



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS

AMANDA VIEIRA BARBOSA
JULIANA CARVALHO FREIRE

**ASSOCIAÇÃO DE TRAMADOL E METOCLOPRAMIDA
NO TRATAMENTO DE CRISES AGUDAS DE
ENXAQUECA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO
CONTROLADO E DUPLO CEGO**

CAMPINA GRANDE/ PB
2019

AMANDA VIEIRA BARBOSA
JULIANA CARVALHO FREIRE

**ASSOCIAÇÃO DE TRAMADOL E METOCLOPRAMIDA
NO TRATAMENTO DE CRISES AGUDAS DE
ENXAQUECA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO
CONTROLADO E DUPLO CEGO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Campina Grande como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de graduadas em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Magno da Nobrega Marinho

CAMPINA GRANDE/ PB
2019

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFPG

B238a

Barbosa, Amanda Vieira.

Associação de Tramadol e Metoclopramida no tratamento de crises agudas de Enxaqueca: ensaio clínico randomizado controlado e duplo cego / Amanda Vieira Barbosa, Juliana Carvalho Freire - Campina Grande, 2019.

61f; il; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2019.

Orientador: Alexandre Magno da Nóbrega Marinho, Dr.

I.Ensaio clínico. 2.Transtornos de Enxaqueca. 3.Terapêutica. 4.Tramadol. I.Freire, Juliana Carvalho. II.Título.

B5HUAC/CCBS/UFPG

CDU 616.857(043.3)

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

Às 07:30:00 do dia 31/05/2019, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado: ASSOCIAÇÃO DE TRAMADOL E METOCLOPRAMIDA NO TRATAMENTO DE CRISES AGUDAS DE ENXAQUECA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO E DUPLO-CEGO, de autoria dos discentes: Juliana Carvalho Freire e Amanda Vieira Barbosa, orientados por Alexandre Magno da Nóbrega Marinho. Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora: Maria das Graças Loureiro das Chagas Campêlo e Maira Gomes Monteiro, como banca titular e avaliadora, e Laudemir Nascimento Vitorino, como suplente. Iniciadas as apresentações, expostas as regras, o Presidente da Banca Examinadora, Docente Orientador sorteou Amanda Vieira Barbosa, passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 30 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu APROVAR o trabalho, conferindo a nota final de 9,73. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 31/05/2019.

Orientador
Titular 1
Titular 2
Suplente

Alexandre Magno da Nóbrega Marinho

Maria das Graças Loureiro das Chagas Campêlo

Maira Gomes Monteiro

Laudemir Nascimento Vitorino

Laudemir Nascimento Vitorino

DEDICATÓRIA

Aos pacientes - desta trajetória os personagens principais – pela disposição e confiança, sem os quais o projeto jamais tornar-se-ia realidade. Em vocês, encontramos valores que os livros não nos ensinaram.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que com sua bondade infinita nos permitiu caminhar até aqui. À Nossa Senhora que passou sempre à frente dos nossos passos e decisões. Às nossas famílias, que são apoio, conforto e amor - quem luta por nós e vibra com nossas vitórias. Aos amigos que sempre presentes se fizeram fundamentais ao longo dessa jornada. Ao nosso Orientador, Prof. Dr. Alexandre Marinho, que acreditou e acredita em nós, grande mestre que se fez além de professor, um amigo imprescindível ao longo do curso – e da vida. E a todos os que direta ou indiretamente fizeram parte de nossa formação, o nosso muito obrigada.

“Curar quando possível; aliviar quando necessário; consolar sempre”.

- Hipócrates.

RESUMO

Enxaqueca é uma forma de cefaléia primária comum, altamente incapacitante associada à grande carga socioeconômica e alta prevalência. A abordagem e terapêutica desta condição varia desde o afastamento de fatores deflagradores, uso de medicamentos preventivos e outras terapias. O objetivo desse estudo, foi avaliar a eficácia do uso do tramadol 50 mg + metoclopramida 5 mg, comparado com o placebo, para o tratamento de crises agudas de enxaqueca. **Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego em pacientes atendidos no ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro localizado em Campina Grande-PB, avaliando o perfil clínico e socioeconômico e comparando a eficácia da combinação do tramadol 50mg com a metoclopramida 5mg, com ao placebo, através da Escala Visual Analógica (EVA), frequência e duração das enxaquecas e necessidade de medicação de resgate. Os dados foram coletados antes da intervenção e 30 dias após a intervenção, por telefone. **Resultados:** : Um total de 66 pessoas participaram da pesquisa na sua fase inicial, a maioria era do sexo feminino tanto no grupo do tramadol com metoclopramida, quanto no placebo (84,4% vs 88,2%), com diagnóstico de migrânea sem aura (56,3% vs 64,7%). Após os 30 dias apenas 43 participantes deram o retorno do uso do medicamento, entre os grupos foi avaliado a redução do valor dado na EVA > 50% antes e após o episódio de enxaqueca como desfecho primário e não houve diferença significativa entre o grupo em uso do tramadol com metoclopramida e o placebo ($p=0,11$). O principal efeito colateral foi náuseas e/ou vômitos (40,9 % vs 15%, $p=0,06$). **Conclusões:** O uso da associação tramadol e metoclopramida (50mg/5mg) não apresentou superioridade ao placebo no tratamento abortivo dos episódios de enxaqueca.

Palavras-chave: Ensaio Clínico, Transtornos de Enxaqueca, Terapêutica, Tramadol.

ABSTRACT

Migraine is a form of common, highly disabling primary headache associated with a high socioeconomic burden and high prevalence. The approach and therapy of this condition ranges from the removal of triggers, use of preventive medications and other therapies. The objective of this study was to evaluate the efficacy of the use of tramadol 50 mg + metoclopramide 5 mg, compared to placebo, for the treatment of acute attacks of migraine. **Methods:** A randomized, controlled, double-blind clinical trial was conducted in patients attending the Neurology outpatient clinic of the Alcides Carneiro University Hospital located in Campina Grande, Brazil, evaluating the clinical and socioeconomic profile and comparing the efficacy of the combination of tramadol 50mg and metoclopramide 5mg, through Visual Analogue Scale, frequency and duration of migraine and need for rescue medication. The data were collect before the intervention and 30 days after the intervention, by telephone. **Results:** A total of 66 people participated in the metoclopramide study compared to placebo (84.4% vs 88.2%), with a diagnosis of migraine without aura (56.3% vs. 64.7%). After the 30 days, only 43 participants gave a return of the medication, between the groups it was evaluated reduction reduction of EVA > 50% before and after the episode of migraine as primary outcome and there was no significant difference between the group using tramadol with metoclopramide and placebo ($p = 0.11$). The main side effect was nausea and / or vomiting (40.9% vs 15%, $p = 0.06$), without distinction between groups. **Conclusions:** The use of the combination of metoclopramide and tramadol (50mg / 5mg) was not superior to placebo as a treatment for acute attacks of migraine.

Keywords: Clinical Trial, Migraine Disorders, Therapeutics, Tramadol.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	15
2.1. GERAL.....	15
2.2. ESPECÍFICOS.....	15
3 JUSTIFICATIVA DA PESQUISA E RELEVÂNCIA DO PROJETO	16
4 REFERENCIAL TEÓRICO	17
5 RISCOS E BENEFÍCIOS	20
5.1 RISCOS	20
5.2 BENEFÍCIOS	20
6 METODOLOGIA	21
6.1 TIPO DE ESTUDO.....	21
6.2 LOCAL DO ESTUDO.....	21
6.3 PERÍODO DO ESTUDO	21
6.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO	21
6.4.1 Cálculo Amostral	21
6.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	23
6.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	23
6.7 FLUXOGRAMA DE CAPTAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES	23
6.7.1 Procedimentos para Preparo e Administração das Medicções	24
6.7.2. Aspectos Farmacológicos e Preparo das Cápsulas	24
6.8 PROCESSO DE RANDOMIZAÇÃO	24
6.9 DEFINIÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	25
6.10 CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO DO ESTUDO.....	25
6.11 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	25
6.12 ASPECTOS ÉTICOS.....	26

7 RESULTADOS.....	28
8 DISCUSSÃO	31
9 CONCLUSÃO	33
CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO	34
FINANCIAMENTO	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
ANEXOS	39
APÊNDICES	56

1 INTRODUÇÃO

A enxaqueca ou migrânea é definida pela 3ª edição da Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3), como uma perturbação cefálgica primária, comum e incapacitante (OLESEN, 2013), manifestando-se como crises intermitentes moderadas ou graves com sintomas associados (KRYMCHANTOWSKI, 2008). Outros tipos de cefaleia primária incluem a cefaleia em salvas e cefaleia tensional, dentre outros.

A cefaleia tem alta prevalência, respondendo por 4,4% das consultas na prática médica em geral (WEATHERALL, 2015). Estudos epidemiológicos realizados no Brasil encontraram prevalência média em 1 ano para a cefaleia de 70,6% e de 15,8% para a enxaqueca (QUEIROZ, 2015). Essa desordem neurológica é comum e associada a um alto fardo socioeconômico. A enxaqueca tem incidência e prevalência significativamente maior em mulheres do que em homens. Nos EUA a sua prevalência estimada em mulheres é de 18%, enquanto nos homens é de 6%. (PAVLOVIC, 2017).

O impacto econômico na produtividade e lazer é significativo, e as crises incapacitam o paciente para as atividades habituais. Com fisiopatologia complexa e ainda insuficientemente conhecida, a migrânea pode cursar com ataques de cefaleia intermitente, intensa e com características peculiares. A abordagem mais eficiente para o tratamento inclui o afastamento dos fatores deflagradores, tratamento medicamentoso preventivo, uso de medicamentos de resgate para os momentos de dor e as terapias não medicamentosas (KRYMCHANTOWSKI, 1999). A terapia abortiva (sintomática) da enxaqueca varia do uso de analgésicos simples, como antiinflamatórios não esteróides (AINEs), acetaminofeno, triptanos, antieméticos, opióides ou a dihidroergotamina menos comumente utilizada. Os tratamentos abortivos são geralmente mais eficazes se forem oferecidos precocemente no curso da dor de cabeça. Uma grande dose única tende a funcionar melhor do que pequenas doses repetitivas. Alguns agentes orais podem ser ineficazes devido à má absorção secundária, e estase gástrica induzida pela enxaqueca (BECKER, 2015).

Entre os medicamentos que não necessitam de prescrição médica, aqueles que contém anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e paracetamol são amplamente utilizados para o tratamento da dor de cabeça aguda associada à enxaqueca. Ensaios clínicos controlados estabeleceram a eficácia destes produtos para dor fraca a

moderada, mas nestes julgamentos muitas vezes foram excluídos pacientes com dor de forte intensidade. Em contrapartida, vários outros estudos controlados documentaram a eficácia e tolerabilidade dos triptanos para o manejo da dor aguda de enxaqueca com intensidade moderada a forte. Estes estudos relataram que as taxas de resposta da enxaqueca em 2 horas que foram de 79% para sumatriptano em administração subcutânea, e variou de 45% a 68% com triptanos orais. Alguns pacientes são incapazes de tolerar a terapia com triptanos. Além disso, seu uso é contraindicado em doentes com hipertensão não controlada, história de infarto do miocárdio, ou uma história de acidente vascular encefálico. A prescrição de triptanos normalmente instrui os pacientes a usar não mais do que duas doses em um período de 24 horas. Os pacientes que têm dor de enxaqueca moderada a grave, mas que não podem usar os triptanos, precisam de opções analgésicas com eficácia e segurança comprovada. Opióides como a hidrocodona são comumente prescritos para o manejo aguda da dor de enxaqueca. Uma pesquisa das práticas de prescrição dos opióides determinou que 28% dos adultos com receitas mensais para opióides tiveram o diagnóstico relacionado à dor de cabeça ou enxaqueca. Devido à preocupação com a tolerabilidade e o vício, diretrizes de prática clínica recomendam limitar o uso desses produtos para o tratamento da enxaqueca aguda (SILBERSTEIN, 2005). Nesse aspecto, o Protocolo Nacional para Manejo de Enxaquecas, desencoraja o uso de opióides para o tratamento das crises de enxaqueca, justificando que existem medicações mais eficazes que não têm o risco de abuso e dependência (SPECIALI, 2018). Porém, já foi comprovado que ao contrário de outros opióides, o tramadol tem um baixo risco de vício. Portanto, o tramadol foi considerado uma opção racional para o tratamento da dor da enxaqueca aguda (SILBERSTEIN, 2005).

