



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB**  
**FACULDADE DE CEILÂNDIA - FCE**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

**NATHÁLIA LIS FERNANDES MIRANDA**

**TOXINA BOTULÍNICA NOS QUADROS DE ENXAQUECA:**  
**REVISÃO INTEGRATIVA.**

**BRASÍLIA, 2023**



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB**

**FACULDADE DE CEILÂNDIA - FCE**

**CURSO DE FARMÁCIA**

**NATHÁLIA LIS FERNANDES MIRANDA**

**TOXINA BOTULÍNICA NOS QUADROS DE ENXAQUECA:**

**REVISÃO INTEGRATIVA.**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientador: Prof(a). Dra. Emília Vitória da Silva

Coorientador: Beatriz Rocha Silva

BRASÍLIA, 2023

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

MM672t      Miranda, Nathália Lis Fernandes  
                  Toxina botulínica nos quadros de enxaqueca: revisão  
integrativa / Nathália Lis Fernandes Miranda; orientador  
Emília Vitória da Silva; co-orientador Beatriz Rocha Silva.  
Brasília, 2023.  
                  28 p.

                  Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de  
Brasília, 2023.

                  1. Toxina botulínica. 2. Enxaqueca. 3. Revisão  
integrativa. I. Silva, Emília Vitória da, orient. II. Silva,  
Beatriz Rocha, co-orient. III. Título.

NATHÁLIA LIS FERNANDES MIRANDA

**TOXINA BOTULÍNICA NOS QUADROS DE ENXAQUECA:  
REVISÃO INTEGRATIVA.**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador(a): Prof(a). Dra. Emília Vitória da Silva  
Faculdade de Ceilândia (FCE, UnB)

---

Coorientador(a): Esp. Beatriz Rocha Silva

---

Antônio Leonardo de Freitas Garcia  
Faculdade de Ceilândia (FCE, UnB)

---

Prof(a). Dra. Camila Alves Arede  
Faculdade de Ceilândia (FCE, UnB)

BRASÍLIA, 2023

Dedico este trabalho à minha tia Raquel Costa Miranda (in memoriam), que sempre sonhou, me incentivou e acreditou na minha formação acadêmica através de uma universidade pública.

## RESUMO

A enxaqueca é um distúrbio neurológico resultante de múltiplas alterações na conectividade e função da rede cerebral central e periférica. É uma doença que interfere na qualidade de vida dos pacientes e seu tratamento é muito complexo. A toxina botulínica é uma opção para tratamento da enxaqueca crônica, e dessa forma o objetivo deste trabalho é mostrar por meio de uma revisão integrativa o uso da toxina botulínica no manejo da enxaqueca. O levantamento bibliográfico foi realizado através das bases de dados *U.S. National Library of Medicine and the National Institute of Health* (Pubmed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando o cruzamento dos descritores “*migraine disorders*” e “*botulinum toxin*” com o auxílio do operador booleano *AND*. Como critérios de inclusão foram definidos estudos sobre o uso da toxina botulínica na enxaqueca disponíveis em inglês, português e/ou espanhol, entre os anos de 2012 a 2022, filtrando os tipos de estudo: ensaio clínico e revisão sistemática. Os resultados mostraram que a utilização de toxina botulínica tipo A é um tratamento seguro e bem tolerado, com alta eficácia, sendo assim considerada uma terapia de primeira linha para enxaquecas crônicas em adultos.

**Palavras-chave:** Toxina botulínica, Enxaqueca, Adulto, Revisão integrativa.

## **ABSTRACT**

A migraine is a neurological disorder resulting from multiple changes in central and peripheral brain network connectivity and function. It is a disease that interferes with the quality of life of patients and it has a very complex treatment. The use of a Botulinum toxin is an option for the treatment of chronic migraines. The objective of this work is to demonstrate, through an integrative review, the use of botulinum toxin in the management of migraines. The bibliographical survey was carried out through the U.S. National Library of Medicine, the National Institute of Health (Pubmed) and the Virtual Health Library (BVS) using the crossing of the descriptors “migraine disorders” and “botulinum toxin” with the aid of the Boolean operators. As inclusion criteria, studies on the use of botulinum toxin in migraines is available in English, Portuguese and/or Spanish, from years 2012 to 2022, filtering the types of study: clinical trial and systematic review. The results showed that the use of botulinum toxin type A is a safe and well-tolerated treatment with high efficacy, thus being considered as very effective therapy for chronic migraines in adults.

