



KAMILLA MARCELLI PEIXER DE OLIVEIRA

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO “A” NO TRATAMENTO DA MIGRÂNEA
CRÔNICA: uma revisão bibliográfica**

Ji-Paraná - RO

2021

KAMILLA MARCELLI PEIXER DE OLIVEIRA

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO “A” NO TRATAMENTO DA
MIGRÂNEA CRÔNICA: uma revisão bibliográfica**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná – UniSL/JP, como requisito de aprovação na disciplina de TCC em Ciências Biomédicas e obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Valéria Ferreira.

Ji-Paraná - RO

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação - CIP

O48u Oliveira, Kamilla Marcelli Peixer de.

Uso da toxina botulínica do tipo "A" no tratamento da migrânea crônica: uma revisão bibliográfica. / Kamilla Marcelli Peixer de Oliveira. – Ji-Paraná, 2021.
16 p. ; il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná, 2021.

Orientadora: Prof^a. Valéria Ferreira.

1. Migrânea Crônica. 2. Cefaleia - dor de cabeça. 3. Enxaqueca. (migrânea). 4. Toxina botulínica. (Clostridium botulinum). I. Ferreira, Valéria. II. Título.

CDU 616.831-009.7

KAMILLA MARCELLI PEIXER DE OLIVEIRA

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO “A” NO TRATAMENTO DA
MIGRÂNEA CRÔNICA: uma revisão bibliográfica**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná – UniSL/JP, como requisito de aprovação para obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Valéria Ferreira.

Ji-Paraná-RO, 25 de maio de 2021.

Resultado:

BANCA EXAMINADORA

Avaliação/Nota: _____

Dra. Natália Malavasi Vallejo

São Lucas Educacional

Esp. Hevelyn Santos Coser

São Lucas Educacional

Esp. Valéria Ferreira

São Lucas Educacional

Ji-Paraná - RO

2021

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	MATERIAL E MÉTODOS	7
3	RESULTADOS	8
4	DISCUSSÃO	12
5	CONCLUSÃO	14
	REFERÊNCIAS	14

USO DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO “A” NO TRATAMENTO DA MIGRÂNEA CRÔNICA: uma revisão bibliográfica¹

Kamilla Marcelli Peixer de Oliveira²

Valéria Ferreira³

RESUMO: A migrânea crônica, também conhecida como hemialgia ou enxaqueca, é uma dor de forte intensidade que interfere diretamente no dia a dia do paciente, impossibilitando-o de realizar suas atividades diárias. Atualmente a utilização da Toxina Botulínica para o tratamento da migrânea vem ganhando popularidade no meio neuro científico e clínico devido ao destaque dos resultados positivos. As crises de migrânea crônica são de forte intensidade e podem surgir diariamente perdurando por meses e anos. Devido ao grande incômodo gerado, portadores buscam cada vez mais um tratamento eficaz contra a doença. A possibilidade de receber doses de Toxina Botulínica em músculos do pescoço e cabeça com o objetivo de aliviar o quadro crônico da dor vem sendo cada vez mais bem aceitas pelos portadores da doença, tendo em vista a diminuição da frequência das crises e do nível de dor nos meses subsequentes à aplicação, além da melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras chave: Migrânea. Migrânea Crônica. Cefaleia. Enxaqueca. Toxina Botulínica.

BOTULINUM TOXIN TYPE "A" FOR TREATMENT OF CHRONIC MIGRAN: a bibliographic review

ABSTRACT: Chronic migraine, also known as hemialgia or migraine, is a severe pain that directly interferes with the patient's day to day, making it impossible for him to perform his daily activities. Currently, the use of Botulinum Toxin for the treatment of migrania is gaining popularity in the scientific and clinical neuro environment due to the highlight of the positive results. The crises of chronic migraine are of strong intensity and can appear daily lasting for months and years. Due to the great discomfort generated, carriers increasingly seek an effective treatment against the disease. The possibility of receiving doses of Botulinum Toxin in the muscles of the neck and head with the purpose of relieving the chronic pain has been increasingly accepted by the carriers of the disease, with a view to reducing the frequency of crises and the level of pain in the months following application, as well as improving the quality of life of patients.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; damage to the renal system.