O analgésico oral, tramadol, reduz a dor “centralmente” através de dois mecanismos de ação distintos: liga-se fracamente aos receptores μ -opióides e inibe os receptores da serotonina e noradrenalina. Esse opióide reduz a intensidade da dor, fotofobia e fonofobia, quando associadas à enxaqueca, mas não reduz a náusea associada à enxaqueca (SILBERSTEIN, 2005). Nesse contexto, a terapia na exaueca aguda pode ser realizada também com uso de antieméticos - a metoclopramida intravenosa (IV), e clorpromazina e proclorperazina IV ou intramuscular (IM) para cefaléia aguda da enxaqueca. Estes medicamentos atuam como antieméticos, principalmente porque são antagonistas dos receptores da

dopamina e são eficazes para reduzir a dor de cabeça de enxaqueca. O benefício destes agentes para a enxaqueca foi demonstrado em ensaios randomizados controlados com placebo. A metoclopramida IV é eficaz para o tratamento da enxaqueca aguda como monoterapia, e metoclopramida oral pode ser eficaz quando combinada com outros tratamentos (BECKER, 2015).

A partir da premissa da efetividade do tramadol e da metoclopramida no tratamento da enxaqueca aguda, e da falta de maiores estudos sobre a associação desses medicamentos para esse fim, foi proposto a realização dessa pesquisa. Em prol de buscar uma referência para introdução de um medicamento oral que associe ambas as substâncias, tramadol e metoclopramida, no tratamento das crises de enxaqueca aguda.

2 OBJETIVOS

2.1. GERAL

Avaliar a eficácia do uso do tramadol 50 mg + metoclopramida 5 mg, comparado com o placebo, para o tratamento de crises agudas de enxaqueca atendidos nos ambulatórios de neurologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande-PB.

2.2. ESPECÍFICOS

Em pacientes com crises agudas de enxaqueca randomizados submetidos ao tratamento com tramadol 50 mg associado à metoclopramida 5 mg ou placebo, monitorizados em dois momentos (antes da intervenção, e após a intervenção - 30 dias após tratamento), comparar:

1. A intensidade da dor em cada momento, antes de fazer uso do medicamento, após o uso do medicamento, e por telefone 30 dias após a primeira consulta através da Escala Visual Analógica. (ANEXO I)
2. O grau de repercussão das crises de migrânea sobre o rendimento em atividades diárias no trabalho e no convívio social, por meio do questionário de MIDAS (FRAGOSO, 2002);
3. Verificar a prevalência de distúrbios do sono (durante a primeira aplicação) da Escala de *Epworth* para avaliação da qualidade de sono. (ANEXO II)

3 JUSTIFICATIVA DA PESQUISA E RELEVÂNCIA DO PROJETO

A enxaqueca é uma síndrome clínica que desafia os estudiosos pelo fato que os eventos fisiopatológicos que originam o quadro não estão completamente esclarecidos (CUTRER, 2012). Sabe-se hoje que, para o manejo de pacientes com diagnóstico de enxaqueca, há a necessidade de associação de terapias farmacológicas e não farmacológicas. O tratamento das crises agudas de enxaqueca vem sendo base de inúmeros estudos, uma vez que há uma gama de medicamentos que podem ser utilizados nesse processo. Estudos tem mostrado resultados promissores em relação ao uso do tramadol nas crises agudas de enxaqueca, bem como, em relação a metoclopramida (PANG, 2002).

No entanto, são relativamente poucos os estudos que valorizam uma avaliação cuidadosa do paciente pós uso dos medicamentos por um período de tempo adequado e, mesmo aqueles que o fazem, não utilizam todas as escalas de avaliação necessárias para avaliar outros sintomas além da dor, tais como depressão e sonolência, por exemplo. Além disso, também são limitadas as pesquisas que associam esses medicamentos para uso no processo agudo da enxaqueca. Diante de tudo o que foi exposto anteriormente, tornou-se relevante e justificável a execução deste projeto de pesquisa.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

A enxaqueca é uma forma de cefaléia primária comum e altamente incapacitante associada a uma grande carga socioeconômica e tem uma prevalência geralmente alta. (CUTRER, 2012). Sua prevalência é maior nas Américas, seguida pela Europa, enquanto que é menor na África e na Ásia (LIPTON, 2001). Estatísticas atualizadas do governo sobre a prevalência e o peso da enxaqueca e dor de cabeça grave nos EUA indicam que a enxaqueca afeta cerca de um em cada sete americanos anualmente, enquanto os dados resumidos de uma revisão de cefaléia e enxaqueca na Europa mostram uma prevalência média de enxaqueca atual entre 170.000 adultos de 14,7% (8% em homens e 17,6% em mulheres) (ANTONACI, 2016). Essa condição médica tem um impacto significativo sobre as atividades diárias e a capacidade de trabalho. Uma série de estudos mostram que enxaqueca crônica em oposição a enxaqueca episódica restringe mais a qualidade de vida e também tem custos maiores para o sistema de saúde. (DIENER, 2013)

A migrânea é um distúrbio com dores de cabeça recorrentes que se manifestam em ataques com duração de 4 a 72 horas. As características típicas da cefaléia são: localização unilateral, caráter pulsante, intensidade moderada à grave, agravamento pela atividade física rotineira, associação com náuseas ou vômitos, fotofobia e fonofobia (IHS, 2013). Uma história médica detalhada e exame neurológico podem ajudar a confirmar o diagnóstico e descartar condições secundárias. É importante procurar: idade mais jovem ou mais jovem no início (> 50 anos ou <10 anos); alterações de apresentação (aumento da frequência e gravidade, pior cefaleia ou diferente da habitual, precipitada por manobras de Valsalva, cefaleia progressiva, aura atípica ou prolongada, primeiro aparecimento de aura em mulheres que tomam contraceptivos orais, doença sistêmica concomitante ou sintomas sistêmicos, anormalidades no exame neurológico (ANTONACI, 2016).

A enxaqueca é um fator de risco importante para doenças cardiovasculares, especialmente em mulheres jovens que sofrem de migrânea com aura. Este risco aumentado não se limita ao acidente vascular cerebral, mas inclui a doença cardíaca. A enxaqueca deve, portanto, ser incorporada como fator na avaliação do risco cardiovascular. O conhecimento sobre a interação da enxaqueca com outros fatores de risco e recomendações baseadas em evidências sobre o manejo clínico permanecem limitados. Conselhos sobre estilo de vida, incluindo a promoção da

cessação do tabagismo, são de extrema importância (LINSTRA, 2017). Muitos estudos têm relacionado uma conexão com flutuações hormonais e enxaqueca. A enxaqueca com aura é atualmente identificada como um fator de risco para acidente vascular cerebral e esse risco aumenta dramaticamente no caso de ingestão de pílulas estrogrogestativas e tabagismo. A Organização Mundial de Saúde estabeleceu diretrizes sobre a ingestão estrogrogestativa em caso de enxaqueca (CAPPY, 2015)

A gestão eficaz da enxaqueca depende da prestação de educação adequada do paciente: para evitar expectativas irrealistas, a condição deve ser cuidadosamente explicado ao paciente logo que seja diagnosticado. Os diários de dor de cabeça compilados pelo paciente podem ser ferramentas muito valiosas para planejar e avaliar o tratamento (LINDE, 2016). A abordagem mais eficiente para o tratamento inclui o afastamento dos fatores deflagradores, tratamento medicamentoso preventivo, uso de medicamentos de resgate para os momentos de dor, e as terapias acessórias ou não medicamentosas (KRYMCHANTOWSKI, 1999).

Inicialmente os pacientes devem ser alertados sobre os fatores desencadeantes das crises, para que eles possam identificá-los e, assim, reduzir a frequência de episódios de enxaqueca, pelo menos em parte (TEPPER, 2012). Os pacientes e suas famílias devem ser esclarecidos, em linguagem acessível, sobre a natureza neurobiológica e genética da doença, os critérios diagnósticos e ser alertados sobre os fatores que podem modificar o curso natural da doença (HOFFMANN, 2013). A informação deve ser passada de maneira a levar o paciente a entender a migrânea como doença fundamentalmente biológica. Devem ser tomadas medidas como: motivar a adesão ao tratamento, discutir as opções de tratamento profilático associado ou não ao tratamento agudo, explicar em linguagem acessível os mecanismos da migrânea e sua predisposição genética, explicar a importância de se evitarem os fatores desencadeantes e agravantes comprovados para o seu caso particular.

A profilaxia das crises com drogas possui eficácia variável, estando essa na dependência de fatores como a intensidade dos sintomas, a frequência com que aparecem, o efeito da droga empregada e mesmo a aderência ao tratamento, que é baixa, segundo estudos publicados (BERGER, 2012). Contudo, o uso de drogas constitui intervenção importante por ser potencialmente modificadora da história natural da doença. Alguns autores afirmam que o tratamento profilático pode impedir a progressão da migrânea para um quadro crônico (SILBERSTEIN, 2005).

Atualmente diversos estudos buscam encontrar caminhos para o tratamento das crises agudas de enxaqueca. Nesse contexto, o uso de tramadol, um analgésico de ação central está sendo estudado como alternativa. Em contraste com a morfina, o tramadol é conhecido por sua menor depressão respiratória, baixo potencial de abuso e aceitabilidade para uso prolongado. Não é uma substância controlada em muitos países. Infelizmente, devido aos seus principais efeitos secundários, que são náuseas e vômitos, o tramadol não é amplamente utilizado para a analgesia. (PANG, 2002). Nesse aspecto, a metoclopramida é um anti-emético comumente usado. Estudos clínicos também relataram um verdadeiro efeito analgésico da administração parenteral da metoclopramida fármaco através de um mecanismo que permanece desconhecido. Por administração intravenosa, o tempo de início e a sua meia-vida plasmática são comparáveis com o do tramadol.

A partir das conclusões de um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego, o qual avaliou os benefícios clínicos, desvantagens, especialmente o efeito antiemético da adição de metoclopramida ao tramadol para dor, foi concluído que a incidência e a gravidade das náuseas / vômitos diminuiu quando a metoclopramida foi adicionada esquema terapêutico. Observou-se ainda maior incidência de sedação com esta combinação de fármacos (PANG, 2002).

A importância de mais estudos e pesquisas com essa linha se mostram como uma maneira de encontrar novas alternativas no tratamento das crises de enxaqueca.

5 RISCOS E BENEFÍCIOS

5.1 RISCOS

Conforme a resolução 466/2012, todos os participantes de pesquisas com seres humanos estão expostos a probabilidade de ocorrência de um evento desfavorável. Nesse sentido, entendem-se como possíveis riscos o constrangimento e desconforto do participante ao responder os instrumentos de coleta de dados da presente pesquisa. Não obstante, destaca-se que foram adotadas posturas de acordo com os princípios éticos e legais, objetivando evitar e/ou minimizar tais riscos. Tais posturas com vistas a evitar e/ou minimizar riscos estiveram relacionadas ao fornecimento de informações de maneira acessível/clara aos participantes, promovendo um ambiente seguro e privativo na coleta de dados.

5.2 BENEFÍCIOS

Ter conhecimento do perfil clínico dos pacientes atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro para melhorar o atendimento.

Aumentar as opções de tratamento para as crises de enxaqueca objetivando maior eficácia e menores efeitos colaterais com maior satisfação do paciente, ou, excluir do tratamento da cefaleia a droga caso não apresente benefício.

6 METODOLOGIA

6.1 TIPO DE ESTUDO

Constituiu-se de um ensaio clínico randomizado controlado e duplo-cego. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um grupo recebeu o placebo e o outro grupo recebeu a medicação. O procedimento de ocultação (*blinding*) funcionou da seguinte forma: (a) os participantes não sabiam de que grupos irão participar, (b) os avaliadores não estavam a par sobre a qual grupo cada paciente pertence, (c) não houve identificação que diferenciasse o placebo da medicação.

