

**ENXAQUECA CRÔNICA: ASPECTOS GERAIS E A TERAPÊUTICA COM A
TOXINA BOTULÍNICA.**

*CHRONIC MIGRAINE: GENERAL ASPECTS AND THERAPEUTIC WITH BOTULINIC
TOXIN.*

Gabriela Castro Kraemer¹

Camilla Lazzaretti²

Resumo: Introdução: A enxaqueca (ENX) crônica é uma doença incapacitante, potencialmente grave, subdiagnosticada e subtratada, com grande influência na vida do portador, acarretando um impacto socioeconômico importante, assim como uma grande interferência na qualidade de vida. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão de literatura, sobre os aspectos gerais da enxaqueca crônica bem como o uso terapêutico da toxina botulínica (TB) no tratamento deste distúrbio. **Método:** O presente trabalho é uma revisão narrativa da literatura. A pesquisa bibliográfica foi realizada através das bases de dados *Scielo* (Scientific Electronic Library Online), Google Acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde e em artigos publicados entre janeiro de 2010 a 2020, disponíveis para leitura do texto completo. **Resultados:** Os estudos clínicos observados indicaram que a ENX é um distúrbio nociceptivo com acentuada vasodilatação e consequente contração muscular. Com isso, a TB tipo A (TBA) demonstrou eficácia na diminuição da dor, bem como na frequência de crises. Outro ponto importante verificado, é a melhora de distúrbios psíquicos como a ansiedade e depressão com o tratamento da ENX com TBA. **Considerações finais:** O tratamento da ENX é duradouro e permite uma redução significativa no número de dias com crises, bem como a gravidade da dor e o consumo de analgésicos, o que melhora a qualidade de vida dos seus portadores.

Palavras Chave: Enxaqueca; Toxina Botulínica A; Vasodilatação.

Abstract: Introduction: Chronic migraine (ENX) is a disabling disease, potentially serious, underdiagnosed and undertreated, with great influence on the life of the patient, causing an important socioeconomic impact, as well as a major interference in the quality of life. **Objective:** The objective of the present study is to perform a literature review on the general aspects of chronic migraine as well as the therapeutic use of botulinum toxin (TB) in the treatment of this disorder. **Method:** The present work is a narrative review of the literature. The bibliographic search was carried out through the *Scielo* (Scientific Electronic Library Online), “Google Scholar” and Virtual Health Library databases and in articles published between January 2010 to 2020, available for reading the full text. **Results:** The clinical studies observed indicated that ENX is a nociceptive disorder with marked vasodilation and consequent muscle contraction. As a result, type A of TB (TBA) has been shown to be effective in reducing pain, as well as the frequency of crises. Another important point verified is the improvement of psychic disorders such as anxiety and depression with the treatment of

¹ Graduanda do curso de biomedicina UNICNEC

² Professora do curso de biomedicina UNICNEC. E-mail: 1905.camillalazzaretti@cneec.br

ENX with TBA. **Final considerations:** The treatment of chronic ENX is long-lasting and allows a significant reduction in the number of days with migraine headaches as well as the severity of pain and consumption of analgesics, which improves the quality of life of its patients.

Keywords: Migraine; Botulinum Toxin A; Vasodilation.

INTRODUÇÃO

A migrânea, popularmente conhecida como enxaqueca (ENX) é uma das cefaleias mais comuns e um importante problema de saúde pública. A Organização Mundial da Saúde (OMS) a considera como uma das doenças crônicas mais debilitantes, com impacto significativo tanto na vida de seus portadores quanto nos serviços de saúde. Estes impactos são decorrentes de sua alta prevalência que acompanha a incapacitação de muitos indivíduos e a necessidade de afastamento da atividade laboral. Outros aspectos de importância são observados pelo o risco aumentado para doenças como o acidente vascular encefálico e por altos custos diretos, referentes a consultas, internações e medicações. Acarreta também um impacto socioeconômico importante, devido à diminuição da produtividade no trabalho e outras obrigações sociais ^{1,2,3}.

