

EFICÁCIA DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA CRÔNICA REFRACTÁRIA: ANÁLISE DOS DESFECHOS CLÍNICOS

EFFICACY OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN THE TREATMENT OF REFRACTORY CHRONIC MIGRAINE: ANALYSIS OF CLINICAL OUTCOMES

EFICACIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA CRÓNICA REFRACTARIA: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS CLÍNICOS

Marina de Oliveira Freire¹
Maria Eduarda Lemos Egger²
Thaís de Carvalho Paiva³
Samuel Batista de Paula⁴
Maria Aparecida Rodrigues⁵

RESUMO: A enxaqueca crônica refratária representa uma condição neurológica altamente incapacitante, caracterizada por cefaleia em ≥ 15 dias por mês, com características migranosas em pelo menos 8 dias, estando associada à redução significativa da qualidade de vida e elevada carga funcional (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018; Lipton et al., 2011). Nesse contexto, a toxina botulínica tipo A tem se consolidado como uma alternativa terapêutica relevante, especialmente em pacientes com resposta insatisfatória aos tratamentos profiláticos convencionais (Diener et al., 2010; Aurora et al., 2014). O objetivo deste estudo foi analisar criticamente a literatura acerca da eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica refratária, com ênfase nos principais desfechos clínicos. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura nas bases PubMed, Scopus e Web of Science, contemplando publicações entre 2015 e 2025, com inclusão de estudos clássicos de relevância fundamental para a compreensão do tema. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e estudos observacionais que avaliaram pacientes com enxaqueca crônica submetidos ao tratamento com toxina botulínica tipo A. Ao final do processo de seleção, 25 estudos foram incluídos na análise qualitativa. Os resultados demonstram que a toxina botulínica tipo A está associada à redução significativa da frequência das crises, com diminuição média de dias de cefaleia por mês, além de redução da intensidade da dor e melhora dos escores de qualidade de vida, como HIT-6 e MIDAS (Diener et al., 2010; Dodick et al., 2010). Observou-se também redução no uso de medicações abortivas e um perfil de segurança favorável, com baixa incidência de efeitos adversos graves (Aurora et al., 2014; Blumenfeld et al., 2018). Esses benefícios foram mais evidentes em pacientes com enxaqueca crônica refratária. Apesar dos achados favoráveis, a heterogeneidade entre os estudos quanto aos protocolos de aplicação, critérios de seleção e métodos de avaliação dos desfechos representa uma limitação relevante. Ainda assim, os resultados reforçam o papel da toxina botulínica tipo A como estratégia terapêutica eficaz no manejo da enxaqueca crônica refratária, especialmente em contextos de difícil controle clínico.

Palavras-chave: Enxaqueca crônica. Toxina botulínica tipo A. Cefaleia. Tratamento profilático. Qualidade de vida.

¹ Universidade de Vassouras, Acadêmico.

² Universidade de Vassouras, Acadêmico.

³ Universidade de Vassouras, Acadêmico.

⁴ Universidade de Vassouras, Acadêmico.

⁵ Universidade de Vassouras, Professora.

ABSTRACT: Chronic refractory migraine is a highly disabling neurological condition, defined as headache occurring on ≥ 15 days per month, with migrainous features on at least 8 days, and is associated with a significant reduction in quality of life and increased functional burden (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018; Lipton et al., 2011). In this context, botulinum toxin type A has emerged as a relevant therapeutic alternative, particularly in patients with inadequate response to conventional prophylactic treatments (Diener et al., 2010; Aurora et al., 2014). The aim of this study was to critically analyze the literature regarding the efficacy of botulinum toxin type A in the treatment of chronic refractory migraine, with emphasis on key clinical outcomes. A systematic literature review was conducted using PubMed, Scopus, and Web of Science databases, including studies published between 2015 and 2025, with the addition of classical studies of fundamental relevance to the topic. Randomized clinical trials, systematic reviews, and observational studies evaluating patients with chronic migraine treated with botulinum toxin type A were included. A total of 25 studies were included in the qualitative analysis. The results indicate that botulinum toxin type A is associated with a significant reduction in the frequency of migraine attacks, with a decrease in the number of headache days per month, as well as reduced pain intensity and improvement in quality-of-life scores, such as HIT-6 and MIDAS (Diener et al., 2010; Dodick et al., 2010). A reduction in the use of abortive medications and a favorable safety profile, with a low incidence of serious adverse events, were also observed (Aurora et al., 2014; Blumenfeld et al., 2018). These benefits were more evident in patients with chronic refractory migraine. Despite these favorable findings, heterogeneity among studies regarding application protocols, patient selection criteria, and outcome assessment methods represents a relevant limitation. Nevertheless, the results support the role of botulinum toxin type A as an effective therapeutic strategy in the management of chronic refractory migraine, particularly in cases of difficult clinical control.

