pode, também, apresentar aura, um conjunto totalmente reversível de sintomas neurológicos focais, visuais, sensoriais e/ou de linguagem (5,7,8,12,19,21,22,24). Com duração de até 60 minutos, a aura pode ocorrer antes ou durante o episódio de migrânea, desenvolvendo-se de forma gradual e apresentando-se tanto por meio de fenômenos positivos, como o surgimento de luzes brilhantes e formigamento, quanto por meio de fenômenos negativos, como a perda de visão e dormência (2,3,5,7,8,10,12,15,19,24). É classificada quanto à sua frequência em episódica, quando ocorrem em menos de 15 dias ao mês, e em crônica, quando ocorrem em, no mínimo, 15 dias ao mês por, pelo menos, 3 meses (6–11,21,24).

Fatores desencadeantes e agravantes de TTH e migrânea incluem diversos aspectos do estilo de vida como: estresse, seja este físico, mental ou emocional; padrão de sono irregular, seja por privação ou por excesso; e hábitos alimentares irregulares, seja jejum prolongado por perda de refeições ou desidratação por baixo consumo de água

(3,5,6,10-12,15-21). O consumo de certos alimentos, como cafeína em excesso, vinho tinto, queijos e alimentos ricos em nitratos, também são potenciais fatores desencadeantes e agravantes, contudo, esses gatilhos alimentares são mais frequentes na migrânea do que na TTH (3,5,6,12,17–19,21). Outros fatores relevantes em casos de migrânea incluem menstruação, odores e mudanças climáticas de estação, de temperatura, de umidade e de pressão (3,5,6,10,12,21).

<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>		
	<b>CEFALEIA DO TIPO TENSÃO</b>	<b>MIGRÂNEA</b>
<b>LOCALIZAÇÃO</b>	BILATERAL	UNILATERAL
<b>INTENSIDADE</b>	LEVE A MODERADA	MODERADA A GRAVE
<b>QUALIDADE</b>	INCÔMODA E CONSTRICTIVA	PULSÁTIL OU LATEJANTE
<b>DURAÇÃO</b>	30 MIN A 7 DIAS	4 A 72 HORAS
<b>GRAU DE INCAPACIDADE</b>	NENHUM	INCAPACIDADE DE REALIZAR ATIVIDADES FÍSICAS DE ROTINA
<b>SINTOMAS ASSOCIADOS</b>	SENSIBILIDADE PERICRANIANA	NÁUSEA, VÔMITO, FOTOFOBIA, FONOFOBIA E/OU AURA

**Figura 4. Principais características clínicas de TTH e migrânea episódicas.**

O objetivo principal da anamnese farmacêutica é diferenciar se a cefaleia vivenciada pelo paciente é decorrente provavelmente de TTH ou migrânea episódicas ou de outras condições de saúde diferentes dessas, de forma a caracterizar casos em que o manejo farmacêutico é adequado e casos em que o paciente deve ser encaminhado a outros profissionais e serviços de saúde, respectivamente (5,6,10,13). A elucidação de casos prováveis de TTH e migrânea episódicas é feita por meio do reconhecimento das características clínicas típicas desses transtornos junto à constatação de ausência de indícios de outros tipos de cefaleia primária ou de cefaleias secundárias (5,10,12,16–18).

Para tanto, são realizadas medidas de temperatura e pressão arterial sistêmica e são recolhidas informações acerca das características clínicas do episódio de cefaleia em curso; dos fatores desencadeantes e dos sintomas associados à cefaleia; do uso de medicamentos para cefaleia e para outras condições de saúde; e do histórico de saúde e familiar do paciente (2,3,5–7,10–13,15,17,21). Essas informações são obtidas principalmente por meio da história do paciente, visto que não há teste específico para cefaleia e os sinais físicos presentes nesses casos são, em sua maioria, inespecíficos (2,3,5,6,10,12,13,15,19).

Em relação às características clínicas do episódio de cefaleia, a anamnese investiga a localização, a intensidade, a qualidade e a duração da cefaleia, assim como o grau de incapacidade relacionado a ela (2,3,5–7,10,11,13,15,16,19,21). O perfil temporal é um aspecto a ser observado com atenção, pois cefaleias de início súbito ou abrupto, cefaleias de duração de segundos a minutos, cefaleias que provocam o despertar e cefaleias que pioram progressivamente são indícios de outros tipos de cefaleia primária e de cefaleias secundárias potencialmente perigosas (2,3,7,8,10,11,13,15).

Em relação aos fatores desencadeantes, a anamnese investiga aspectos do estilo de vida como níveis de estresse, padrão de sono e hábitos alimentares, visto que estão relacionados à TTH e à migrânea (2,5,11,16,19,21). Em adição, outros gatilhos a serem investigados incluem trauma recente, tosse, espirro, manobra de valsalva e inclinação ou mudança de postura, uma vez que são indícios de cefaleias secundárias potencialmente perigosas (2,3,8,10,11,13,21).

Em relação aos sintomas associados, a anamnese investiga a presença de sensibilidade pericraniana, náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia e sintomas de aura (5,6,11,13,19). A ausência desses sintomas associados e/ou a existência de qualquer outro, especialmente de caráter sistêmico e/ou neurológico, como, por exemplo, febre, tontura e desorientação mental, destoam do perfil clínico de TTH e migrânea, o que sugere outros tipos de cefaleia primária e cefaleias secundárias (2,5,7,8,10,11,13,15,21).

