

Abordagens emergentes no tratamento profilático da enxaqueca *Emerging approaches in the prophylactic treatment of migraine*

Max Edylian de Brito Filgueira¹

André Barros Macêdo²

Analiane Barbosa Formiga Alves³

Artur Magno de Sousa⁴

Maria Vitória Lacerda Rodrigues de Aquino⁵

Cícero Henrique Eufrazio Ramalho⁶

Fabio Antonio Pessoa da Silva Filho⁷

Beatriz Potyguara Wanderley Martins⁸

Rafaela Ivna Silva Moreira Fonsêca⁹

Cicera Luciana Pereira de Lucena¹⁰

RESUMO: A enxaqueca é uma condição neurológica crônica e incapacitante que aflige milhões de pessoas em todo o mundo. Os tratamentos profiláticos atuais para a enxaqueca incluem uma variedade de medicamentos, como betabloqueadores, antiepiléticos e antidepressivos, entre outros. No entanto, essas opções terapêuticas demonstram eficácia variável e muitas vezes estão associados a efeitos colaterais significativos, como fadiga, ganho de peso e comprometimento cognitivo. Além disso, a tolerabilidade a longo prazo e a aderência ao tratamento podem ser prejudicadas devido a esses efeitos adversos. Nesse sentido, este artigo tem como objetivo analisar as novas abordagens emergentes no tratamento profilático da enxaqueca. Este artigo se trata de uma revisão integrativa de literatura, que será conduzida com base na questão norteadora: “Quais as novas abordagens emergentes no tratamento profilático da enxaqueca?”. A pesquisa foi realizada nas bases de dados da BVS, PubMed e SciELO, utilizando os seguintes descritores: “Transtornos de Enxaqueca” e “Prevenção de Doenças” em conjunto com operador booleano “AND”, sendo observados os artigos publicados nos últimos 5 anos. Após a pesquisa, 13 artigos foram escolhidos para comporem a amostra desse trabalho. As terapias com anticorpos monoclonais anti-CGRP, como galcanezumabe, erenumabe, e eptinezumabe, mostraram-se altamente promissoras, não apenas na redução da frequência de crises, mas na redução da intensidade da dor, e no uso de medicamentos para intervenção aguda. Além disso, os estudos observaram uma persistência dos benefícios mesmo após a interrupção do tratamento, além de boa tolerância do tratamento, indicando uma possível mudança de paradigma no manejo da enxaqueca. O uso Botox e terapias experimentais, como infusões de lidocaína e escetamina, apresentaram-se como opções terapêuticas valiosas para pacientes refratários, com relativamente poucos efeitos colaterais. Mais estudos são necessários para definir critérios mais específicos de uso de novos tratamentos, a fim de introduzi-los na prática clínica com segurança, além de avaliar a relação custo-benefício dessas abordagens terapêuticas.

Palavras-chave: Transtornos de Enxaqueca; Prevenção de Doenças; Tratamento Farmacológico.

¹ Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: max_edhy@hotmail.com

² Graduando em Medicina pela Faculdade Ages. E-mail: macedoandre40@gmail.com

³ Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: analianejn@hotmail.com

⁴ Graduado em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí. E-mail: arturmagno_k2@outlook.com

⁵ Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de João Pessoa. E-mail: mamahlacerda1@gmail.com

⁶ Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: cicerohenrique22.ch@gmail.com

⁷ Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: fabioapfilho@gmail.com

⁸ Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: beatrizpotyguara@gmail.com

⁹ Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: rafaiivna@hotmail.com

¹⁰ Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: lucianalucena2110@gmail.com

