REVISTA SAÚDE DOS VALES

ISSN: 2674-8584 V.1 - N.2 – 2020

FARMACOTERAPIA EM PACIENTES PORTADORES DE ENXAQUECA CRÔNICA: TRATAMENTO MEDICAMENTOSO E O USO DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A

PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE: DRUG TREATMENT AND THE USE OF BOTULINIC TOXIN OF TYPE A

Fernanda de Souza Gomes,
Acadêmica do Curso de Farmácia, Universidade Presidente Antônio Carlos, Brasil.
E-mail: nandinha-19972009@hotmail.com

Helyssandra Pereira Barreiros,
Acadêmica do Curso de Farmácia, Universidade Presidente Antônio Carlos, Brasil.
E-mail: helyssandrapereira@hmail.com

Ludmila Antunes Bernardi,
Orientadora - Faculdade Presidente Antônio Carlos UNIPAC, Brasil.
E-mail: lucioonofri@gmail.com

Lucio Onofri,
Professor - Faculdade Presidente Antônio Carlos UNIPAC, Brasil.
E-mail: lucioonofri@gmail.com

Recebido: 23/06/2020 – Aceito: 02/12/2020

Resumo

A Enxaqueca Crônica é uma doença incapacitante, com sintomas característicos que causam sofrimento ao paciente, provocando prejuízo na sua vida profissional e social. O tratamento farmacoterapêutico consiste no uso de medicamentos durante as crises para o alívio dos sintomas, associados à farmacoterapia profilática com o objetivo de redução na frequência, duração e intensidade das crises. A multiplicidade de fármacos utilizados no tratamento da migrânea associada à automedicação traz riscos à vida do paciente oriundos de reações adversas, efeitos colaterais e interações medicamentosas. O uso simultâneo dos fármacos pode provocar intoxicações causando piora do quadro clínico do paciente podendo levá-lo ao óbito. Percebe-se a importância de uma abordagem terapêutica que reduza a quantidade de medicamentos utilizados e seja efetiva na redução da sintomatologia da doença, trazendo maior segurança à saúde do paciente. O presente estudo tem por objetivo discutir a farmacoterapia utilizada na profilaxia da Enxaqueca Crônica, enfatizando os benefícios do uso da Toxina Botulínica do tipo A no tratamento. É uma pesquisa

bibliográfica, de natureza descritiva qualitativa, desenvolvida através de coletânea de dados extraídos de livros de farmacologia, artigos científicos e teses de mestrado relacionadas ao tema. O uso da Toxina Botulínica no Tipo A no tratamento da migrânea apresenta-se como uma terapia positiva, com eficácia comprovada através de estudos clínicos, tendo efeito prolongado na redução da dor causada pela doença e, consequentemente reduzindo a quantidade de medicamentos utilizados no tratamento. Contudo há a necessidade de novos estudos comparativos que elucidem seus benefícios frente ao seu alto custo no tratamento.

Palavras-chave: Enxaqueca Crônica; Tratamento; Toxina Botulínica; Farmacoterapia.

Abstract

Chronic Migraine is a disabling disease, with characteristic symptoms that cause suffering to the patient, causing damage to their professional and social life. Pharmacotherapeutic treatment consists of using medications during crises for symptom symptoms, associated with prophylactic pharmacotherapy with the aim of reducing the frequency, duration and intensity of the crises. A multiplicity of drugs used in the treatment of migraine associated with self-medication brings risks to the patient's life arising from adverse effects, effects caused and drug interactions. The simultaneous use of drugs can cause intoxications that cause the worst clinical picture of the patient who can use death. It is perceived the importance of a therapeutic approach that reduces the amount of drugs used and is effective in reducing the symptoms of the disease, bringing greater safety to the patient's health. The present study aims to discuss the pharmacotherapy used in the prophylaxis of Chronic Migraine, emphasizing the benefits of using botulinum toxin type A in the treatment. It is a bibliographic research, of qualitative descriptive nature, developed through the collection of data extracted from pharmacology books, scientific articles and master's theses related to the theme. The use of botulinum toxin type A in the treatment of migration presents itself as a positive therapy, with efficacy proven through clinical studies, with a prolonged effect in reducing the pain caused by the disease and, consequently, with the amount of drugs used in treatment. However, there is a need for new comparative studies that elucidate its benefits in view of its high cost in treatment.

Key words: Chronic migraine; Treatment; Botulinum Toxin; Pharmacotherapy.

1 INTRODUÇÃO

A enxaqueca é uma das doenças mais comuns e incapacitantes da atualidade (LUCAS, 2015). Caracteriza-se por crises cefálicas de intensidade moderada a severa, com presença de náuseas ou vômitos acompanhadas por sensibilidade a luz

e sons, sintomas que se intensificam com a realização de atividades de rotina, podendo durar de 4 a 72 horas, refletindo em impacto negativo na vida dos pacientes (EADIE, 2012).

Na busca pela redução dos sintomas da doença, os pacientes, muitas vezes, utilizam mais de um fármaco simultaneamente sem acompanhamento médico e a devida orientação farmacêutica. Os medicamentos apresentam efeitos colaterais, reações adversas e, quando utilizados simultaneamente de maneira incorreta podem causar intoxicações oriundas da administração incorreta, sinergismos e superdosagens. A dificuldade de adesão à terapia medicamentosa está entre as principais causas de interrupção e abandono do tratamento estando diretamente relacionada ao aumento dos índices de insucesso do tratamento.

O uso da Toxina Botulínica do tipo A apresenta-se como uma terapia positiva, com eficácia comprovada através de estudos clínicos, sendo minimamente invasiva e duradoura oferecendo benéficos ao paciente, reduzindo os sintomas da Migrânea associados a sua incapacidade. Contudo, minimizando o impacto na rotina de atividades diárias do pacientes, elevando a satisfação e qualidade de vida com o tratamento (CADY; SCHREIBER, 2008).

