

# TRATAMENTO AGUDO DA CRISE DE ENXAQUECA REFRACTÁRIA NA EMERGENCIA

## ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DEXAMETASONA E HALOPERIDOL

### Resultados preliminares

*Paulo H. Monzillo<sup>1</sup>, Patricia H. Nemoto<sup>2</sup>, Agnaldo R. Costa<sup>3</sup>, Wilson L. Sanvito<sup>4</sup>*

**RESUMO** - O objetivo principal deste estudo foi avaliar a resposta clínica em duas horas de dois medicamentos intravenosos (dexametasona e haloperidol) no tratamento da crise de enxaqueca refratária na emergência da Santa Casa de São Paulo. Foi também observada a presença de efeitos colaterais de ambas medicações. Avaliamos 29 pacientes, diagnosticados como portadores de enxaqueca (com e sem aura), segundo os critérios da International Headache Society. Todos referiam escore 10 de dor (escala analógica), antes do tratamento com um ou outro medicamento. Todos pacientes haviam recebido previamente dipirona (1g) intravenosa e aguardado 60 minutos, sem qualquer resposta clínica. O grupo 1 (14 pacientes) recebeu haloperidol 5 mg e o grupo 2 (15 pacientes) recebeu dexametasona 4 mg, ambas diluídas em 10 ml de água destilada. A avaliação de melhora clínica foi realizada a intervalos regulares (30, 60, 90 e 120 minutos). Ambas as drogas mostraram-se igualmente eficazes no alívio da dor, após 2 horas. Entretanto o grupo 1 obteve alívio superior a 50% nos escores de dor já a partir de 30 minutos da infusão. Após 90 minutos, 100% dos pacientes estavam sem dor. Reações adversas foram observadas somente no grupo 1, não sendo importantes.

**PALAVRAS-CHAVE:** enxaqueca, haloperidol, dexametasona, tratamento da crise, efeitos colaterais.

#### **Acute treatment of migraine in emergency room: open comparative study between dexametasona and haloperidol. Preliminary results**

**ABSTRACT** - We studied the efficacy of dexametasona (4 mg) and haloperidol (5 mg) in the treatment of migraine in the emergency room. Twenty nine patients who had diagnosis of migraine according to the International Headache Society criteria and were evaluated for a painful episode at the emergency room of Santa Casa of São Paulo were included. All the patients scored their pain in 10 when evaluated, even after the use of intravenous analgesia (dipyrone). Fourteen patients were treated with haloperidol and the remaining 15 received dexametasona. The patients were asked about pain intensity at 30, 60, 90 and 120 minutes after the use of either the drugs. Both drugs were equally efficient in pain relief after two hours. Patients who were treated with haloperidol showed an important improvement (more than 50% of improve in the analogic pain scale) in the first 30 minutes. The dexametasona treated patients only reached this grade of analgesia after 120 minutes. Although we studied a small serie of patients, our data suggest that both drugs are efficient in the treatment of a refractory migraine attack. Haloperidol seemed to work quickly in pain relief. No important side effects were observed in neither groups.

**KEY WORDS:** migraine, haloperidol, dexametasona, emergency room, side effects.

A dor de cabeça é uma das queixas mais frequentes na prática médica do "dia-a-dia" e constitui importante problema de saúde pública. Estima-se que 90% da população pode referir algum tipo de cefaléia em alguma época da vida. Uma

parcela considerável irá necessitar de atendimento num serviço de emergência em pelo menos um destes episódios<sup>1</sup>. Estima-se também que o número de pacientes que procura um serviço de emergência, cuja queixa principal é de cefaléia, varie

Disciplina de Neurologia da Santa Casa de São Paulo SP, Brasil: <sup>1</sup>Professor Voluntário; <sup>2</sup>Médica Curso Aperfeiçoamento em Cefaléia; <sup>3</sup>Professor Assistente; <sup>4</sup>Professor Titular de Neurologia.

Recebido 20 Junho 2003, recebido na forma final 5 Janeiro 2004. Aceito 29 Janeiro 2004.