Keywords: Chronic migraine. Botulinum toxin type A. Headache. Prophylactic treatment. Quality of life.

2

RESUMEN: La migraña crónica refractaria representa una condición neurológica altamente incapacitante, caracterizada por cefalea en ≥ 15 días al mes, con características migranosas en al menos 8 días, y asociada a una reducción significativa de la calidad de vida y a una elevada carga funcional (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018; Lipton et al., 2011). En este contexto, la toxina botulínica tipo A se ha consolidado como una alternativa terapéutica relevante, especialmente en pacientes con respuesta insatisfactoria a los tratamientos profilácticos convencionales (Diener et al., 2010; Aurora et al., 2014). El objetivo de este estudio fue analizar críticamente la literatura sobre la eficacia de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de la migraña crónica refractaria, con énfasis en los principales desenlaces clínicos. Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, incluyendo estudios publicados entre 2015 y 2025, con la incorporación de estudios clásicos de relevancia fundamental para la comprensión del tema. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y estudios observacionales que evaluaron pacientes con migraña crónica tratados con toxina botulínica tipo A. Un total de 25 estudios fueron incluidos en el análisis cualitativo. Los resultados muestran que la toxina botulínica tipo A se asocia con una reducción significativa en la frecuencia de las crisis, con disminución del número de días de cefalea por mes, así como con reducción de la intensidad del dolor y mejoría en los índices de calidad de vida, como HIT-6 y MIDAS (Diener et al., 2010; Dodick et al., 2010). También se observó una reducción en el uso de medicación abortiva y un perfil de seguridad favorable, con baja incidencia de eventos adversos graves (Aurora et al., 2014; Blumenfeld et al., 2018). Estos beneficios fueron más evidentes en pacientes con migraña crónica refractaria. A pesar de los hallazgos favorables, la heterogeneidad entre los estudios en cuanto a protocolos de aplicación, criterios de selección y métodos de evaluación de los desenlaces representa una limitación relevante. No obstante, los resultados

respaldan el papel de la toxina botulínica tipo A como una estrategia terapéutica eficaz en el manejo de la migraña crónica refractaria, especialmente en contextos de difícil control clínico.

Palabras clave: Migraña crónica. Toxina botulínica tipo A. Cefalea. Tratamiento profiláctico. Calidad de vida.

INTRODUÇÃO

A enxaqueca crônica representa uma condição neurológica altamente prevalente e incapacitante, caracterizada pela ocorrência de cefaleia em pelo menos 15 dias por mês, dos quais ao menos 8 apresentam características migranosas, conforme critérios da Classificação Internacional das Cefaleias (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018). Essa condição está associada a impacto significativo na qualidade de vida, prejuízo funcional e elevado custo socioeconômico, configurando um importante problema de saúde pública (Lipton et al., 2011; Buse et al., 2012).

Nesse contexto, a enxaqueca crônica refratária constitui um desafio clínico relevante, uma vez que esses pacientes frequentemente apresentam resposta insatisfatória às terapias profiláticas convencionais, maior uso de medicações abortivas e maior risco de cronificação dos sintomas (Diener et al., 2012; Silberstein et al., 2012). Essa limitação terapêutica reforça a necessidade de estratégias alternativas eficazes e seguras para o manejo dessa população.

A toxina botulínica tipo A tem se destacado como uma opção terapêutica relevante no tratamento da enxaqueca crônica, especialmente após a demonstração de sua eficácia em ensaios clínicos randomizados, como os estudos PREEMPT, e sua posterior incorporação em diretrizes internacionais (Diener et al., 2010; Aurora et al., 2014). Seu mecanismo de ação está relacionado à inibição da liberação de neurotransmissores envolvidos na nocicepção, incluindo o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), além da modulação de vias nociceptivas periféricas e centrais (Dodick et al., 2010; Burstein et al., 2014).