6.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, localizado à Rua Carlos Chagas, s/nº, Bairro São José, Campina Grande, Paraíba. A escolha do local se deu pela facilidade de acesso às salas para a aplicação dos questionários e execução do procedimento, além de consistir no local de triagem dos pacientes.

6.3 PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no período de agosto de 2017 a julho de 2018.

6.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram envolvidos no ensaio clínico todos os pacientes atendidos no serviço ambulatorial de Neurologia do HUAC que tiveram o diagnóstico recente de enxaqueca e histórico de crises de enxaqueca, não tratados para esta condição. Aqueles que participaram do estudo, o fizeram de livre e espontânea vontade, assim demonstrado pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, não preenchendo nenhum critério de exclusão e preenchendo os critérios de inclusão.

6.4.1 Cálculo Amostral

O cálculo amostral foi realizado através do site *OpenEpi* <<https://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>> (figura 1) através do método de proporção utilizando como população base a atendida no ambulatório de neurologia entre o período de janeiro a dezembro de 2017 (n=979) e como prevalência (P=15,8%) foi utilizado o estudo de SPECIALI, SBORGIA, 2003. O resultado foi uma amostra de 164 pacientes para um intervalo de confiança de 95% (figura 2).

Figura 1 – Dados para cálculo amostral através do site Open Epi.

Tamanho amostral para % de frequência em uma população (amostras aleatórias)		
Tamanho da população	979	Caso seja grande, deixe como um milhão
Frequência (p) antecipada %	15	Valor entre 0 e 99.99. Se não for conhecido, use 50%
Limites de confiança como +/- porcentagem de 100	5	Precisão absoluta %
Efeito de desenho (para estudos com amostras complexas—EDFF)	1	1.0 para amostras aleatórias

Fonte: Site OpenEpi <<https://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>>, 2019.

Figura 2 – Resultado do cálculo amostra através do site Open Epi.

Tamanho da amostra para a frequência em uma população

Tamanho da população (para o fator de correção da população finita ou fcp)(N): 979
 frequência % hipotética do fator do resultado na população (p): 15% +/- 5
 Limites de confiança como % de 100(absolute +/- %)(d): 5%
 Efeito de desenho (para inquéritos em grupo-EDFF): 1

Tamanho da Amostra(n) para vários Níveis de Confiança

Intervalo Confiança (%)	Tamanho da amostra
95%	164
80%	78
90%	122
97%	194
99%	252
99.9%	354
99.99%	432

Equação

Tamanho da amostra $n = [EDFF * N * p(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p(1-p))]$

Resultados do OpenEpi, Versão 3, calculadora de código aberto--SSPropor
 Imprima a partir do navegador com ctrl-P
 ou selecione o texto para copiar e colar em outros programas.

Fonte: Site OpenEpi <<https://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>>, 2017.

6.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de elegibilidade na amostra foram os seguintes: **1)** Ter o diagnóstico de uma das duas primeiras variantes de migrânea (sem aura e com aura) de acordo com os critérios da ICHD-II (efetuado por neurologista); **2)** Idade igual ou superior a 18 anos e igual ou inferior a 70 anos; **3)** Demonstrar disponibilidade para participar do estudo; **4)** Assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);

6.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão critérios de exclusão da amostra: **1)** Cefaleia de origem não relacionada à migrânea (tumores, acidentes vasculares, infecções do sistema nervoso central); **2)** Contraindicações médicas para realizar a intervenção. **3)** Gestantes ou mulheres que pretendam engravidar durante o período da pesquisa; **4)** Mulheres em amamentação; **5)** Desordens psiquiátricas; **6)** Patologias crônicas causadoras de dor.

6.7 FLUXOGRAMA DE CAPTAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES

Inicialmente, o neurologista do ambulatório identificava os possíveis pacientes candidatos ao estudo. Foram realizados anamnese e exame clínico a fim de observar se as queixas se enquadram no diagnóstico de um dos dois primeiros tipos de migrânea. (ICDH-II, 2006). Em seguida, foi aplicada uma lista de checagem, contendo os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Sendo candidato à inclusão no estudo, o paciente recebeu explicações sobre o motivo da pesquisa e sua importância. Todos os pacientes incluídos no estudo foram devidamente esclarecidos sobre os objetivos e as possíveis consequências de sua participação. Os pacientes foram ainda informados de que, caso não aceitassem participar do estudo, o seu acompanhamento seria realizado segundo a rotina habitual do serviço.

Na segunda fase de atendimento foram utilizadas mídias como Facebook e Instagram (APÊNDICE III) para divulgar a pesquisa, além do rastreamento de pacientes em potencial durante o ambulatório de neurologia. O alcance dessa divulgação foi limitado a 11 pacientes, o que levou a busca de novas estratégias para adesão na pesquisa.

Na terceira fase de atendimento foi utilizada uma reportagem no Jornal da Paraíba (JPB), divulgando a pesquisa e convocando pacientes com crises de enxaqueca e interesse em participar, para atendimento no ambulatório de Neurologia do Hospital Alcides Carneiro. Foi obtida uma adesão maior nessa fase, na qual foram

atendidos 55 pacientes nas datas 29 e 30 de janeiro de 2018, e 5 e 6 de fevereiro de 2018. Participaram do estudo um total de 66 pacientes.

6.7.1 Procedimentos para Preparo e Administração das Medicações

A metoclopramida+tramadol e o placebo foram manipuladas por um farmacêutico em cápsulas com tamanho, formato, espessura, peso, coloração, sabor e odor iguais. As cápsulas foram acondicionadas em sachês indistinguíveis, rotulados com um código QR como descrito no procedimento de randomização. Cada sachê continha 2 cápsulas, o suficiente para uso durante 1 crise aguda de enxaqueca.

Os sachês foram armazenados em caixas, que foram entregues a um técnico de enfermagem responsável pelo ambulatório de Neurologia do HUAC, ou aos alunos colaboradores da pesquisa, os quais foram encarregados de fornecer os sachês a cada paciente.

Os pacientes foram orientados, durante as consultas, quanto à posologia e à via de administração, a saber, 5mg de metoclopramida + 50 mg de tramadol (01 cápsula/crise) por via oral.

6.7.2. Aspectos Farmacológicos e Preparo das Cápsulas

As cápsulas de metoclopramida+tramadol foram preparadas a partir da manipulação, em laboratório farmacêutico, de comprimidos comerciais da droga disponíveis em formulações de 55mg. Para as finalidades deste estudo, o laboratório preparou as cápsulas de metoclopramida+tramadol e de placebo com 55mg da matéria-prima correspondente.

6.8 PROCESSO DE RANDOMIZAÇÃO

Um estatístico alheio à pesquisa preparou uma lista de códigos alfanuméricos randômicos gerados em computador pelo programa *Random Allocation Software* 1.0, vinculando cada um desses códigos a um grupo (tramadol+metoclopramida ou placebo). Um auxiliar, também alheio à pesquisa, criou um código do tipo QR (padrão internacional ISO/IEC 18004) para cada código alfanumérico desenvolvido, utilizando o endereço eletrônico "<http://qrcode.kaywa.com/>". Cada código QR foi reproduzido quatro vezes e impresso em etiquetas de papel. O mesmo auxiliar fez a associação entre os códigos QR e os recipientes que continha a substância relativa ao código QR e os misturou. Um terceiro indivíduo, também alheio, colocou em um envelope: 1) uma cópia da ficha de avaliação, 2) duas cópias do Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido, 3) um sachê com seu respectivo código QR escolhido aleatoriamente, 4) uma etiqueta de identificação do paciente como participante da pesquisa e 5) uma etiqueta de identificação do envelope com espaço para colocar o nome do paciente. Os envelopes não possuíram qualquer característica que os identificasse além do nome do paciente.

Os códigos QR tiveram os seguintes destinos: 1) um foi fixado no envelope que continha a ficha de avaliação do paciente, 2) cada sachê contido no envelope possuiu um código QR e 3) o último foi anexado ao prontuário do paciente, junto com uma etiqueta identificando o paciente como participante da pesquisa.

Tanto os pesquisadores como os participantes só tiveram acesso aos envelopes depois de assinado o TCLE, de forma a se garantir a ocultação da alocação.

6.9 DEFINIÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

a) Idade: variável quantitativa contínua que deverá ser registrada em anos completos;

b) Sexo: variável categórica nominal; masculino ou feminino;

c) EVA (Escala Visual Analógica): variável quantitativa discreta que varia de 01 a 10 obtida através da Escala Visual Analógica; (ANEXO I)

d) Escala de Sonolência de *Epworth*: variável quantitativa discreta que varia de 0 a 18 (6 itens, cada um pontuado de 0 a 3, o que permite uma gradação de 0 a 18) obtida através da aplicação da Escala de *Epworth* para avaliação da sonolência; (ANEXO II)

e) Questionário MIDAS: variável quantitativa discreta composta de 5 itens, cada qual podendo ser pontuado de 0 a 90 (atentar para o fato de que a pontuação obtida em alguns deles não deve ser contabilizada nos outros) obtida através da aplicação do questionário MIDAS. (ANEXO IV)

6.10 CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO DO ESTUDO

O estudo seria interrompido caso houvesse o surgimento de complicações referentes ao procedimento ou à medicação, colocando em risco o estado de saúde dos indivíduos envolvidos.

6.11 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

A intervenção com a droga-teste e o placebo, neste estudo, foi elaborada de acordo com as determinações do “*Guidelines for controlled trials of drugs in migraine*”

(INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY CLINICAL TRIALS SUBCOMMITTEE MEMBERS, 2012) desenvolvido pela Sociedade Internacional de Cefaleia.

Os participantes do estudo foram recrutados durante suas consultas com o neurologista, que confirmava o diagnóstico de migrânea. Esse período correspondeu à fase de rastreamento, em que foram analisados os critérios diagnósticos e os critérios de elegibilidade e exclusão da pesquisa. Nesta consulta, os pacientes fizeram uma análise retrospectiva, devendo relatar suas crises de enxaqueca dos últimos três meses. Caso o paciente atendesse aos critérios de inclusão e tivesse interesse em participar da pesquisa, assinava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice I). Em seguida, foi criado o cadastro do participante em formulário impresso, cujos dados foram repassados ao banco de dados da pesquisa. Na mesma ocasião, o pesquisador deu orientações não-farmacológicas, relacionadas principalmente ao estilo de vida e à alimentação^{19,20}, a todos os indivíduos atendidos e recrutados, utilizando para isso encartes didáticos. Nesta ocasião, foi aplicado Questionário Padronizado da Pesquisa (Apêndice II). Em seguida, o participante foi randomizado para um dos grupos (experimental ou controle). O grupo experimental foi constituído por pacientes com enxaqueca submetidos a teste com metoclopramida+tramadol. O grupo controle foi formado por pacientes com enxaqueca submetidos a teste com placebo. A randomização foi sequencial, com os pacientes sendo agrupados em lotes equitativos de 20 indivíduos, 10 pertencendo ao grupo experimental e 10 ao grupo controle.

Os pacientes foram instruídos a preencher diariamente o Diário de Enxaqueca (ANEXO III), durante as crises no período de 01 (um) mês, e orientados quanto ao momento do uso do medicamento oferecido. A terceira fase de atendimento baseou-se no contato com paciente após o intervalo de 1 mês, através de uma ligação, para a avaliação pós-recrutamento. Nesta ocasião, foram recolhidas informações sobre os Diários de Enxaqueca e uso do medicamento.