A pesquisa consiste em uma revisão de literatura, de natureza descritiva qualitativa, desenvolvida a partir de coletânea bibliográfica de artigos científicos selecionados da base de dados virtuais Scientific Electronic Library Online (SCIELO) publicados em língua portuguesa e língua inglesa traduzidos através do Google Tradutor, teses de mestrado relacionadas ao tema e livros de farmacologia. Tem por objetivo discutir a farmacoterapia utilizada na profilaxia da Enxaqueca Crônica e o uso da toxina botulínica do tipo A considerando eficácia, efeitos colaterais, reações adversas, interações medicamentosas e coomorbidades do paciente, enfatizando os benefícios da Toxina Botulínica do tipo A no tratamento. Na busca pelos artigos foram utilizadas as palavras e expressões relacionadas ao tema: Enxaqueca Crônica, Toxina Botulínica do tipo A (TXB-A), profilaxia da migrânea, farmacoterapia e automedicação no tratamento da Enxaqueca.

2 enxaqueca crônica: características e fisiopatoliga da DOENÇA

A Enxaqueca caracteriza-se como um distúrbio de origem neurológica decorrente de múltiplos fatores de natureza hereditária atingindo todas as pessoas ao menos uma vez durante a vida, sem distinção de idade e sexo (CALUMBY et al., 2015).As crises de enxaqueca afetam cerca de 50% das pessoas no período de 365 dias sendo que, em torno de 90% dos indivíduos informam pelo menos uma crise no decorrer da vida (IASP, 2012). Estudos demonstram que a Enxaqueca Crônica afeta de 12 a 15% da população, acometendo entre 18 a 20% de pessoas do sexo feminino, em torno de 6% indivíduos do gênero masculino e atingindo um percentual de 8% as crianças (KRYMCHANTOWSKI et al., 2004).

São relatadas, com maior frequência, duas manifestações da Enxaqueca: a enxaqueca com aura e a enxaqueca sem aura(ICHD-3 BETA,204).A aura caracteriza-se por uma sensação subjetiva também chamada de fenômeno motor que, normalmente antecede o início de uma crise neurológica, inclusive crises de enxaqueca e crises epiléticas (SILVA, 2010).

A Enxaqueca Crônica também definida por migrânea, consiste na cefaleia com crises que ocorrem em 15 ou mais dias no mês, num período de 3 meses, apresentando sintomas característicos do quadro clínico da enxaqueca, manifestando-se nos pacientes em pelo menos 8 dias por mês (ICHD-3 BETA,2014). A migrânea atinge grande parcela da população, trazendo prejuízos no âmbito social e principalmente profissional para mulheres na fase adulta, sendo esta a maior parcela social acometida pela síndrome.

As crises de enxaqueca apresentam sintomas específicos, caracterizadas por dores de cabeça de caráter unilateral podendo também ser bilateral, de natureza pulsátil, variando a intensidade de moderada a severa, podendo ser precedida por sintomas neurológicos caracterizando a aura. Também são frequentes náuseas, vômitos, sensibilidade à luz e sons (foto e fonofobia), com piora do quadro sintomatológico com a execução de atividade física, o que torna essa síndrome muito debilitante para os pacientes. (PERES; ZUKERMAM; ANDRADE, 2003;).

As síndromes dolorosas geralmente são as mais impactantes na saúde física e mental dos pacientes sendo, a Enxaqueca Crônica uma doença de impacto significativo no meio social e, principalmente na vida do paciente acometido por ela (LIPTON et al., 2001).As limitações físicas e psicológicas da migrânea não ocorrem somente durante as crises de enxaqueca, perdurando inclusive no intervalo de episódios das cefaleias, sendo causada principalmente pela ansiedade de não ter a certeza da ocorrência da próxima crise (CORRÊA et al, 2006).

As causas da enxaqueca compreendem uma gama de hipóteses ainda não totalmente elucidadas relacionadas à alimentação, de origem neurológica, associadas a distúrbios hormonais ou a transtornos psíquicos. Alimentos embutidos, chocolate, queijos e vinhos estão entre os principais desencadeantes das crises da migrânea sendo o vinho a bebida alcoólica com maior relevância. A histamina presente na composição dos vinhos está intimamente relacionada à sua capacidade de indução às crises cefálicas. Dos tipos de vinhos, o vinho tinto é o que apresenta maior parcela de histamina na sua composição, fato que explica essa bebida possuir maior poder de desencadear as crises de Enxaqueca Crônica, principalmente se esta for ingerida em períodos de estresse (FUKUI et al., 2008; NICOLIDI; SICUTERI, 1999).

Segundo Felipe et al., (2010) a fisiopatologia da enxaqueca compreende uma multiplicidade de fatores estando ligada a genética do indivíduo, doenças associadas como depressão alastrante, condições inflamatórias neurogênicas, desordens no sistema trigeminovascular, vasodilatação induzida por componentes químicos como serotonina e oxido nítrico e variações do metabolismo energético. Distúrbios no sistema trigeminovascular, deficiência na filtragem de estímulos sensoriais e condição hereditária caracterizam a origem neurogológica migrânea (NOSEDA, 2013; GOADSBY et al., 2017).

3 impactos da enxaqueca crônica na saúde do paciente

Sendo considerado um problema de saúde pública, a migrânea produz sofrimento ao paciente e leva a sua incapacidade representando a principal motivação de afastamento do trabalho, gerando uma enorme carga social (ORTIZ, 2002). A

enxaqueca está entre as principais doenças mais incapacitantes em todo o mundo, ocupando o 6º lugar no *ranking* da Organização Mundial de Saúde (TAVARES, 2017).

O quadro clínico da enxaqueca requer atenção e cuidado permanente, visando minimizar os impactos dessa doença na vida do paciente. Os sintomas presentes nas crises de enxaqueca reduzem consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes resultando em prejuízos que não afetam apenas o seu bem estar individual como também impactanto principalmente na sua vida social e profissional, sendo um grande empecilho na realização das suas atividades cotidianas e laborais.

Os prejuízos ocasionados pela enxaqueca não se limitam ao pessoal, sendo importante mensurar os gastos financeiros que esta condição de saúde traz, somando custos diretos com despesas em consultas médicas, exames e medicamentos além dos custos indiretos gerados pela queda na produtividade e faltas ao trabalho(SPECIALI et al.,2000; VINCENT et al., 1997).É de extrema importância calcular o impacto da doença na qualidade de vida do paciente (CICONELLI, 2003).