A ENX crônica é caracterizada por uma doença neurovascular que resulta em uma acentuada dilatação dos vasos sanguíneos do crânio ⁴. Suas crises são evidenciadas por uma intensa dor de cabeça repetitiva e pulsátil uni ou bilateral. Junto disso, sintomas como náuseas, vômitos, sensibilidade à luz e sons altos podem aparecer. Em 20% dos casos a dor é precedida de aura, isto é, uma gama de sintomas visuais delimitados por: (i) luzes e pontos tremulantes; (ii) manchas ou perda temporária de visão; (iii) formigamento e dormência da face ⁵. Sua intensidade pode ser leve, moderada ou forte com duração variável de horas, dias, ou semanas, causando grande influência negativa na qualidade na vida do indivíduo ⁶.

Sua etiologia está associada a aspectos extrínsecos e intrínsecos conhecidos como gatilhos para início das crises. Os primeiros são conhecidos como fatores desencadeantes ambientais, bastante relacionados a alimentos, bebidas e o estilo de vida, como: (i) alta ingestão de café, queijos e chocolates, por exemplo; (ii) hábitos dietéticos como o jejum prolongado e baixa hidratação também se encaixam neste aspecto; (iii) o uso de bebidas alcoólicas e privação de sono, também favorecem o aparecimento das crises. Relacionado aos aspectos intrínsecos, em geral as mulheres são as mais afetadas pela enxaqueca, devido às flutuações nos níveis hormonais que ocorrem durante o ciclo menstrual. Outros fatores como

hereditariedade, etnia, idade, nível socioeconômico e uso de hormônios (tratamentos e anticoncepcionais) também podem ser fatores que ajudam a desenvolver a doença ^{7,8}.

O tratamento farmacológico pode ser realizado para alívio da dor em crises leves a moderadas com analgésicos comuns, como a dipirona, o ácido acetilsalicílico, e os antiinflamatórios não esteroidais. Para pacientes que apresentam sintomas como náuseas e vômitos, podem ser utilizados antieméticos como, domperidona ou metoclopramida. Alguns fármacos utilizados são conhecidos como preventivos, e administrados diariamente, como a nortriptilina, propranolol e o topiramato, contudo geralmente são associados a efeitos adversos como aumento do peso, tontura e problemas cognitivos ⁹.

Como uma das opções de tratamento, a toxina botulínica (TB) apresenta um avanço considerável principalmente para doenças que se caracterizam por uma contração muscular exagerada como a ENX ¹⁰. O benefício da TB neste distúrbio, é devido ao seu mecanismo de ação, que se relaciona a inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, o que permite a ausência de contração muscular em locais da face. E a partir disso, são percebidos os aspectos favoráveis nos sintomas, como a diminuição da vasodilatação e da indução da dor. A TB é produzida pelo microorganismo *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbia Gram-positiva em forma de esporo, encontrada comumente no solo, com cerca de sete sorotipos, sendo a do tipo A utilizada para este fim. Foi a primeira proteína microbiana a ser utilizada por meio de injeção para o tratamento de doenças humanas, com durabilidade de efeito por cerca de quatro meses ^{6,10,11,12}.

Com isso, o objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre os aspectos gerais da enxaqueca crônica bem como o uso terapêutico da toxina botulínica no tratamento deste distúrbio.

METODOLOGIA

Delineamento do estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Foram utilizadas para as pesquisas bibliográficas as bases de dados: “*Scielo*” (Scientific Electronic Library Online), “Google Acadêmico” e “Biblioteca Virtual em Saúde”. Os descritores empregados em português foram os seguintes: “*Profilaxia da Enxaqueca*”; “*Toxina Botulínica do Tipo A*”; “*Enxaqueca*”; “*Mecanismo de Ação do Botox*”; “*Dor Crônica*”; “*Clostridium botulinum*” e

“*Toxinas Bacterianas*”. As pesquisas nas bases de dados citadas foram realizadas entre 15 de setembro de 2020 a 11 de novembro de 2020.

Seleção dos artigos

Nesta revisão de literatura foram encontrados no total de 123 artigos nas bases de dados acima citadas, publicados entres os anos de 2010 a 2020, e um artigo clássico da literatura de 1992 disponíveis para leitura do texto completo. Para a seleção dos artigos, o resumo de cada estudo foi lido e ao final foram computados na seleção final 13 artigos.