¹Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no curso de graduação em Biomedicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná, Rondônia, Brasil, 2021, como pré-requisito para conclusão do curso, sob orientação da Professora Valéria Ferreira.

²Kamilla Marcelli Peixer de Oliveira, discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná – UniSL/JP, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. 2021. E-mail: kamillapeixer@hotmail.com

³Valéria Ferreira, docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná – UniSL/JP, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. 2021. E-mail: valeriaferreirabiomed@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

A enxaqueca (migrânea) é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, ocupando o 6º lugar no ranking da Organização Mundial de Saúde – WHO (STEINER *et al.*, 2015). Segundo a IHS - International Headache Society (2018) o diagnóstico da migrânea é essencialmente clínico, sendo classificada como cefaleia inicial e incapacitante de alta prevalência (OLESEN, 2018). É caracterizada por cefaleias recorrentes tipicamente descritas como unilaterais, pulsantes, moderadas ou graves, sendo a forma grave definida como migrânea crônica (MC) (ROBERTSON; GARZA, 2012).

Por ser uma doença incapacitante e potencialmente grave, com grande influência na qualidade de vida dos pacientes, suscita-se num impacto socioeconômico importante (BUSE; LIPTON, 2013). O mecanismo fisiopatológico da doença ainda não está completamente esclarecido, contudo, a sensibilização central e periférica apresenta-se como fatores importantes no desenvolvimento da MC (MATHEW, 2011).

Uma vez estabelecido o diagnóstico, faz-se necessário a escolha de um tratamento apropriado para o paciente. Primeiramente, deve-se identificar e fazer o controle de fatores predisponentes, principalmente o abuso de medicamentos analgésicos (NEGRO; CURTO; LIONETTO, 2011). Com efeito, um dos principais objetivos do tratamento é a prevenção. As opções de tratamento farmacológico profilático são limitadas e estima-se que apenas um terço dos doentes tenha tratamento adequado (NEGRO; MARTELLETTI, 2011).

Em 2010 uma toxina botulínica (TxB) foi aprovada pela FDA – Food and Drug Administration, como tratamento profilático da MC em adultos. Os estudos demonstraram reduções significativas do número de dias e episódios das crises (TAVARES, 2017). Como já citado, a incapacidade provocada pelas crises resulta em sofrimento, perdas econômicas e sociais.

Destaca-se que as mulheres são mais acometidas pela doença, com percentual de 18 a 20 por cento, principalmente na sua fase reprodutiva; sua prevalência na população geral é de 12%, enquanto no Brasil, sua prevalência é de 15% (LAU *et al.*, 2008). Diante dessas condições, comprova-se a

necessidade de estudos voltados ao assunto e ao desenvolvimento de terapias apropriadas, tendo em vista as adversidades sofridas pelos pacientes acometidos pela patologia.