**Keywords:** Botulinum toxin, Migraine, Adult, Integrative review.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de seleção de artigos que enfocam o uso da toxina botulínica na enxaqueca .....	14
Figura 2 – Protocolo de aplicação PREEMPT .....	17
Figura 3 – Músculos de aplicação do Protocolo PREEMPT .....	18
Figura 4 – Desenho de estudo PREEMPT .....	19
Figura 5 – Fluxograma de ciclos e doses de aplicação .....	20
Figura 6 – Pontos de acupuntura para aplicação .....	21
Figura 7 – Pontos de aplicação (paradigma FollowTheSuture) .....	22

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estudos selecionados e incluídos em revisão integrativa sobre o uso da toxina botulínica A para o tratamento da enxaqueca.....	15
---	----

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
COMPEL	<i>Chronic Migraine OnabotulinumtoxinA Prolonged Efficacy open Label</i>
EQ-5D	<i>EuroQol 5-Dimension</i>
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
FTS	<i>FollowTheSutures</i>
HIT-6	<i>Headache Impact Test-6</i>
ICHD	<i>International Classification of Headache Disorders</i>
MIDAS	<i>Migraine Disability Assessment Test</i>
MSQ	<i>Migraine Specific Quality of Life Questionnaire</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PREEMPT	<i>Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy</i>
Pubmed	<i>U.S. National Library of Medicine and the National Institute of Health</i>
REPOSE	<i>REal-life use of botulinum toxin for the symptomatic treatment of adults with chronic migraine, measuring healthcare resource utilisation, and Patient-reported OutcomeS observed in practice</i>
TB-A	Toxina Botulínica tipo A

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b> .....	11
<b>2.Objetivos</b> .....	12
2.1. Objetivo Geral .....	12
2.2 Objetivos específicos.....	13
<b>3.Metodologia</b> .....	13
<b>4.Resultados e Discussão</b> .....	14
<b>5.Conclusão</b> .....	24
<b>Referências</b> .....	25

## 1. Introdução

A enxaqueca, ou migrânea, é definida pela Classificação Internacional de Cefaleias (*International Classification of Headache Disorders*) como uma cefaleia primária comum e incapacitante (KOWACS et al., 2018). Entende-se por ser um distúrbio neurológico resultante de múltiplas alterações na conectividade e função da rede cerebral central e periférica. Alguns mecanismos fisiopatológicos podem estar envolvidos, como hiperexcitabilidade cortical, alterações na modulação de áreas do tronco cerebral, tálamo e hipotálamo, e ativação do sistema trigeminovascular com subsequente liberação de neuropeptídeos (CHARLES, 2018; ONG; WEI; GOADSBY, 2018).

É classificada pelo ICHD (*International Classification of Headache Disorders*) de acordo com sua frequência, sendo enxaqueca episódica quando ocorre em menos de quinze dias no mês e crônica, onde deve ocorrer em quinze ou mais dias por mês por mais de três meses em um período de doze meses, a qual ao menos oito dias por mês possui características de cefaleia migranosa (KOWACS et al., 2018).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a enxaqueca como uma das principais causas de incapacidade em todo mundo, ocupando o 6º lugar no ranking, e é uma das responsáveis pela perda de anos de vida saudável por ano no mundo. É uma das cefaleias mais importantes a nível de saúde pública sendo prejudicial às relações familiares e sociais, afetando a qualidade de vida e a execução das atividades diárias das pessoas (STEINER TJ, et al., 2015 FREITAS, F. L.; FREITAS, T.G., 2013).