Fator de exclusão de artigos

Os fatores de exclusão de estudos relacionaram-se aos seguintes aspectos: (i) artigos que não possuíam relação com o tratamento da enxaqueca, como por exemplo, tratamento de dores neuropáticas, dores na nuca ou outras indicações terapêuticas da substância; e (ii) artigos que não possuíam o texto completo para leitura em português.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

DEFINIÇÃO DE ENXAQUECA/MIGÂNEA

A ENX ou migrânea é uma cefaleia primária caracterizada por alterações neurológicas, autonômicas e gastrointestinais em variadas combinações. Esse distúrbio pode ser dividido em subtipos, sendo que os principais são migrânea com aura e sem aura. A aura é caracterizada por sintomas neurológicos focais que geralmente precedem, por horas ou até dois dias, a dor de cabeça. Entre os sintomas premonitórios pode-se citar fadiga, dificuldade

de concentração, rigidez no pescoço, sensibilidade à luz ou som, náuseas, visão turva, bocejo e palidez ⁹.

O diagnóstico da ENX crônica é feito quando a cefaleia ocorre em 15 dias ou mais por mês, durante mais de três meses, na ausência de abuso de analgésico. Quando a frequência de crises é menor, então se denomina cefaleia episódica. Na maioria dos casos, a ENX crônica inicia-se sem aura e, por isso, a cronicidade pode ser considerada uma complicação do tipo episódico ⁹.

Uma crise típica deste distúrbio pode apresentar as seguintes características: localização unilateral, caráter pulsátil, intensidade moderada ou alta (que limita ou impede atividades cotidianas, respectivamente). As crises podem ser acompanhadas ainda de sintomas como náuseas, vômitos, fotofobia e/ou fonofobia ¹³.

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à enxaqueca crônica podem ser explicados pela ativação nociceptiva da via do nervo trigêmeo, seguida de uma ativação dos nociceptores meníngeos e vasculares, e alterações na modulação central da dor. Esta ativação se dá pela liberação de substância P e neuroquinina originando a dor e uma possível ação inflamatória na dura-máter ¹⁴. Com isso, ocorre em sequência à sensibilização de fibras nervosas, com exacerbação do estresse oxidativo e inflamatório neural e meníngeo, e conseqüentemente a redução do limiar para o desenvolvimento de novas cefaleias ¹³.

FATORES DESENCADEANTES DAS CRISES

Vários fatores são considerados como precipitantes ou gatilhos das crises de ENX, tais como o jejum, a alimentação, o estresse, o ciclo menstrual, o tabagismo, o uso de anticoncepcionais, a privação do sono, e entre outros. Esses gatilhos são definidos como fatores que, isolados ou em combinação com outros, induzem a crise de cefaleia em

indivíduos susceptíveis. A exposição ao fator desencadeante pode preceder a crise em até 48 horas ¹⁵.

Fatores dietéticos também são citados na literatura como gatilhos de crises, sendo eles o jejum ou menor fracionamento de refeições, ingestão de bebidas alcoólicas, alimentos que contêm aminas bioativas, nitratos e nitritos, cafeína e ácidos graxos são citados como possíveis desencadeadores de crises. Dentre estes, os principais são os embutidos, chocolate, queijo, leite, álcool, frutas cítricas, sorvete, nozes, ovo e café, e a desidratação. O mecanismo que explica a associação da ingestão de alimentos com a ocorrência das crises pode estar relacionado a reações de alergia alimentar ou à presença de aminas vasoativas nesses alimentos, como a tiramina e a fenilalanina, que podem causar a vasodilatação intensa e dor subsequente ¹⁵.

Outro gatilho frequentemente citado para crises de ENX é o jejum ou hábito de “pular” refeições. O mecanismo envolvido no desencadeamento de cefaleias pode estar relacionado a desequilíbrios (elevações e quedas bruscas) nas concentrações sanguíneas de glicose e insulina, sendo que elevações dessa última parecem estar especificamente associadas a crises desta cefaleia. Atualmente tem-se discutido uma nova abordagem para lidar com os gatilhos dietéticos da ENX, diferente da tradicional exclusão dos mesmos da dieta. A nova abordagem consistiria na exposição controlada aos fatores desencadeantes, para que se pudesse desenvolver, junto com o indivíduo portador, uma desensibilização destes e estratégias para enfrentamento dos mesmos. Nesse sentido, a promoção de hábitos de vida e alimentação saudáveis pode ser uma estratégia favorável no controle e tratamento de pacientes portadores de migrânea ¹⁵.