ABSTRACT: Migraine is a chronic and disabling neurological condition that afflicts millions of people around the world. Current prophylactic treatments for migraine include a variety of medications, such as beta blockers, antiepileptics, and antidepressants, among others. However, these therapeutic options demonstrate variable efficacy and are often associated with significant side effects such as fatigue, weight gain, and cognitive impairment. Furthermore, long-term tolerability and treatment adherence may be impaired due to these adverse effects. In this sense, this article aims to analyze new emerging approaches in the prophylactic treatment of migraine. This article is an integrative literature review, which will be conducted based on the guiding question: “What are the new emerging approaches in the prophylactic treatment of migraine?”. The search was carried out in the VHL, PubMed and SciELO databases, using the following descriptors: “Migraine Disorders” and “Disease Prevention” together with the Boolean operator “AND”, observing articles published in the last 5 years. After the research, 13 articles were chosen to make up the sample for this work. Therapies with anti-CGRP monoclonal antibodies, such as galcanezumab, erenumab, and eptinezumab, have shown great promise, not only in reducing the frequency of attacks, but in reducing the intensity of pain, and in the use of medications for acute intervention. Furthermore, the studies observed a persistence of benefits even after stopping treatment, in addition to good tolerance of the treatment, indicating a possible paradigm shift in migraine management. The use of Botox and experimental therapies, such as infusions of lidocaine and esketamine, have emerged as valuable therapeutic options for refractory patients, with relatively few side effects. More studies are needed to define more specific criteria for the use of new treatments, in order to safely introduce them into clinical practice, in addition to evaluating the cost-benefit ratio of these therapeutic approaches.

Keywords: Migraine Disorders; Disease Prevention; Drug Therapy.

INTRODUÇÃO

A enxaqueca é uma condição neurológica crônica e incapacitante que aflige milhões de pessoas em todo o mundo. Caracteriza-se por episódios recorrentes de dor de cabeça intensa, muitas vezes acompanhada de sintomas como náusea, vômito e sensibilidade à luz e ao som. A Organização Mundial da Saúde a classifica como uma das doenças mais incapacitantes, colocando-a em segundo lugar na lista das condições incapacitantes mais prevalentes em termos de anos vividos com incapacidade. Sua prevalência é significativamente alta, afetando cerca de 15% da população mundial, tornando-se um desafio global para a saúde pública (VOS et al., 2020; WHO, 2016)

A enxaqueca vai além de uma simples dor de cabeça; ela exerce um grande impacto na qualidade de vida, produtividade e bem-estar emocional daqueles que sofrem com essa condição. Além da dor física, os pacientes enfrentam frequentemente ansiedade, depressão e um declínio acentuado na qualidade de vida. Este impacto negativo se estende à esfera socioeconômica, resultando em altos custos diretos e indiretos, incluindo despesas com cuidados de saúde, perda de produtividade no trabalho e limitações nas atividades diárias (BURCH et al., 2015; LINDE et al., 2012)

Apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia da enxaqueca e no desenvolvimento de tratamentos profiláticos, as opções terapêuticas atuais ainda apresentam limitações. Os tratamentos profiláticos atuais para a enxaqueca incluem uma variedade de medicamentos, como betabloqueadores, antiepiléticos e antidepressivos, entre outros. No entanto, essas opções terapêuticas demonstram eficácia variável e muitas vezes estão

associados a efeitos colaterais significativos, como fadiga, ganho de peso e comprometimento cognitivo. Além disso, a tolerabilidade a longo prazo e a aderência ao tratamento podem ser prejudicadas devido a esses efeitos adversos (HEPP et al., 2015; SILBERSTEIN et al., 2012).

Diante das limitações dos tratamentos atuais, torna-se imperativo explorar novas perspectivas no tratamento profilático da enxaqueca. É fundamental aprimorar a eficácia dos tratamentos, minimizar os efeitos colaterais e aumentar a acessibilidade aos mesmos. A busca por abordagens inovadoras visa não apenas melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mas também aliviar o fardo econômico e social que a enxaqueca impõe (LIPTON et al., 2016).

Nesse sentido, este artigo tem como objetivo analisar as novas abordagens emergentes no tratamento profilático da enxaqueca.

METODOLOGIA

Este artigo se trata de uma revisão integrativa de literatura, que será conduzida com base na questão norteadora: “Quais as novas abordagens emergentes no tratamento profilático da enxaqueca?”.