Em relação ao uso de medicamentos para cefaleia, a anamnese investiga o tipo de medicamento utilizado tanto em episódios anteriores quanto no episódio em curso, assim como a eficácia, a frequência e a duração desse uso (2,3,5,7,9–11,13,15). Essa avaliação permite identificar se há uso excessivo de medicamentos analgésicos agudos, o que pode exacerbar a cefaleia pré-existente e levar ao desenvolvimento de uma

cefaleia secundária crônica denominada cefaleia por uso excessivo de medicamentos (MOH), além de permitir que a prescrição seja guiada com base no sucesso ou falha terapêuticos observados no histórico do paciente (3,5–8,10,15,18,21).

Em relação ao uso de medicamentos para outras condições de saúde, a anamnese investiga se há possibilidade do episódio de cefaleia em curso ser efeito adverso de algum medicamento utilizado, como é relatado com anticoncepcionais orais e descongestionantes nasais, ou ser consequência da alteração, inclusive da suspensão, de algum medicamento usado anteriormente, como corticosteroides (2,5,21).

Em relação ao histórico de saúde, a anamnese investiga se há o surgimento de um novo padrão de cefaleia, diferente do vivenciado anteriormente pelo paciente, em pacientes acima dos 50 anos ou com história de câncer ou de imunossupressão, como convivência com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), visto que a convergência desses dois aspectos clínicos é um indício de cefaleias secundárias potencialmente perigosas (2,3,8,10,11,13,15).

Em relação ao histórico familiar, a anamnese investiga se há histórico familiar de cefaleia semelhante à do paciente, visto que a migrânea apresenta um componente genético hereditário de predisposição (2,3,10,15,19,21).

Por fim, a anamnese mede a temperatura e a pressão arterial sistêmica do paciente, pois, além de ser uma boa prática clínica, a alteração desses parâmetros fisiológicos é indício de outros tipos de cefaleia primária e de cefaleias secundárias, uma vez que o episódio de TTH e de migrânea são acompanhados de um exame físico normal (2,10,21).



ANAMNESE FARMACÊUTICA	
<b>I</b>	<b>IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Qual é a idade do paciente?</li> <li>Qual é o sexo do paciente?</li> </ul>
<b>N</b>	<b>NATUREZA DOS SINAIS E SINTOMAS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Qual é a localização da dor? (unilateral, generalizada?)</li> <li>Qual é a qualidade da dor? (constritiva, pulsátil, outros?)</li> <li>Qual é a intensidade da dor? (leve, moderada, grave?)</li> <li>A dor é incapacitante? (interfere nas atividades de rotina?)</li> <li>Anterior à dor, houveram mudanças alimentares, perturbação do padrão de sono, eventos estressantes, início de ciclo menstrual, trauma recente ou outros eventos?</li> <li>A dor é agravada quando há tosse, espirro, manobra de valsalva e inclinação ou mudança de postura?</li> <li>Associado à dor, há sensibilidade pericraniana, náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia ou sintomas de aura?</li> <li>Associado à dor, há febre, tontura, desorientação mental ou outros sintomas dignos de nota?</li> <li>Essa dor já foi vivenciada ou é algo que nunca foi sentido antes?</li> </ul>
<b>D</b>	<b>DURAÇÃO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Por quanto tempo a dor persiste sem intervalos?</li> <li>Há algum período do tempo específico para seu surgimento?</li> <li>Com qual frequência essa dor se apresenta?</li> </ul>
<b>I</b>	<b>INÍCIO DE TRATAMENTO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Já foi feito uso de algum medicamento para a dor?</li> <li>Se sim, <ul style="list-style-type: none"> <li>qual foi o medicamento usado?</li> <li>foi eficaz?</li> <li>por quanto tempo está em uso?</li> <li>com que frequência está sendo usado?</li> </ul> </li> <li>Em episódios anteriores, como foi feito o tratamento?</li> <li>O tratamento anterior teve qual resultado?</li> </ul>
<b>C</b>	<b>COMORBIDADE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O paciente apresenta outras condições de saúde?</li> <li>Se sim, <ul style="list-style-type: none"> <li>quais medicamentos estão em uso para essas condições?</li> <li>houve alguma mudança recente nesse tratamento?</li> </ul> </li> <li>O paciente fez uso recente de algum medicamento nunca antes usado?</li> <li>Há história atual ou prévia de câncer ou imunossupressão?</li> </ul>
<b>O</b>	<b>OUTRAS SITUAÇÕES ESPECIAIS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A paciente está grávida?</li> <li>Há histórico familiar de migrânea?</li> <li>Há alterações de temperatura ou pressão arterial?</li> </ul>

Figura 5. Tabela INDICO com perguntas para anamnese farmacêutica de paciente com queixa de cefaleia.

#### **4. Sinais de alerta, precauções e encaminhamento a outros profissionais e serviços de saúde**

Caso a anamnese farmacêutica identifique que a cefaleia vivenciada pelo paciente é decorrente provavelmente de outras condições de saúde diferentes de cefaleia do tipo tensão (TTH) e migrânea, o paciente será encaminhado a outros profissionais e serviços de saúde (5,6,10). Além disso, o encaminhamento a outros profissionais e serviços de saúde é realizado quando a avaliação da cefaleia é incerta ou inconclusiva; a frequência das cefaleias é maior que 10 dias ao mês; a resposta terapêutica a medicamentos anteriormente efetivos é alterada ou é insatisfatória com o manejo feito pelo cuidado farmacêutico; e o uso excessivo de medicamentos analgésicos agudos é identificado (3,10,14,17,21).

Dentre os sintomas que apontam para outros tipos de cefaleia primária e cefaleias secundárias, atenção especial deve ser dada a sinais de alerta que indiquem uma potencial cefaleia secundária provocada por condição de saúde subjacente grave que representa risco à vida e requer atendimento de urgência, apesar desse ser o caso de menos de 1% dos pacientes com queixa de cefaleia (2,3,10,15). Essa suspeita é importante, pois cefaleias podem ser sintomas de traumatismos cranianos; lesões cranianas e/ou vasculares; de infecções; de distúrbios metabólicos ou da homeostase; e de outras complicações sistêmicas de maior gravidade (6,12,16,17).