TRATAMENTO DA ENXAQUECA

Tratamento medicamentoso preventivo e profilático por via oral

O tratamento medicamentoso da migrânea deve ser realizado com fármacos profiláticos em conjunto com a educação alimentar e a atenção ao estilo de vida do paciente, evitando assim, fatores gatilhos para as crises. Para tal, são utilizados analgésicos como dipirona, anti-inflamatórios não esteroidais e triptanos. Estes últimos são baseados na molécula triptamina, que auxilia nas crises pulsáteis. Já os tratamentos preventivos têm por objetivo diminuir a frequência e a gravidade dos episódios de ENX, minimizando as reações adversas com a utilização de medicamentos para as crises. Nesta revisão, dentre os medicamentos pesquisados para o uso preventivo de ENX, o topiramato foi o mais encontrado¹⁶.

O topiramato é um monossacarídeo substituído por sulfamato, relacionado à frutose, e rapidamente absorvido e com alta biodisponibilidade (81% a 95%). Esta substância também utilizada como anticonvulsivante, bloqueia os canais de sódio e cálcio dependentes de voltagem e também inibe a via do glutamato excitatório, enquanto aumenta o efeito inibitório do GABA, e inibe a atividade da anidrase carbônica¹⁷. Os pontos mais importantes na decisão sobre a terapia preventiva são a frequência e a gravidade da ENX e seu impacto na qualidade de vida do paciente. O objetivo do topiramato é diminuir a frequência, gravidade e a duração das crises, tendo assim uma melhora na resposta ao tratamento e na qualidade de vida. Este fármaco é bem tolerado pelos pacientes com ENX e eficaz na redução de dor na dose de 100 mg/dia em pacientes que sofrem do distúrbio episódico com ou sem aura, assim como para o tratamento da ENX crônica. Os efeitos adversos deste são problemas cognitivos, como dificuldade de memória, sonolência, problemas de linguagem, dificuldade de concentração/atenção, tonturas, insônia e problemas de humor¹⁸.

A toxina botulínica e seu uso no tratamento da enxaqueca

Além do tratamento farmacológico oral da ENX, a TB vem demonstrando efetividade na melhora deste distúrbio, observada em estudos que apontam uma redução em número de crises e a melhora nas atividades de vida diária e na qualidade de vida dos seus portadores ¹⁶.

A TB foi a primeira proteína microbiana a ser utilizada por meio de injeção para o tratamento de doenças humanas ^{11,19}. É produzida pelo *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbica Gram-positiva em forma de esporo encontrada comumente no solo e em ambientes marinhos, causadora de uma doença fatal denominada botulismo. Contudo, é amplamente utilizada com fins estéticos e terapêuticos, na diminuição de rugas e linhas de expressão e no tratamento da ENX. Diferentemente do botulismo, que há ação sistêmica e tóxica da TB, sua aplicação nos tratamentos citados é de cunho local e em doses bem menores ^{6,12}.

Existem sete toxinas imunologicamente distintas devido a suas características fenotípicas e genéticas e são classificadas em: A, B, C1, D, E, F, e G. Embora todos os sorotipos inibam a liberação de acetilcolina na terminação nervosa, há distinção nos mecanismos de ação e na sua eficácia. O sorotipo mais estudado para o efeito terapêutico é do tipo A (TBA), utilizado no tratamento preventivo/profilático da enxaqueca crônica ⁶.

Já é conhecido na literatura científica que a TBA apresenta um avanço considerável na terapêutica de doenças que provocam um aumento da contratibilidade muscular ou liberação de acetilcolina, como por exemplo: (i) a bexiga hiperativa, promovendo melhora significativa dos sintomas de urgência urinária; (ii) o bruxismo, aliviando o apertamento e rangido dental; (iii) a salivação excessiva, demonstrando resultados positivos em pacientes com esclerose múltipla; (iv) a hiperhidrose, diminuindo o suor excessivo; e no (v) caso deste estudo, a enxaqueca ^{20, 21,22}. O uso da TB no tratamento deste último distúrbio neurovascular é satisfatório, pois sua atuação no organismo não é momentânea e seus resultados mantêm-se

por até quatro meses, sem os efeitos colaterais sistêmicos provocados por medicamentos de uso oral ¹⁰. As injeções são ministradas por via intramuscular, aplicadas bilateralmente, em regiões da cabeça ao pescoço, conforme figura 1 abaixo:

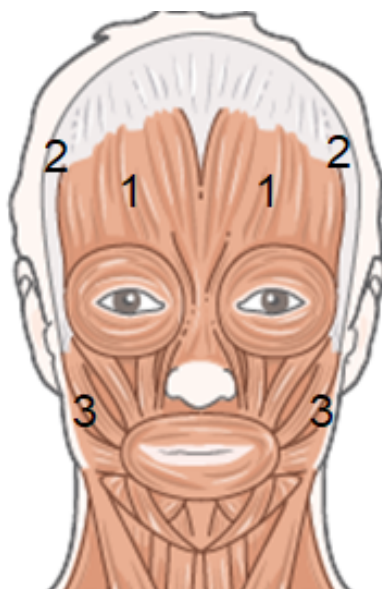


Figura 1: Os músculos faciais enumerados são locais de injeção de TB para o tratamento de ENX: (1) frontal; (2) temporais na lateral da cabeça; e o (3) masseter conhecido por atuar na mastigação. Imagem de autoria própria construída a partir do aplicativo “*Smart Servier®*”.

Nestas regiões anatômicas, a musculatura pode ser hiperativa, com exacerbada contração muscular. Isto é devido a excessiva estimulação nervosa motora levada por meio do potencial de ação que proporciona a liberação de acetilcolina nos neurônios pré-sinápticos para o terminal pós-sináptico. A TBA liga-se aos receptores terminais nos neurônios motores, bloqueando a liberação de acetilcolina e impedindo que seja lançada na fenda sináptica, não permitindo a despolarização do terminal pós-sináptico, bloqueando a contração da musculatura ¹⁰.

Estudos clínicos com o uso da toxina botulínica para o tratamento da enxaqueca

Em um estudo publicado por Castrillo, Sanz, et al. 2016, foi realizado um protocolo de tratamento de 16 meses com a aplicação de TBA em pacientes da província espanhola de Segóvia. O objetivo deste trabalho foi verificar se a injeção provocava uma redução no número de dias que os indivíduos sentiriam dor de cabeça, na intensidade da dor e possíveis efeitos colaterais. Foram selecionados 69 pacientes com idade média de 43 anos, sendo 88,4% mulheres, com diagnóstico de ENX crônica. Após análise dos resultados, foi observado que o número de dias de dor e a intensidade da mesma diminuíram significativamente, o que evidenciou o uso da TBA como um tratamento seguro com efeitos benéficos que continuam ao longo do tempo, chegando a uma redução percentual de 48,5% dos dias com cefaleia ²⁴.

No trabalho publicado por Blumenfeld, et al. 2019, foram avaliados os efeitos do tratamento com TBA para ENX crônica causada por depressão, ansiedade, fadiga e má qualidade do sono, em 715 pacientes durante 108 semanas. O estudo apresentou resultados positivos, reduzindo significativamente a dor de cabeça em torno de 50%, e aumentando também a qualidade de sono. Junto disso, também foi observado um efeito benéfico estatisticamente significativo nos quadros de depressão e ansiedade ²⁵.

O pesquisador Naprienko, et al. 2017, realizou um estudo com o objetivo de comparar doses de TBA e sua eficácia como tratamento preventivo da ENX crônica. Foram utilizadas as doses de 155 U e 195 U, em 39 pacientes divididas em 2 grupos, dos quais, cada grupo recebeu uma das doses determinada a cada 3 meses, durante 9 meses. Em relação à frequência das crises de enxaqueca, a primeira e a segunda injeção foram igualmente eficazes, mas após a 3ª injeção, a frequência de crises foi significativamente menor no grupo que recebeu a dose de 195 U. Os resultados sugeriram que a eficácia é dependente da dose das injeções repetidas de TBA, demonstrando que a dose de 195 U pode apresentar maior eficácia no tratamento preventivo de ENX crônica ²⁶.