Embora a Enxaqueca Crônica concentre em adultos, a sua maior faixa etária de indivíduos afetados também se faz presente em crianças. Estudos apontam um aumento gradativo de enxaqueca em crianças, justificando o crescente interesse em pesquisas sobre essa síndrome nessa parcela da sociedade (RODRIGUES, 2008). O impacto na saúde dessa parcela da população vai além do ambiente familiar, estando presente também na escola, uma vez que os professores não tem uma abordagem efetiva direcionada às crianças que enfrentam o problema no cotidiano escolar (CAREZZATO; HORTENSE, 2014).

4 tratamento farmacológico da enxaqueca crônica

O tratamento da Enxaqueca Crônica apresenta duas vertentes: a terapia farmacológica, que se divide no uso de medicamentos na fase aguda e profilaxia medicamentosa e a terapia não medicamentosa (KAUP; PERES; ZUKERMAN, 1999).O tratamento farmacoterapêutico da Enxaqueca Crônica combina com o uso de fármacos para o alívio sintomático durante as crises e o uso de medicamentos na profilaxia da doença. O tratamento profilático da enxaqueca tem se mostrado como

método bastante difundido na prática clínica com objetivo na redução da frequência, gravidade e complicações associadas à doença (KECECI; ATAKAY, 2009).

A redução da dor presente nas crises de enxaqueca representa o principal objetivo do seu tratamento. O controle eficiente da dor, considerando a condição dolorosa, pode envolver medicamentos de uma ou mais classes farmacológicas, incluindo anti-inflamatórios não esteriodais (AINES), antidepressivos e anticonvulsivantes (DANDAN; BRUTON, 2015).

O uso de AINES é frequente em pacientes com Enxaqueca Crônica. A escolha dos pacientes para alívio sintomático da dor durante as crises compreende analgésicos de fácil acesso nas farmácias, que em geral não exigem retenção de receita médica para a dispensação.

O ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e o acetominofeno representam os medicamentos mais utilizados durante as crises brandas e moderadas da enxaqueca (SILVA, 2010). Os AINES estão constantemente associados a complicações decorrentes de seus efeitos no gastro intestinais sendo contra indicados a pacientes portadores de gastrite e úlceras, não sendo recomendados também para portadores de asma, hipertensão e doenças renais (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 1999).

A ergotamina e di-hidroergotamina, pertencentes à classe dos alcaloides do Ergot, são fármacos frequentemente utilizados na profilaxia da migrânea, apresentando efeitos indesejáveis como vasoconstrição, náuseas e vômitos sendo, portanto contraindicados a pacientes com doença vascular periférica (RANG et. al, 2016). A maior frequência de efeitos adversos está relacionada aos efeitos secundários das ergotaminas no organismo representados principalmente por vômitos, náuseas, sono excessivo e fadiga (MEYLER, 1996). Os triptanos também se fazem presentes no tratamento sintomático da Enxaqueca Crônica, utilizados na fase aguda da doença sendo, no geral, toleráveis pelo organismo apresentando efeitos colaterais pouco relevantes e de curta duração (SHEFTELLet al., 2004). Embora não seja associado a reações graves pela maior parte das pessoas, o uso dos triptanos pode ocasionar efeitos adversos ligados ao sistema

nervoso central, sendo relatados com maior incidência como sonolência, tontura, confusão metal, agitação e tremores (DODICK; MARTIN, 2004).

Estudos demonstram que a maior parte dos pacientes que sofrem de dor de cabeça frequente utiliza medicamentos em excesso, salientando a importância clínica do diagnóstico, uma vez que estes pacientes dificilmente respondem a medicação profilática (GRAZZI; USAI; BUSSONE, 2007). A parcela da população que se automedica alcança o percentual de 50%, o que significa que metade da população faz uso de medicamentos sem prescrição médica e devida orientação farmacêutica (GIACOMOZZI et al., 2013).

Os pacientes que sofrem de Enxaqueca Crônica utilizam de muitos medicamentos para redução da sintomatologia da doença. O desconhecimento dos malefícios dos medicamentos, somado à prática da automedicação por parte da população contribuem significativamente para o aumento das complicações relacionadas a medicamentos estando entre os principais responsáveis pelas intoxicações em humanos no Brasil (LESSA; BOCHNER, 2008). Dados no Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) apontam que, no Brasil as intoxicações por medicamentos ocupam o 1º lugar em número de casos notificados do país (SINITOX, 2016).

5 farmacoterapia profilática da enxaqueca crônica

A profilaxia da Enxaqueca Crônica objetiva a redução da frequência, duração e intensidade das crises, além de reduzir o uso de medicamentos de forma abusiva durante as crises minimizando os transtornos causados por essa prática citados anteriormente. O objetivo do tratamento profilático das crises está na redução da frequência e persistência das crises, minimizando a incapacidade do paciente em realizar suas atividades diárias (CHAVES et al., 2009).A abordagem terapêutica profilática da migrânea engloba medidas farmacológicas e não farmacológicas relevantes como a hipnoterapia, acupuntura, terapias psicológicas e técnicas de relaxamento (SILBERSTEIN; ROSEUBERG, 2000).

Há uma gama de fármacos empregados no tratamento da enxaqueca, envolvendo medicamentos de diferentes classes utilizados na profilaxia como anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos antagonistas dos canais de cálcio e betabloqueadores (RIZZOLI 2014; GOADSBY2013).A farmacoterapia da migrânea demonstra importante grau de efetividade no uso de fármacos betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio, antidepressivos e antiepilépticos.

Estudos clínicos demonstram a eficácia de medicamentos anticonvulsivantes como ácido valpróico, gabapentina e topiramato na profilaxia da Enxaqueca Crônica. A efetividade destes fármacos estaria relacionada ao seu mecanismo de ação na redução na inflamação neurogênica no sistema vascular trigemial. Entre os fármacos utilizados na profilaxia destaca-se o uso do topiramato que também demonstra ser efetivo no tratamento de outras condições neurológicas (SILBERSTEIN et al., 2004).

5.1 anticonvulsivantes

O topiramato é um dos medicamentos de primeira escolha na terapia profilática da Enxaqueca Crônica, tendo sua efetividade e tolerabilidade demonstradas em estudos realizados a partir do final dos anos 90. A partir desses estudos foi possível viabilizar a dose a ser administrada na profilaxia da migrânea variando de 25 a 200mg/ dia. (KRYMCHANTOWSKI et al., 2004). Dentre os efeitos relatados com maior frequência no uso do topiramato destacam- se a sonolência, distúrbios visuais, tontura, redução da capacidade de raciocínio, memória e concentração (YACUBIAN, 2002).