Uma crise típica é reconhecida por uma dor de cabeça repetitiva e pulsátil, unilateral ou bilateral, piora com qualquer atividade física e está frequentemente associada à náusea, vômitos e desconforto com a exposição à luz e sons altos, sendo que sua intensidade pode atingir vários graus e sua duração é variável, de horas, dias ou semanas. O início das crises está associado a aspectos extrínsecos conhecidos como fatores desencadeantes ambientais relacionados a alimentos, bebidas e estilo de vida, e aspectos intrínsecos, como o sexo, onde em geral as mulheres são mais afetadas devido as alterações nos níveis hormonais que ocorrem durante o ciclo menstrual; outros fatores também podem ajudar a desenvolver a doença como, hereditariedade e idade (KRAEMER GC; LAZZARETTI C, 2021).

A toxina botulínica foi à primeira proteína microbiana utilizada por meio de injeção para o tratamento de doenças humanas, é produzida pela bactéria anaeróbia gram-positiva chamada *Clostridium botulinum* e possui sete tipos diferentes que são nomeados de A até G. Seu uso clínico iniciou em 1977 para tratamento de estrabismo, nos anos 2000 através de vários estudos foram relatados benefícios de seu uso para enxaqueca e em 2010 o FDA (US Food and Drug Administration) aprovou o uso da toxina botulínica tipo A (TB-A) para o tratamento profilático de enxaqueca crônica (AYRES; SANDOVAL, 2016; MENEZES; RODRIGUES JUNIOR, 2022).

A toxina do tipo A é a mais potente e menos agressiva, por isso é utilizada clinicamente, pois ela inibe a liberação de neurotransmissores nas terminações nervosas pré-sinápticas da junção neuromuscular, interrompendo a contração da musculatura (ESCHER et al., 2016). Estudos relatam que a toxina botulínica também atua bloqueando outras substâncias, como o glutamato, a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, essas estão envolvidas em vários processos inflamatórios e causam sensibilização dos nervos, gerando condições dolorosas. Os processos de bloqueio explicam os efeitos da toxina na redução e eliminação de condições dolorosas (SILVA et al., 2021).

Segundo Torres-Ferrus et al. (2020, p.2) o “principal objetivo ao tratar um paciente com enxaqueca crônica é reconhecer e minimizar a incapacidade relacionada à dor de cabeça”. Dessa forma o tratamento com toxina botulínica tipo A tem se mostrado eficaz, reduzindo a frequência e a intensidade das dores de cabeça, melhorando o estado de incapacidade e a qualidade de vida, além de reduzir o uso de outros medicamentos e as visitas a emergência (SHATERIAN et al., 2022).

Diante do exposto, esse estudo tem como objetivo analisar por meio de uma revisão integrativa o uso da toxina botulínica para manejo da enxaqueca descrito na literatura.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo Geral:**

Realizar revisão integrativa sobre a utilização da toxina botulínica no manejo da enxaqueca.

## 2.2 Objetivos específicos:

Analisar e descrever os principais métodos de aplicação da toxina botulínica na enxaqueca;

Analisar e descrever os resultados mediante a utilização da toxina botulínica na enxaqueca.

## 3. Metodologia

Esse é um estudo de revisão integrativa da literatura, com a finalidade de reunir o conhecimento científico já produzido sobre o tema em questão, permitindo buscar, avaliar e sintetizar as evidências já conhecidas e disponíveis, contribuindo assim para o desenvolvimento da revisão. A revisão integrativa é um método importante pois proporciona a síntese de conhecimento fundamentado no saber científico para direcionar a prática clínica (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Segundo Souza et al. (2010), o processo de elaboração da revisão integrativa segue seis fases, sendo elas: i. elaboração da pergunta norteadora; ii. busca na literatura; iii. coleta de dados; iv. análise crítica dos estudos incluídos; v. discussão dos resultados e vi. apresentação da revisão integrativa. O estudo foi embasado na seguinte questão norteadora: “O uso da toxina botulínica é eficaz para o manejo da enxaqueca?”.