Uma revisão integrativa de literatura é uma abordagem metodológica abrangente que visa sintetizar e analisar a pesquisa existente sobre um determinado tema, permitindo a integração de diferentes perspectivas e métodos. Esse tipo de revisão incorpora diversas metodologias, com o propósito de oferecer uma visão abrangente e aprofundada do estado atual do conhecimento em uma determinada área (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

A pesquisa foi realizada nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando os seguintes descritores anexados aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): “Transtornos de Enxaqueca” e “Prevenção de Doenças” em conjunto com operador booleano “AND”, sendo observados os artigos publicados nos últimos 5 anos.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados entre 2018 e 2023, disponíveis gratuitamente na íntegra, publicados em inglês, português e espanhol, e que estivessem de acordo com a questão norteadora. Por sua vez, foram excluídos artigos duplicados, incompletos, citações, cartas ao editor, protocolos de pesquisas, teses, dissertações, monografias, artigos de revisão e trabalhos que não estivessem de acordo com o objetivo da pesquisa.

Após a pesquisa inicial, foram encontrados 162 artigos na BVS, 355 na PubMed e 1 na SciELO, totalizando 518 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão,

bem como leitura dos títulos e resumos, foram escolhidos 34 artigos para leitura completa. Após a leitura integral, 13 artigos foram escolhidos para comporem a amostra desse trabalho.

RESULTADOS

Os 13 artigos escolhidos para comporem o corpo desta pesquisa abordaram terapias distintas, porém todas com resultados promissores. No Quadro 1, estão elencados os artigos escolhidos, bem como as principais informações contidas neles.

Quadro 1: Artigos utilizados

#	AUTORES	TÍTULO	OBJETIVO	MÉTODO
1	Alsaadi et al. (2022)	Real-world experience of erenumab in patients with chronic or episodic migraine in the UAE.	Caracterizar os padrões de uso de erenumabe em pacientes com enxaqueca em um cenário do mundo real nos Emirados Árabes Unidos.	Estudo observacional retrospectivo não-intervencionista. Amostra de 166 participantes.
2	Ashina et al. (2021)	Reduction in the severity and duration of headache following fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine.	Avaliar a eficácia e segurança do fremanezumabe, um anticorpo monoclonal, em pacientes com enxaqueca crônica ou episódica.	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego controlado por placebo. Amostra de 2823 participantes.
3	Ashina et al. (2022)	Assessment of Erenumab Safety and Efficacy in Patients With Migraine With and Without Aura: A Secondary Analysis of Randomized Clinical Trials.	Avaliar a eficácia e segurança de erenumabe em pacientes com enxaqueca com aura, por meio de análise de subgrupo de dados clínicos de quatro ensaios clínicos randomizados fundamentais.	Análise post-hoc de subgrupo de ensaios clínicos randomizados. Amostra de 464 participantes.
4	Ashina et al. (2023)	Efficacy and safety of eptinezumab for migraine prevention in patients with prior preventive treatment failures: subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled DELIVER study.	Avaliar a eficácia e segurança do eptinezumabe para a prevenção da enxaqueca em pacientes com histórico de falha em dois a quatro tratamentos preventivos prévios.	Ensaio clínico randomizado multicêntrico, duplo-cego controlado por placebo. Amostra de 890 participantes.
5	Castrillo Sanz et al. (2018)	Experience with botulinum toxin in chronic migraine.	Descrever a experiência com a administração de toxina botulínica A no tratamento da enxaqueca crônica, avaliando a redução da intensidade e frequência dos dias de cefaleia e identificando possíveis marcadores clínicos para prever uma	Estudo prospectivo realizado em um centro de neurologia. Amostra de 69 participantes.