Dr. Paulo H. Monzillo - Rua Cesário Mota Jr 61 - 01221-020 São Paulo SP - Brasil. E-mail: monzillo@einstein.br

entre 1 e 3% do total de consultas nestas unidades<sup>1,2</sup>.

O atendimento desta população de pacientes, na sala de emergência, deve sempre levar em consideração dois importantes aspectos: Primeiramente, se estamos diante de uma cefaléia primária (enxaqueca, cefaléia em salvas, cefaléia tipo tensional), ou de uma dor de cabeça caracterizada por sintoma de doença estrutural, seja neurológica ou mesmo sistêmica. Em segundo lugar, após o diagnóstico de enxaqueca (com ou sem aura), formulado através de anamnese cuidadosa; qual o arsenal terapêutico de que dispomos para o tratamento do paciente.

Há de se considerar que, antes de procurar auxílio médico, o paciente, em âmbito domiciliar, tenha esgotado todos os recursos medicamentosos rotineiros, em quantidades variáveis, sem obtenção de qualquer alívio de seus sintomas. E que muito freqüentemente, associado à dor, está apresentando náusea e vômitos, que inviabilizam a utilização de medicamentos por via oral. Dentre as drogas abortivas de administração intravenosa (IV), disponíveis em nosso meio, temos: a dipirona, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), os corticoesteróides, os neurolépticos e o sumatriptano por via subcutânea.

Raramente dispomos do sumatriptano injetável em nossos hospitais públicos, por ser medicamento de alto custo.

A dipirona IV é, certamente, o fármaco (primeira opção) mais utilizado em nosso país, no tratamento da crise enxaquecosa na emergência, embora existam poucos relatos, sobre sua eficácia na literatura internacional. Atinge percentual de eficácia de 83% no abortamento da crise de enxaqueca com ou sem aura, bem como no alívio dos sintomas associados, náusea e vômitos, à enxaqueca<sup>3,5</sup>.

A dexametasona IV já é, há muito tempo, medicação utilizada com esta finalidade, embora na literatura existam poucos estudos duplo-cegos e randomizados, o que a torna uma substância de evidência<sup>6</sup> classe III. É habitualmente prescrita na dose de 4 mg, geralmente associada à dipirona um grama IV.

Os neurolépticos vêm, nos últimos anos, se tornando um recurso valioso no tratamento da crise enxaquecosa. A associação entre dopamina e enxaqueca foi primeiramente proposta por Sicuteri em 1977 e, a partir da segunda metade dos anos 90, este interesse ressurgiu com Peroutka e col. que avaliaram o comportamento dos receptores deste neurotransmissor em enxaquecosos<sup>7,8</sup>.

Há evidências clínicas e farmacológicas de que os enxaquecosos possuem hipersensibilidade a receptores dopaminérgicos; daí a possível eficácia de antagonistas deles como agentes abortivos de uma crise de enxaqueca<sup>9,10</sup>.

A utilização de neurolépticos, no tratamento agudo e emergencial da crise de enxaqueca, vem mostrando resultados animadores. Sua eficácia é comprovada tanto em estudos que os utilizaram isoladamente, como em ensaios clínicos que os compararam com outras drogas como: triptanos, AINEs IV,

anticonvulsivantes injetáveis (valproato de sódio), sulfato de magnésio IV e antieméticos IV<sup>10-15</sup>. Constituem um grupo de medicamentos classe II de evidência<sup>6</sup>, já que poucos são os estudos prospectivos, randomizados e duplo-cegos; além de se questionar por qual(ais) via (s) de receptores eles exerceriam sua função analgésica<sup>16</sup>.

Em nosso Pronto Socorro, vimos utilizando, há algum tempo, rotineiramente, a clorpromazina ou o haloperidol IV para pacientes que, após 60 minutos, não responderam à utilização de dipirona um grama IV. São fármacos que, além de eficazes<sup>16</sup>, estão disponíveis em nosso Pronto Socorro, e têm como aliado seu baixo custo financeiro.

Em decorrência do exposto, realizamos análise comparativa da eficácia em 29 pacientes em crise de enxaqueca, na emergência, tendo como finalidade principal avaliar a resposta clínica em duas horas, bem como detectar eventuais efeitos colaterais, da dexametasona e/ou do haloperidol IV, no Pronto Socorro da Santa Casa de São Paulo.