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo notabilizar a eficácia comprovada do tratamento com a TxB tipo “A” em pacientes acometidos por MC e apontar quais são os benefícios trazidos à saúde destes; discorrer sobre a TxB, os atuais benefícios da sua aplicação em pontos corporais estratégicos, relatar a importância de um tratamento eficaz para os indivíduos acometidos; e descrever de que forma a toxina age no alívio das dores e de outros sintomas da doença.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa concerne em uma revisão narrativa de literatura considerando que se trata de dados a serem identificados através de artigos científicos e narradas suas conclusões. Objetiva-se assim, ampliar o conhecimento sobre o problema a ser investigado através da análise e correlação de dados para demonstrar a ocorrência do tema proposto e suas finalizações. Pesquisa baseada em artigos científicos e publicações disponíveis em português e inglês. A busca para estruturação da base teórica foi realizada nas fontes de dados online Scielo (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), Pubmed (National Center for Biotechnology Information), Google Acadêmico, de forma completa e gratuita. Para seleção dos títulos de interesse foram utilizados os termos: migrânea, migrânea crônica, cefaleia, enxaqueca e toxina botulínica, obtidos pelo (DeCS) Descritores em Ciências da Saúde encontrados nos bancos de dados. Determinou-se como critérios de inclusão os artigos publicados entre os anos de 2000/2020, artigos, periódicos e teses que abordaram o tema migrânea e enxaqueca. e foram excluídos artigos que não possuíam palavras-chave relacionadas e artigos publicados em anos anteriores a 2000. Na etapa da seleção, foi realizada a leitura de títulos e posteriormente dos resumos, e os selecionados foram lidos na totalidade e incluídos na revisão. No total foram localizados 87 artigos, em língua portuguesa e inglesa dos quais 29 foram utilizados neste estudo que ocorreu de fevereiro a maio de 2021.

3 RESULTADOS

A MC tem um impacto substancial no funcionamento do dia-a-dia e no bem-estar em geral (GAJRIA, *et al.*, 2017). Afeta fortemente o meio pessoal, social e econômico do paciente, sendo caracterizada por dores de cabeça constante em um período de quinze ou mais dias durante o mês, se estendendo em média por três meses, com no mínimo oito dias de cefaleia migranosa a cada mês (KOWACS, *et al.*, 2019). Além disso, dados da WHO (2011) revelam que uma em cada seis mulheres e um em cada doze homens são acometidos por essa patologia.

A enxaqueca pode ser classificada em dois subtipos, sendo eles: A migrânea sem aura, a qual é uma síndrome cíclica caracterizada por cefaleia com características específicas e sintomas associados; e a migrânea com aura, primariamente caracterizada pelos sinais e sintomas neuro focais que normalmente precedem as crises ou às vezes acompanham a cefaleia (KRYMCHANTOWSKI; MOREIRA FILHO, 2000).

A MC possui características particulares, que são a fotofobia (hipersensibilidade à luz), fonofobia (hipersensibilidade aos sons), náusea e vômito, podendo a dor perdurar por até 72 horas (TAVARES, 2017). Estudos comprovam que alguns fatores podem desencadear a crise de hemialgia, como o estresse, a menstruação, o tabagismo, o uso de anticoncepcionais, a privação do sono, o jejum e a alimentação, entre diversos outros (IERUSALIMSCHY; MOREIRA FILHO, 2002).

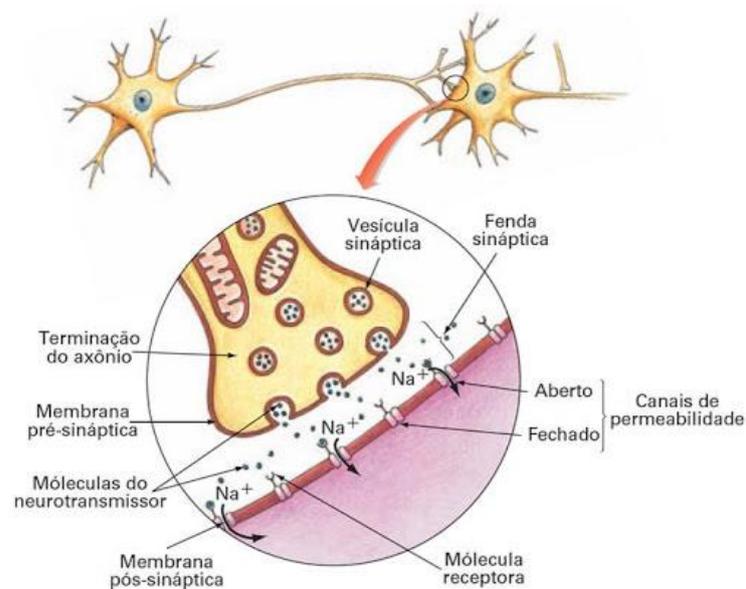
O estudo de Buse & Lipton (2013) mostrou que além da segurança e bem tolerabilidade da TxB tipo "A", também pode reduzir significativamente o impacto das dores de cabeça e melhorar a vida dos pacientes, que está relacionada à clínica tratamento. TxB é um produto da fermentação de *Clostridium botulinum* (uma bactéria anaeróbia Gram-positiva) que é onipresente no solo e em ambientes marinhos em todo o mundo (WENZEL, 2004).