O levantamento bibliográfico foi realizado através das bases de dados *U.S. National Library of Medicine and the National Institute of Health* (Pubmed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando o cruzamento dos descritores “*migraine disorders*” e “*botulinum toxin*” com o auxílio do operador booleano *AND*, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

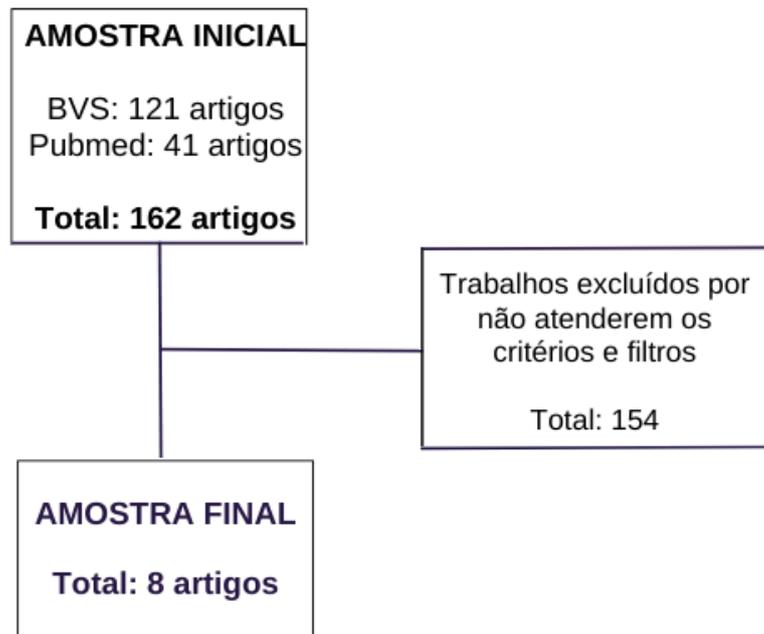
Como critérios de inclusão foram definidos estudos sobre o uso da toxina botulínica na enxaqueca disponíveis em inglês, português e/ou espanhol, entre os anos de 2012 a 2022, filtrando os tipos de estudo: ensaio clínico e revisão sistemática. Os critérios de exclusão foram: trabalhos que não eram apresentados na íntegra, duplicados ou que não atendessem o objetivo do estudo.

Por se tratar de uma revisão da literatura, não há necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

#### 4. Resultados e Discussão

A busca resultou em 162 artigos, primeiramente foram avaliados por meio dos seus títulos e resumos, aqueles que atenderam os critérios de elegibilidade foram lidos na íntegra para coleta de dados e informações (Figura 1).

Figura 1- Fluxograma de seleção de artigos que enfocam o uso da toxina botulínica na enxaqueca.



Fonte: autoria própria.

Os artigos selecionados foram diferenciados com códigos para melhor identificação e agrupados no quadro a seguir:

Quadro 1 - Estudos selecionados e incluídos em revisão integrativa sobre o uso da toxina botulínica A para o tratamento da enxaqueca.

(continua)

CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO	AUTOR/ ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
A1	Silberstein, Stephen D et al. (2014)	Porcentagem de pacientes com enxaqueca crônica que responderam por ciclo de tratamento com onabotulinumtoxinA: PREEMPT.	Ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e fase aberta.	O objetivo é determinar se os pacientes respondem aos tratamentos adicionais com TB-A.	Uma proporção significativa de pacientes com enxaqueca crônica tratados com TB-A que não responderam ao primeiro ciclo de tratamento responderam no segundo e terceiro ciclos.
A2	Hou, Min et al. (2015)	Injeção de onabotulinumtoxinA em pontos de acupuntura para enxaquecas.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Investigar o efeito terapêutico da TB-A nas enxaquecas e avaliar a eficácia entre a injeção em local fixo e em ponto de acupuntura.	A injeção de TB-A no local de acupuntura e no local fixo é capaz de reduzir significativamente a frequência, a intensidade, a duração e os sintomas associados das crises de enxaqueca. Sendo que em pontos de acupuntura provou ser mais eficiente.
A3	Blumenfeld, Andrew M et al. (2018)	Estudo de longo prazo da eficácia e segurança de OnabotulinumtoxinA para a prevenção da enxaqueca crônica: estudo COMPEL.	Observacional, prospectivo e multicêntrico.	Avaliar a eficácia e segurança a longo prazo da TB-A para prevenção de enxaqueca crônica.	O Estudo COMPEL fornece evidências clínicas adicionais para a consistência da eficácia, segurança e tolerabilidade a longo prazo da TB-A para a prevenção de cefaleia em pacientes com enxaqueca crônica.
A4	Castrillo Sanz, A et al. (2018)	Experiência com toxina botulínica na enxaqueca crônica.	Prospectivo.	Descrever a experiência de 16 meses com TB-A para o tratamento da enxaqueca crônica, avaliar seus benefícios e determinar marcadores clínicos de boa resposta ao tratamento.	Os efeitos benéficos do TB-A para enxaqueca crônica continuam ao longo do tempo. É um tratamento seguro e bem tolerado cujo uso não deve ser adiado, pois o tratamento precoce traz maiores benefícios.