Os sinais de alerta a serem observados incluem: cefaleia de início súbito ou abrupto, que provoca o despertar ou com piora progressiva; cefaleia associada a náusea e vômitos incontroláveis com produção de desidratação, hipotensão postural ou incapacidade de reter medicamentos orais; cefaleia associada a febre ou perda de peso; cefaleia associada a sintomas e sinais neurológicos focais ou generalizados como comprometimento cognitivo, mudança de personalidade ou convulsões; cefaleia associada a sinais atípicos de aura, como fraqueza motora; cefaleia agravada por manobra de valsalva, exercício físico, tosse, espirro ou mudança de postura; cefaleia após trauma ocorrido até 3 meses antes; novo padrão de cefaleia em população acima dos 50 anos ou em pacientes com história de câncer ou imunossupressão, como convivência com o vírus da imunodeficiência humana (HIV); e cefaleia descrita como a pior vivenciada ou com alteração significativa do padrão comum de cefaleia do paciente

(2,3,5–8,10,11,13-15,17,19,21) . A sigla mnemônica em inglês SNOOP pode ser uma ferramenta útil, pois elenca as principais informações sobre os sinais de alerta a serem observados (5,6,19).

CRITÉRIO SNOOP		
<b>S</b>	SYSTEMIC SYMPTOMS	SINTOMAS SISTÊMICOS P.EX, FEBRE, PERDA DE PESO
<b>N</b>	NEUROLOGIC SYMPTOMS	SINTOMAS NEUROLOGICOS P.EX, CONFUSÃO MENTAL, ATENÇÃO PREJUDICADA, CONSCIÊNCIA AFETADA
<b>O</b>	ONSET	INÍCIO DA CEFALEIA SÚBITO OU ABRUPTO, "A PIOR"
<b>O</b>	OLDER AGE ONSET	INÍCIO EM IDADE AVANÇADA NOVA CEFALEIA EM PACIENTES ACIMA DE 50 ANOS
<b>P</b>	PATTERN CHANGE	MUDANÇA DO PADRÃO CEFALÉIA NUNCA ANTES VIVENCIADA OU MUDANÇA NO PADRÃO COMUM DA CEFALÉIA

Figura 6. Sigla mnemônica SNOOP referente aos principais sinais de alerta a serem observados na anamnese de pacientes com queixa de cefaleia.

## 5. Objetivos do cuidado farmacêutico

Os objetivos do cuidado farmacêutico de pacientes adultos com queixa de cefaleia na atenção primária ou em farmácias comunitárias são:

a) diferenciar a cefaleia vivenciada pelo paciente entre provável TTH ou migrânea episódicas e outros tipos de cefaleia primária e cefaleias secundárias (2,5,6,10,13,16,17,19,21);

b) identificar sinais de alerta indicativos de potencial cefaleia secundária provocada por condição de saúde subjacente grave que representa risco à vida e requer atendimento de urgência (5,6,10,15,19,21);

c) encaminhar, a outros profissionais e serviços de saúde, pacientes que apresentam a necessidade de adicionais investigações do episódio de cefaleia (5,10,17,21);

d) recomendar tratamento confiável, efetivo e rápido para TTH e migrânea episódicas com o intuito de aliviar a dor, restaurar a funcionalidade, minimizar efeitos adversos e reduzir a reincidência e a duração dos episódios (10,11,16,19,21,22,24); e

e) reduzir o risco de desenvolvimento de cefaleia por uso excessivo de medicamentos e da transformação de cefaleias episódicas em crônicas por meio de educação em saúde (3,5,7,16,17,26).

## **6. Prevenção e recomendações de tratamento não-farmacológico**

As evidências científicas do manejo não-farmacológico como forma de prevenir ou reduzir cefaleia do tipo tensão (TTH) ou migrânea episódicas são limitadas, contudo, é uma opção a ser considerada para todos os pacientes devido ao seu potencial benefício e pouco risco associado a ele (11,17,20). A escolha do tratamento não-farmacológico mais adequado deve ser feita com base nas preferências pessoais e singularidades clínicas de cada paciente, visto que não há evidência científica que dê suporte à escolha de um tratamento específico para cada tipo de paciente (20). Há diversas opções disponíveis de tratamento não-farmacológico, contudo, serão explanadas nessa diretriz apenas aquelas que possuem algum nível de evidência ou algum consenso de recomendação na literatura. Nesse sentido, estimulação magnética transcraniana (EMT), estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS), oxigenoterapia normobáricas e hiperbáricas, hipnoterapia, musicoterapia, homeopatia, bloqueio do nervo occipital e supraorbital, massagem, manipulação espinal e uso de bolsas térmicas não estão inclusas nas recomendações.

Em termos de orientações a serem dadas ao paciente, são recomendados: a educação em saúde com informações claras e corretas sobre transtorno de cefaleia do paciente e sobre o propósito e opções do manejo proposto; a garantia de que a cefaleia vivenciada é comum e não se trata de uma doença grave que representa risco à vida; o esclarecimento de que, apesar de TTH e migrânea episódicas não terem cura, podem ser efetivamente manejadas por meio de tratamentos não-farmacológicos de

prevenção e tratamentos farmacológicos agudos; e o aconselhamento para identificação de fatores desencadeantes com o intuito de adaptar o estilo de vida do paciente para evitar a deflagração de episódios de cefaleia (9–11,16,17,19–21,24).