			melhor resposta ao tratamento.	
6	Detke et al. (2018)	Galcanzumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study.	Avaliar a eficácia e segurança do galcanzumabe, um anticorpo monoclonal que atua no peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, como tratamento preventivo para enxaqueca crônica	Este estudo é um ensaio clínico, duplo-cego e controlado por placebo. Amostra de 1140 pacientes.
7	Dodick et al. (2020)	Eptinezumab Demonstrated Efficacy in Sustained Prevention of Episodic and Chronic Migraine Beginning on Day 1 After Dosing.	Avaliar o início e a sustentabilidade do efeito preventivo de eptinezumab, um anticorpo monoclonal humanizado dirigido ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, no tratamento profilático da enxaqueca.	Análise pós-hoc de estudos clínicos randomizados, controlados por placebo e duplo-cegos. Amostra de 550 participantes.
8	Lipton et al. (2020)	Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2	Avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética da administração intravenosa repetida do anticorpo monoclonal eptinezumabe para a prevenção da enxaqueca crônica em pacientes com enxaqueca episódica e enxaqueca crônica.	Estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com grupos paralelos. Amostra de 1072 participantes.
9	Overeem et al. (2023)	A Retrospective Real-Life Multicenter Study on Concurrent Oral Preventive Treatments in Patients with Chronic Migraine Treated with OnabotulinumtoxinA.	Descrever padrões de tratamento farmacológico concomitante em pacientes tratados com toxina botulínica tipo A para enxaqueca crônica.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico internacional. Amostra de 178 participantes.
10	Raffaelli et al. (2019)	Erenumab and galcanzumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination.	Avaliar o curso da enxaqueca crônica após a interrupção da terapia preventiva com erenumabe e galcanzumabe, quando os pacientes estavam sem qualquer medicação profilática.	Análise de dados agrupados de estudos com erenumab e galcanzumab para prevenção da enxaqueca crônica. Amostra de 19 participantes.
11	Schwenk et al. (2021)	Ketamine for Refractory Chronic Migraine: An Observational Pilot Study and Metabolite Analysis.	Comparar o benefício analgésico de uma infusão contínua de escetamina por 5 dias com dados de tratamento padrão retrospectivamente coletados com infusão de lidocaína em pacientes com enxaqueca crônica refratária.	Estudo observacional prospectivo longitudinal. Amostra de 7 pacientes.
12	Stark et al. (2019)	Real-world effectiveness	Avaliar a eficácia do	Estudo retrospectivo

		of onabotulinumtoxinA treatment for the prevention of headaches in adults with chronic migraine in Australia: a retrospective study.	tratamento com toxina botulínica A na prevenção de enxaquecas crônicas em pacientes australianos em um cenário de prática clínica, analisando os resultados do tratamento na vida real	de revisão de prontuários de pacientes adultos com enxaqueca crônica na prática clínica australiana. Amostra de 211 participantes.
13	Winner et al. (2019)	Long-Term Safety and Tolerability of OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Chronic Migraine: Results of the COMPEL Study.	Avaliar a eficácia e segurança do uso prolongado da toxina botulínica A no tratamento profilático da enxaqueca crônica em pacientes adultos ao longo de 108 semanas (nove ciclos de tratamento).	Ensaio clínico aberto multicêntrico realizado nos Estados Unidos, Austrália e Coreia do Sul. Amostra de 716 participantes.

Fonte: Autor (2023)

DISCUSSÃO

A maioria dos artigos escolhidos avaliou o uso de anticorpos monoclonais inibidores da via do Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP) no tratamento profilático da enxaqueca, demonstrando resultados promissores. Um desses estudos é o ensaio clínico conduzido por Detke et al. (2018) sobre o uso de galcanezumabe, na prevenção da enxaqueca crônica. O estudo demonstrou que o fármaco apresentou eficácia significativa na redução do número de episódios de enxaqueca por mês, representando uma promissora perspectiva terapêutica. Além disso, a excelente tolerabilidade e perfil de segurança do galcanezumabe são aspectos fundamentais para sua consideração como uma opção eficaz no manejo da enxaqueca crônica.

Raffaelli et al. (2019) também destacam o potencial das terapias com anticorpos monoclonais anti-CGRP, como galcanezumabe e erenumabe, oferecendo uma perspectiva inovadora no manejo da enxaqueca crônica. O estudo demonstrou não apenas uma boa efetividade do tratamento na prevenção de crises de enxaqueca, mas também uma persistência dos benefícios por até 12 semanas após a interrupção do tratamento, sugerindo uma possível mudança de paradigma no gerenciamento dessa condição, apontando para uma abordagem mais duradoura e eficaz, promovendo maior qualidade de vida para os pacientes.

Ashina et al. (2022) abordaram o uso do erenumabe, evidenciando sua eficácia e segurança no tratamento profilático da enxaqueca em pacientes com e sem histórico de aura durante as crises. A redução significativa no número de crises de enxaqueca e no uso de medicação específica para enxaqueca é particularmente relevante, indicando o potencial deste

tratamento como uma nova e valiosa ferramenta para mitigar o impacto debilitante desta condição.