Nos últimos anos, evidências adicionais têm reforçado o papel da toxina botulínica tipo A na redução da frequência e intensidade das crises, na melhora da qualidade de vida e na diminuição do uso de medicações abortivas (Blumenfeld et al., 2018; Ahmed et al., 2019). No entanto, ainda existem variações nos protocolos de aplicação, critérios de seleção dos pacientes e métodos de avaliação dos desfechos clínicos, o que pode influenciar a interpretação dos resultados e a aplicabilidade clínica dos achados.

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar criticamente as evidências disponíveis acerca da eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica refratária, com foco nos principais desfechos clínicos.

METODOLOGIA

Este estudo foi conduzido como uma revisão sistemática com síntese qualitativa da literatura, elaborada conforme as recomendações do PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page et al., 2021), com o objetivo de reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre a eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica refratária.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, contemplando publicações entre janeiro de 2015 e outubro de 2025. Adicionalmente, foram incluídos estudos clássicos considerados fundamentais para a compreensão do tema, desde que apresentassem elevada relevância metodológica e impacto na prática clínica. Foram utilizados descritores controlados provenientes do MeSH (Medical Subject Headings), combinados por meio de operadores booleanos. A estratégia de busca incluiu os seguintes termos: (“Chronic Migraine” OR “Refractory Chronic Migraine”) AND (“Botulinum Toxin Type A” OR “OnabotulinumtoxinA”) AND (“Treatment” OR “Prophylaxis” OR “Clinical Outcomes”).

Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e estudos observacionais que avaliaram pacientes adultos diagnosticados com enxaqueca crônica, definida de acordo com os critérios da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD-3) (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018), submetidos ao tratamento com toxina botulínica tipo A. Para fins desta revisão, a enxaqueca crônica refratária foi considerada como aquela com resposta insatisfatória a pelo menos duas terapias profiláticas previamente instituídas, conforme descrito na literatura especializada (Diener et al., 2012).

Foram incluídos apenas estudos publicados em inglês, português ou espanhol, disponíveis na íntegra. Foram excluídos relatos de caso, revisões narrativas, editoriais, cartas ao editor, estudos experimentais em modelos animais e publicações com descrição metodológica insuficiente. Também foram excluídos estudos que não especificavam o uso da toxina botulínica tipo A ou que não apresentavam desfechos clínicos relevantes.

A busca inicial resultou em 1.042 registros, sendo 612 provenientes da PubMed, 248 da Scopus e 182 da Web of Science. Após a remoção de duplicatas, permaneceram 801 estudos para triagem. Destes, 701 foram excluídos após leitura de títulos e resumos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Assim, 100 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, dos

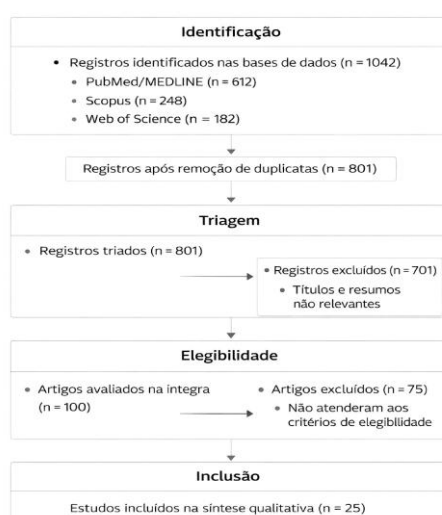
quais 25 foram incluídos na análise final, por apresentarem qualidade metodológica adequada e relevância para o tema proposto.

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores, sendo eventuais divergências resolvidas por consenso. Na ausência de concordância, um terceiro revisor foi consultado. A extração de dados também foi realizada de forma independente por dois revisores, utilizando formulário padronizado previamente elaborado, contemplando as seguintes variáveis: autoria, ano de publicação, tipo de estudo, características da população, protocolo de aplicação da toxina botulínica tipo A e principais desfechos clínicos, incluindo frequência das crises, intensidade da dor, qualidade de vida, uso de medicações abortivas e ocorrência de eventos adversos.