Em termos de intervenções terapêuticas não-farmacológicas, recomenda-se o biofeedback por eletromiografia (EMG), pois apresenta efeito documentado para prevenção de TTH e migrânea (10,11,16,17,19,20,24,25). Outras terapias não-farmacológicas que podem ter efeito, porém apresentam escassez de evidência robusta e dependência da competência do profissional de saúde prestador do serviço, incluem terapia cognitivo-comportamental, treinamento de relaxamento, fisioterapia e acupuntura (5,10,11,16,17,19–22,24,25,30,31).

PREVENÇÃO E TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO	
RECOMENDAÇÃO	NÍVEL GRADE
INFORMAR O PACIENTE SOBRE SEU TRANSTORNO DE CEFALEIA E SOBRE O PROPOSITO E OPÇÕES DO MANEJO PROPOSTO	S/L
ASSEGURAR O PACIENTE DE QUE A CEFALEIA VIVENCIADA É COMUM E NÃO SE TRATA DE UMA DOENÇA GRAVE QUE REPRESENTA RISCO A VIDA	S/L
ESCLARECER PARA O PACIENTE QUE TTH E MIGRÂNEA EPISÓDICAS NÃO TÊM CURA, PORÉM PODEM SER EFETIVAMENTE MANEJADAS	S/L
ACONSELHAR O PACIENTE A IDENTIFICAR FATORES DESENCADEANTES E ADAPTAR SEU ESTILO DE VIDA PARA EVITÁ-LOS NA MEDIDA DO POSSIVEL	S/L
BIOFEEDBACK POR EMG PARA PREVENÇÃO DE TTH E MIGRÂNEA	S/H
TERAPIA DE RELAXAMENTO E TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL	S/L
FISIOTERAPIA E ACUPUNTURA	S/L

Figura 7. Resumo de recomendações para prevenção e para tratamento não-farmacológico de TTH e migrânea episódicas. <sup>1</sup>Nível GRADE de recomendação: S/H recomendação forte com evidência de alta qualidade, S/L recomendação forte com evidência de baixa qualidade.

## 7. Recomendações de tratamento farmacológico

Há duas abordagens principais para a prescrição de medicamentos agudos para pacientes com TTH ou migrânea episódicas (9,10,22,24,25). A abordagem faseada propõe que os medicamentos sejam prescritos em sequência, a partir do medicamento efetivo mais barato, de forma que todos os pacientes, independentemente de suas características clínicas, tenham seu tratamento iniciado e escalonado da mesma maneira até que o objetivo terapêutico seja alcançado (9,10,22,24). Já a abordagem estratificada propõe que os medicamentos sejam prescritos de acordo com as características clínicas de intensidade e grau de incapacidade do episódio vivenciado por cada paciente, de forma que o tratamento pode ser iniciado com diferentes medicamentos para diferentes pacientes (9,22,24,25).

Esta diretriz abordará o tratamento farmacológico agudo de TTH e migrânea episódicas a partir de uma abordagem de prescrição estratificada adaptada, pois a prescrição farmacêutica abrange apenas medicamentos isentos de prescrição (32). Portanto, pacientes com episódios leves ou moderados serão manejados pelo farmacêutico com o primeiro nível de medicamentos isentos de prescrição, enquanto pacientes com episódios de maior intensidade e alto grau de incapacidade associado serão encaminhados a outros profissionais e serviços de saúde para que o devido manejo com outros níveis de medicamentos com necessidade de prescrição possa ser realizado. O encaminhamento também será a primeira opção para pacientes com náuseas e/ou vômitos intensos que requerem terapia adjunta de medicamentos antieméticos ou formulações medicamentosas não orais (9–11,19,21–25).

A primeira linha de tratamento farmacológico para pacientes com TTH e migrânea episódicas leves a moderadas é formada por analgésicos não-opioides orais e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (9-11,14,16,17,19,20,22-26). Dentre essas opções, recomenda-se os medicamentos isentos de prescrição ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno e naproxeno sódico (9-11,14,16,17,19–26,33,34). Dentre esses medicamentos, é provável que o paracetamol seja o menos efetivo, contudo, apresenta menor risco de efeitos adversos gastrointestinais quando comparado às outras opções, apesar de, por outro lado, apresentar risco de hepatotoxicidade (9–11,19,20,26). Apesar desta diretriz reconhecer que a dipirona é amplamente utilizada no Brasil para o manejo

de cefaleias episódicas, recomendações acerca de seu uso não são feitas por esta diretriz devido à metodologia empregada para seu desenvolvimento (Artigo 2).

A segunda linha de tratamento farmacológico para pacientes com TTH e migrânea leves a moderadas é formada por analgésicos combinados com cafeína, uma vez que essa combinação medicamentosa, apesar de potencializar o efeito dos analgésicos, aumenta o risco de desenvolvimento de cefaleia por uso excessivo de medicamentos (MOH) (10,11,14,17,19,20,25,26). Quanto às populações especiais, recomenda-se que o uso de medicamentos seja evitado o quanto possível por pacientes grávidas, contudo, se necessário, paracetamol é considerado o tratamento de primeira linha devido ao seu perfil de segurança (5,9,11,19,22,24–26).

Recomenda-se que a escolha entre os medicamentos recomendados para cada paciente em específico seja baseada na eficácia, na tolerabilidade e no perfil farmacocinético de cada medicamento; no histórico de eficácia de tratamentos farmacológicos já utilizados; na presença de comorbidades ou outros medicamentos que possam interferir ou inviabilizar a eficácia e a segurança do tratamento; e, por fim, na preferência pessoal do paciente (9,21,22,24,25). Recomenda-se, ainda no intuito de reduzir o risco de desenvolvimento de MOH, que a prescrição dos medicamentos seja limitada a até 14 dias por mês, no caso de analgésicos não-opioides e AINEs, e a até 9 dias por mês, no caso de analgésicos combinados com cafeína, com uma regra geral de manter a frequência do uso restrita a até 2 dias por semana (9-11,14,16,17,20,22–26).