A gabapentina utilizada no tratamento da enxaqueca apesar de apresentar boa tolerância pelo organismo apresenta como principais efeitos adversos à presença de sono excessivo, tontura, fadiga e distúrbios associados à coordenação dos movimentos nas semanas iniciais do tratamento (DANDAN; BRUTON, 2015). A adaptação ao tratamento com anticonvulsivantes é variável a cada organismo sendo necessário estabelecer o perfil terapêutico mais adequado às particularidades de cada paciente.

Embora possuam eficácia comprovada, os medicamentos anticonvulsivantes também apresentam efeitos colaterais relevantes, que podem não ser bem tolerados por alguns pacientes levando ao abandono do tratamento culminando em piora da sua condição de saúde. Cabe salientar também que pacientes que sofram de doenças hepáticas, como Hepatites são contraindicadas ao tratamento com fármacos anticonvulsivantes (NITRINI,2008; RODRIGUES, 2010).

5.2 antidepressivos tríciclicos

Medicamentos utilizados no tratamento de outras patologias também demonstram- se efetivos no tratamento migrânea. O antidepressivo tricíclico amitriptilina, amplamente utilizado no tratamento de quadros de depressão também demonstra ser efetivo na remissão da dor em diferentes patologias como a dor neuropática nas formas agudas e crônicas e tratamento da Enxaqueca Crônica (RAFIEE et al., 2017).

A maior parcela da população acometida pela migrânea é de adultos jovens, porém pacientes idosos também podem ser atingidos por este mal, o que implica em atenção especial na abordagem terapêutica, principalmente se esta envolver o uso de antidepressivos tricíclicos. Estudos apontam que o consumo exacerbado de amitriptilina pelo paciente idoso está associado a alterações no padrão de sono e prejuízos na memória quando comparado ao uso em pacientes mais jovens (MOURA, 2017).

Os antidepressivos tricíclicos são bem tolerados pela maioria dos pacientes, embora apresentem efeitos colaterais relevantes, sendo relatados com maior frequência o aumento no apetite, ganho de peso, constipação intestinal, tremores, boca seca além de tontura e sedação (BANERJEE, 2013). Esses fármacos devem ser utilizados com cautela em pacientes em tratamento de outras coomorbidades uma vez que podem ocorrer interações medicamentosas entre os medicamentos, considerando também os efeitos colaterais decorrentes da sua administração, resultando no declínio do estado de saúde geral do paciente.

5.3 antagonistas dos canais de cálcio

Estudos realizados com medicamentos da classe dos antagonistas dos canais de cálcio apontam que a flunarizina, pertencente a essa classe de fármacos também pode ser utilizado com segurança na profilaxia da enxaqueca. A flunarizina demonstrou efetividade no tratamento da migrânea utilizada nas doses de 5 a 10 mg por dia (MONTEIRO, 2009).A redução na frequência das crises e intensidade dos sintomas durante elas compreende o principal alvo do tratamento com a flunarizina (SPIERINGS et al., 1996).

O tempo de resposta terapêutica da flunarizina é um dos fatores que pode levar ao abandono do tratamento com este medicamento. A eficácia na redução da dor é sentida num período de quatro a seis semanas após o início do tratamento, e seus efeitos podendo ser observados por até semanas após a suspenção tratamento (KRYMCHANTOWSKI, MOREIRA 1999; SILBERSTEIN; GOADSBY, 2002).

O uso da Flunarizina é bem tolerado pelo organismo, porém o fármaco pode causar sonolência, especialmente no início do tratamento, o seu uso concomitante com álcool ou depressores do sistema nervoso central deve ser evitado (VERTIZAN, 2015).

5.4 betabloqueadores

Os betabloqueadores são muito utilizados no tratamento profilático da Enxaqueca Crônica, tendo o propranolol, o timolol e o metropolol demonstrado efetividade no tratamento desta síndrome (DANDAN; BRUTON, 2015). Os fármacos dessa classe apresentam efeitos colaterais relacionados ao seu mecanismo de ação, principalmente os não seletivos como o propranolol, podendo causar fadiga, impotência sexual, hipotensão ortostática, distúrbios de memória e depressão sendo contra indicados também para pacientes que sofrem de insuficiência cardíaca (RODRIGUES, 2010).

O nadolol também apresenta certo grau de efetividade na profilaxia da migrânea, porém devido a sua meia vida longa somada a sua excreção ser em maior

parte por via renal está contra indicado a pacientes com quadros de insuficiência renal, podendo acumular-se no organismo desses pacientes (DANDAN; BRUTON, 2015).

Percebe-se que, embora sejam amplamente utilizados no tratamento da Enxaqueca Crônica, é necessário analisar o risco aos pacientes acometidos por enfermidades como asma e insuficiência renal, visto que os betabloqueadores, principalmente os não seletivos, podem trazer complicações a estes pacientes. Em geral todos os medicamentos utilizados no tratamento profilático da enxaqueca apresentam algum nível de risco à saúde do paciente, decorrente dos seus efeitos colaterais, reações adversas e possíveis interações medicamentosas.

6 uso da toxina botulinica do tipo a na profilaxia da migrânea

A TXB-A é uma toxina obtida através de purificação produzida por uma bactéria gram positiva anaeróbica da família *Clostridiaceae,* denominada *Clostridium botulinum* (SPOSITO, 2009). O primeiro caso de intoxicação pela toxina botulínica teve seu registro publicado pelo médico alemão Justinus Kerner no início do século XIX, após observar os sintomas relatados por pacientes em decorrência da ingestão de linguiças, somente por volta de 1895, a *Clostridium botulinum* foi isolada pela primeira vez pelo bacteriologista da Universidade de Ghent, Emile Pierre-Marie Van Ermengem (WHITCUP et al., 2014).

Estudos realizados nos últimos trinta anos, demonstram que a toxina botulínica tem sido amplamente utilizada na terapêutica de diversas enfermidades (DUTTON; FOWLER, 2007). Ensaios clínicos randomizados, de caráter duplo - cegos controlados apontam a eficácia na melhora do quadro sintomatológico em pacientes que sofrem de enxaqueca, repercutindo também na sua qualidade de vida (RAMACHANDRAN ; YAKSH, 2014).