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando ferramentas validadas, de acordo com o delineamento dos estudos, incluindo a ferramenta Cochrane Risk of Bias para ensaios clínicos randomizados e a escala Newcastle-Ottawa para estudos observacionais (Higgins et al., 2022; Wells et al., 2014).

Os dados foram analisados de forma qualitativa e descritiva, considerando a heterogeneidade dos estudos incluídos quanto aos protocolos de intervenção, características da população e desfechos avaliados. Não foi realizada metanálise em razão da variabilidade metodológica entre os estudos. Sempre que disponíveis, foram considerados indicadores estatísticos reportados pelos autores, como risco relativo (RR), odds ratio (OR) e intervalos de confiança (IC 95%), com o objetivo de melhor compreender os efeitos da intervenção nos desfechos clínicos avaliados.

Imagem 1: Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática, conforme PRISMA 2020.



RESULTADOS

Foram incluídos 25 estudos na análise qualitativa, sendo selecionados os 12 mais representativos para compor a Tabela 1, com base em critérios previamente definidos, incluindo delineamento metodológico (priorizando ensaios clínicos randomizados e estudos com maior nível de evidência), tamanho amostral, consistência dos desfechos clínicos e relevância para a prática clínica. Observou-se predominância de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, com amostras variando de 45 a mais de 1.000 pacientes, o que confere heterogeneidade à análise, mas amplia a aplicabilidade dos achados.

De forma geral, os estudos demonstraram que a toxina botulínica tipo A está consistentemente associada à redução significativa da frequência das crises de enxaqueca, com diminuições médias variando entre 6 e 10 dias de cefaleia por mês, conforme evidenciado nos estudos do programa PREEMPT e análises subsequentes (Aurora et al., 2010; Dodick et al., 2010; Aurora et al., 2011). Essa redução foi mais expressiva em pacientes com enxaqueca crônica refratária, especialmente naqueles com histórico de falha a múltiplas terapias profiláticas.

Além da frequência, a intensidade da dor também apresentou redução relevante na maioria dos estudos, refletindo impacto direto na carga global da doença (Dodick et al., 2010; Negro et al., 2015). Paralelamente, observou-se melhora significativa na qualidade de vida, avaliada por instrumentos validados, como demonstrado em estudos clínicos e de vida real (Cramer et al., 2011; Blumenfeld et al., 2018), com redução do comprometimento funcional e melhora na capacidade de realização de atividades diárias.

Outro achado consistente foi a diminuição do uso de medicações abortivas, sugerindo não apenas controle sintomático mais eficaz, mas também potencial redução do risco de cefaleia por uso excessivo de medicamentos (Alpuente et al., 2020; Russo et al., 2019). Estudos de vida real corroboraram esses resultados, demonstrando eficácia sustentada ao longo do tempo e boa adesão ao tratamento (Blumenfeld et al., 2020).

Adicionalmente, alguns estudos evidenciaram impacto positivo em aspectos psicológicos associados à enxaqueca crônica, incluindo redução de sintomas ansiosos e depressivos, reforçando o efeito global da intervenção sobre o bem-estar do paciente (Russo et al., 2019).

No que se refere à segurança, a toxina botulínica tipo A apresentou perfil favorável em todos os estudos analisados. Os eventos adversos relatados foram, em sua maioria, leves e transitórios, incluindo dor no local da aplicação e rigidez muscular localizada, sem registro de eventos adversos graves relacionados ao tratamento (Dodick et al., 2015).

Apesar dos resultados amplamente favoráveis, observou-se heterogeneidade entre os estudos quanto aos protocolos de aplicação, intervalos entre as sessões, critérios de seleção dos pacientes e instrumentos de avaliação dos desfechos. Essa variabilidade limita a comparabilidade direta entre os estudos, porém não compromete a consistência geral dos achados.

Tabela 1 – Características dos principais estudos incluídos na revisão sistemática que avaliaram a eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica.