Ainda seguindo a linha de uso do erenumabe, Alsaadi et al. (2022) observaram em seu estudo uma redução clinicamente significativa no número de dias com enxaqueca e na utilização de medicação específica para enxaqueca com o tratamento profilático com erenumabe, tanto como monoterapia quanto em adição a outras terapias preventivas existentes. Além disso, a notável resposta em pacientes com falha prévia a outros tratamentos preventivos reforça a importância desta nova abordagem terapêutica naqueles que enfrentam um desafio considerável no controle das crises.

O fármaco anti-CGRP mais mencionado dentre os estudos foi o eptinezumabe, como destaca o estudo conduzido por Dodick et al. (2020), que revela um avanço notável no tratamento profilático da enxaqueca com essa medicação. A rápida e sustentada eficácia do medicamento, evidenciada já no primeiro dia após a administração, representa uma significativa inovação terapêutica para pacientes que enfrentam o desafio da enxaqueca. Essa prontidão de resposta não apenas responde a uma necessidade não atendida dos pacientes, melhorando a adesão ao tratamento e a qualidade de vida, mas também sinaliza um novo paradigma no campo da prevenção da enxaqueca, proporcionando uma perspectiva promissora para o manejo eficaz dessa condição.

A análise do estudo conduzido por Lipton et al. (2020) também revela perspectivas promissoras no tratamento profilático da enxaqueca, destacando o potencial do eptinezumabe. Os resultados evidenciam uma eficácia significativa na redução dos dias de enxaqueca, especialmente nas primeiras semanas pós-administração, superando a resposta ao placebo. Essa rápida resposta terapêutica, aliada à redução no consumo de medicações de uso agudo, contribui de maneira relevante para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Os autores também destacaram a segurança e tolerabilidade do eptinezumabe, somadas à sua eficácia, enfatizando sua importância como uma opção terapêutica emergente no tratamento preventivo da enxaqueca.

Nos resultados obtidos pelo estudo de Ashina et al. (2023), fica evidente que o eptinezumabe se destaca como uma perspectiva promissora no tratamento profilático da enxaqueca, especialmente em pacientes que enfrentam histórico de falhas em terapias preventivas anteriores. Os dados revelam uma redução significativa na frequência das crises, abrangendo diferentes subgrupos, o que aponta para sua eficácia generalizada. A resposta

terapêutica, notadamente em pacientes com enxaqueca crônica e em uso excessivo de medicamentos, demonstra um potencial terapêutico substancial. Contudo, os autores destacam a necessidade de investigações mais amplas e diversificadas para abordar aspectos como diversidade demográfica, comorbidades e otimização da eficácia, visando consolidar o eptinezumabe como um recurso eficaz e inovador no manejo profilático da enxaqueca.

Ainda no âmbito dos fármacos anti-CGRP, o estudo de Ashina et al. (2021) foi o único a abordar a eficácia do fremanezumabe, observando que além de reduzir a frequência dos episódios de enxaqueca, o fármaco impactou positivamente na gravidade e na duração das crises remanescentes. Esses achados sugerem que a melhora da qualidade de vida dos pacientes não se limita à diminuição da frequência das crises, mas se estende à mitigação da intensidade e extensão do desconforto experimentado durante a enxaqueca. Esta abordagem integrada, considerando não apenas a frequência, mas também a qualidade da dor de cabeça, pode abrir novas perspectivas terapêuticas, proporcionando uma gestão mais abrangente e eficaz da enxaqueca, alinhada com as necessidades e expectativas dos pacientes.

Ainda na busca por novas terapias profiláticas eficazes contra a enxaqueca, a Toxina Botulínica A (Botox), um bloqueador neuromuscular bastante conhecido pelas suas aplicações na área da estética, ganhou espaço dentre os estudos avaliados. Nesse sentido, Stark et al. (2019) analisam a eficácia do Botox em reduzir significativamente a frequência de enxaquecas, os dias de dor de cabeça severa e o impacto na qualidade de vida dos pacientes. Esse destaque é de suma importância, especialmente para pacientes que, após insucesso em tratamentos preventivos anteriores, encontram no Botox uma alternativa eficaz.