No Brasil a TXB-A foi liberada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pelo Ministério da Saúde no ano de 1997, tendo seu uso na prática clínica amplamente difundido no país a partir dos anos 2000, sendo comercializada com o nome comercial de BOTOX® (CARVALHO; GAGLIANI , 2014). Em abril de 2011, a

partir da Resolução nº1529 da ANVISA a TXB-A teve seu uso aprovado para o tratamento profilático da Enxaqueca Crônica no Brasil (BRASIL, 2011).

A partir da sua aprovação para o tratamento da Enxaqueca Crônica, estudos clínicos têm sido realizados com a TXB-A avaliando sua efetividade no tratamento desta síndrome. Um estudo realizado com pacientes que sofrem de migrânea mostrou que a terapia com a TXB-A reduziu significativamente os episódios de enxaqueca e também o número de dias das crises da doença, demonstrando melhora no quando de saúde do paciente em comparação ao placebo (FREITAGet al., 2008). Contudo há a necessidade de novos estudos clínicos comparativos voltados a avaliar os benéficos da TXB-A frente às dificuldades encontradas na farmacoterapia profilática da Enxaqueca Crônica.

6.1 aplicação da toxina botulínica do tipo a na enxaqueca crônica

O tratamento profilático da Enxaqueca Crônica por via oral não é bem tolerado por todos os pacientes, visto complicações relacionadas aos seus efeitos colaterais, reações adversas e possíveis interações medicamentosas com fármacos administrados no tratamento de outras coomorbidades as quais o paciente pode ser acometido. As aplicações de injeções da TXB-A no tratamento da migrânea representaram significativa melhora na condição de saúde e qualidade de vida em grande parte das pessoas com histórico de falha nas tentativas com outras terapias (MITCHELL et al., 2008).

A aplicação da TXB-A na profilaxia desta patologia deve ser realizada intramuscular, em local adequado, levando a uma desenervação química parcial com diminuição da contratação muscular não provocando paralisia total da região (OSAKI et al., 2004).Os ciclos de administração da TXB-A compreendem um período aproximado de 90 dias (TAVARES, 2017). A ação do produto no músculo é observada nos cinco primeiros dias após a aplicação, podendo prolongar seu início de ação em até 2 semanas, tendo seus efeitos estendidos por um período de até 4 meses após o procedimento (KREUTZ, 2011). O efeito prolongado de redução da dor com o uso TXB-A impacta diretamente em benefícios na qualidade de vida do paciente,

reduzindo a quantidade de medicamentos utilizados, bem como os custos referentes a consultas médicas frequentes.

O Laboratório Farmacêutico que comercializa o BOTOX® no Brasil recomenda para tratamento profilático de migrânea a dose de 100 unidades/ 2ml, com a concentração final de 5 unidades por 0,1ml. As injeções devem ser distribuídas em 7 áreas musculares específicas da cabeça/ pescoço (ALLERGAN, 2011). Durante a realização dos estudos clínicos, foram preconizadas diversas doses e variadas técnicas de aplicação da TXB-A, estabelecendo – se a dose e local fixo de administração na terapia (BLUMENFELD et al., 2010).

A administração da TXB-A no tratamento da migrânea é efetiva se realizada nas doses seguras à saúde do paciente pré-estabelecidas em estudos clínicos. O protocolo de aplicação das injeções da TXB-A deve ser seguido corretamente, respeitando-se as doses preconizadas e os intervalos estabelecidos entre as aplicações para que se obtenha a resposta desejada com a terapia.

6.2 efeitos colaterais da toxina botulinica do tipo a no organismo

As aplicações da TXB-A devem ser realizadas por profissionais habilitados e em clínicas especializadas objetivando garantir a efetividade do tratamento com o menor grau de risco ao paciente. Embora com menor taxa de incidênca o tratamento com a TXB-A também pode apresentar complicações ao paciente decorrentes dos possíveis efeitos adversos resultantes da ação da toxina no organismo. A parcela da população que apresenta algum efeito adverso à toxinacompreendeapenas 3% sendo relatado com maior frequência dor cervical, fraqueza muscular e rigidez na nuca (SILBERSTEIN et al., 2006).

As reações adversas da TXB-A são percebidos nos dias subsequentes às aplicações sendo, em geral, toleráveis pela maioria dos pacientes, mas em situações raras podem se manifestar por um período prolongado, podendo durar meses (ALLERGAN, 2011). Pacientes com hipersensibilidade a TXB-A não devem realizar tratamento com a toxina, sendo esta também contraindicada a pacientes com complicações relacionadas a desordens neuromusculares, como portadores de

miastenia graves (CAMPOS, 2016).Também foram relatadas complicações oriundas de interações medicamentosas com o uso da TXB-A por pacientes em uso concomitante de fármacos que interferem na transmissão neuromuscular, sendo relacionados nesta condição, por exemplo, os amino glicosídeos e as ciclosporinas, não sendo recomendado o uso da TXB-A por pacientes em tratamento com os referidos medicamentos (BRATZ; MALLET, 2016).

A TXB-A está associada a um reduzido potencial de complicações decorrentes de efeitos colaterais e reações adversas sendo que, utilizada na dose recomendada e aplicada nos locais específicos corretamente há uma menor possibilidade da ocorrência de efeitos indesejáveis ao paciente. Durante a aplicação da toxina na região dos supercílios recomenda-se técnica apropriada, visando minimizar a surgimento de ptose da pálpebra, relatada como um dos maiores incidentes nas reações adversas do uso da TXB-A (ASHKENAZI; BLUMENFELD, 2013).

A produção de anticorpos que neutralizam o efeito da TXB-A no organismo está associada à redução da efetividade do tratamento em longo prazo, consequência que pode ser minimizada evitando-se as aplicações periódicas do produto (ROBERTSON; GARZA, 2012). Salienta-se a duração dos efeitos benéficos no tratamento da Enxaqueca Crônica o que implica diretamente na redução dos problemas causados pela sintomatologia da doença na vida do paciente, bem como também reduz significativamente o uso irracional de medicamentos para alívio da dor presente no quadro clínico da doença.