## MÉTODOS

Avaliamos 29 prontuários de pacientes admitidos no Pronto Socorro da Santa Casa de São Paulo, diagnosticados segundo a International Headache Society (1988)<sup>17</sup> como portadores de enxaqueca com e sem aura. Referiam nota 10 de intensidade de dor, segundo escala analógica visual de dor, após terem sido medicados com dipirona um grama IV, e aguardado 60 minutos por resposta clínica, antes da administração da dexametasona ou do haloperidol.

A média de idade da amostra foi 31,5 anos, com variação entre 16 e 48 anos. Nesta população, 25 pacientes eram do sexo feminino e quatro do masculino.

Os pacientes foram divididos em dois grupos:

Grupo 1, composto por 14 pacientes, recebeu haloperidol, na dose de 5 mg, intravenoso, diluído em 10 ml de água destilada.

Grupo 2, composto por 15 pacientes, recebeu dexametasona, na dose de 4 mg, IV, diluída em 10 ml de água destilada.

As avaliações na melhora da intensidade da dor foram realizadas nos tempos de 30, 60, 90 e 120 minutos após medicação, anotando-se os seguintes parâmetros clínicos: pacientes que mantinham dor após administração de medicação; nota média de dor: obtida através da somatória das notas atribuídas a intensidade de dor sobre o total de pacientes que mantinham dor. Este parâmetro, teve como finalidade verificar a intensidade de dor nos pacientes que ainda se apresentavam com cefaléia em 30, 60, 90 e 120 minutos após administração de medicação.

## RESULTADOS

No grupo 1 (haloperidol), 64,3% dos pacientes ainda referiam dor após 30 minutos do término da infusão. Após 45 minutos, somente 21,4% (dois pacientes) ainda referiam dor. Aos 90 minutos, todos os pacientes estavam assintomáticos (Fig 1).

No grupo que recebeu haloperidol houve variação significativa na nota média de dor, 30 minutos após a medicação, já que a nota média atribuída foi igual a 3,8.

Noventa minutos depois, todos os pacientes que receberam haloperidol estavam livres de dor (Fig 3).

No grupo 2 (dexametasona), 86,7% dos pacientes ainda referiam dor após 30 minutos do término da infusão. Na avaliação realizada aos 120 minutos, 53,4% dos pacientes ainda não estavam totalmente assintomáticos (Fig 2).

No grupo que recebeu dexametasona, a nota média atribuída foi igual a 8,4. Houve pouca variação em 60, 90 e 120 minutos após a medicação, pois a nota média atribuída à dor encontrava-se próxima a 7,0 (Fig 3).

Foram observados efeitos colaterais com o uso de haloperidol. Ocorreu sonolência leve e não incapacitante em cinco pacientes e um paciente apresentou vertigem e sudorese moderada.

Não se evidenciaram quaisquer transtornos do movimento. Após a reavaliação, em 48 horas, todos os pacientes que receberam haloperidol encontravam-se sem recorrência de

dor.

Os pacientes que fizeram uso de dexametasona não apresentaram efeitos colaterais. Após a reavaliação, em 48 horas, todos os pacientes encontravam-se sem recorrência de dor.

## DISCUSSÃO

A primeira questão que se impõe ao médico que atua na emergência, diante de um paciente com cefaléia, é identificar a diferença entre uma cefaléia sintoma, de uma cefaléia doença. Para tanto se faz necessária uma anamnese cuidadosa e a realização do exame clínico e neurológico. Dentre as cefaléias primárias, as enxaquecas, com ou sem aura, e o estado de mal enxaquecoso são as condições que mais frequentemente se apresentam neste tipo de atendimento<sup>1,2</sup>.