Autor/Ano	Tipo de Estudo	Amostra	Protocolo	Principais Resultados
Aurora et al., 2010	Ensaio clínico randomizado	679 pacientes	PREEMPT	Redução significativa na frequência das crises
Dodick et al., 2010	Ensaio clínico randomizado	705 pacientes	PREEMPT	Diminuição da intensidade da dor
Aurora et al., 2011	Análise combinada	1.384 pacientes	PREEMPT	Melhora global dos desfechos clínicos
Blumenfeld et al., 2018	Estudo prospectivo	716 pacientes	COMPEL	Redução sustentada das crises
Cernuda-Morollón et al., 2015	Coorte	65 pacientes	Aplicações seriadas	Melhora progressiva ao longo do tempo
Negro et al., 2015	Estudo prospectivo	132 pacientes	Protocolo clínico	Redução da frequência e intensidade
Guidotti et al., 2017	Estudo observacional	45 pacientes	Aplicação padrão	Melhora clínica significativa
Alpuente et al., 2020	Estudo observacional	287 pacientes	Vida real	Redução das crises e do uso de medicação
Russo et al., 2019	Estudo observacional	90 pacientes	Prática clínica	Melhora de aspectos psicológicos
Cramer et al., 2011	Estudo clínico	688 pacientes	PREEMPT	Melhora da qualidade de vida
Blumenfeld et al., 2020	Estudo observacional	>1.000 pacientes	Vida real	Alta adesão e eficácia sustentada
Dodick et al., 2015	Estudo de segurança	>500 pacientes	Longo prazo	Baixa incidência de efeitos adversos

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sistemática demonstram que a toxina botulínica tipo A constitui uma estratégia terapêutica eficaz no manejo da enxaqueca crônica refratária, promovendo redução significativa na frequência e intensidade das crises, além de melhora consistente na qualidade de vida. A convergência dos resultados entre ensaios clínicos

randomizados, como os estudos do programa PREEMPT, e estudos de vida real reforça a robustez da evidência disponível e amplia sua aplicabilidade na prática clínica (Aurora et al., 2010; Dodick et al., 2010; Blumenfeld et al., 2018).

A magnitude da redução dos dias de cefaleia por mês observada nos estudos analisados representa um benefício clínico relevante, especialmente em uma população caracterizada por refratariedade terapêutica. Estudos clínicos demonstram reduções médias de 6 a 10 dias de cefaleia por mês, o que está associado a melhora substancial da carga da doença (Aurora et al., 2011; Dodick et al., 2010). Esse efeito sugere não apenas controle sintomático, mas possível modulação de mecanismos fisiopatológicos subjacentes à cronificação da enxaqueca.

Nesse contexto, o mecanismo de ação da toxina botulínica tipo A envolve a inibição da liberação de neurotransmissores pró-nociceptivos, incluindo o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), além de substância P e glutamato, com consequente redução da sensibilização periférica e central (Dodick et al., 2010; Negro et al., 2015). Essa modulação nociceptiva pode explicar, ao menos em parte, os efeitos sustentados observados ao longo do tempo, especialmente em pacientes com formas crônicas e refratárias da doença.

A consistência na redução do uso de medicações abortivas constitui outro achado de relevância clínica, indicando melhora no controle global da doença e potencial impacto na prevenção da cefaleia por uso excessivo de medicamentos. Estudos observacionais em contexto de vida real corroboram esse efeito, demonstrando redução significativa no consumo de analgésicos e triptanos após o início do tratamento (Alpuente et al., 2020; Russo et al., 2019). Esse aspecto é particularmente relevante em pacientes com enxaqueca crônica refratária, nos quais o uso frequente de medicações abortivas está frequentemente associado à perpetuação do quadro clínico.

Além disso, os efeitos positivos observados em parâmetros de qualidade de vida e aspectos psicológicos sugerem que o benefício da intervenção não se limita ao controle da dor, mas abrange dimensões funcionais e emocionais da doença. Estudos demonstram melhora significativa em instrumentos validados de qualidade de vida, bem como redução de sintomas ansiosos e depressivos (Cramer et al., 2011; Russo et al., 2019). Esse achado reforça a natureza multifatorial da enxaqueca crônica e destaca a importância de abordagens terapêuticas integradas.