6.3 custos da terapia com toxina botulinica do tipo A

O tratamento da Enxaqueca Crônica demanda muitos gastos ao paciente. Consultas médicas frequentes e aquisição de medicamentos para o controle sintomático da doença representam os principais gastos referentes ao tratamento. É importante mensurar a relação dos custos decorrentes do uso da TXB-A com os benefícios do seu uso no tratamento da migrânea, visto que o custo representa o principal receio do paciente com esta terapia (TAVARES, 2017).

O valor da TXB-A no Brasil varia de acordo com o laboratório farmacêutico que comercializa o produto. Os medicamentos orais utilizados com maior frequência na profilaxia da Enxaqueca Crônica são disponibilizados pelo SUS constando na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) todas as suas apresentações disponíveis (BRASIL, 2020).

Há de se ponderar também os gastos com os ciclos de aplicações da TXB-A, uma vez que demandam ser realizadas em clínicas especializadas. Os benefícios associados à efetividade da TXB-A superam o ônus desta terapia, porém, o tratamento com aplicações frequentes podem levar a redução dos efeitos esperados devido a processos imunológicos em alguns pacientes (BRATZ; MALLET, 2016).

7 diretrizes para a escolha do tratamento adequado

O tratamento da Enxaqueca Crônica compreende uma gama de possibilidades, sendo a utilização de medicamentos orais a escolha mais frequente pela maior parcela dos pacientes para o alívio do quadro de sintomas da doença. Considerar as características das crises é relevante no direcionamento do fármaco que será utilizado e sob qual via este será administrado, ponderando aspectos como frequência, intensidade e duração das mesmas (TEPPER; SPEARS, 2009).

Um estudo realizado por (DEKKER et al., 2012) demonstrou a complexidade da decisão de iniciar a terapia profilática da migrânea, devendo ser considerados os benéficos relacionados a redução dos impactos negativos presentes na vida social e profissional e as dúvidas relacionadas à efetividade e segurança do tratamento.

A escolha da terapia a ser empregada do tratamento da migrânea deve guiar-se a partir da anamnese detalhada do paciente. Faz - se importante ponderar as particularidades de cada paciente tendo em vista que seu estilo de vida, alimentação, ocupação laboral, sexo, idade e possíveis coomorbidades que acometem o indivíduo poderão influenciar diretamente na adesão e efetividade do tratamento. Pacientes que sofrem de doenças crônicas tendem a apresentar maior dificuldade na adesão ao tratamento devido às possíveis interações farmacológicas com outros fármacos administrados simultaneamente.

Embora o tratamento com medicamentos seja mais viável economicamente o uso da TXB-A proporciona maior segurança à saúde do paciente sobrepondo principalmente os riscos advindos do uso de múltiplos fármacos administrados simultaneamente e, por vezes de maneira irracional no tratamento da doença.

A decisão na terapia de escolha para o tratamento da Enxaqueca Crônica deve considerar, como fator de maior relevância, a preferência do paciente (GOADSBY; SPRENGER, 2010). O acompanhamento profissional especializado reduz a automedicação e está diretamente ligado com a maior adesão ao tratamento. Faz-se necessário à equipe profissional envolvida avaliar as necessidades de cada paciente como direcionamento para o tratamento a ser empregado uma vez que o sucesso do tratamento está diretamente relacionado à terapêutica clínica estabelecida.

Considerações finais

A Enxaqueca Crônica é uma doença de impacto negativo significante na vida social e profissional dos pacientes, sendo bastante difundida na população mundial. É uma síndrome que pode ser desencadeada por múltiplos fatores associados à genética, estilos de vida, sexo e alimentação.

A escolha do tratamento a ser estabelecido exige de a equipe profissional envolvida considerar individualmente o perfil de cada paciente, visando a terapia que apresentará maior potencial de aceitação e sucesso. O tratamento com medicamentos orais é utilizado há muito tempo e, apesar de demonstrar efetividade na redução dos sintomas do quadro clínico da migrânea pode resultar em agravo do estado de saúde do paciente.

O uso da TXB-A no tratamento da Enxaqueca Crônica é uma terapia que, através de estudos clínicos provou ser efetiva na profilaxia da migrânea. Contudo faz se presente a necessidade de novos estudos clínicos comparativos com os demais fármacos utilizados a fim de demonstrar a superioridade dos seus benefícios no tratamento da doença, contrapondo sua principal desvantagem na terapia associada à sua onerosidade.

Referências

ASHKENAZI, A.; BLUMENFELD A. Supplement Article Onabotulinumtoxin A for the Treatment of Headache. 2013; p.54–61.

BANERJEE, M. et al. A comparative study of efficacy and safety of gabapentin versus amitriptyline as coanalgesics in patients receiving opioid analgesics for neuropathic pain in malignancy. Indian journal of pharmacology, v. 45, n. 4, p. 334, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3757599/>. Acesso em: 24 de jan de 2020.

BLUMENFELD, A.; SILBERSTEIN, S.D.; DODICK, D.W.; AURORA, S.K.; TURKEL, C.C.; BINDER, W.J. Method of injection of onabotulinumtoxin A for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. Headache. 2010;v. 50, n. 9, p. 140-618.

BOTOX: Frasco-ampola. Responsável técnico: Dra. Flávia Regina Pegorer. Guarulhos: Allergan, 2011. Bula de remédio.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Nº 1.529, de 08 de Abril de 2011. Diário Oficial da União, Brasília, Suplemento Nº 69, p. 51, abr. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde, Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Disponível em:< http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf>. Acesso em 22 abr. 2020

BRATZ, P. D. E.; MALLET, E. K. V. Toxina Botulínica Tipo A: abordagens em saúde. Revista Saúde Integrada, v. 8, p. 15-16, 2016.

CADY, R.; SCHREIBER, C. Botulinum toxin type A as migraine preventive treatment in patients previously failing oral prophylactic treatment due to compliance issues. Headache 2008;v. 48, n. 6, p. 900-13

CALUMBY, M. L.; AFONSO, E. O.; NOGUEIRA, T.Z.S. Cefaleia: migrânea e qualidade de vida**.** Revista de Saúde, v.6, p. 23-26, Dez. 2015.

CAMPOS, J. S. ***Aplicações da Toxina Botulínica em Patologias Neurológicas.*** 2016. 64f. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina. Covilhã, 2016
CAREZZATO, N. L.; HORTENSE, P. Migrânea: etiologia, fatores de risco, desencadeantes, agravantes e manifestações clínicas. São Paulo, 2014

CARVALHO, A. V. C.; GAGLIANI, L. H. Toxina botulínica: Tratamentos de enxaquecas. Revista UNILUS de Ensino e Pesquisa, São Paulo, v. 11, n. 22, p. 63-76, jan./mar. 2014.