Em geral, as enxaquecas manifestam-se sob a forma de crises recorrentes, com diferentes magnitudes de freqüência

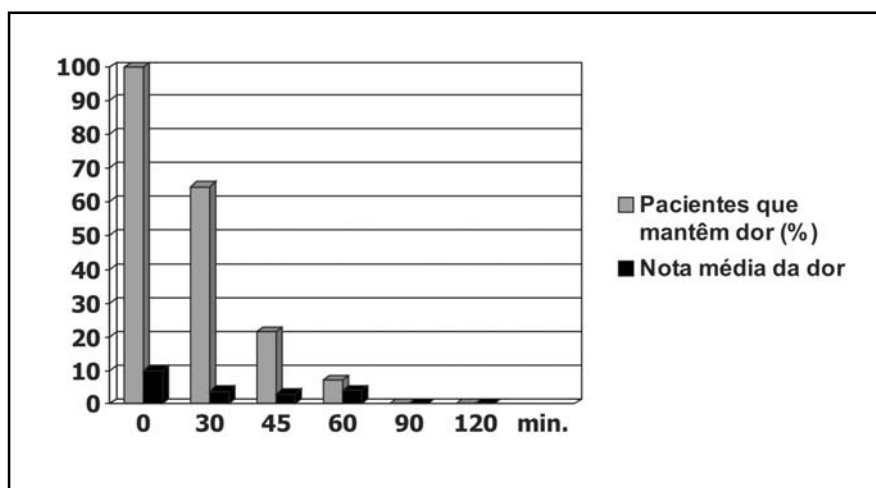


Fig 1. Pacientes que receberam haloperidol.

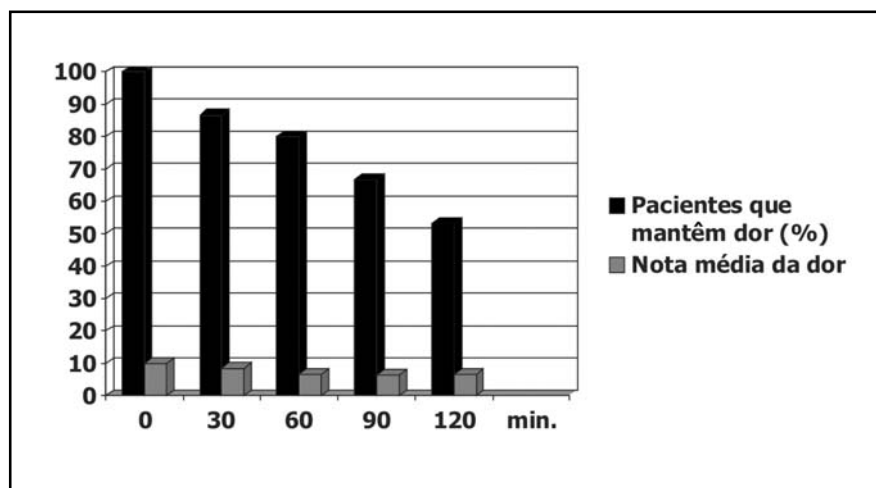


Fig 2. Pacientes que receberam dexametasona.

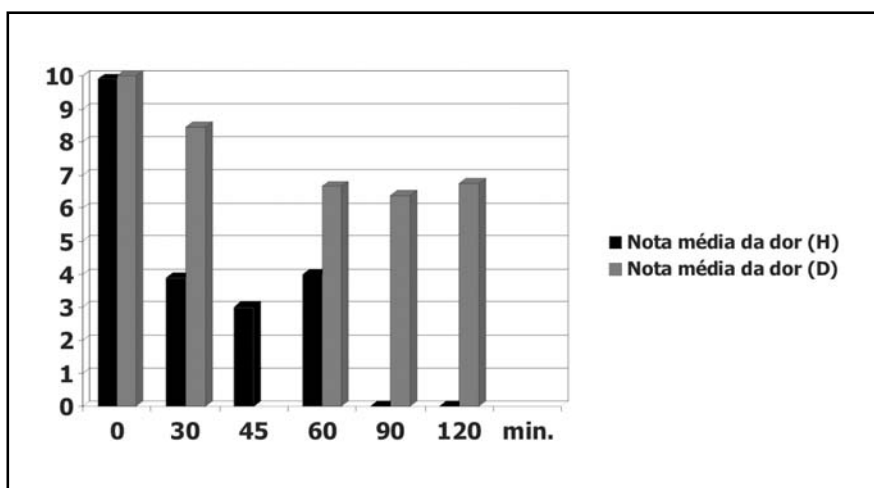


Fig 3. Nota média haloperidol vs dexametasona.

e intensidade no decorrer do tempo. Por vezes, obriga o paciente a procurar um serviço de emergência quando não ocorre resposta aos medicamentos usados de forma rotineira no combate às suas crises. Nestas situações, torna-se necessária uma abordagem terapêutica imediata e com eficácia clínica num espaço curto de tempo<sup>18</sup>.