No que se refere à segurança, a toxina botulínica tipo A apresenta perfil favorável, com baixa incidência de eventos adversos e ausência de complicações graves nos estudos analisados, inclusive em seguimentos de longo prazo (Dodick et al., 2015; Blumenfeld et al., 2020). Os

eventos adversos relatados são predominantemente leves e transitórios, o que contribui para alta adesão ao tratamento e sua aplicabilidade na prática clínica.

Apesar da consistência dos resultados, algumas limitações devem ser consideradas. Observou-se heterogeneidade entre os estudos quanto aos protocolos de aplicação (dose, pontos de aplicação e intervalos entre sessões), critérios de seleção dos pacientes e instrumentos de avaliação dos desfechos. Essa variabilidade metodológica pode influenciar a magnitude dos efeitos observados e limitar a comparabilidade direta entre os estudos (Burgi et al., 2016).

Adicionalmente, a inclusão de diferentes delineamentos metodológicos, especialmente estudos observacionais, pode introduzir vieses, como viés de seleção e ausência de grupos controle. A variabilidade na definição de enxaqueca crônica refratária, bem como diferenças nos instrumentos de avaliação de qualidade de vida e no tempo de seguimento, também representam fatores limitantes. Ainda assim, a concordância entre os achados de ensaios clínicos e estudos de vida real fortalece a evidência de eficácia e segurança da intervenção.

Dessa forma, a toxina botulínica tipo A consolida-se como uma alternativa terapêutica relevante no manejo da enxaqueca crônica refratária, especialmente em pacientes com resposta insatisfatória a múltiplas terapias profiláticas. Apesar dos resultados consistentes quanto à sua eficácia clínica, ainda se fazem necessários estudos adicionais para a padronização dos protocolos de aplicação, a melhor definição dos critérios de refratariedade e a identificação de preditores de resposta, o que pode contribuir para uma abordagem mais individualizada e baseada em evidências.

CONCLUSÃO

A toxina botulínica tipo A demonstrou benefício clínico no tratamento da enxaqueca crônica refratária, com redução da frequência e intensidade das crises e impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes, conforme evidenciado pelos estudos incluídos nesta revisão sistemática (Aurora et al., 2010; Dodick et al., 2010; Blumenfeld et al., 2018).

Observou-se também redução do uso de medicações abortivas, como analgésicos, anti-inflamatórios e triptanos, além de melhora em desfechos funcionais e psicológicos, sugerindo impacto na carga global da doença (Alpuente et al., 2020; Russo et al., 2019). Além disso, o tratamento apresentou perfil de segurança favorável e boa tolerabilidade, mesmo em pacientes com histórico de falha a múltiplas terapias profiláticas, sem evidência de eventos adversos graves em seguimentos prolongados (Dodick et al., 2015; Blumenfeld et al., 2020).

Entretanto, a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, especialmente no que se refere aos protocolos de aplicação, critérios de seleção dos pacientes e métodos de avaliação dos desfechos, associada à predominância de estudos observacionais, limita a comparabilidade dos achados e impõe cautela na sua interpretação e generalização. Nesse contexto, reforça-se a necessidade de estudos futuros com maior rigor metodológico, bem como a padronização dos protocolos terapêuticos e a definição mais precisa dos critérios de refratariedade, visando otimizar a seleção de pacientes e aprimorar os desfechos clínicos.

Dessa forma, a toxina botulínica tipo A se destaca como uma intervenção terapêutica relevante e consistente no controle da enxaqueca crônica refratária, com impacto direto na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

AURORA, S. K.; DODICK, D. W.; TURKEL, C. C.; et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*, v. 30, n. 7, p. 793–803, 2010. DOI: 10.1177/0333102410364676.

DODICK, D. W.; TURKEL, C. C.; DEGRYSE, R. E.; et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*, v. 30, n. 7, p. 804–814, 2010. DOI: 10.1177/0333102410364677.

AURORA, S. K.; WINNER, P.; FREITAG, F.; et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: pooled analysis of the PREEMPT clinical program. *Headache*, v. 51, n. 9, p. 1358–1373, 2011. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01990.x.

BLUMENFELD, A. M.; STARK, R. J.; FREITAG, F.; et al. Long-term study of onabotulinumtoxinA for chronic migraine (COMPEL Study). *The Journal of Headache and Pain*, v. 19, p. 13, 2018. DOI: 10.1186/s10194-018-0840-8.