Duas formas de toxinas estão atualmente no mercado, o tipo "A" (TxB-A) e o tipo "B" (TxB-B), ambos produzidos em laboratórios. O sorotipo mais estudado para fins terapêuticos é o A, mas as pesquisas sobre os efeitos de outros sorotipos também estão aumentando. TxB é uma neurotoxina com alta

afinidade para sinapses colinérgicas e pode causar terminações nervosas para impedir a liberação de ACh-acetilcolina. Estudos têm demonstrado que a BTX pode enfraquecer seletivamente os músculos afetados e interromper o ciclo de dor espástica (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Em circunstâncias normais, as vesículas sinápticas se fundem com a membrana nervosa e liberam o conteúdo do espaço sináptico por meio de um processo de uso de cálcio (chamado exocitose). A contração muscular ocorre quando ACh passa pela sinapse e se liga ao receptor da célula muscular (WENZEL, 2004).

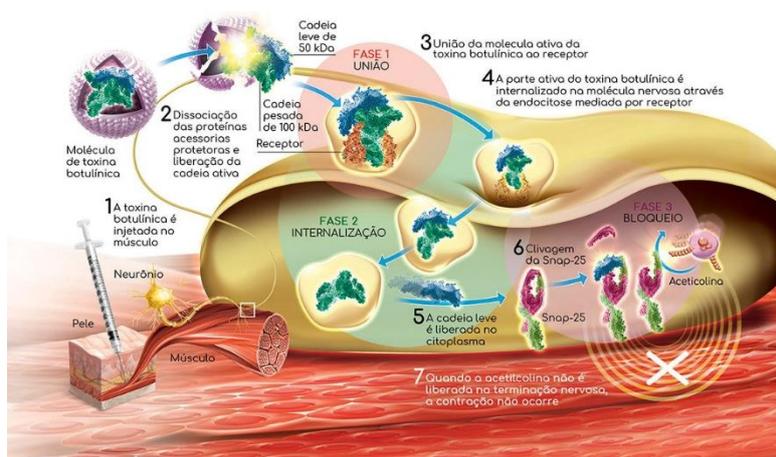
Figura 1 – Transmissão do impulso nervoso por meio de uma sinapse química.



Fonte: ASSIS, 2014.

A toxina liga-se primeiramente aos receptores na membrana celular neural. A cadeia pesada da TxB é responsável por vincular o receptor e endocitose subsequente (NEGRO; MARTELLETTI, 2011). A vesícula em seguida, libera a cadeia leve, uma endopeptidase dependente de zinco que cliva as proteínas, interferindo assim com corte de vesículas e exocitose (NEGRO; CURTO; LIONETTO, 2011). A atividade enzimática da cadeia leve depende do sorotipo, mas todos eles inibem a exocitose vesicular e contração muscular. Eles não afetam a síntese ou armazenamento de acetilcolina ou a condução de sinais elétricos ao longo da fibra nervosa (WENZEL, 2004).

Figura 2 – Apresentação do mecanismo de ação da TxB.



Fonte: SPOSITO, 2004.

Conforme mostrado na Figura 2, a TxB é estrutural e quimicamente dividida em: cadeias de proteínas pesadas, responsáveis pela ligação de toxinas na extremidade colinérgica pré-sináptica; e as cadeias leves, responsáveis pelos efeitos tóxicos. As duas cadeias são conectadas por ligações dissulfeto (KREUTZ, 2011).