Quando a dor de cabeça é de fraca intensidade, a utilização de analgésicos comuns, anti-eméticos ou mesmo de AINEs, por via oral acompanhada de repouso, é habitualmente eficaz para a remissão dos sintomas<sup>1,2</sup>. No entanto, as crises de forte intensidade e que habitualmente se acompanham de náuseas e vômitos, aquelas mais propícias a uma falha terapêutica, obrigando os pacientes a procurar auxílio médico emergencial<sup>18</sup>.

Nestas circunstâncias, a administração de medicamentos por via IV passa a ser de grande valia. Dentre as opções por via IV, disponíveis em nosso meio, citamos: a dipirona, os AINES (piroxican e o cetoprofeno), os corticoesteróides, os neurolépticos e o sumatriptano subcutâneo.

O sumatriptano subcutâneo, na dose de 6 mg, é opção eficaz de tratamento, em algumas situações. Entretanto, poucos são os hospitais públicos que dispõem deste medicamento (incluindo o nosso serviço), devido ao seu alto custo financeiro. Chamamos ainda a atenção para o fato de que, a administração de triptanos (oral, nasal ou subcutâneo) na emergência, está contra-indicada em pacientes que já fizeram uso recente de ergotamínicos ou de outros triptanos orais ou nasais; bem como para pacientes com história de infarto do miocárdio progressivo, insuficiência coronariana e hipertensão arterial sistêmica<sup>19,20</sup>.

A dipirona IV, na dose de um grama, tem se mostrado eficaz no tratamento da crise de enxaqueca, na sala de emergência, tanto no alívio da dor como nos sintomas associados à enxaqueca, náuseas e vômitos, em percentuais estatisticamente significativos. Sua eficácia é comparável a utilização de AINEs

e da clorpromazina IV<sup>5</sup>.

Os AINEs por via IV são considerados, atualmente, drogas de primeira linha no tratamento da crise de enxaqueca, na emergência. Atuam diminuindo a síntese de prostaglandinas e assim minimizam a "cascata" inflamatória, neurologicamente mediada pelo sistema trigeminovascular e com provável ação moduladora na neurotransmissão serotoninérgica. São muito eficazes em sua ação analgésica entretanto, não são capazes de diminuir o tempo total de crise<sup>21</sup>. Seus efeitos adversos estão fundamentalmente relacionados a sintomas disprépticos<sup>2</sup>.

Dentre os mecanismos fisiopatológicos, hoje aceitos numa crise de enxaqueca, inclui-se a ativação do sistema dopaminérgico<sup>8</sup>. Estudos demonstram evidências clínicas de uma hipersensibilidade de receptores dopaminérgicos em pacientes enxaquecosos. Essa hipersensibilidade se manifesta através da indução de bocejos, náuseas, vômitos e hipotensão arterial, quando da utilização de agonistas dopaminérgicos em doses que não reproduzem os mesmos sintomas em pacientes sem enxaqueca<sup>8</sup>. Convém lembrar que alguns sintomas prodromicos e que acompanham uma crise de enxaqueca, bocejo, náusea e vômito, podem representar um "estado" de ativação dopaminérgica<sup>8,9</sup>. Dentre os receptores dopaminérgicos reconhecidos, o tipo D2 (DRD2) é o que aparentemente guarda relação com processo fisiopatológico da crise enxaquecosa<sup>8,9</sup>. Conseqüentemente uma "modulação" na neurotransmissão dopaminérgica deve ser considerada, na terapêutica da crise de enxaqueca. A utilidade dos antagonistas dopaminérgicos, nestas situações, tem sido atribuída mais ao seu poder anti-emético sedativo e por sua atuação na motilidade gástrica, do que uma possível ação anti-enxaquecosa<sup>22,23</sup>. Discute-se ainda se este grupo de drogas tem realmente uma ação analgésica (receptores opióides?) ou se o alívio do sintoma doloroso se deve ao poder sedativo destes fármacos<sup>24,25</sup>.