CHAVES, A. C. P.; MELLO, J. M.; GOMES, C. R. G. Conhecendo sobre as Enxaquecas. Revista Saúde e Pesquisa, Maringá, v. 2, n. 2, p. 265-271, maio/ago. 2009.

CICONELLI, R. M. Medidas de avaliação de qualidade de vida. Rev Bras Reumatol; v. 43, p. 9-13. 2003

CORRÊA, H. et al. Enxaqueca e depressão: comorbidade ou espectro? Rev Bras Med, v.63, n .8, p. 392-5, ago. 2006.

DANDAN, R.H.; BRUTON, L. L. **Manual de Farmacologia Terapêutica de Goodman & Gilman.** 2.ed. Porto Alegre: AMGH, 2015. 1204 p.
DEKKER F, KNUISTINGH NEVEN A, ANDRIESSE B, KERNICK D, REIS R, FERRARI MD, et al. Prophylactic treatment of migraine; the patient's view, a qualitative study. BMC Fam Pract 2012 Mar v. 9; p. 13: 13.

DODICK, D.W.; MARTIN, V.T. Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms. Cephalalgia, Arizona, USA, v. 24, p. 417-24, 2004.

DUTTON, J.J.; FOWLER, A.M. Botulinum toxin in ophthalmology. Surv Ophthalmol. 2007;v. 52, n. 1, p.13-31. Review.

EADIE, M.J. The treatment of migraine. Headache through the centuries. New York Oxford University Press, 2012
FELIPE, M. R. et al. Implicações da alimentação e nutrição e do uso de fitoterápicos na profilaxia e tratamento sintomático da enxaqueca – uma revisão. ***Nutrire Rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.*** J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, v. 35, n. 2, p. 165-179, ago. 2010.

FREITAG, F.G.; DIAMOND, S.; DIAMOND, M.; URBAN, G. Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Chronic Migraine Without Medication Overuse. Headache 2008; v. 48,
p. 201-209.

FUKUI, P. T.; GONÇALVES, T. R.; STRABELLI, C. G.; LUCCHINO, N. M.; MATOS, F. C.; SANTOS, J. P.; ZUKERMAN, E.; ZUKERMAN-GUENDLER, V.; MERCANTE, J. P.; MASRUHA, M. R.; VIEIRA, D. S.; PERES, M. F. Trigger factor in migraine patients. Arq. Neuro-Psiquiatr. v. 66, n. 3A, p. 494-499, 2008.

GIACOMOZZI, A. R.; VINDAS, A. P.; SILVA, A.A. Jr.; BORDINI, C. A.; BUONANOTTE, C. F..; ROESLER, C. A. et al. Consenso latino americano sobre

diretrizes para tratamento de enxaqueca. Arq Neuropsiquiatr. 2013;v. 71, n. 7, p. 478-86.

GOADSBY, P.J.; HOLANDA, P.R.; MARTINS-OLIVEIRA, M.; HOFFMANN, J.; SCHANKIN, C.; AKERMAN, S. Fisiopatologia da enxaqueca: um distúrbio sensorial Em processamento. Physiol Rev. 2017; v. 97, n. 2, p. 553-622.

GOADSBY, P.J.; SPRENGER, T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. Lancet Neurol 2010 Mar; v. 9, n. 3, p. 285-98.

GOADSBY, P.J. Therapeutic prospects for migraine: can paradise be regained? Ann Neurol. 2013;v. 74, n. 3, p. 423-34.

GRAZZI, D. L.; USAI, S.; BUSSONE, G. Chronic headaches: pharmacological and non-pharmacological treatment. ***Neurol Sci****,* v. 28, p. S134-137, 2007.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN - IASP . Epidemiologia da Cefaleia. Outubro 2012. Disponível em: <http:www.lasppain.org/files/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/HeadacheFactSh eets/1-Epidemiology_Portuguese.pdf>. Acesso em 19 nov. 2029.

ICHD-3 BETA. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALEIAS – TERCEIRA EDIÇÃO – Tradução portuguesa 2014. Disponível em: <https://www.ihs-headache.org/binary_data/2086_ichd-3-beta-versao-pt-portuguese.pdf>. Acesso em 18 jan. 2020.

KAUP, A.O.; PERES, M.F.P.; ZUKERMAN, E. Enxaqueca. Rev Bras Med, v.56, n.12, p.83-90, dez. 1999

KECECI, H.; ATAKAY, S. Effects of topiramate on neurophysiological and neuropsychological tests in igraine patients. J Clin Neurosci. 2009; v. 16, n. 12, p. 1588-91

KREUTZ, L. M. O uso da toxina botulínica tipo A na profilaxia da enxaqueca. 2011. 34f. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
KRYMCHANTOWSKI, A. V. et al. Topiramato no tratamento preventivo da migrânea. ***Arq. Neuropsiquiatr.*** São Paulo, v. 62, n. 1, p. 91-95, 2004

KRYMCHANTOWSKI, A.V.; MOREIRA FILHO, P.F. Atualização no tratamento profilático das enxaquecas. Arq Neuropsiquiatr. 1999, v. 57, p. 513-519.

LESSA, M. de A.; BOCHNER, R. Análise das internações hospitalares de crianças menores de um ano relacionadas a intoxicação e efeitos adversos de medicamentos no Brasil. **Revista Bras. Epidemiol,** v.11, n. 4, p. 660–674, 2008.

LIPTON, R.B.; STEWART, W.F.; DIAMOND, S.; DIAMOND, M.L.; REED, M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001; v. 41, p. 646-657.

LUCAS, I. I. L. D. Potenciais Novos Fármacos Para o Tratamento Agudo e Profilaxia da Enxaqueca. 2015. 37f. Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Coimbra, Portugal, 2015.
MEYLER, W.J. Side effects of ergotamine. Cephalalgia, Holanda, v.16, p. 5-10, 1996.

MITCHELL, M.P.; SCHAECHER, K.; CANNON, H.E.; SPECKMAN, M. Humanistic, utilization, and cost outcomes associated with the use of botulinum toxin for treatment of refractory migraine headaches in a managed care organization. J Manag Care Pharm 2008;
v. 14, n. 5, p. 442-50.