Até o momento, o mecanismo de prevenção do TxB-A na enxaqueca não está claro (NEGRO; MARTELLETTI, 2011). No entanto, é eficaz na prevenção de vários tipos de dores de cabeça (incluindo enxaquecas). Diz-se que o mecanismo de ação das toxinas ocorre pelo relaxamento dos músculos por onde as toxinas penetram, diminuindo a pressão na raiz do nervo trigêmeo (SMUTS; SCHULTZ; BARARD, 2004). Essa teoria é corroborada pelos resultados de que pacientes com MC apresentam hipertrofia muscular corrugada significativa, comprimindo a área temporal e os ramos do nervo trigêmeo (WENZEL, 2004; COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

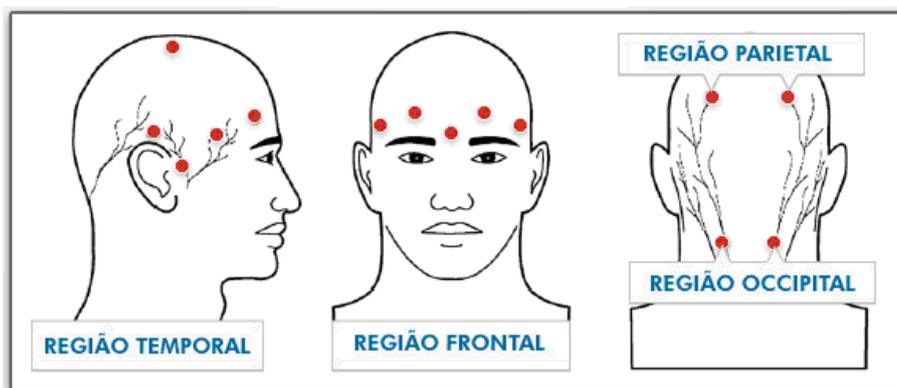
Em geral, a inervação muito densa dos neurônios trigeminovasculares talâmicos pode fornecer um substrato anatômico para um efeito predominantemente inibitório da serotonina na transmissão da informação trigeminovascular entre o tálamo e o córtex, bem como a inibição dos neurônios trigeminovasculares talâmicos pela administração local de agonistas (MESSINA, *et al.*, 2018). As crises de enxaqueca são caracterizadas por dor fronto temporal unilateral ou bilateral, alternando em ambos os lados, pulsação

ou compressão, dor moderada a intensa, e pode durar de 4 a 72 horas se não for tratada adequadamente (CHAVES; MELLO; GOMES, 2009).

Geralmente utiliza-se medicamentos antidepressivos tricíclicos, bloqueadores de canais de cálcio, anticonvulsivantes e betabloqueadores no tratamento das enxaquecas, entretanto o uso da TxB-A tem se mostrado efetivo no tratamento da MC. Apesar de ser um tratamento invasivo, mais oneroso que os demais, e de possuir efeitos adversos como fraqueza muscular, dor no pescoço, tontura e ptose palpebral (queda da pálpebra superior), essa toxina tem se mostrado efetiva e mais segura no tratamento da MC (MENEZES *et al.*, 2007).

A aplicação do TxB-A é geralmente realizada no lobo frontal, pescoço e músculos temporais. A injeção é realizada por via intramuscular. A dose fixa é entre 155U e 195U, e realizada em ambas as direções. É realizada separadamente da cabeça e pescoço, nos lados esquerdo e direito. A fim de reduzir a formação de anticorpos neutralizantes que afetam a eficácia da toxina, a aplicação regular é evitada (MARQUES, 2014; ROBERTSON & GARZA, 2012).

Figura 3 – Pontos de aplicação da TxB-A.



Fonte: ODONTOFACIE, 2021.