Dentre os antagonistas dopaminérgicos, utilizados em nosso meio, a clorpromazina tem-se mostrado eficaz, em diferentes regimes terapêuticos, no tratamento da crise de enxaqueca, na emergência. Em estudo anterior do nosso serviço, a clorpromazina IV, na dose de 0,7 mg/kg, mostrou-se altamente eficaz no abortamento da crise em duas horas<sup>16</sup>.

O haloperidol é um fármaco da classe das butirofenonas que possui potente ação antiemética e fraco poder sedativo no bloqueio em alfa receptores. Conseqüentemente, temos menor grau de sedação, e pouca ou nenhuma hipotensão postural<sup>26</sup>. Possui também efeitos (antagonismo) em receptores dopaminérgicos (DRD2) e serotoninérgicos<sup>20,25,26</sup>.

Estudo realizado por Fischer e col. , em 1995, utilizou haloperidol, na dose de 5 mg IV, em seis pacientes com crise de enxaqueca e que apresentavam náuseas e vômitos importantes, constatou que todos os pacientes estavam livres da dor bem como dos sintomas, num período de 25 a 65 minutos, após administração da medicação<sup>27</sup>. Os efeitos colaterais observados foram mínimos ou inexistentes; e somente um paciente apresentou sintomas de ansiedade após 15 minutos da infusão do medicamento<sup>27,28</sup>.

Nenhum paciente retornou ao serviço de emergência 48 horas após administração da medicação por recorrência da crise<sup>27</sup>. A experiência dos autores com haloperidol é ainda limitada (classe II de evidência)<sup>6</sup>; no entanto, parece estar relacionada a menor recorrência de dor, em 48 horas, bem como maior eficácia abortiva das crises consideradas fortes ou intratáveis<sup>27</sup>.

Os esteróides, tais como a dexametasona e a prednisona , também têm sido indicados para o tratamento da crise de enxaqueca bem como para o estado enxaquecoso (classe III de evidência)<sup>6,29-31</sup>. A dose preconizada de dexametasona pode variar entre 4 e 20 mg IV, e em alguns ensaios clínicos mostrou eficácia na dose de 6 mg<sup>31</sup>. Os mecanismos pelos quais os esteróides atuam na enxaqueca são incertos; no entanto, sugere-se um efeito bloqueador no mecanismo de inflamação neurogênica, reduzindo o edema vasogênico e os efeitos nos sistemas aminérgicos / serotoninérgicos centrais .Tais ações teriam papel decisivo na neuromodulação da crise enxaquecosa<sup>32</sup>.

## CONCLUSÃO

Ambas drogas, o haloperidol (5 mg); e a dexametasona (4 mg) mostraram-se boas opções para o tratamento, na emergência ,de pacientes em crise de enxaqueca refratária, quando se avalia a redução do escore de dor em duas horas. Apesar do tamanho reduzido de nossa amostra, parece haver tendência estatística favorável a maior eficácia do haloperidol sobre a dexametasona.

Sugerimos que novos ensaios clínicos sejam realizados, duplo-cegos e placebo controlados, envolvendo maior número