MONTEIRO, J. M. P. et al. Recomendações Terapêuticas Para Cefaleias. Sinapse: Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia. 9:2 (2009).

MOURA, D. C. N. et al. Uso abusivo de psicotrópicos pela demanda da estratégia saúde da família: revisão integrativa da literatura. SANARE-Revista de Políticas Públicas, v. 15, n. 2, 2017. Disponível em: <https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/view/1048>. Acesso em: 13 de dez de 2019

NICOLODI, M.; SICUTERI, F. Wine and migraine: compatibility or incompatibility? Drugs Exp. Clin. Res., v. 25, n. 2-3, p. 147-153, 1999.

NITRINI, R.; BACHESCHI, L. A. A Neurologia que todo médico deve saber. São Paulo: Atheneu, 2008.

NOSEDA, R. Fisiopatologia da enxaqueca Burstein R.: anatomia do via trigeminovascular e sintomas neurológicos associados, DSC, sensibilização e modulação da dor. Dor. 2013; 154 Suppl 1: S44-53.

ORTIZ, F. Introdução. In: Raffaelli Jr E, Ortiz F, eds. Cefaléias Primárias: Aspectos Clínicos e Terapêuticos. São Paulo: Center e APM, 2002, p 15-19.

OSAKI, M.H.; BELFORT JÚNIOR, R. Qualidade de vida e custos diretos em pacientes com blefaroespasmo essencial e espasmo hemifacial tratados com toxina botulínica A. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2004;v. 67, n. 1, p. 43-9.

PERES, F. P. M.; ZUKERMAM, E.; ANDRADE, L. A. F. Cefaleias primárias. Revista Brasileira de Medicina, v. 60, p. 17-23, 2003.

RAFIEE, L.; HAJHASHEMI, V.; JAVANMARD, S. In vitro and in vivo modulationof LPS andcarrageenan-induced expression ofinflammatory genes by amitriptyline. Journalof Pharmacy & Pharmacognosy Research, v. 5, n. 3, p. 144-155, 2017. Disponível em:<http://jppres.com/jppres/pdf/vol5/jppres16.172_5.3.144.pdf>. Acesso em: 18 de nov de 2019.

RAMACHANDRAN, R.; YAKSH, T.L. Therapeutic use of botulinum toxin in migraine: mechanisms of action. Br J Pharmacol. 2014; v. 171, n. 18, p. 4177-92.
RANG, H. P. et al. **Rang & Dale: Farmacologia.** 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier LTDA, 2016. 1939 p.
RIZZOLI, P. Preventive pharmacotherapy in migraine. Headache. 2014; v. 54, n. 2, p. 364-9.

ROBERTSON, C. E.; GARZA, I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. Neuropsychiatric Disease And Treatment, USA, p. 35-48, jan., 2012.

RODRIGUES, M. F. M. Cefaleias na infância e adolescência: A enxaqueca migranosa e a cefaleia do tipo tensão. Covilhã, 2008.

RODRIGUES, R. B. Tratamento moderno da enxaqueca. [2010]. Disponível em: <http://www.psiquiatriageral. com.br/cefaleias/tratamento.htm> Acesso em: 04 jan. 2020.

SAPER, J.R.; SILBERSTEIN, S.D.; GORDON, C.D.; HAMEL, R.L. Prefácio. In: Saper jr, Silberstein SD, Gordon cd, Hamel RL, eds. Manual de Tratamento da Cefaléia. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.

SHEFTELL, F.D; FELEPPA, M.; TEPPER, S.J.; RAPOPORT, A.M.; CIANNELLA, L.; BIGAL, M.E. Assessment of adverse events associated with triptans- methods of assessment influence the results. Headache, New York, USA, v. 44, p. 978-82, 2004.

SILBERSTEIN, S.D.; GOBEL, H.; JENSEN, R.; et al. Toxina botulínica tipo A na profilaxia da cefaléia crônica tipo tensão: um multicêntrico, estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e em grupo paralelo.Cephalalgia 2006; v. 26, p. 790-800.

SILBERSTEIN, S. D. et al. Topiramate in Migraine Prevention. ***Arq Neurol.,*** v. 61, p. 490-495, 2004.

SILBERSTEIN, S.D.; GOADSBY, P.J. Migraine: preventive treatment. ***Cephalalgia***, v. 22, p. 491–512, 2002

SILBERSTEIN, S. D.; ROSENBERG, J. Multispeciality consensus on diagnosis and treatment of headache. Neurology, New York, v. 54, p. 1553, 2000.

SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas, on line. Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/>. Acesso em 26 jan. 2020.
SILVA, P. **Farmacologia.** 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 1301 p.
SPECIALI, J. G. et al. Custos hospitalares das cefaleias agudas em uma unidade de emergência pública brasileira. Arq Neuropsiquiatr., v. 58, n. 3, p. 664-70, 2000

SPIERINGS, E.L. Tratamento farmacológico preventivo. Em Spierings EL. Manejo da enxaqueca. Newton: Butterworth Heinemann, 1996, p. 65-104

SPOSITO, M. M. M. Toxina botulínica do tipo A: mecanismo de ação. ***Acta fisiátrica,*** v. 16, n. 1, p. 25-37, 2009.

TAVARES, F.C. ***A toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica*****.** 2017. 34f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Setor de Saúde, Universidade do Porto, Porto, 2017.
TEPPER, S.J.; SPEARS R.C. Acute treatment of migraine. Neurol Clin., Ohio, EUA, v. 27, p. 417-27, 2009.

VERTIZAN: comprimido. Responsável técnico: Dra. Giovana Bettoni. Anápolis: Vitapan, 2015. Bula de remédio.

VINCENT, M. Fisiopatologia da enxaqueca (ou migrânea). Medicina Ribeirão Preto, v. 30, p. 428-436, 1997.

WHITCUP, S.M.; TURKEL, C.C.; DEGRYSE. R.E.; BRIN, M.F. Development of onabotulinumtoxin A for chronic migraine. Ann N Y Acad Sci. 2014;v. 13,n. 29, p. 67-80.

YACUBIAN, E. M. T. Tratamento da epilepsia na infância. ***J Pedriatr***, v. 78, n. 1, p. S19-S17, 2002.