6.12 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os pacientes submetidos ao estudo foram ser informados quanto aos riscos e possíveis benefícios aos quais estavam sujeitos, de maneira a decidirem, por livre e espontânea vontade, se participariam ou não do estudo, assinando ou não o TCLE. Os participantes também estavam cientes de que qualquer dano sofrido ou efeito indesejado observado deve ser imediatamente comunicado a um dos

examinadores. Os pacientes que se encaixaram no perfil da pesquisa e desejaram participar da mesma, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

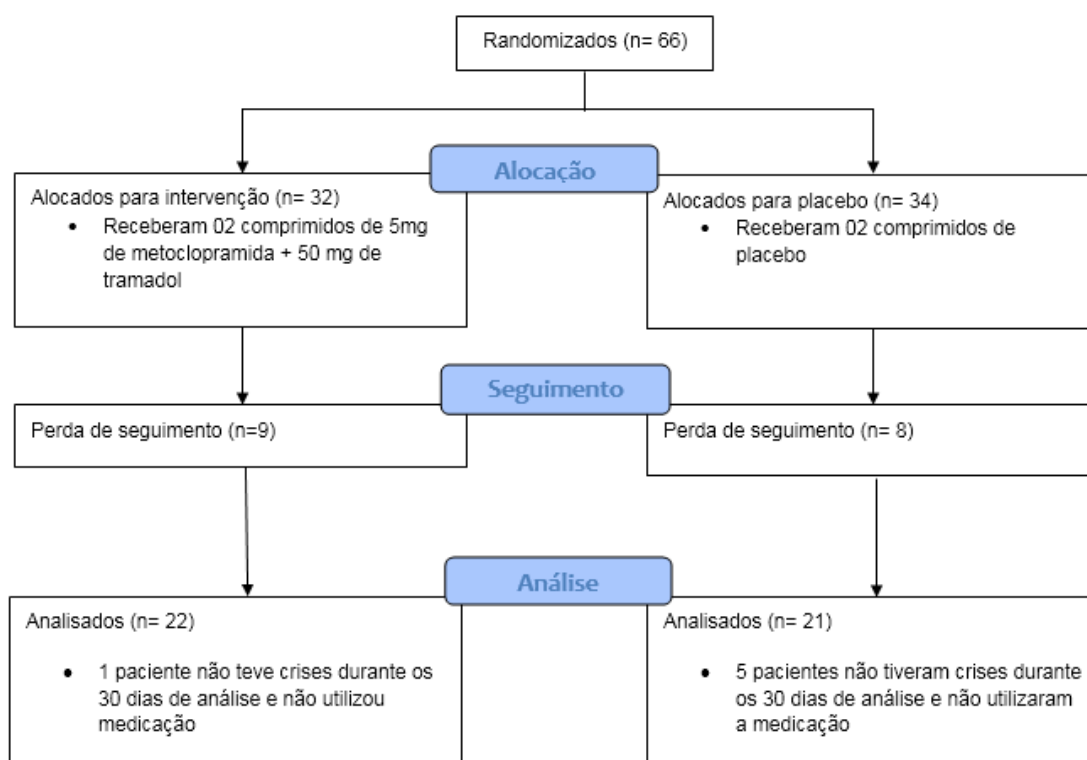
Por fim, os pesquisadores declaram não possuírem nenhum tipo de conflito de interesses em relação a essa pesquisa.

O estudo se desenvolveu de acordo com o cronograma de execução e as hipóteses levantadas e o desfecho primário foram alcançados e estão demonstrados nos resultados e discussões.

7 RESULTADOS

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) no ambulatório de neurologia entre os meses de agosto de 2017 e abril de 2018. Inicialmente foram 66 participantes, porém só foi possível avaliar o uso da intervenção em 43 indivíduos. Abaixo, na figura 3, é apresentado o fluxograma CONSORT.

Figura 3 - Fluxograma CONSORT do Ensaio Clínico



Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Os indivíduos tiveram idade variando de 18 a 67 anos com distribuição semelhante entre os grupos ($p=0,51$). O principal diagnóstico foi migrânea sem aura, correspondendo a um total de 18 casos no grupo do tramadol e 22 no placebo ($p=0,52$). O sexo feminino foi predominante em ambos os grupos ($p=0,73$). O grupo placebo apresentou maior número de pessoas com história familiar positiva para eventos cardiovasculares ($p= 0,010$). A maioria dos pacientes não apresentou sonolência excessiva diurna segundo a escala de Epworth ($p=0,53$). Em ambos os grupos os pacientes apresentaram incapacitação grave causada pela cefaleia ($p=0,39$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos indivíduos da pesquisa

	Tramadol + Metoclopramida (N =32)	Placebo (N = 34)	<i>p</i>
Sexo feminino (n, %)	27 (84,4)	30 (88,2)	0,73*
Idade			
Média ± DP	42,8 ± 12,4	37,1 ± 10,4	0,51**
Diagnóstico (n, %)			
Migrânea sem aura	18 (56,3)	22 (64,7)	0,52***
Migrânea com aura	12 (37,5)	10 (29,4)	
Migrânea crônica	2 (6,2)	2 (5,9)	
Histórico familiar de AVE e/ou IAM (n, %)	8 (25,86)	19 (57,6)	0,01***
Exercício físico (n, %)	11 (34,4)	12 (35,3)	0,93***
Escala de Epworth (n %)			
Normal	23 (71,9)	22 (64,7)	0,53***
Com SED	9 (28,1)	12 (35,3)	
MIDAS			
Grau 1	1 (3,1)	0 (0)	0,39***
Grau 2	1 (3,1)	1 (2,9)	
Grau 3	0 (0)	2 (3,0)	
Grau 4	30 (92,4)	31 (91,2)	

Fonte: Dados da pesquisa, 2019. Notas: * Teste De Fischer, **Teste t de Student, ***Teste qui quadrado de Pearson. SED = Sonolência Excessiva Diurna, AVE: Acidente Vascular Encefálica, IAM: Infarto Agudo do Miocárdio.

Entre os pacientes do grupo do tramadol + metoclopramida, 11 relataram redução da dor, através da Escala Visual Analógica, maior que 50% após o uso da medicação e, no placebo, 7 participantes obtiveram o mesmo resultado ($p=0,11$)

(TABELA 2) os valores de p foram calculados através do teste qui-quadrado de Pearson (X^2) sem diferença estatística entre os grupos (2, N=43, $p < 0,05$).

O intervalo de tempo entre o uso da intervenção e o alívio da dor ($p=0,28$), quando ocorria, a maioria dos pacientes não notou melhora com o uso da medicação ($p=0,28$), 8 tiveram melhora até 1 hora ($p=0,47$), 3 entre 1 e 2 horas, 2 participantes entre 2 e 3 horas ($p=0,17$) e 6 obtiveram melhora após mais de 3 horas ($p=0,068$) (Tabela 2).

Referente aos efeitos colaterais, não houve diferença estatística entre os grupos tramadol/metoclopramida e placebo ($p=0,051$), os principais efeitos citados foram náuseas/vômitos (40,9% vs 15%, $p=0,063$), sonolência (9,1% vs 5%, $p=0,6$) e outros, como tontura (4,1% vs 5%, $p=0,94$).

Tabela 2 - Comparação entre os grupos quanto a variação da Escala Visual Analógica (EVA) e tempo de alívio da cefaleia.

	Tramadol + Metoclopramida (N=22)	Placebo (N=21)	<i>p</i>
Varição da EVA após a intervenção (n,%)			
Redução do valor da EVA > 50%	11 (57,9)	7 (33,3)	0,11*
Intervalo entre uso da intervenção e alívio da cefaleia (n, %)			
Sem melhora	9 (40,9)	12 (57,1)	0,28*
1 hora	5 (22,7)	3 (14,3)	0,47*
Entre 1 e 2 horas	3 (13,6)	0 (0)	0,07*
Entre 2 e 3 horas	4 (18,2)	1 (4,8)	0,17*
> 3 horas	1 (4,5)	5 (23,8)	0,06*

Fonte: Dados da pesquisa, 2019. Notas: *Teste qui-quadrado de Pearson.

8 DISCUSSÃO

A crise de migrânea é uma queixa comum do ambulatório de neurologia e não há tratamento padrão-ouro definido entre as diretrizes. Os mais utilizados são os analgésicos comuns (dipirona sódica, acetaminofeno), os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e os derivados da ergotamina. Estudo de 2002 demonstrou que os opióides eram os mais utilizados em serviços de emergência dos EUA para tratamento de crises agudas de enxaqueca (VINSON, 2002).

O uso do tramadol intravenoso, isoladamente, em dose única (100 mg) durante crise de enxaqueca foi capaz de reduzir a dor com melhores índices, em comparação com o placebo ($p=0,04$), após a primeira hora de uso, em estudo realizado na Turquia (ALMEDAR, PEKDEMIR, SELEKLER, 2007).

Em outro ensaio clínico a combinação de tramadol com acetaminofeno (75 mg/650 mg) também foi superior ao placebo como abortivo das crises de enxaqueca. Porém, um dos aspectos em que não houve melhora no grupo foi a náusea associada a enxaqueca, que pode ser exacerbada pelo efeito colateral da própria medicação (SILBERSTEIN et al, 2005). A associação do tramadol com a metoclopramida, em comparação com o tramadol isoladamente, em analgesia de pacientes submetidos a artroplastia mostrou que a combinação de medicamentos reduziu a incidência de náuseas e vômitos, porém aumentou a sonolência (PANG et al, 2002). No presente estudo, embora o maior efeito colateral citado tenha sido as náuseas e/ou vômitos não houve diferença estatística entre os grupos, portanto não podemos associar ao uso do tramadol e possivelmente a metoclopramida associada tenha impedido que este sintoma tenha sido mais importante no grupo da medicação. Também não houve diferença em relação a sonolência.

Análise de base de dados com 147.832 pacientes mostrou que 77,4% utilizavam opioides para controle das crises de migrânea. Neste grupo, a prevalência de sintomas gastrointestinais era proporcional ao número de dias em tratamento e o abuso dessas substâncias ocorreu < 1% dos indivíduos (BONAFEDE, WILSON, 2019).

A Sociedade Brasileira de Neurologia lançou recentemente seu protocolo (SPECIALI et al, 2018) para manejo da cefaleia nas emergências e neste documento contraindica totalmente o uso dos opioides como abortivos e justifica referenciando a diretriz americana (MARMURA, SILBERSTEIN, SCHWEDT, 2015) que, por sua vez,

não contraindica efetivamente o uso do tramadol, inclusive citando estudos com sua eficácia. Há, apenas, ressalva sobre o risco de dependência com uso de opioides em geral.

O receio quanto ao uso dos opioides nos Estados Unidos da América acontece, primeiramente, pelo aumento descontrolado da sua prescrição. Análise retrospectiva entre 2001 e 2010 demonstrou que houve um aumento de 20,6% para 30,5% na prescrição desta classe de medicamentos (MAZER-AMIRSHAHI et al, 2014). Além disso em 2016 o CDC (Center of Disease Control and Prevention) publicou diretrizes orientando a prescrição de opioides em pacientes com dor crônica e destacando o aumento de mortes relacionada a estes medicamentos (DOWELL, HAEGERICH, CHOU, 2016).

Em relação a metoclopramida uma meta análise com doses que variavam de 10 mg a 5 mg via venosa ou muscular (COLMAN et al, 2004) mostrou que esta medicação reduziu significativamente ($p=0,04$) as crises de migrânea em relação ao grupo placebo. Em ensaio clínico utilizando 20 mg intravenoso de metoclopramida em comparação com o sumatriptano a redução da dor foi maior no primeiro grupo ($p=0,04$) (FRIEDMAN et al, 2005).

Embora as diferenças entre os grupos, na variação da EVA antes e após intervenção, não tenha sido estatisticamente significativo podemos avaliar algumas limitações do estudo. Primeira a nossa amostra foi pequena e inferior ao ideal pelo cálculo amostral ($n=164$), além disso houve uma perda de seguimento significativo (34%). Segundo, a dose das medicações foi inferior as utilizadas em estudos anteriores que mostraram superioridade do tramadol e da metoclopramida, separadamente (SILBERSTEIN et al, 2005; ALMEDAR, PEKDEMIR, SELEKLER, 2007; ENGINDENIZ et al, 2005; COLMAN et al, 2004).

9 CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes que fizeram parte do estudo apresentavam, na primeira consulta, grau de incapacidade grave pela migrânea (grau 4 no MIDAS) e a minoria apresentou sonolência excessiva diurna.

Em relação ao desfecho primário, conclui-se que a combinação de tramadol com metoclopramida (50 mg/5 mg) foi semelhante ao placebo no tratamento das crises abortivas de migrânea, portanto não se mostrando eficaz.

FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi desenvolvido durante a vigência do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC 2017-2018, num período total de um ano, com apoio do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEMDAR, Murat; PEKDEMIR, Murat; SELEKLER, Hamit Macit. Single-dose intravenous tramadol for acute migraine pain in adults: a single-blind, prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. **Clinical therapeutics**, v. 29, n. 7, p. 1441-1447, 2007.

ANTONACI, Fabio et al. Recent advances in migraine therapy. **Springerplus**, v. 5, n. 1, p. 637, 2016.

BECKER, Werner J. Acute migraine treatment in adults. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 55, n. 6, p. 778-793, 2015.

BERGER, Ariel et al. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. **Pain Practice**, v. 12, n. 7, p. 541-549, 2012.

BONAFEDE, Machaon; WILSON, Kathleen; XUE, Fei. Long-term treatment patterns of prophylactic and acute migraine medications and incidence of opioid-related adverse events in patients with migraine. **Cephalalgia**, p. 0333102419835465, 2019.

CAPPY, H. et al. Migraine et contraception. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, v. 43, n. 3, p. 234-241, 2015.

COLMAN, Ian et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. **Bmj**, v. 329, n. 7479, p. 1369, 2004.

CUTRER, F. Michael; BAJWA, Zahid H.; SABAHAAT, A. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. **UpToDate.[Online]**, 2012.

DIENER, H. C. et al. Chronische Migräne. **Der Nervenarzt**, v. 84, n. 12, p. 1460-1466, 2013.

DOWELL, Deborah; HAEGERICH, Tamara M.; CHOU, Roger. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. **Jama**, v. 315, n. 15, p. 1624-1645, 2016.

ENGINDENIZ, Zulfi et al. Intramuscular tramadol vs. diclofenac sodium for the treatment of acute migraine attacks in emergency department: a prospective, randomised, double-blind study. **The journal of headache and pain**, v. 6, n. 3, p. 143, 2005.

FRAGOSO, Yara Dadalti. MIDAS (Migraine Disability Assessment): a valuable tool for work-site identification of migraine in workers in Brazil. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 120, n. 4, p. 118-121, 2002.

FRIEDMAN, Benjamin W. et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. **Neurology**, v. 64, n. 3, p. 463-468, 2005.

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). The international classification of headache disorders, (beta version). **Cephalalgia**, v. 33, n. 9, p. 629-808, 2013.

HOFFMANN, Jan; RECOBER, Ana. Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc?. **Current pain and headache reports**, v. 17, n. 10, p. 370, 2013.

INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY CLINICAL TRIALS SUBCOMMITTEE MEMBERS: et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: A guide for investigators. **Cephalalgia**, v. 32, n. 1, p. 6-38, 2012.

KRYMCHANTOWSKI, Abouch Valenty et al. Lysine clonixinate versus dipyrone (metamizole) for the acute treatment of severe migraine attacks: a single-blind, randomized. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v.66, n. 2A, p.216-220, 2008.

KRYMCHANTOWSKI, Abouch Valenty; MOREIRA FILHO, Pedro Ferreira. ATUALIZAÇÃO NO TRATAMENTO PROFILÁTICO DAS ENXAQUECAS. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 57, n. 2-B, p. 513-519, 1999.

LINDE, Klaus et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2016.

LINSTRAN, K. M.; WERMER, M. J.; TERWINDT, G. M. Women with migraine have an increased risk of cardiovascular disease; what are the consequences for the clinical management of young patients?. **Nederlands tijdschrift voor geneeskunde**, v. 161, p. D1143-D1143, 2017.

LIPTON, Richard B. et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 41, n. 7, p. 646-657, 2001.

MARMURA, Michael J.; SILBERSTEIN, Stephen D.; SCHWEDT, Todd J. The Acute Treatment of Migraine in Adults: The American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 55, n. 1, p. 3-20, 2015.

MARTIN, Vincent T.; BEHBEHANI, Michael M. Toward a rational understanding of migraine trigger factors. **Medical Clinics of North America**, v. 85, n. 4, p. 911-941, 2001.

MAZER-AMIRSHAHI, Maryann et al. Trends in opioid analgesic use for headaches in US emergency departments. **The American journal of emergency medicine**, v. 32, n. 9, p. 1068-1073, 2014.

OLSEN, Jes et al. The international classification of headache disorders, (beta version). **Cephalalgia**, v.33, n.9, p. 629-808, 2013.

PANG, Wei-Wu et al. Metoclopramide decreases emesis but increases sedation in tramadol patient-controlled analgesia. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 49, n. 10, p. 1029, 2002.

PAVLOVIC, Jelena M. et al. Sex-related influences in migraine. **Journal of neuroscience research**, v. 95, n. 1-2, p. 587-593, 2017.

QUEIROZ, Luiz P.; SILVA JUNIOR, Ariovaldo A. The prevalence and Impact of Headache in Brazil. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v., p.32-38, 2015.

SILBERSTEIN, Stephen D. et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 45, n. 10, p. 1317-1327, 2005.

SILBERSTEIN, Stephen D. Preventive treatment of headaches. **Current opinion in Neurology**, v. 18, n. 3, p. 289-292, 2005.

SPECIALI, José Geraldo; SBORGIA, Renata Carone. Entendendo a enxaqueca. 2003.

SPECIALI, José Geraldo et al. PROTOCOLO NACIONAL PARA DIAGNÓSTICO E MANEJO DAS CEFALÉIAS NAS UNIDADES DE URGÊNCIA DO BRASIL-2018.

TEPPER, Stewart J. Medication-overuse headache. **COntInUUM: Lifelong Learning in neurology**, v. 18, n. 4, p. 807-822, 2012.

VINSON, David R. Treatment patterns of isolated benign headache in US emergency departments. **Annals of emergency medicine**, v. 39, n. 3, p. 215-222, 2002.

WEATHERALL, Mark W. Drug therapy in headache. **Clinical Medicine**, v.15, n.3, p. 273-279, 2015.

ANEXOS

ANEXO I: ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)

FIGURA 2: Escala Visual Analógica



Fonte: <http://www.henriquecarneiro.com.br/dor-de-cabeca/escala-analogica-visual-de-dor/>

RESULTADO: _____

ANEXO II: ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Qual a probabilidade de você cochilar e dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.

- 0 = nunca cochilaria
 1 = pequena probabilidade de cochilar
 2 = probabilidade média de cochilar
 3 = grande probabilidade de cochilar

TABELA 3: Escala de Sonolência de *Epworth*

SITUAÇÃO	PROBABILIDADE DE COCHILAR			
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em lugar público (por	0	1	2	3

exemplo, em um teatro, reunião ou palestra).				
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço, sem bebida de álcool.	0	1	2	3
Dirigindo um carro enquanto para por alguns minutos ao pegar trânsito intenso	0	1	2	3
Sentado e conversando com alguém	0	1	2	3
Deitando-se à tarde para descansar, quando as circunstâncias permitem	0	1	2	3

Fonte: autor, 2017 Total

ANEXO III: QUESTIONÁRIO E ÍNDICE ANMNÉSICO DE FONSECA PARA AVALIAÇÃO DE DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR

TABELA 9: Questionário anamnésico de Fonseca (com o qual se obtém o Índice Anamnésico de Fonseca)			
PERGUNTA	SIM (10)	NÃO (0)	ÀS VEZES (5)
1) Sente dificuldade para abrir a boca?			
2) Você sente dificuldades para movimentar sua mandíbula para os lados?			
3) Tem cansaço/dor muscular quando mastiga?			
4) Sente dores de cabeça com frequência?			
5) Sente dor na nuca ou torcicolo?			

6) Tem dor de ouvido ou na região das articulações (ATMs)?	
7) Já notou se tem ruídos na ATM quando mastiga ou quando abre a boca?	
8) Você já observou se tem algum hábito como apertar e/ou ranger os dentes (mascar chiclete, morder o lápis ou lábios, roer a unha)?	
9) Sente que seus dentes não se articulam bem?	
10) Você se considera uma pessoa tensa ou nervosa?	
TOTAL:	ÍNDICE ANAMNÉSICO
OBTENÇÃO DO ÍNDICE:	GRAU DE ACOMETIMENTO
SOMA DOS PONTOS ATRIBUÍDOS ACIMA	0 - 15
	20 - 40
	45 - 65
	70 - 100
	SEM DTM
	DTM LEVE
	DTM MODERADA
	DTM GRAVE

Fonte: Chaves *et al* (2007)

ANEXO IV: QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA INCAPACIDADE POR ENXAQUECA – MIDAS

Instruções: por favor, responda as seguintes questões sobre TODAS as dores de cabeça que você tenha tido durante os últimos três meses. Escreva sua resposta no espaço ao lado de cada questão. Escreva zero se você não teve aquela atividade durante **os últimos três meses**. Lembre-se de considerar os **últimos 90 dias consecutivos**. Tendo preenchido este questionário, some os números de dias das questões 1 - 5 (não considere as questões (a) e (b)).

TABELA 10: Questionário MIDAS de Avaliação da Incapacidade por Enxaqueca	
1) Quantos dias de trabalho ou de escola você perdeu nos últimos três meses por causa de suas dores de cabeça?	

<p>2) Em quantos dias dos últimos três meses você observou que seu rendimento no trabalho ou na escola estava reduzido pela metade ou mais, devido às suas dores de cabeça? (Não inclua os dias que você contou na questão 1, onde dia de trabalho ou de aula foi perdido).</p>	
<p>3) Em quantos dias dos últimos três meses você não foi capaz de executar o trabalho de casa por causa de suas dores de cabeça?</p>	
<p>4) Em quantos dias dos últimos três meses seu rendimento no trabalho de casa foi reduzido pela metade ou mais devido as suas dores de cabeça? (não inclua os dias em que você contou na questão 3, onde você não pôde fazer o trabalho de casa).</p>	
<p>5) Em quantos dias dos últimos três meses você perdeu atividades familiares, sociais ou de lazer por causa das suas dores de cabeça?</p>	
<p>5 – (a) Em quantos dias dos últimos três meses você teve dor de cabeça? (Se a dor durou mais que um dia, conte cada um dos dias).</p>	
<p>5 – (b) Em uma escala de 0 - 10, em média qual a intensidade da dor destas dores de cabeça? (0 = nenhuma dor; 10 = dor máxima possível).</p>	

Fonte: Fragoso, Y.D. (2002)

TOTAL: _____

ANEXO V - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFCG - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE

**COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DE TRAMADOL E METOCLOPRAMIDA NO TRATAMENTO DE
CRISES AGUDAS DE ENXAQUECA

Pesquisador: Alexandre Magno da Nobrega Marinho

Versão: 1

CAAE: 68575317.0.0000.5182

Instituição Proponente: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 051738/2017

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto ASSOCIAÇÃO DE TRAMADOL E METOCLOPRAMIDA NO TRATAMENTO DE CRISES AGUDAS DE ENXAQUECA que tem como pesquisador responsável Alexandre Magno da Nobrega Marinho, foi recebido para análise ética no CEP UFCG - Hospital Universitário Alcides Carneiro da Universidade Federal de Campina Grande / HUAC - UFCG em 19/05/2017 às 14:15.