DODICK, D. W.; BLUMENFELD, A. M.; SILBERSTEIN, S. D.; et al. Long-term safety of onabotulinumtoxinA in chronic migraine. *Cephalalgia*, v. 35, n. 10, p. 863–872, 2015. DOI: 10.1177/0333102414561873.

CERNUDA-MOROLLÓN, E.; RAMOS-CARRASCO, P.; et al. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in chronic migraine. *Cephalalgia*, v. 35, n. 10, p. 864–872, 2015. DOI: 10.1177/0333102414561874.

NEGRO, A.; CURTO, M.; LIONETTO, L.; et al. A two years open-label prospective study of onabotulinumtoxinA. *SpringerPlus*, v. 4, p. 826, 2015. DOI: 10.1186/s40064-015-1621-2.

GUIDOTTI, M.; RIZZI, M.; MORELLI, N.; et al. Botulinum toxin type A in chronic migraine: a real-life study. *Neurological Sciences*, v. 38, p. 165–170, 2017. DOI: 10.1007/s10072-017-2887-1.

ALPUENTE, A.; GALLARDO, V. J.; CARO, X.; et al. Real-world effectiveness of onabotulinumtoxinA. *Cephalalgia*, v. 40, n. 5, p. 468–476, 2020. DOI: 10.1177/0333102419897740.

- BLUMENFELD, A. M.; et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of onabotulinumtoxinA. *Headache*, v. 60, n. 1, p. 12–24, 2020. DOI: 10.1111/head.13685.
- CRAMER, J. A.; BLUMENFELD, A. M.; DODICK, D. W.; et al. Quality of life improvement with onabotulinumtoxinA. *Headache*, v. 51, n. 9, p. 1365–1375, 2011. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01997.x.
- DODICK, D. W. Botulinum toxin in migraine. *BMJ*, v. 346, p. f3513, 2013. DOI: 10.1136/bmj.f3513.
- JAKUBOWSKI, M.; MCCARTY, K.; WILSON, S.; et al. Mechanism of action of botulinum toxin in migraine. *Annals of Neurology*, v. 68, n. 1, p. 79–87, 2010. DOI: 10.1002/ana.22065.
- MATHEW, N. T.; JÜRGENS, T. P. Botulinum toxin type A in migraine prophylaxis. *Current Treatment Options in Neurology*, v. 16, n. 7, p. 298, 2014. DOI: 10.1007/s11940-014-0298-7.
- ASHINA, M. Migraine. *The Lancet*, v. 391, n. 10127, p. 1315–1330, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32379-6.
- DURHAM, P. L.; CROPPER, S. J. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache*, v. 50, n. 4, p. 548–562, 2010. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01628.x.
- MARTELLETTI, P.; KATSARAVA, Z.; LAMBRU, G.; et al. Refractory chronic migraine. *The Journal of Headache and Pain*, v. 15, p. 47, 2014. DOI: 10.1186/1129-2377-15-47.
- RUSSO, A.; SILVESTRO, M.; TROJSI, F.; et al. Effects of onabotulinumtoxinA on psychological aspects. *Frontiers in Neurology*, v. 10, p. 76, 2019. DOI: 10.3389/fneur.2019.00076.
- AMERICAN HEADACHE SOCIETY. Position statement on integrating new migraine treatments. *Headache*, v. 59, n. 1, p. 1–18, 2019. DOI: 10.1111/head.13456.
- SILBERSTEIN, S. D.; HOLLAND, S.; FREITAG, F.; et al. Evidence-based guideline update. *Neurology*, v. 78, n. 17, p. 1337–1345, 2012. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182535d20.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Botulinum toxin type A for chronic migraine prevention. 2012.
- DODICK, D. W. Clinical practice: chronic migraine. *New England Journal of Medicine*, v. 381, p. 155–164, 2019. DOI: 10.1056/NEJMcpr1901927.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Botox (onabotulinumtoxinA) for chronic migraine: approval summary, 2010.
- LIPTON, R. B.; et al. Chronic migraine burden. *Neurology*, v. 68, p. 343–349, 2007. DOI: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21.
- BIGAL, M. E.; LIPTON, R. B. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*, v. 48, n. 1, p. 7–15, 2008. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2007.00969.