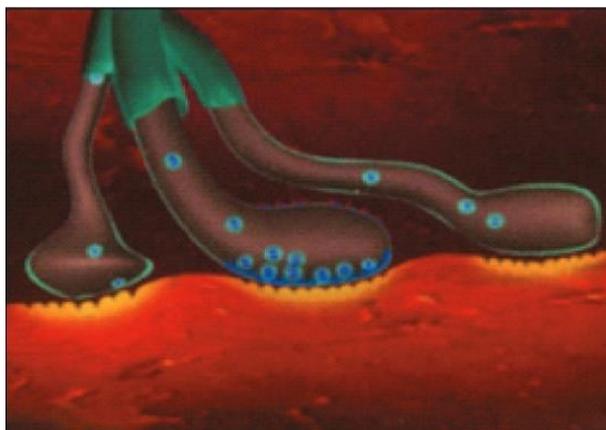
O resultado desse mecanismo é que a liberação de ACh na junção neuromuscular é inibida e ocorre o bloqueio dos impulsos nervosos, levando à paralisia de relaxamento, que por sua vez reduz a contração muscular, a secreção glandular e os sinais aferentes. Na transmissão da dor, ele inibe a liberação dos neuropeptídeos envolvidos e reduz a dor (PENG *et al.*, 2012).

Estudos recentes, sugerem que a TxB-A injetada nos músculos pericranianos pode ter um benefício profilático na enxaqueca. Quando usada,

pode-se expandir em uma área de 1,5 a 3 cm ao redor do local da injeção, e exibe um efeito de paralisia muscular no metabolismo de cada paciente por três a cinco dias, com duração de quatro a seis meses, dependendo da dose aplicada, gravidade da condição clínica, a capacidade de regenerar nervos e se outras terapias são usadas (DUARTE, 2015).

Os efeitos da TxB-A é temporário porque os rebentos axonais de garantia se desenvolvem ao longo do tempo no terminal nervoso. Estes brotos podem liberar acetilcolina no espaço sináptico para que a atividade muscular retorne. A placa da extremidade do motor recupera eventualmente a função normal, e os brotos nervosos então regridem. Estes fenômenos explicam por que repetida administração da toxina pode ser necessária para manter um efeito terapêutico (SMUTS; SCHULTZ; BARNARD, 2004).

Figura 4 – Rebrotamento e restabelecimento da junção neuromuscular.



Fonte: SPOSITO, 2004.

É importante usar mais de uma injeção de TxB-A após alguns meses para obter efeitos terapêuticos de longo prazo. Isso ocorre devido à regeneração do axônio e à terminação do nervo, e então a haste e o nervo são conectados novamente, fazendo com que o músculo se contraia. A denervação química causada pela toxina estimula o desenvolvimento do brotamento dos axônios externos e restaura parcialmente o tônus muscular (METELO, 2014; SPOSITO, 2004).

4 DISCUSSÃO

Alguns estudos clínicos demonstram que a TxB-A é eficaz imediatamente após um único uso. Em qualquer caso, deve haver um cuidado claro, o

diagnóstico deve ser feito por um neurologista especialista neste tratamento e as toxinas devem ser administradas sob a máxima supervisão (METELO, 2014).

A TxB-A é bem tolerada no tratamento de MC, e os resultados adversos geralmente são de curta duração, tendo como alvo direto a fraqueza muscular e a dor no local da injeção (PENG *et al.*, 2012). O efeito não desaparecerá com o aumento da distância do local da injeção, mas quando o volume da injeção for muito grande, ele se espalhará para os músculos próximos. Eventualmente, haverá um breve hematoma no local da injeção, seguido por dor ou cefaleia rápida (MARQUES, 2014).

As possíveis complicações podem ser divididas em raras, relativas e descritivas, entre elas as raras apresentam baixa incidência, mas a produção de anticorpos é muito indesejável. Em contraste, as complicações podem ser evitadas ou facilmente resolvidas. As descritivas habitualmente estão relacionadas com erro de técnica, erro da dose ou na anamnese do paciente (SPOSITO, 2004).