Um estudo realizado em 2018 por Ion et al. possuía o objetivo de determinar o efeito profilático de 145 U de TBA injetado em 31 locais específicos em pacientes adultos com enxaqueca crônica refratária. Foram recrutados 61 pacientes com o distúrbio, destes 20 com ENX crônica isolada; 18 com ENX associado à cefaleia do tipo tensional; 12 com ENX associada a cefaleia por uso excessivo de medicamentos; e 11 com ENX episódica incapacitante. O número médio de injeções foi de 3,5 (2-13) em cada indivíduo e duração média do tratamento de 21 (6-18) meses. Desde o início até a primeira injeção, 44 pacientes (73%) tiveram uma redução maior que 50% na frequência dos episódios de enxaqueca, 29 pacientes (48%) apresentaram uma redução maior que 50% no número de dias de dor de cabeça, e 28 pacientes (46%) tiveram uma redução maior que 50% na ingestão de drogas²⁷.

Nos estudos clínicos pesquisados neste trabalho, foram verificados em sua maioria os efeitos benéficos importantes da utilização da TBA no tratamento da enxaqueca crônica. Para este efeito observou-se a diminuição da frequência e intensidade das crises, assim como, a melhora em patologias relacionadas ou paralelas como depressão, ansiedade, insônia ou má qualidade de sono. Desta forma, constatou-se o auxílio deste tratamento na enxaqueca crônica o que pode vir a minimizar a ingestão de fármacos.

CONCLUSÕES

A ENX crônica é uma condição com um importante impacto socioeconômico, subdiagnosticada e por isso subtratada. Entre os sintomas premonitórios pode-se citar fadiga, dificuldade de concentração, rigidez no pescoço, sensibilidade à luz ou som, náuseas, visão turva, bocejo e palidez. Trata-se de uma doença que necessita de um maior reconhecimento por parte dos médicos. Os estudos clínicos avaliados demonstraram a eficácia da TBA, no tratamento da enxaqueca crônica e relataram à segurança do medicamento, considerando poucos efeitos adversos nos indivíduos. Também a TBA mostrou-se vantajosa em relação às

terapias farmacológicas, pois geralmente em apenas uma única aplicação os resultados já são percebidos e possuem longa duração. Um único aspecto negativo pode ser relacionado ao preço, pois a TBA é financeiramente em torno de 2,5 vezes mais custosa que os medicamentos preventivos e profiláticos em um mês de uso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a instituição de ensino, Centro Universitário Cenecista de Osório – Unicnec, a pela possibilidade de realização deste estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nazari F, Safavi M, Mahmudi M. Migraine and its relation with lifestyle in women. *Pain Practice*, 2010 May-Jun, v. 10, n. 3, p. 228-234. ISSN 1533-2500. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20158623>.
2. Giannini G, et al. Migraine: risk factor and comorbidity. *Neurological Sciences*, 2012, v. 33, Suppl 1, n.S37–S41.
3. Smitherman TA. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the united states: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache*, 2013, v. 53, p. 427-436.
4. Ashmawi HÁ, Freire GMG. Sensibilização Periférica e Central. *Rev. Dor, São Paulo*, 2016, V.17, supl.1, p.31-34. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180600132016000500031&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 06 abr. de 2020.
5. Monzillo PH, et al. Tratamento agudo da crise de enxaqueca refratária na emergência: estudo comparativo entre dexametasona e haloperidol. Resultados preliminares. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, jun. 2004, São Paulo, v. 62, n. 2b, p. 513-518. Disponível em

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004282X2004000300025&lng=pt&nrm=iso. acesso em 11 set. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2004000300025>.

6. Carvalho AVC, Ganglani LH. Toxina Botulínica: Tratamento de Enxaquecas. Revista Unilus Ensino e Pesquisa. Out. 2014, São Paulo, V. 11. n. 22. P.63-75. Acesso em 17 de março de 2020.
7. Martins LB, Azevedo JFM, de Lima DC, Costa ABP, Teixeira AL, de Oliveira DR, Ferreira AVM. Migrânea e os fatores alimentares desencadeantes. Headache Medicine, Abr./Mai/Jun. 2013, v.4, n.2, p.63-69.
8. Stefane T, et al. Influência de tratamentos para enxaqueca na qualidade de vida: revisão integrativa de literatura. Rev. bras. enferm. abr. 2012, Brasília, v. 65, n. 2, p. 353-360. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672012000200023&lng=pt&nrm=iso. acessos em 03 out. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672012000200023>.
9. Faria AN. Princípios Físico-Químicos em Farmácia. Atena Editora, 2019.
10. Bratz PDE, Mallet EKV. Toxina Botulínica Tipo A: Abordagens em Saúde. Revista Saúde Integrada, Fev. 2015, V.8, n.15-16. P.01-11. Acesso em 17 de março de 2020.
11. De Carvalho AVC, Gagliani LH. Toxina botulínica: tratamento de enxaquecas. Unilus Ensino e Pesquisa, 2014.
12. Marques JRS. A Toxina Botulínica: O seu uso clínico.2014. 59 f. Dissertação de Mestrado Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa, 2014, Porto. Acesso em 5 de abril de 2020.