de pacientes, que demonstrem consistentemente a eficácia do haloperidol intravenoso como mais uma opção no tratamento da crise de enxaqueca, uma vez que, não raramente, vemos falhar todos os nossos recursos medicamentosos no atendimento destes pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Ward TN. Management of an acute primary headache. *Clin Neurosci* 1998;5:50-54.
2. Olenick JS, Taylor RB. Emergency evaluation and treatment of headache. *Prime Care* 1986;13:97-107.
3. Fragoso YD, Fonseca PL, Fortinguerra MB, Caminato L, Matte GDO, Oliveira CM. Management of primary headache in emergency services of Santos and surrounding towns . *Rev Paul Med* 1998;116:1650-1653.
4. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Headache treatment in an emergency unit of the city of Ribeirão Preto, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:813-819.
5. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali J G. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized , double - blind , placebo controlled study. *Headache* 2002;42:862-871.
6. Silberstein SD. Practice parameter evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review ) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:754-762.
7. Mascia A, Afra J, Schoenen J. Dopamine and migraine: a review of pharmacological, biochemical, neurophysiological and therapeutic data. *Cephalalgia* 1998;18:174-182.
8. Peroutka SJ. Dopamine and migraine. *Neurology* 1997;49:650-656.
9. Emilien G, Maloteaux JM, Geurts M, Hoogenberg K, Cragg S. Dopamine receptors: physiological understanding to therapeut intervention potential. *Pharmacol Ther* 1999;84:133-156.
10. Fanciullacci M, Alessandri M, Del Rosso A. Dopamine involvement in the migraine attack. *Funct Neurol* 2000;15(Suppl 3):171-181.
11. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Official Journal of the Society for Acad Emerg Med* 1995;2:597-602.
12. Tanen DA, Miller S, French T, Riffenburg RH. Intravenous sodium valproate vs prochlorperazine for the emergency department treatment of acute migraine headaches prospective, randomized, double-blind trial. *Ann Emerg Med* 2003;41:847-853.
13. Kelly AM, Ardagh M, Curry C, D'Antonio J, Zebic S. Intravenous chlorpromazine vs intramuscular sumatriptan for acute migraine. *Accid Emerg Med* 1997;14:209-211.
14. Shrestha M, Singh R, Moreden J, Hayes J E. Ketorolac vs chlorpromazine in the treatment of acute migraine without aura: a prospective randomized double-blind trial. *Arch Intern Med* 1996;156:1725-1728.
15. Ginder S, Oatman B , Pollack M .A prospective study of i.v. magnesium and i.v. prochlorperazine the treatment of headaches. *J Emerg Med* 2000;18:311-315.
16. Costa AR, Monzillo PH, Sanvito W L. Uso de clorpromazina para tratamento de cefaléia no serviço de emergência. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:565-568.
17. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1998;8( Suppl 7):1-96.
18. Welch KM A. Drug therapy of migraine. *N Engl J Med* 1993;329:1476-1483.
19. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:307-311.
20. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine: current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-270.
21. Lane P. New prescriptions for migraine in the emergency department. *Can Family Physician* 1992;38:1451-1456.
22. Migraine report. Highlights of a Canadian Consensus conferencia, Toronto. The Medicine Group (Canada) Ltd; 1993:1-4.
23. Nix WA. What is certain in pain therapy ? The analgesic potency of neuroleptics in the treatment of chronic pain: a metaanalysis. *Schmerz* 1998;12:30-38.
24. Patty RB, Proper G, Reddy S. The neuroleptics as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manag.* 1994;9:446-453.
25. Clinton JE, Sterner S, Stelmachers Z, Ruiz E. Haloperidol for sedation of disruptive emergency patients. *Ann Emerg Med* 1987;16:319-332.
26. Goodman and Gillman' s. The pharmacological basis of therapeutics, 8 th ed. Elmsford, New York: Pergamon Press, 1990:386-404.

27. Fisher H. A new approach to emergency therapy of migraine headache with intravenous Haloperidol: a case series. *J. Emerg Med* 1995;13:119-122.
28. Settle EC. Haloperidol: a quarter century of experience. *J Clin Psychiatry* 1983;44:440-448.
29. Gallagher RM. Emergency treatment of intractable migraine. *Headache* 1986;26:74-75.
30. Levine BD, Yoshimura T, Kobayashi T, Fukushima M, Shibamoto T, Ueda G. Dexamethasone in the treatment of acute mountain sickness. *N Engl J Med* 1987;321:1707-1719.
31. Klapper JA, Stanton JS. The emergency treatment of acute migraine headache: a comparison of intravenous dihydroergotamine, dexamethasone and placebo. *Cephalalgia* 1991;11(Suppl 11):159-160.
32. Saper JR, Silberstein SD, Gordon CD, Hamel RL. *Handbook of headache management*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993.