**ANEXO VI: MODELO DE ARTIGO PARA SUBMISSÃO NA REVISTA SAÚDE E CIÊNCIA –
CCBS/UFCG**

**TÍTULO: ASSOCIAÇÃO DE TRAMADOL E METOCLOPRAMIDA NO TRATAMENTO
DE CRISES AGUDAS DE ENXAQUECA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO
CONTROLADO E DUPLO CEGO**

Alexandre Magno da Nóbrega Marinho

*Graduação em Medicina – Universidade Federal da Paraíba (UFPB); residência médica em:
Neurocirurgia pelo Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo ; Aperfeiçoamento em
Fellowship Em Neurocirurgia pelo Departamento de Neurocirurgia U Iowa ; doutorado em medicina
(clínica cirúrgica) – Ribeirão Preto, pela Universidade de de São Paulo ; Docente na Unidade
Acadêmica de Medicina, Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande,
Paraíba, Brasil. E-mail: nobrega74@yahool.com.*

Amanda Vieira Barbosa

*Graduanda em Medicina, Unidade Acadêmica de Medicina, Universidade
Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, Paraíba, Brasil. E-mail:
amandavbarbosa@hotmail.com.*

Juliana Carvalho Freire

*Graduanda em Medicina, Unidade Acadêmica de Medicina, Universidade
Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, Paraíba, Brasil. E-mail:
juliana_carvalhofreire@hotmail.com. Telefone: (83) 999683062. Endereço: R.
Tomas Soares de Sousa, 200 – Catolé, Campina Grande, Paraíba, Brasil. CEP:
58.410-235*

RESUMO

Enxaqueca é uma forma de cefaléia primária incapacitante associada a grande carga socioeconômica e alta prevalência. A abordagem e terapêutica desta condição varia desde o afastamento de fatores deflagradores, uso de medicamentos preventivos e outras terapias. O objetivo desse estudo, foi avaliar a eficácia do uso do tramadol 50 mg + metoclopramida 5 mg, comparado com o placebo, para o tratamento de crises agudas de enxaqueca. **Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego comparando a eficácia da combinação do tramadol 50mg com a metoclopramida 5mg, e o placebo, através da Escala Visual Analógica (EVA), frequência e duração das enxaquecas e necessidade de medicação de resgate. Os dados foram coletados antes da intervenção e 30 dias após, por telefone. **Resultados:** Houve inicialmente 66 participantes na pesquisa, a maioria do sexo feminino tanto no grupo do tramadol com metoclopramida quanto no placebo (84,4% vs 88,2%), com diagnóstico de migrânea sem aura (56,3% vs 64,7%). Após os 30 dias apenas 43 participantes deram o retorno do uso do medicamento, entre os grupos foi avaliado a redução do valor dado na EVA > 50% antes e após o episódio de enxaqueca como desfecho primário e não houve diferença significativa entre o grupo em uso do tramadol com metoclopramida e o placebo (p=0,11). O principal efeito colateral foi náuseas e/ou vômitos (40,9 % vs 15%, p=0,06). **Conclusões:** O uso da associação tramadol e metoclopramida (50mg/5mg) não apresentou superioridade comparado ao placebo no tratamento abortivo dos episódios de enxaqueca.

Palavras-chave: Ensaio Clínico, Transtornos de Enxaqueca, Terapêutica, Tramadol.

TRAMADOL ASSOCIATION AND METOCLOPRAMIDE IN TREATMENT MIGRAINE ACUTE CRISES: CLINICAL TRIAL RANDOMIZED CONTROLLED AND DOUBLE BLIND

ABSTRACT

Migraine is a form of common, highly disabling primary headache associated with a high socioeconomic burden and high prevalence. The approach and therapy of this condition ranges from the removal of triggers, use of preventive medications and other therapies. The objective of this study was to evaluate the efficacy of the use of tramadol 50 mg + metoclopramide 5 mg, compared with placebo, for the treatment of acute attacks of migraine. **Methods:** A randomized, controlled, double-blind clinical trial was conducted evaluating the clinical and socioeconomic profile and comparing the efficacy of the combination of tramadol 50mg and metoclopramide 5mg, compared to placebo, through Visual Analogue Scale, frequency and duration of migraine and need for rescue medication. The data were collected before the intervention and 30 days after the intervention, by telephone. **Results:** A total of 66 people participated in the metoclopramide study compared to placebo (84.4% vs 88.2%), with a diagnosis of migraine without aura (56.3% vs. 64.7%). After the 30 days, only 43 participants gave a return of the medication, between the groups it was evaluated reduction of EVA > 50% before and after the episode of migraine as primary outcome and there was no significant difference between the group using tramadol with metoclopramide and placebo ($p = 0.11$). The main side effect was nausea and / or vomiting (40.9% vs 15%, $p = 0.06$), without distinction between groups. **Conclusions:** The use of the combination of metoclopramide and tramadol (50mg / 5mg) was not superior to placebo as a treatment for acute attacks of migraine.

Keywords: Clinical Trial, Migraine Disorders, Therapeutics, Tramadol.

INTRODUÇÃO

A enxaqueca ou migrânea é definida pela 3ª edição da Classificação Internacional de Cefaleias¹, como uma perturbação cefalálgica primária, comum e incapacitante², manifestando-se como crises intermitentes moderadas ou graves com sintomas associados³. Outros tipos de cefaleia primária incluem a cefaleia em salvas e cefaleia tensional, dentre outros.

A cefaleia tem alta prevalência, respondendo por 4,4% das consultas na prática médica em geral⁴. Estudos epidemiológicos realizados no Brasil encontraram prevalência média em 1 ano para a cefaleia de 70,6% e de 15,8% para a enxaqueca⁵. Essa desordem neurológica é comum e associada a um alto fardo socioeconômico. A enxaqueca tem incidência e prevalência significativamente maior em mulheres do que em homens. Nos EUA a sua prevalência estimada em mulheres é de 18%, enquanto nos homens é de 6%⁶.

O impacto econômico na produtividade e lazer é significativo, e as crises incapacitam o paciente para as atividades habituais. Com fisiopatologia complexa e ainda insuficientemente conhecida, a migrânea pode cursar com ataques de cefaleia intermitente, intensa e com características peculiares. A abordagem mais eficiente para o tratamento inclui

o afastamento dos fatores deflagradores, tratamento medicamentoso preventivo, uso de medicamentos de resgate para os momentos de dor e as terapias não medicamentosas⁷. A terapia abortiva (sintomática) da enxaqueca varia do uso de analgésicos simples, como antiinflamatórios não esteróides (AINEs), acetaminofeno, triptanos, antieméticos, opióides ou a dihidroergotamina menos comumente utilizada. Os tratamentos abortivos são geralmente mais eficazes se forem oferecidos precocemente no curso da dor de cabeça. Uma grande dose única tende a funcionar melhor do que pequenas doses repetitivas. Alguns agentes orais podem ser ineficazes devido à má absorção secundária, e estase gástrica induzida pela enxaqueca⁸.

Entre os medicamentos que não necessitam de prescrição médica, aqueles que contém anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e paracetamol são amplamente utilizados para o tratamento da dor de cabeça aguda associada à enxaqueca. Uma pesquisa das práticas de prescrição dos opióides determinou que 28% dos adultos com receitas mensais para opióides tiveram o diagnóstico relacionado à dor de cabeça ou enxaqueca. Devido à preocupação com a tolerabilidade e o vício, diretrizes de prática clínica recomendam limitar o uso desses produtos para o tratamento da enxaqueca aguda⁹. Nesse aspecto, o Protocolo Nacional para Manejo de Enxaquecas, desencoraja o uso de opióides para o tratamento das crises de enxaqueca, justificando que existem medicações mais eficazes que não têm o risco de abuso e dependência¹⁰. Porém, já foi comprovado que o tramadol ao contrário de outros opióides, o tramadol tem um baixo risco de vício. Portanto, o tramadol foi considerado uma opção racional para o tratamento da dor da enxaqueca aguda⁹.

O analgésico oral, tramadol, reduz a dor “centralmente” através de dois mecanismos de ação distintos: liga-se fracamente aos receptores μ -opióides e inibe os receptores da serotonina e noradrenalina. Esse opióide reduz a intensidade da dor, fotofobia e fonofobia, quando associadas à enxaqueca, mas não reduz a náusea associada à enxaqueca⁹. Nesse contexto, a terapia na exaueca aguda pode ser realizada também com uso de antieméticos - a metoclopramida intravenosa (IV), e clorpromazina e proclorperazina IV ou intramuscular (IM) para cefaléia aguda da enxaqueca. Estes medicamentos atuam como antieméticos, principalmente porque são antagonistas dos receptores da dopamina e são eficazes para reduzir a dor de cabeça de enxaqueca. O benefício destes agentes para a enxaqueca foi demonstrado em ensaios randomizados controlados com placebo. A metoclopramida IV é eficaz para o tratamento da enxaqueca aguda como monoterapia, e metoclopramida oral pode ser eficaz quando combinada com outros tratamentos⁸.

A partir da premissa da efetividade do tramadol e da metoclopramida no tratamento da enxaqueca aguda, e da falta de maiores estudos sobre a associação desses

medicamentos para esse fim, foi proposto a realização dessa pesquisa. Em prol de buscar uma referência para introdução de um medicamento oral que associe ambas as substâncias, tramadol e metoclorpramida, no tratamento das crises de enxaqueca aguda.

MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Constituiu-se de um ensaio clínico randomizado controlado e duplo-cego. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um grupo recebeu o placebo e o outro grupo recebeu a medicação. O procedimento de ocultação (*blinding*) funcionou da seguinte forma: (a) os participantes não sabiam de que grupos irão participar, (b) os avaliadores não estavam a par sobre a qual grupo cada paciente pertence, (c) não houve identificação que diferenciasse o placebo da medicação.

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, localizado à Rua Carlos Chagas, s/nº, Bairro São José, Campina Grande, Paraíba. A escolha do local se deu pela facilidade de acesso às salas para a aplicação dos questionários e execução do procedimento, além de consistir no local de triagem dos pacientes.

3.3 Período do estudo

O estudo foi realizado no período de agosto de 2017 a julho de 2018.

3.4 População do estudo

Foram envolvidos no ensaio clínico todos os pacientes atendidos no serviço ambulatorial de Neurologia doo HUAC que tiveram o diagnóstico recente de enxaqueca e histórico de crises de enxaqueca, não tratados para esta condição. Aqueles que participaram do estudo, o fizeram de livre e espontânea vontade, assim demonstrado pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, não preenchendo nenhum critério de exclusão e preenchendo os critérios de inclusão.

3.5 Critérios de inclusão

Os critérios de elegibilidade na amostra foram os seguintes: **1)** Ter o diagnóstico de uma das duas primeiras variantes de migrânea (sem aura e com aura) de acordo com os critérios da ICHD-II (efetuado por neurologista); **2)** Idade igual ou superior a 18 anos e igual ou inferior a 70 anos; **3)** Demonstrar disponibilidade para participar do estudo; **4)** Assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);

3.6 Critérios de exclusão

Serão critérios de exclusão da amostra: **1)** Cefaleia de origem não relacionada à migrânea (tumores, acidentes vasculares, infecções do sistema nervoso central); **2)** Contraindicações médicas para realizar a intervenção. **3)** Gestantes ou mulheres que pretendam engravidar durante o período da pesquisa; **4)** Mulheres em amamentação; **5)** Desordens psiquiátricas; **6)** Patologias crônicas causadoras de dor.

3.7 Processamento e análise dos dados

A intervenção com a droga-teste e o placebo, neste estudo, foi elaborada de acordo com as determinações do “Guidelines for controlled trials of drugs in migraine” desenvolvido pela Sociedade Internacional de Cefaleia.

Os participantes do estudo foram recrutados durante suas consultas com o neurologista, que confirmava o diagnóstico de migrânea. Esse período correspondeu à fase de *rastreamento*, em que foram analisados os critérios diagnósticos e os critérios de elegibilidade e exclusão da pesquisa. Nesta consulta, os pacientes fizeram uma análise retrospectiva, devendo relatar suas crises de enxaqueca dos últimos três meses. Caso o paciente atendesse aos critérios de inclusão e tivesse interesse em participar da pesquisa, assinava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice I). Em seguida, foi criado o cadastro do participante em formulário impresso, cujos dados foram repassados ao banco de dados da pesquisa. Na mesma ocasião, o pesquisador deu orientações não-farmacológicas, relacionadas principalmente ao estilo de vida e à alimentação^{19,20}, a todos os indivíduos atendidos e recrutados, utilizando para isso encartes didáticos. Nesta ocasião, foi aplicado Questionário Padronizado da Pesquisa (Apêndice II). Em seguida, o participante foi randomizado para um dos grupos (experimental ou controle). O grupo experimental foi constituído por pacientes com enxaqueca submetidos a teste com metoclopramida+tramadol. O grupo controle foi formado por pacientes com enxaqueca submetidos a teste com placebo. A randomização foi sequencial, com os pacientes sendo agrupados em lotes equitativos de 20 indivíduos, 10 pertencendo ao grupo experimental e 10 ao grupo controle.