13. Neves IAN. Relação entre hábitos alimentares e enxaqueca. Trabalho de Conclusão do curso de Nutrição apresentado à Faculdade de Ciências da Educação e Saúde FACES. 2013, Brasília.
14. Araújo LRP. O uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca. Trabalho de Conclusão do Curso de Biomedicina apresentado ao UniCEUB. 2017, Brasília.
15. Ribeiro FAM, Anderle F, Grassi V, Barea LM, Stelzer FG, Reppold C. Avaliação neuropsicológica em pacientes com enxaqueca episódica e enxaqueca crônica/ cefaleia associada ao uso excessivo de analgésicos. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*. Jan./Abr. 2017, 21(1):17-32.
16. Lainetti V, Govato TCP, Gehrke F, Errante PR, Lemos VA, Ferraz RRN, Rodrigues FSM. Uso de topiramato na profilaxia da enxaqueca: revisão da literatura. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa*. abr./jun. 2019, v. 16, n. 43. ISSN 2318-2083.
17. Corrêa PMT, Zanella AK. Fatores associados à enxaqueca na população feminina atendidas em um projeto de extensão da unipampa. *Anais do 10º SALÃO INTERNACIONAL DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO – SIEPE*, 2018.
18. Martins MIO, Sá TS, Barros LFO. Avaliação do tratamento da enxaqueca uma abordagem literária. *Revista Saúde e Pesquisa*, set./dez. 2013, v. 6, n. 3, p. 517-524. ISSN 1983-1870.
19. Dhaked RK, Singh MK, Singh P, Gupta P. Botulinum toxin: bioweapon & magic drug. *Indian J Med Res*. 2010, 132(5):489-503. PMID: 21149997.
20. Arruda RM, et al. Treatment of Non-neurogenic Overactive Bladder with OnabotulinumtoxinA: Systematic Review and Meta-analysis of Prospective, Randomized, Placebo-controlled Clinical Trials. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2018, Rio de Janeiro, v. 40, n. 4, p. 225-231.

21. Francescon A. Uso da toxina botulínica no controle do bruxismo. TCC (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina. Centro de Ciências da Saúde. Odontologia. 2014-08-21.
22. Oliveira Filho AF, Silva GAM, Almeida DMX. Aplicação da toxina botulínica no tratamento da sialorreia em pacientes com esclerose lateral amiotrófica: revisão da literatura. *einstein*, set. 2016, São Paulo, v. 14, n. 3, p. 431-434. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016RB3594>.
23. Madeira MC. Anatomia Facial com Fundamentos de Anatomia Sistêmica Geral, Sarvier, abr./jun. 2019, 2ª edição, cap 6, pg 84. Disponível em: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/1136/u2019v16n43e1136>.
24. Sanz CA, et al. Experience with botulinum toxin in chronic migraine. Experiencia con toxina botulínica en la migraña crónica. *Neurologia*. 2018, 33(8), 499–504. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.09.004>.
25. Blumenfeld AM, Tepper SJ, Robbins LD, Manack AA, Buse DC, Orejudos A, Silberstein DS. Effects of onabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine on common comorbidities including depression and anxiety. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Mar. 2019, 90(3):353-360. DOI: 10.1136/jnnp-2018-319290.
26. Naprienko MV, Smekalkina LV, Surnova EA. Efficacy of different doses of botox in treatment of chronic migraine. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. Russian. 2017, 117(8):44-48. DOI: 10.17116/jnevro20171178144-48.
27. Ion I, Renard D, Le Floch A, De Verdal M, Bouly S, Wacogne A, Lozza A, Castelnovo G. Monocentric Prospective Study into the Sustained Effect of Incobotulinumtoxin A (XEOMIN®) Botulinum Toxin in Chronic Refractory Migraine. *Toxins (Basel)*. 2018, 1;10(6):221. DOI: 10.3390/toxins10060221.