Na migrânea, o tratamento agudo é normalmente mais efetivo quando utilizado no começo do episódio, portanto, recomenda-se que o uso do medicamento seja feito pelo paciente o quanto antes possível durante o episódio de cefaleia (9,11,19,21–26). Por analogia, o mesmo é recomendado no tratamento agudo de cefaleia do tipo tensão, apesar de não haver dados válidos que sustentem essa recomendação (16,25,26).

Quanto à dose recomendada, o ideal é que o tratamento seja individualizado com a menor dose efetiva de um medicamento bem tolerado pelo paciente que não necessite de repetições posteriormente (20,23,25,26). As doses efetivas dos medicamentos recomendados disponíveis sem prescrição no Brasil incluem: ácido acetilsalicílico 500-1000mg, paracetamol 1000mg, ibuprofeno 200-400mg, naproxeno 500mg, naproxeno sódico 275-825mg, combinados com cafeína 60-100mg (9-11,14,16,17,19–26,33-25). A depender da apresentação do medicamento, pode ser



necessário o consumo de mais de uma unidade para que a dose efetiva seja atingida, com exceção do ibuprofeno, cujo uso acima de 400mg requer prescrição (32,35,36).

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO AGUDO	
RECOMENDAÇÃO	NÍVEL GRADE
ENCAMINHAR PACIENTES COM EPISÓDIOS DE MAIOR INTENSIDADE E ALTO GRAU DE INCAPACIDADE ASSOCIADO E PACIENTES COM NÁUSEAS E/OU VÔMITOS INTENSOS QUE REQUEREM TERAPIA ADJUNTA DE MEDICAMENTOS ANTIEMÉTICOS OU FORMULAÇÕES MEDICAMENTOSAS NÃO ORAIS	S/L
PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO INCLUI ÁCIDO ACETILSALICÍLICO 500MG-1000MG, PARACETAMOL 1000MG, IBUPROFENO 200-400MG, NAPROXENO 500MG E NAPROXENO SÓDICO 275-825MG	S/H
SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO INCLUI ANALGÉSICOS COMBINADOS COM CAFEÍNA 60-100MG	S/H
PRIMEIRO MEDICAMENTO DE ESCOLHA PARA PACIENTES GRÁVIDAS É O PARACETAMOL	S/H
ESCOLHER O MEDICAMENTO DE ACORDO COM A EFICÁCIA, A TOLERABILIDADE E O PERFIL FARMACOCINÉTICO DE CADA MEDICAMENTO; COM O HISTÓRICO DE EFICÁCIA DE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS JÁ UTILIZADOS; COM A PRESENÇA DE COMORBIDADES OU OUTROS MEDICAMENTOS QUE POSSAM INTERFERIR OU INVIABILIZAR A EFICÁCIA E A SEGURANÇA DO TRATAMENTO; E COM A PREFERÊNCIA PESSOAL DO PACIENTE	S/L
LIMITAR USO DE ANALGÉSICOS SIMPLES A ATÉ 14 DIAS POR MÊS E USO DE ANALGÉSICOS COMBINADOS A ATÉ 9 DIAS POR MÊS, COM RESTRIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE USO A ATÉ 2 DIAS POR SEMANA	S/L
UTILIZAR O MEDICAMENTO O QUANTO ANTES POSSÍVEL DURANTE O EPISÓDIO DE CEFALÉIA	S/L
ESTABELECEER A DOSE IDEAL PARA CADA PACIENTE COMO A MENOR DOSE EFETIVA DE MEDICAMENTO BEM TOLERADO QUE NÃO NECESSITA DE REPETIÇÃO POSTERIORMENTE	S/L

Figura 8. Resumo de recomendações para o tratamento farmacológico agudo de TTH e migrânea episódicas. <sup>1</sup>Nível GRADE de recomendação: S/H recomendação forte com evidência de alta qualidade, S/L recomendação forte com evidência de baixa qualidade.



## 8. Evolução, avaliação e acompanhamento

Considera-se que o manejo de cefaleia do tipo tensão (TTH) e migrânea episódicas é bem-sucedido quando o alívio da dor é atingido em até 2 horas após o uso do medicamento agudo (7,9,20,24,26). Além disso, o esquema terapêutico proposto é considerado efetivo se funciona com consistência em pelo menos 75% das vezes em que é utilizado sem necessidade de doses adicionais, se limita a incapacidade associada à cefaleia e se é bem tolerado pelo paciente (11,26). Nesse sentido, o manejo de TTH e migrânea episódicas é considerado como falho se dois ou mais desses critérios de avaliação não são atingidos após tentativa em 3 episódios (11,13,26). Conforme mencionado anteriormente, o encaminhamento a outros profissionais e serviços de saúde é realizado quando a resposta terapêutica a medicamentos anteriormente efetivos é alterada ou é insatisfatória com o manejo feito pelo cuidado farmacêutico (10,14,17,21).

Caso o tratamento agudo recomendado tenha sido ineficaz, múltiplas causas devem ser consideradas, como: avaliação incorreta de provável TTH ou migrânea episódicas; avaliação correta, porém incompleta devido à presença de mais de um transtorno de cefaleia primária; avaliação correta, porém com escolha de medicamento ou dose inadequada; avaliação correta, porém com tratamento de início tardio; avaliação correta com terapia otimizada, porém com presença de cefaleia por uso excessivo de medicamentos (MOH) ou expectativas irrealistas do resultado do tratamento por parte do paciente; avaliação correta com terapia otimizada, porém com impacto significativo de fatores desencadeantes; e progressão da intensidade e incapacidade da cefaleia antes observada, que altera as necessidades clínicas do paciente (3,13,16,26).