Na primeira fase de atendimento foram utilizadas mídias como Facebook e Instagram (APÊNDICE III) para divulgar a pesquisa, além do rastreamento de pacientes em potencial durante o ambulatório de neurologia. O alcance dessa divulgação foi limitado a 11 pacientes, o que levou a busca de novas estratégias para adesão na pesquisa.

Na segunda fase de atendimento foi utilizada uma reportagem no Jornal da Paraíba (JPB), divulgando a pesquisa e convocando pacientes com crises de enxaqueca e interesse em participar, para atendimento no ambulatório de Neurologia do Hospital Alcides Carneiro.

Foi obtida uma adesão maior nessa fase, na qual foram atendidos 55 pacientes nas datas 29 e 30 de janeiro de 2018, e 5 e 6 de fevereiro de 2018. Participaram do estudo um total de 66 pacientes

Os pacientes foram instruídos a preencher diariamente o Diário de Enxaqueca (ANEXO III), durante as crises no período de 01 (um) mês, e orientados quanto ao momento do uso do medicamento oferecido. A terceira fase de atendimento baseou-se no contato com paciente após o intervalo de 1 mês, através de uma ligação, para a avaliação pós-recrutamento. Nesta ocasião, foram recolhidas informações sobre os Diários de Enxaqueca e uso do medicamento.

3.8 Aspectos éticos

Todos os pacientes submetidos ao estudo foram ser informados quanto aos riscos e possíveis benefícios aos quais estavam sujeitos, de maneira a decidirem, por livre e espontânea vontade, se participariam ou não do estudo, assinando ou não o TCLE. Os participantes também estavam cientes de que qualquer dano sofrido ou efeito indesejado observado deve ser imediatamente comunicado a um dos examinadores. Os pacientes que se encaixaram no perfil da pesquisa e desejaram participar da mesma, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

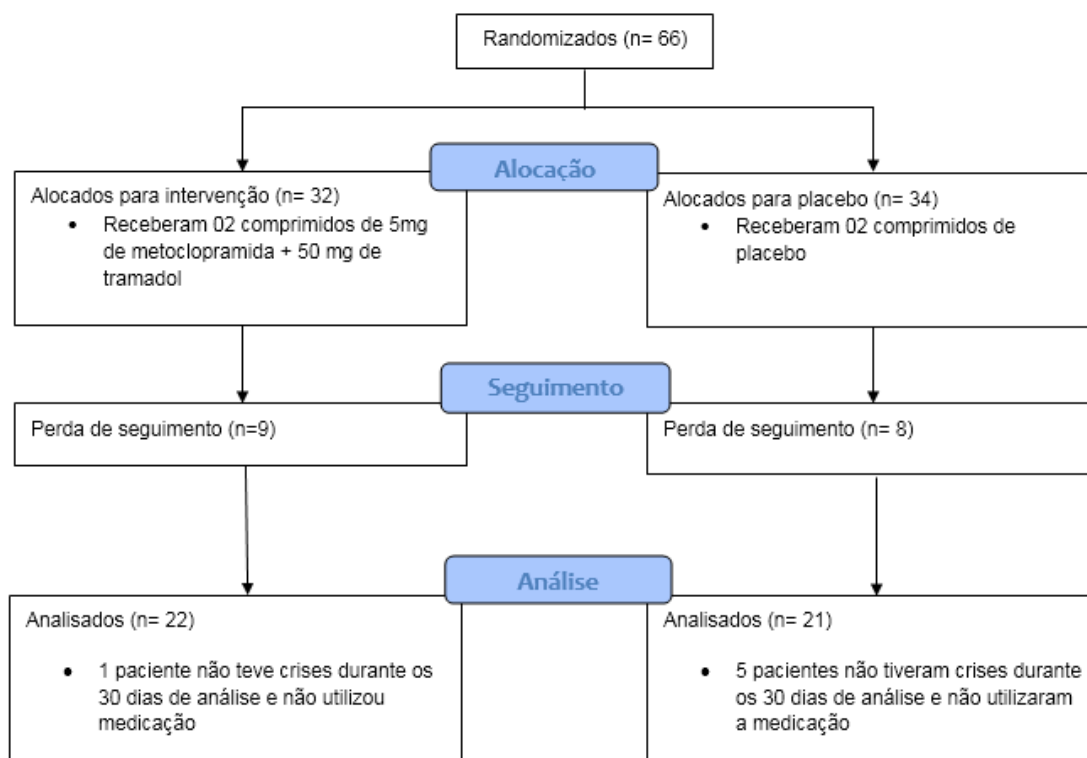
Por fim, os pesquisadores declaram não possuírem nenhum tipo de conflito de interesses em relação a essa pesquisa.

O estudo se desenvolveu de acordo com o cronograma de execução e as hipóteses levantadas e o desfecho primário foram alcançados e estão demonstrados nos resultados e discussões.

RESULTADOS

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) no ambulatório de neurologia entre os meses de agosto de 2017 e abril de 2018. Inicialmente foram 66 participantes, porém só foi possível avaliar o uso da intervenção em 43 indivíduos. Abaixo, na figura 1, é apresentado o fluxograma CONSORT.

Figura 1 - Fluxograma CONSORT do Ensaio Clínico



Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Os indivíduos tiveram idade variando de 18 a 67 anos com distribuição semelhante entre os grupos ($p=0,51$). O principal diagnóstico foi migrânea sem aura, correspondendo a um total de 18 casos no grupo do tramadol e 22 no placebo ($p=0,52$). O sexo feminino foi predominante em ambos os grupos ($p=0,73$). O grupo placebo apresentou maior número de pessoas com história familiar positiva para eventos cardiovasculares ($p= 0,010$). A maioria dos pacientes não apresentou sonolência excessiva diurna segundo a escala de Epworth ($p=0,53$). Em ambos os grupos os pacientes apresentaram incapacitação grave causada pela cefaleia ($p=0,39$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos indivíduos da pesquisa

	Tramadol Metoclopramida (N =32)	+ Placebo (N = 34)	P
Sexo feminino (n, %)	27 (84,4)	30 (88,2)	0, 73*
Idade			
Média ± DP	42,8 ± 12,4	37,1 ± 10,4	0,51**

Diagnóstico (n, %)			
Migrânea sem aura	18 (56,3)	22 (64,7)	0,52***
Migrânea com aura	12 (37,5)	10 (29,4)	
Migrânea crônica	2 (6,2)	2 (5,9)	
Histórico familiar de AVE e/ou IAM (n, %)			
	8 (25,86)	19 (57,6)	0,01***
Exercício físico (n, %)			
	11 (34,4)	12 (35,3)	0,93***
Escala de Epworth (n %)			
Normal	23 (71,9)	22 (64,7)	0,53***
Com SED	9 (28,1)	12 (35,3)	
MIDAS			
Grau 1	1 (3,1)	0 (0)	0,39***
Grau 2	1 (3,1)	1 (2,9)	
Grau 3	0 (0)	2 (3,0)	
Grau 4	30 (92,4)	31 (91,2)	

Fonte: Dados da pesquisa, 2019. Notas: * Teste De Fischer, **Teste t de Student, ***Teste qui quadrado de Pearson. SED = Sonolência Excessiva Diurna, AVE: Acidente Vascular Encefálica, IAM: Infarto Agudo do Miocárdio.

Entre os pacientes do grupo do tramadol + metoclopramida, 11 relataram redução da dor, através da Escala Visual Analógica, maior que 50% após o uso da medicação e, no placebo, 7 participantes obtiveram o mesmo resultado ($p=0,11$) (TABELA 2) os valores de p foram calculados através do teste qui-quadrado de Pearson (X^2) sem diferença estatística entre os grupos (2, $N=43$, $p<0,05$).

O intervalo de tempo entre o uso da intervenção e o alívio da dor ($p=0,28$), quando ocorria, a maioria dos pacientes não notou melhora com o uso da medicação ($p=0,28$), 8 tiveram melhora até 1 hora ($p=0,47$), 3 entre 1 e 2 horas, 2 participantes entre 2 e 3 horas ($p=0,17$) e 6 obtiveram melhora após mais de 3 horas ($p=0,068$) (Tabela 2).

Referente aos efeitos colaterais, não houve diferença estatística entre os grupos tramadol/metoclopramida e placebo ($p=0,051$), os principais efeitos citados foram náuseas/vômitos (40,9% vs 15%, $p=0,063$), sonolência (9,1% vs 5%, $p=0,6$) e outros, como tontura (4,1% vs 5%, $p=0,94$).

Tabela 2 - Comparação entre os grupos quanto a variação da Escala Visual Analógica (EVA) e tempo de alívio da cefaleia.

	Tramadol Metoclopramida (N=22)	+ Placebo (N=21)	P
Varição da EVA após a intervenção (n,%)			
Redução do valor da EVA > 50%	11 (57,9)	7 (33,3)	0,11*
Intervalo entre uso da intervenção e alívio da cefaleia (n, %)			
Sem melhora	9 (40,9)	12 (57,1)	0,28*
1 hora	5 (22,7)	3 (14,3)	0,47*
Entre 1 e 2 horas	3 (13,6)	0 (0)	0,07*
Entre 2 e 3 horas	4 (18,2)	1 (4,8)	0,17*
> 3 horas	1 (4,5)	5 (23,8)	0,06*

Fonte: Dados da pesquisa, 2019. Notas: *Teste qui-quadrado de Pearson.

DISCUSSÃO

A crise de migrânea é uma queixa comum do ambulatório de neurologia e não há tratamento padrão-ouro definido entre as diretrizes. Os mais utilizados são os analgésicos comuns (dipirona sódica, acetaminofeno), os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e os derivados da ergotamina. Estudo de 2002 demonstrou que os opioides eram os mais utilizados em serviços de emergência dos EUA para tratamento de crises agudas de enxaqueca¹¹.

O uso do tramadol intravenoso, isoladamente, em dose única (100 mg) durante crise de enxaqueca foi capaz de reduzir a dor com melhores índices, em comparação com o placebo ($p=0,04$), após a primeira hora de uso, em estudo realizado na Turquia¹².

Em outro ensaio clínico a combinação de tramadol com acetaminofeno (75 mg/650 mg) também foi superior ao placebo como abortivo das crises de enxaqueca. Porém, um dos aspectos em que não houve melhora no grupo foi a náusea associada a enxaqueca, que pode ser exacerbada pelo efeito colateral da própria medicação⁹. A associação do tramadol com a metoclopramida, em comparação com o tramadol isoladamente, em analgesia de pacientes submetidos a artroplastia mostrou que a combinação de medicamentos reduziu a incidência de náuseas e vômitos, porém aumentou a sonolência¹³. No presente estudo, embora o maior efeito colateral citado tenha sido as náuseas e/ou vômitos não houve diferença estatística entre os grupos, portanto não podemos associar ao uso do tramadol e possivelmente a

metoclopramida associada tenha impedido que este sintoma tenha sido mais importante no grupo da medicação. Também não houve diferença em relação a sonolência.

Análise de base de dados com 147.832 pacientes mostrou que 77,4% utilizavam opioides para controle das crises de migrânea. Neste grupo, a prevalência de sintomas gastrointestinais era proporcional ao número de dias em tratamento e o abuso dessas substâncias ocorreu < 1% dos indivíduos¹⁴.

A Sociedade Brasileira de Neurologia lançou recentemente seu protocolo ¹⁰ para manejo da cefaleia nas emergências e neste documento contraindica totalmente o uso dos opioides como abortivos e justifica referenciando a diretriz americana ¹⁵ que, por sua vez, não contraindica efetivamente o uso do tramadol, inclusive citando estudos com sua eficácia. Há, apenas, ressalva sobre o risco de dependência com uso de opioides em geral.

O receio quanto ao uso dos opioides nos Estados Unidos da América acontece, primeiramente, pelo aumento descontrolado da sua prescrição. Análise retrospectiva entre 2001 e 2010 demonstrou que houve um aumento de 20,6% para 30,5% na prescrição desta classe de medicamentos¹⁶. Além disso em 2016 o CDC (Center of Disease Control and Prevention) publicou diretrizes orientando a prescrição de opioides em pacientes com dor crônica e destacando o aumento de mortes relacionada a estes medicamentos ¹⁷.