Corroborando com esses resultados, Winner et al. (2019) também abordaram o uso de Botox no tratamento profilático da enxaqueca crônica. Os achados indicam que a medicação é bem tolerada, com uma taxa de eventos adversos relacionados ao tratamento de 18.3%, principalmente relacionados a dor no pescoço, ptose palpebral, rigidez musculoesquelética e dor no local da injeção. Entretanto, a pesquisa demonstrou uma diminuição na incidência de eventos adversos com ciclos de tratamento repetidos. Importante notar que a segurança do tratamento permaneceu favorável mesmo quando usado em conjunto com terapia preventiva oral. Além disso, os resultados evidenciam uma redução significativa na frequência de dores de cabeça e nos escores clínicos utilizados para avaliar as crises, o que apoia o uso contínuo do Botox no tratamento da enxaqueca crônica.

Castrillo Sanz et al. (2018) também avaliaram o uso do Botox como alternativa terapêutica para a profilaxia da enxaqueca. Os resultados demonstram que a redução

significativa tanto na frequência quanto na intensidade das crises é notável, corroborando estudos anteriores. Além disso, a correlação entre o benefício obtido e o número de tratamentos preventivos prévios enfatiza a importância da intervenção precoce.

Semelhantemente, Overeem et al. (2023), avaliaram o uso do Botox como monoterapia e como terapia combinada na prevenção da enxaqueca. Os resultados demonstraram que o Botox foi bem tolerado, mesmo em combinação com tratamentos orais concomitantes, e sua eficácia na redução do número de crises mensais foi confirmada, independentemente dos tratamentos orais utilizados, sugerindo uma eficácia individual do Botox. No entanto, observou-se que pacientes em tratamento polifarmacológico, especialmente aqueles que receberam tratamento oral específico para enxaqueca, apresentaram uma redução menor no número de crises, sugerindo uma possível influência da carga da doença e comorbidades na resposta ao tratamento. Os autores também destacam a necessidade de abordagens terapêuticas individualizadas, levando em consideração as características únicas dos pacientes e suas histórias de tratamento.

Parte superior do formulário Por fim, Schwenk et al. (2021) analisaram pacientes com enxaqueca refratária submetidos a infusões de lidocaína e escetamina, ambos medicamentos anestésicos, evidenciando uma promissora abordagem terapêutica para o tratamento profilático dessa condição. Ambas as terapias demonstraram redução significativa na intensidade da dor, sendo a escetamina mais eficaz nesse aspecto. No entanto, o achado mais notável foi a observação do metabólito (2R-6R)-hidroxi-norcetamina, predominante em fases posteriores da infusão de escetamina e correlacionado a uma fase de menor dor. Este achado sinaliza o potencial analgésico desse metabólito e aponta para futuras investigações visando compreender e explorar suas propriedades no contexto do tratamento preventivo da enxaqueca.

CONCLUSÃO

As terapias com anticorpos monoclonais anti-CGRP, como galcanezumabe, erenumabe, e eptinezumabe, mostraram-se altamente promissoras, não apenas na redução da frequência de crises, mas na redução da intensidade da dor, e no uso de medicamentos para intervenção aguda. Além disso, os estudos observaram uma persistência dos benefícios mesmo após a interrupção do tratamento, além de boa tolerância do tratamento, indicando uma possível mudança de paradigma no manejo da enxaqueca.

O uso Botox e terapias experimentais, como infusões de lidocaína e escetamina, apresentaram-se como opções terapêuticas valiosas para pacientes refratários, com relativamente poucos efeitos colaterais.

Mais estudos são necessários para definir critérios mais específicos de uso de novos tratamentos, a fim de introduzi-los na prática clínica com segurança, além de avaliar a relação custo-benefício dessas abordagens terapêuticas.

REFERÊNCIAS

ALSAADI, T. et al. Real-world experience of erenumab in patients with chronic or episodic migraine in the UAE. **BMC Neurology**, v. 22, n. 1, p. 221, 16 dez. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12883-022-02710-5>>. Acesso em: 27 set. 2023.

ASHINA, M. et al. Reduction in the severity and duration of headache following fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 61, n. 6, p. 916–926, 11 jun. 2021. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1111/head.14127>>. Acesso em: 27 set. 2023.

ASHINA, M. et al. Assessment of Erenumab Safety and Efficacy in Patients With Migraine With and Without Aura. **JAMA Neurology**, v. 79, n. 2, p. 159, 1 fev. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4678>>. Acesso em: 27 set. 2023.