Uma ferramenta útil para o acompanhamento do esquema terapêutico proposto e avaliação da sua efetividade é a manutenção de um diário de cefaleia (8,10,20,25). O diário de cefaleia registra as características descritivas dos episódios de cefaleia, como frequência, intensidade, duração e sintomas associados, para esclarecer se a avaliação da cefaleia como provável TTH ou migrânea episódica está adequada e estabelecer um

parâmetro de comparação para verificar a eficácia do tratamento implementado (6,8-11,13,18,20,21,25). Ademais, o diário registra eventos relacionados aos episódios de cefaleia, como os possíveis fatores desencadeantes de alimentação, estresse e menstruação, e a necessidade de uso de medicamentos, de forma a monitorar a frequência do uso e a adesão ao tratamento (3,6-11,13,15,19-21,24). A recomendação do tempo pelo qual essa ferramenta deve ser mantida varia de 2 semanas a alguns meses (3,8,15,20).

## **9. Lista de medicamentos disponíveis no Brasil**

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) elenca os medicamentos disponíveis gratuitamente para a população brasileira por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) (37). Para além dessa relação, diferentes opções de medicamentos são disponibilizadas e comercializadas no país perante registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (35). Nesse sentido, foram listadas nesta diretriz as formulações orais dos medicamentos recomendados disponíveis sem a necessidade de prescrição no Brasil, seja por distribuição gratuita seja por aquisição particular, visto que o encaminhamento a outros profissionais e serviços de saúde será realizado em caso de necessidade de formulações não-orais ou de medicamentos prescritos.

Além disso, foram calculados o preço médio de cada apresentação dos medicamentos recomendados, visto que o acesso a medicamentos está sujeito não apenas à disponibilidade desses, mas também à capacidade de poder aquisitivo do paciente, o que influencia na escolha do tratamento (24,38). Para essa estimativa, foram considerados como unidade 1 comprimido para comprimidos no geral, 1 cápsula para cápsulas gelatinosas moles, 1 sachê de 5g com concentração 100mg/mL para pó, 1 frasco de 15mL para solução oral, 1 frasco de 30mL com concentração 50mg/mL e de 20 mL com concentração 100mg/mL para suspensões (36). Além disso, foi considerado o ICMS equivalente a 18% (36).

## DISPONIBILIDADE NO BRASIL

	APRESENTAÇÃO	NOMES COMERCIAIS	PREÇO MEDIO POR UNIDADE	INCLUSO RENAME
<b>ÁCIDO ACETILSALICÍLICO</b>	CP 500MG	ACETICIL, ACETILASA, AS-MED, ASPIRINA, DORMEC, SEDALIVE	0,85	S
<b>PARACETAMOL</b>	CP 500MG	ABIDOR, CEFALIU-ONE, CIMEGRIPE 77C, CIMEGRIPE DOR E FEBRE, CYFENOL, DORFEN, DORFENOL, DORILAX DF, DORSANOL, EMSGRIP, FERVEX, MULTIGRIP, PARALGEN, PARAMOL, RESFEC, RESFENOL, SONRIDOR, THERMUS, TILENATÍ, TYFLEN, TYLAFLEX, TYLALGIN, TYLEMAX, TYLENOL, TYLIDOL, TYNEO, VICKY PYRENA	0,68	S
	CE 500MG		2,57	N
	PÓ 500MG		2,43	N
	SOL 200MG/ML		11,75	S
<b>IBUPROFENO</b>	CP 300MG	ALGY-FLANDERIL, ALIVIU, ALUDOR, ATROFEM, BUPROVIL, BUSCOFEM, DORALIV, IBUFLEX, IBUFRAN, IBULIV, IBUPRIL, IBUPROMED, IBUPROTRAT, IBUVIX, MEDMULHER, NOVALFEM, VANTIL, ZEDIV	0,80	S
	CP 400MG		1,79	N
	CGM 400MG		1,06	N
	SUS 50MG/ML		18,49	S
	SUS 100MG/ML		20,10	N
<b>NAPROXENO</b>	CP 250MG	NAPROX, NAXOTEC	0,90	S
	CP 500MG		1,45	S
<b>NAPROXENO SÓDICO</b>	CP 275 MG	DUOACT, FLANAX, GYNSTREL, NAPRONAX, NAXTRI, NEXFLEN, NEXOPRAX	1,80	N
	CP 550MG		2,46	N

Figura 9. (Continua) Resumo dos medicamentos recomendados disponíveis sem prescrição no Brasil. CP

comprimido simples ou revestido; CE comprimido efervescente; PÓ pó para solução oral ou para preparação extemporânea; SOL solução oral; CGM cápsulas gelatinosas moles; SUS suspensão oral.

ANALGÉSICOS COMBINADOS COM CAFEINA				
ÁC. ACETILSALICÍLICO				
CP 400MG + 50MG	ALICURA	0,91	N	
CP 650MG + 65MG	CAFIASPIRINA	1,75	N	
CP 500MG + 30MG	CALMADOR, DAUMIL ADULTO, DORIL, MELHORAL	1,24	N	
PARACETAMOL				
CP 500MG + 65MG	CEFRADIN, ELCODRIX DC, EMSGRIP CAF, SONRIDOR CAF, TYLALGIN CAF, TYLENOL DC	1,07	N	
ÁC. ACETILSALICÍLICO + PARACETAMOL				
CP 250MG + 250MG + 65MG	DORIL ENXAQUECA, MIGRAINEX	1,43	N	

Figura 10. (Continuação) Resumo dos medicamentos recomendados disponíveis sem prescrição no Brasil. CP = comprimido simples ou revestido; CE = comprimido efervescente; PÓ = pó para solução oral ou para preparação extemporânea; SOL = solução oral; CGM = cápsulas gelatinosas moles; SUS = suspensão oral.