(conclusão)

A5	Ahmed, Fayyaz et al. (2019)	Um estudo prospectivo aberto do uso na vida real de onabotulinumtoxinA para o tratamento da enxaqueca crônica: o estudo REPOSE.	Prospectivo, aberto e controlado por placebo.	Observar o uso de TB-A a longo prazo em adultos com enxaqueca crônica e relatar sobre a utilização, eficácia, segurança e tolerabilidade.	O tratamento preventivo a longo prazo da enxaqueca crônica com TB-A mostrou eficácia com uma redução na frequência de dias de dor de cabeça e melhora significativa nas medidas de qualidade de vida.
A6	Ornello, Raffaele et al. (2020)	Resposta sustentada à onabotulinumtoxinA em pacientes com enxaqueca crônica: dados da vida real.	Aberto, multicêntrico, prospectivo.	Avaliar a resposta sustentada ao BT-A em pacientes com enxaqueca crônica.	Foram observadas melhorias significativas e sustentadas, o número de dias de dor de cabeça por mês e a intensidade diminuíram. Ainda é sugerido não atrasar o tratamento a fim de aumentar a probabilidade de obter resposta clínica sustentada.
A7	Boudreau, Guy, et al. (2022)	OnabotulinumtoxinA melhora a qualidade de vida na enxaqueca crônica: o estudo PREDICT.	Multicêntrico, prospectivo e aberto.	Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde a longo prazo baseada em evidências em adultos com enxaqueca crônica recebendo toxina botulínica tipo A.	Com base em evidências do estudo PREDICT, a TB-A no tratamento da enxaqueca crônica resultou na diminuição da frequência e intensidade das dores de cabeça, o que aumenta o corpo de argumentos sobre a segurança e eficácia a longo prazo.
A8	Stovner, Lars Jacob et al. (2022)	<i>FollowTheSutures</i> : Pilotando uma nova maneira de administrar onabotulinumtoxinA para enxaqueca crônica.	Estudo de fase II aberto, não controlado, de braço único e centro único.	Desenvolver um paradigma de injeção de FTS e avaliar sua viabilidade, tolerabilidade e aceitabilidade entre pacientes com enxaqueca crônica em um estudo piloto aberto.	O protocolo foi seguro e bem tolerado. Se a eficácia for confirmada, será significativamente menos dispendioso do que o procedimento padrão.