Pode-se considerar que a aplicação do TxB-A é vantajosa porque sua atuação no organismo não é temporária, e o resultado pode ser mantido por até vários meses. Desde que o FDA aprove essas aplicações e sejam seguras, essas aplicações podem ter efeitos sistêmicos, como fraqueza muscular (PENG *et al.*, 2012; SPOSITO, 2004).

Medicamentos usados: Aminoglicosídeos, ciclosporina, sulfato de magnésio, dentre outros, podem prejudicar a transmissão neuromuscular devido a interações medicamentosas, portanto, indica que você não deve tomar injeções de TxB-A ao usar esses medicamentos (ARAUJO, 2017; PENG *Et al.*, 2012).

Sugere-se que o efeito terapêutico da TxB-A dependa do tipo de dor de cada pessoa (ROBERTSON; GARZA, 2012). No entanto, quando injeções repetidas são necessárias para o tratamento, os anticorpos desenvolvidos irão se ligar ao antígeno da toxina, limitando sua eficácia, desencadeando células de memória e fornecendo uma resposta imunológica em aplicações subsequentes, levando ao fracasso do tratamento. Fatores relacionados aos anticorpos combinam o intervalo entre a dose terapêutica e a aplicação contínua (ASSIS, 2014; SPOSITO, 2004).

Colhado, Boeing e Ortega (2009) afirmam que, ao contrário do uso contínuo de outros medicamentos, a redução dos medicamentos adjuvantes e do tempo de ação (cada dose dura de 3 a 4 meses) é uma grande vantagem. Sposito (2004) corrobora esta afirmação. De acordo com as evidências clínicas, a TxB-A é um recurso de tratamento eficaz, seguro e consistente que pode ser usado para tratar várias doenças. Trouxe uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes atendidos. Tem grande influência no tratamento das mais diversas doenças e é conducente aos objetivos de tratamento e reabilitação.

5 CONCLUSÃO

Com base na literatura utilizada neste estudo, conclui-se que a TxB-A vem apresentando um avanço significativo no tratamento da MC. No entanto, ainda são necessárias pesquisas e estudos futuros com a finalidade de investigar o mecanismo de ação exato em que a toxina age no alívio da dor, estabelecer a sua eficácia e qual a utilidade nos tratamentos. Importante salientar que, apesar de não existir evidências clínicas, pesquisadores veem um grande potencial para o uso da toxina na dor, principalmente na MC, desde que seguidos todos os protocolos a respeito da dosagem e dos intervalos de aplicações.

REFERÊNCIAS

- ASSIS, J.M. **Medida de codificação de estímulos sonoros por potenciais pós-sinápticos e potencial de campo local usando teoria da informação** [Dissertação de Mestrado]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 103 p., 2014.
- ARAUJO, L.R.P. **O uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca** [Trabalho de Conclusão de Curso]. Brasília: Centro Universitário de Brasília; 24 p., 2017.
- BUSE, D. C.; LIPTON, R. B. Perspectivas globais sobre a carga de enxaqueca episódica e crônica. **Cephalalgia**, v. 33, n. 11, p. 885–890, 2013.
- CAVALCANTE, M. et al. Enxaqueca vestibular: clínica e epidemiológica. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 06, n. 2, p. 233, 2015.
- COLHADO, O. C. G.; BOEING, M.; ORTEGA, L. B. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 59, n. 3, p. 366–

381, 2009.

GIL, A. C. Como elaborar projetos de pesquisa. In: **Revista Brasileira de Educação Médica**. v.3, 4p. 1–176.

IHS - Comitê de Classificação de Cefaleia da International Headache Society **The International Classification of Headache Disorders**, 3ª edição. Cefalalgia. v. 38, n. 1, 2018.

IERUSALIMSCHY, R.; MOREIRA FILHO, P. F. Fatores desencadeantes de crises de migrânea em pacientes com migrânea sem aura. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 60, n. 3A, p. 609–613, 2002.

KOWACS, F. *et al.* Consenso da sociedade brasileira de cefaleia sobre o tratamento da enxaqueca crônica. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 77, n. 7, p. 509–520, 2019.