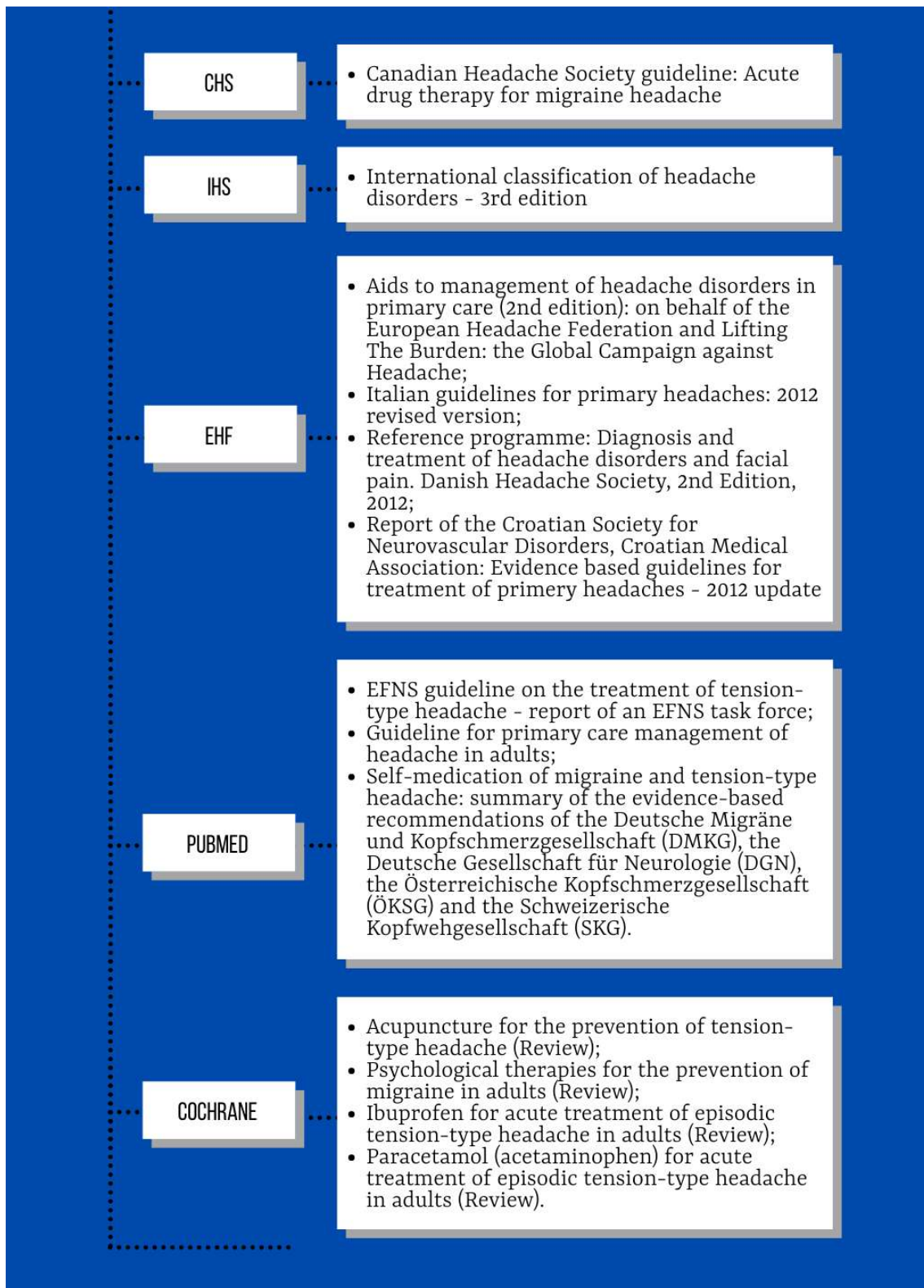
## 10. Metodologia de busca e literatura eleita

As buscas foram realizadas em Julho de 2020 com os termos MeSh e operadores booleanos “Headache”[Title] OR “Migraine”[Title] AND “Guideline”[Title/Abstract]. Foram realizadas buscas nas bases de síntese de evidências Best Practice, Dynamed e Uptodate; nos sites de desenvolvedores de diretrizes National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); no site da associação dedicada ao estudo de cefaleias British Association for the Study of Headache (BASH); nos sites das Sociedades Americana (AHS), Brasileira (BHS), Canadense (CHS) e Internacional (IHS) de Cefaleia e no site da Federação Europeia de Cefaleia (EHF); e, por fim, na bases Cochrane e PubMed.

LITERATURA UTILIZADA	
FONTE	TÍTULO DOS TEXTOS
BEST PRACTICE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação da cefaleia aguda em adultos;</li> <li>• Cefaleia tensional;</li> <li>• Cefaleia enxaquecosa em adultos</li> </ul>
DYNAMED	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache - Approach to the adult patient;</li> <li>• Tension-type headache;</li> <li>• Migraine in adults;</li> <li>• Migraine - Treatment of acute attack in adults</li> </ul>
UPTODATE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation of headache in adults;</li> <li>• Tension-type headache in adults: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis;</li> <li>• Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults;</li> <li>• Tension-type headache in adults: Acute treatment;</li> <li>• Acute treatment of migraine in adults</li> </ul>
NICE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache over 12s: diagnosis and management [CG150]</li> </ul>
SIGN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmacological management of migraine</li> </ul>
BASH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of primary headache disorders;</li> <li>• National Headache Management System for Adults</li> </ul>

Figura 11. Resumo da literatura utilizada para criação desta diretriz (continua).