ASHINA, M. et al. Efficacy and safety of eptinezumab for migraine prevention in patients with prior preventive treatment failures: subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled DELIVER study. **Cephalalgia**, v. 43, n. 5, p. 033310242311708, 26 maio 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/03331024231170807>>. Acesso em: 27 set. 2023.

BURCH, R. C. et al. The Prevalence and Burden of Migraine and Severe Headache in the United States: Updated Statistics From Government Health Surveillance Studies. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 55, n. 1, p. 21–34, jan. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/head.12482>>. Acesso em: 27 set. 2023.

CASTRILLO SANZ, A. et al. Experiencia con toxina botulínica en la migraña crónica. **Neurología**, v. 33, n. 8, p. 499–504, out. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.09.004>>. Acesso em: 27 set. 2023.

DETKE, H. C. et al. Galcanezumab in chronic migraine. **Neurology**, v. 91, n. 24, p. e2211–e2221, 11 dez. 2018. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000006640>>. Acesso em: 27 set. 2023.

DODICK, D. W. et al. Eptinezumab Demonstrated Efficacy in Sustained Prevention of Episodic and Chronic Migraine Beginning on Day 1 After Dosing. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 60, n. 10, p. 2220–2231, 9 nov. 2020. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1111/head.14007>>. Acesso em: 27 set. 2023.

HEADACHE DISORDERS. **World Health Organization (WHO)**, 2016. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>>. Acesso em: 27, set. de 2023.

HEPP, Z. et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. **Cephalalgia**, v. 35, n. 6, p. 478–488, 27 maio 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0333102414547138>>. Acesso em: 27 set. 2023.

LINDE, M. et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. **European Journal of Neurology**, v. 19, n. 5, p. 703–711, maio 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x>>. Acesso em: 27 set. 2023.

LIPTON, R. B. et al. Improving the detection of chronic migraine: Development and validation of Identify Chronic Migraine (ID-CM). **Cephalalgia**, v. 36, n. 3, p. 203–215, 22 mar. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0333102415583982>>. Acesso em: 27 set. 2023.

LIPTON, R. B. et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine. **Neurology**, v. 94, n. 13, p. e1365–e1377, 31 mar. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009169>>. Acesso em: 27 set. 2023.

OVEREEM, L. H. et al. A Retrospective Real-Life Multicenter Study on Concurrent Oral Preventive Treatments in Patients with Chronic Migraine Treated with OnabotulinumtoxinA. **CNS Drugs**, v. 37, n. 5, p. 453–465, 22 maio 2023. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1007/s40263-023-01001-y>>. Acesso em: 27 set. 2023.

RAFFAELLI, B. et al. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. **The Journal of Headache and Pain**, v. 20, n. 1, p. 66, 3 dez.

2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s10194-019-1018-8>>. Acesso em: 27 set. 2023.

SCHWENK, E. S. et al. Ketamine for Refractory Chronic Migraine: An Observational Pilot Study and Metabolite Analysis. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 61, n. 11, p. 1421–1429, 9 nov. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jcph.1920>>. Acesso em: 27 set. 2023.

SILBERSTEIN, S. D. et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Table 1. **Neurology**, v. 78, n. 17, p. 1337–1345, 24 abr. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182535d20>>. Acesso em: 27 set. 2023.

STARK, C. et al. Real-world effectiveness of onabotulinumtoxinA treatment for the prevention of headaches in adults with chronic migraine in Australia: a retrospective study. **The Journal of Headache and Pain**, v. 20, n. 1, p. 81, 15 dez. 2019. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1186/s10194-019-1030-z>>. Acesso em: 27 set. 2023.

VOS, T. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1204–1222, out. 2020. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)>. Acesso em: 27 set. 2023.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546–553, dez. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>>. Acesso em: 27 set. 2023.

WINNER, P. K. et al. Long-Term Safety and Tolerability of OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Chronic Migraine: Results of the COMPEL Study. **Drug Safety**, v. 42, n. 8, p. 1013–1024, 17 ago. 2019. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1007/s40264-019-00824-3>>. Acesso em: 27 set. 2023.