KRYMCHANTOWSKI, A. V.; MOREIRA FILHO, P. F. Cefaléia crônica diária primária: apresentação clínica. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 58, n. 2B, p. 437–451, 2000.

KRYMCHANTOWSKI, A. V.; ADRIANO, M. TOPIRAMATO NO TRATAMENTO PREVENTIVO DA MIGRÂNEA. **Arquivo Neuropsiquiátrico**, v. 62, n. 1, p. 91–95, 2004.

KRYMCHANTOWSKI, V. *et al.* Recomendações para o tratamento profilático da migrânea Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaléia. **Arq Neuropsiquiatria**, v. 60, n. 1, p. 159–169, 2002.

LAU, L. M. S. *et al.* O antagonista HDM2 Nutlin-3 interrompe a ligação P73-HDM2 e melhora a função P73. **Oncogene**, v. 27, n. 7, p. 997–1003, 2008.

LEE, L. K. *et al.* Carga humanística e econômica de náuseas e vômitos entre as pessoas com enxaqueca. **Journal of Pain Research**, v. 3, n. 10, p. 689–698, 2017.

LIMA, A. S. *et al.* Prevalência de cefaleia e sua interferência nas atividades da vida diária em adolescentes escolares do sexo feminino. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, n. 2, p. 256–61, 2014.

LUNA, A. Migrânea Características Clínicas. **International Association for the Study of Pain**. Disponível em: <https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/HeadacheFactSheets/2-Migraine_Portuguese.pdf>.

MATHEW, N. T. Fisiopatologia da enxaqueca crônica e modo de ação de medicamentos preventivos. **Headache**, v. 51, n. SUPPL. 2, p. 84–92, 2011.

MARTINS, H. A. *et al.* Qualidade de vida, depressão e sintomas de ansiedade em dor de cabeça pós-traumática crônica após lesão cerebral leve. **Dement**

Neuropsychol, v. 6, n. 1, p. 53–58, 2012.

MESSINA, A. et al. Parasomnias do sono e enxaqueca: Um Papel das Projeções Orexinérgicas. **Frontiers in Neurology**, v. 9, n. February, p. 1–8, 2018.

NEGRO, A. et al. Tratamento da enxaqueca crônica: a partir da OnabotulinumtoxinA. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 16, n. 10, p. 1217–1227, 2016.

NEGRO, A.; MARTELLETTI, P. Enxaqueca crônica mais excesso de medicação: Duas entidades ou não? **Journal of Headache and Pain**, v. 12, n. 6, p. 593–601, 2011.

OLESEN, J. Comitê de Classificação de Cefaleia da Sociedade Internacional de Cefaleia. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**, v. 38, n. 1, p. 1–211, 2018.

ROBERTSON, C. E.; GARZA, I. Análise crítica do uso de onabotulinumtoxina (toxina botulínica tipo A) na enxaqueca. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 8, n. January 2012, p. 35–48, 2012.

SMUTS, J. A.; SCHULTZ, D.; BARNARD, A. Mecanismo de ação da toxina botulínica tipo A na prevenção da enxaqueca: Um estudo piloto. **Headache**, v. 44, n. 8, p. 801–805, 2004.

STEINER, T. J. et al. Transtornos de dor de cabeça são a terceira causa de incapacidade em todo o mundo. **Journal of Headache and Pain**, v. 16, n. 1, p. 15–17, 2015.

TAVARES, F. DA C. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Artigo de Revisão Bibliográfica a toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina. Artigo de Revisão Bibliográfica A Toxina Botulínica, 2017.

WENZEL, R. G. Farmacologia da neurotoxina botulínica sorotipo A. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 61, n. SUPPL. 6, p. 5–10, 2004.

VINCENT, M. B.; HADJIKHANI, N. Aura enxaqueca e fenômenos relacionados: além de scotomata e cintilações. **Cephalalgia**, v. 3, n. 27, p. 1368–1377, 2007.