**Figura 10. (Continuação) Resumo da literatura utilizada para criação desta diretriz.**

## 11. Referências bibliográficas

1. BIREME/OPAS/OMS. Descritores em Ciências da Saúde: DeCs [Internet]. São Paulo (SP) [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 20]. Available from: <http://decs.bvsalud.org>
2. Neblett M. Avaliação da cefaleia aguda em adultos [Internet]. BMJ Best Practice. 2020 [cited 2020 May 6]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/9/>
3. MacGregor E, Steiner T, Davies P. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache 3rd edition (1st revision). Br Assoc Study Headache. 2010;1–53.
4. Queiroz LP, Junior AAS. The prevalence and impact of headache in Brazil. Headache. 2015;55(S1):32–8.
5. Dynamed. Record No. T114773, Headache - Approach to the Adult Patient [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018 [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114773>.
6. Wootton R, Wippold II F, Whealy M. Evaluation of headache in adults. In: Post T, Swanson J, Goddeau R, editors. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UptoDate Inc.; 2020 [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-headache-in-adults>
7. 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):1–52.
8. Toward Optimized Practice Institute of Health Economics. Primary Care Management of Headache in Adults: Clinical Practice Guideline 2nd edition. 2016;1–76. Available from: <http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/10065>
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 155 - Pharmacological management of migraine: a national clinical guideline. 2020;45.
10. Ahmed F, Bahra A, Tyagi A, Weatherby S. National headache management system for adults. Br Assoc Study Headache. 2019;
11. National Institute for Health and Care Excellence. Headaches in over 12s: diagnosis and management (CG150). 2012;
12. Cutrer F. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. In: Post T, Swanson J, Goddeau R, editors. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UptoDate Inc.; 2020 [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults>
13. Cvetković VV, Kes VB, Šerić V, Solter VV, Demarin V, Jančuljak D, et al. Evidence based guidelines for treatment of primary headaches - 2012 uptodate. Acta Clin Croat. 2012;51(3):323–78.
14. Haag G, Diener HC, May A, Meyer C, Morck H, Straube A, et al. Self-medication of migraine and tension-type headache: sSummary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische

- Kopfschmerzgesellschaft (. J Headache Pain. 2011;12:201–17.
15. Bendtsen L, Steffen B, Kasch H, Aegidius K, Sørensen PS, Thomsen LL, et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. J Headache Pain. 2012;13(Suppl. 1):S1–29.
  16. Green M, Colman R. Cefaleia tensional [Internet]. BMJ Best Practice. 2018 [cited 2020 May 6]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/12/>
  17. Dynamed. Record No. T114522, Tension-type Headache [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018 [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114522>.
  18. Taylor F. Tension-type headache in adults: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis. In: Post T, Swanson J, Goddeau R, editors. UptoDate. Waltham, MA: UptoDate Inc.; 2020.
  19. Collins T. Cefaleia enxaquecosa em adultos [Internet]. BMJ Best Practice. 2018. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/10/>
  20. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2010;17:1318–25.
  21. Dynamed. Record No. T114718, Migraine in Adults [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018 [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114718>.
  22. Dynamed. Record No. T259237, Migraine - Treatment of Acute Attack in Adults [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018 [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T259237>
  23. Smith J. Acute treatment of migraine in adults. In: Post T, Swanson J, Goddeau R, editors. UptoDate [Internet]. Waltham, MA: UptoDate Inc.; 2020 [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults>
  24. Worthington I, Pringsheim T, Gawell MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E, et al. Canadian Headache Society Guideline: Acute Drug Therapy for Migraine Headache. Can J Neurol Sci. 2013;40(5 (Suppl. 3)).
  25. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. J Headache Pain. 2012;13(Suppl 2):S31–S70.
  26. Taylor F. Tension-type headache in adults: Acute treatment. In: Post T, Swanson J, Goddeau R, editors. UptoDate. Waltham, MA: UptoDate Inc.; 2020.
  27. Sociedade Internacional de Cefaleia. Classificação Internacional das Cefaleias (traduzido pela Sociedade Brasileira de Cefaleia). 3ª edição. 2018.
  28. World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision, 2nd ed. World Health Organization. 2004.
  29. Parisi P, Vanacore N, Belcastro V, Carotenuto M, Del Giudice E, Mariani R, et al. Clinical guidelines in pediatric headache: evaluation of quality using the AGREE II instrument. J Headache Pain. 2014;15(57):1–9.



30. Sharpe L, Dudeney J, Williams A, Nicholas M, Mcphee I, Baillie A, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(7).
31. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Shin B, et al. Acupuncture for the prevention of tension-type headache (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(4).
32. Conselho Federal de Farmácia (CFF). Resolução nº 586 de 29 de agosto de 2013, regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. [Internet]. Brasil; 2013 [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://cff-br.implanta.net.br/portaltransparencia/#publico/Listas?id=704808bb-41da-4658-97d9-c0978c6334dc>
33. Derry S, Wiffen P, Moore R, Bendtsen L. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7).
34. Stephens G, Derry S, Moore R. Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6).
35. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta a Registros de Medicamentos [Internet]. [cited 2020 Nov 22]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Lista de preços máximos permitidos para a venda de medicamentos [Internet]. [cited 2020 Nov 22]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
37. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos em saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2020 no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). [Internet]. 2020. . Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_medicamentos\\_rename\\_2020.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf)
38. Oliveira MA, Bermudez JAZ, Osório-de-Castro CGS. Assistência farmacêutica e acesso a medicamentos. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2007.