Em relação a metoclopramida uma meta análise com doses que variavam de 10 mg a 5 mg via venosa ou muscular¹⁸ mostrou que essa medicação reduziu significativamente ($p=0,04$) as crises de migrânea em relação ao grupo placebo. Em ensaio clínico utilizando 20 mg intravenoso de metoclopramida em comparação com o sumatriptano a redução da dor foi maior no primeiro grupo ($p=0,04$) ¹⁹.

Embora as diferenças entre os grupos, na variação da EVA antes e após intervenção, não tenha sido estatisticamente significativo podemos avaliar algumas limitações do estudo. Primeira a nossa amostra foi pequena e inferior ao ideal pelo cálculo amostral ($n=192$), além disso houve uma perda de seguimento significativo (34%). Segundo, a dose das medicações foi inferior as utilizadas em estudos anteriores que mostraram superioridade do tramadol e da metoclopramida, separadamente ^{9,12, 18,20}.

CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes que fizeram parte do estudo apresentavam, na primeira consulta, grau de incapacidade grave pela migrânea (grau 4 no MIDAS) e a minoria apresentou sonolência excessiva diurna.

Em relação ao desfecho primário, conclui-se que a combinação de tramadol com metoclopramida (50 mg/5 mg) foi semelhante ao placebo no tratamento das crises abortivas de migrânea, portanto não se mostrando eficaz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). The international classification of headache disorders, (beta version). **Cephalalgia**, v. 33, n. 9, p. 629-808, 2013.
2. OLESEN, Jes et al. The international classification of headache disorders, (beta version). **Cephalalgia**, v. 33, n. 9, p. 629-808, 2013.
3. KRYMCHANTOWSKI, Abouch Valenty et al. Lysine clonixinate versus dipyrone (metamizole) for the acute treatment of severe migraine attacks: a single-blind, randomized study. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 66, n. 2A, p. 216-220, 2008.
4. WEATHERALL, Mark W. Drug therapy in headache. **Clinical Medicine**, v. 15, n. 3, p. 273-279, 2015.
5. QUEIROZ, Luiz P.; SILVA JUNIOR, Ariovaldo A. The Prevalence and Impact of Headache in Brazil. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 55, p. 32-38, 2015.
6. PAVLOVIC, Jelena M. et al. Sex-related influences in migraine. **Journal of neuroscience research**, v. 95, n. 1-2, p. 587-593, 2017.
7. KRYMCHANTOWSKI, Abouch Valenty; MOREIRA FILHO, Pedro Ferreira. ATUALIZAÇÃO NO TRATAMENTO DA MIGRAÇÃO NO TRATAMENTO PROFILÁTICO DAS ENXAQUECAS. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 57, n. 2-B, p. 513-519, 1999.
8. BECKER, Werner J. Acute migraine treatment in adults. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 55, n. 6, p. 778-793, 2015.
9. SILBERSTEIN, Stephen D. et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 45, n. 10, p. 1317-1327, 2005.
10. SPECIALI, José Geraldo et al. PROTOCOLO NACIONAL PARA DIAGNÓSTICO E MANEJO DAS CEFALÉIAS NAS UNIDADES DE URGÊNCIA DO BRASIL-2018.
11. VINSON, David R. Treatment patterns of isolated benign headache in US emergency departments. **Annals of emergency medicine**, v. 39, n. 3, p. 215-222, 2002
12. ALEMDAR, Murat; PEKDEMIR, Murat; SELEKLER, Hamit Macit. Single-dose intravenous tramadol for acute migraine pain in adults: a single-blind, prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. **Clinical therapeutics**, v. 29, n. 7, p. 1441-1447, 2007.
13. PANG, Wei-Wu et al. Metoclopramide decreases emesis but increases sedation in tramadol patient-controlled analgesia. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 49, n. 10, p. 1029, 2002.
14. BONAFEDE, Machaon; WILSON, Kathleen; XUE, Fei. Long-term treatment patterns of prophylactic and acute migraine medications and incidence of opioid-related adverse events in patients with migraine. **Cephalalgia**, p. 0333102419835465, 2019.
15. MARMURA, Michael J.; SILBERSTEIN, Stephen D.; SCHWEDT, Todd J. The Acute Treatment of Migraine in Adults: The American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 55, n. 1, p. 3-20, 2015.

16. MAZER-AMIRSHAHI, Maryann et al. Trends in opioid analgesic use for headaches in US emergency departments. **The American journal of emergency medicine**, v. 32, n. 9, p. 1068-1073, 2014.
17. DOWELL, Deborah; HAEGERICH, Tamara M.; CHOU, Roger. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. **Jama**, v. 315, n. 15, p. 1624-1645, 2016.
18. COLMAN, Ian et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. **Bmj**, v. 329, n. 7479, p. 1369, 2004
19. FRIEDMAN, Benjamin W. et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. **Neurology**, v. 64, n. 3, p. 463-468, 2005.
20. ENGINDENIZ, Zulfi et al. Intramuscular tramadol vs. diclofenac sodium for the treatment of acute migraine attacks in emergency department: a prospective, randomised, double-blind study. **The journal of headache and pain**, v. 6, n. 3, p. 143, 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

Projeto: Associação de metoclopramida e tramadol nas crises agudas de enxaqueca, um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa: Associação de metoclopramida e tramadol nas crises agudas de enxaqueca, um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado.

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS:

A enxaqueca é uma desordem neurológica comum e altamente incapacitante associada a um alto fardo socioeconômico. Tal pesquisa visa a estudar a eficácia e relevância do uso da metoclopramida associada ao tramadol nas crises agudas de enxaqueca, comparado ao placebo.

Você, voluntário, ao concordar em participar, será registrado na pesquisa informando seus dados (nome, idade, telefone para contato etc.), assinará esse termo e será informado de todo processo de pesquisa;

A partir de então, você responderá a alguns questionários, os quais serão devidamente explicados pelo seu pesquisador, e passará por um exame clínico de controle;

A partir do recrutamento do paciente, o pesquisador dará orientações não-farmacológicas, relacionadas principalmente ao estilo de vida e à alimentação, a todos os indivíduos atendidos e recrutados, utilizando para isso encartes didáticos.;

Você receberá um sachê com 2 cápsulas do medicamento, para fazer uso durante a crise aguda de enxaqueca.

Além disso, você será instruído a preencher diariamente o Diário de Enxaqueca (Anexo I). Nesta ocasião, serão recolhidos os Diários de Enxaqueca e o Questionário Padronizado da Pesquisa será aplicado pela primeira vez.

No segundo encontro, por telefone 30 dias após o paciente passará por uma nova avaliação clínica, bem como será novamente reavaliado por meio dos seguintes questionários/escalas: Escala visual Analógica da Dor

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS:

O paciente pode apresentar efeitos colaterais dos medicamentos, como secura da boca, dor de cabeça, tontura e sonolência. Mas terá benefícios como diminuição da dor, náuseas e vômitos nas crises de enxaqueca.

Referentes ao processo: a) disponibilização de tempo (aproximadamente 45 min a 1 hora) para responder ao interrogatório; b) se dispôr e se comprometer a marcar as consultas subsequentes.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSINTÊNCIA:

O acompanhamento do voluntário será realizado ambulatoriamente, com apoio clínico e estrutural do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC). Haverá colaboração e suporte clínico do Neurologista do qual o paciente/voluntário foi referenciado.

E quaisquer intercorrências clínicas o voluntário terá apoio do serviço do hospital e dos pesquisadores aqui envolvidos.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

O(s) pesquisador (es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame clínico, laboratorial, da pesquisa etc. serão enviados para você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma via deste documento será arquivada na Unidade Acadêmica de Ciências Médicas e da Saúde (UACM) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) e outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR

EVENTUAIS DANOS

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional em caso de haver gastos de tempo, transporte, creche, alimentação etc. No caso de você sofrer algum dano decorrente dessa pesquisa, uma vez comprovado nexos causal, você terá direito a ressarcimento. Caso a pesquisa comprove eficácia do tratamento e você esteja no grupo placebo, você terá direito a receber o mesmo tratamento do grupo controle sem nenhum custo adicional.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE:

Eu, _____

_____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. O professor orientador Alexandre Magno da Nóbrega Marinho certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei chamar a estudante Juliana Carvalho Freire; Amanda Vieira ou o professor orientador Alexandre Magno da Nobrega Marinho nos telefones (81) 999683062 (83)991323566, respectivamente; ou o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Alcides Carneiro na Rua Pedro I, Sem número, bairro São José. Campina Grande-PB, telefone: (83) 2101-5545.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste documento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome:

Assinatura do Participante

Data ____/____/____ Pesquisador:

Assinatura do Pesquisador

Data ____/____/____

Testemunha: _____

Assinatura

Testemunha:

Data

___/___/___

APÊNDICE II - FICHA DE AVALIAÇÃO

PROJETO DE PESQUISA: ASSOCIAÇÃO DE TRAMADOL E METACLOPRAMIDA NO TRATAMENTO DE CRISES AGUDAS DE ENXAQUECA

QRCODE :

DADOS GERAIS:

DATA DO PREENCHIMENTO DA FICHA: ___/___/___

MÉDICO RESPONSÁVEL: Dr. Alexandre Magno da Nóbrega
Marinho

SERVIÇO:

NOME (PACIENTE):

DATA NASCIMENTO: ___/___/___

6. IDADE (ANOS):

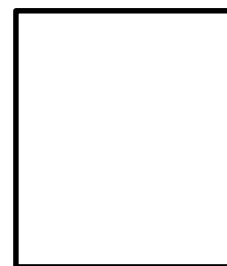
NATURALIDADE:

PROFISSÃO: _____

DADOS CLÍNICOS:

Sexo: () Masculino () Feminino

IMC: _____



Escolaridade (anos de estudo): _____

História de enxaqueca: () Sim () Não

Prática de exercício físico: () Sim. Quantas vezes na semana? _____ () Não

História de Etilismo: () Sim. Quanto tempo? _____ () Não

Uso de Sinvastatina: () Sim. Tempo de uso (anos): _____ () Não

Outras drogas hipolipêmicas: _____

Uso de drogas anti-hipertensivas: () Sim () Não

Quais?

Uso de drogas sedativas/ antidepressivas: () Sim () Não

Quais?

Outros medicamentos: () Sim () Não

Quais?

APÊNDICE III - DIÁRIO DE ENXAQUECA

PACIENTE: _____ QR CODE: _____

DATA: _____

NOME DO PACIENTE:

DATA: ____/____/____

<u>Crise de Dor de cabeça?</u> Sim ou Não	Intensidade	Vômito, ou náusea?	Tempo para alívio completo?	Foi necessário uso de Dipirona?
	FRACA / MÉDIA / FORTE			
	FRACA / MÉDIA / FORTE			
	FRACA / MÉDIA / FORTE			
	FRACA / MÉDIA / FORTE			
	FRACA / MÉDIA / FORTE			

APÊNDICE IV – CARTAZ DE DIVULGAÇÃO



***Você tem
Enxaqueca?***

O Ambulatório de Neurologia do Hospital
Universitário Alcides Carneiro recruta
voluntários para testar um medicamento
para suas Crises.
RECRUTAMOS ATE 30 DE NOVEMBRO!!!

Critérios para seleção:
Idade entre 18 e 65 anos

QR CODE
PARA
CONTATO



COORDENADOR: PROF. DR. ALEXANDRE
MARINHO

APÊNDICE V – PROJETO DE PESQUISA



PROJETO DE PESQUISA

Título: ASSOCIAÇÃO DE TRAMADOL E METACLOPRAMIDA NO TRATAMENTO DE CRISES AGUDAS DE ENXAQUECA

Unidades Promotoras: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde; Hospital Universitário

Alcides Carneiro; Universidade Federal de Campina Grande

Docente: Alexandre Magno da Nóbrega Marinho.

Discentes: Juliana Carvalho Freire, Amanda Vieira Barbosa.