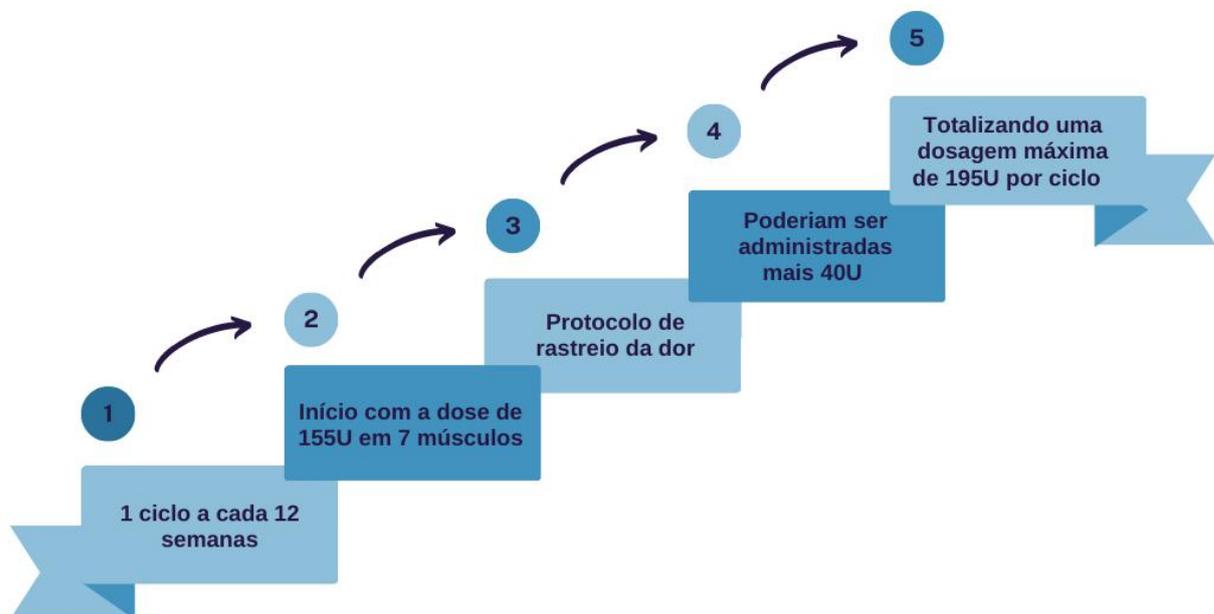
Fonte: autoria própria.

O uso da toxina botulínica tipo A para profilaxia mudou consideravelmente o manejo da enxaqueca crônica. O programa clínico PREEMPT (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) foi muito importante pois através dele foi confirmada sua eficácia e seu uso foi aprovado; vários outros estudos foram realizados com base no protocolo PREEMPT (BECKER, 2020).

O programa clínico (fase 3) descrito no artigo A1 (SILBERSTEIN et al., 2014) compreendeu dois estudos, PREEMPT 1 e PREEMPT 2. Ambos foram realizados para avaliar a eficácia e segurança da onabotulinumtoxinA na profilaxia de dores de cabeça em adultos com enxaqueca crônica. Através desses ensaios a toxina botulínica A foi estabelecida como terapia preventiva e eficaz (BECKER, 2020).

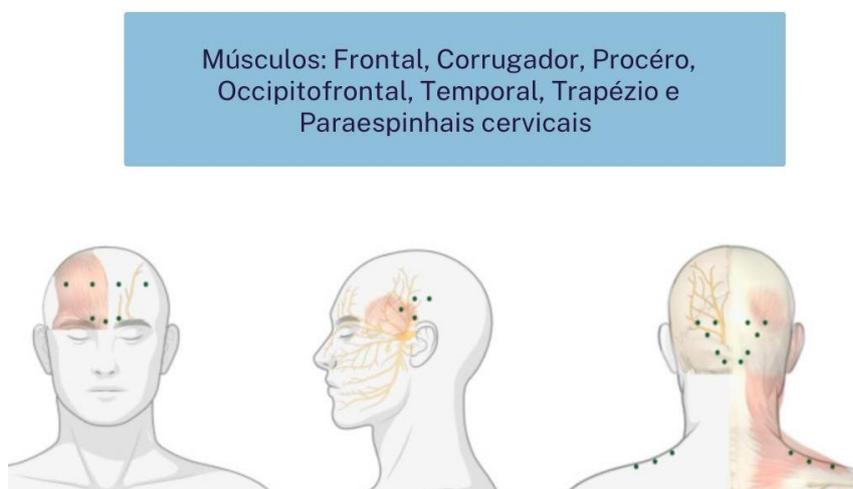
Ao total foram inclusos 1.384 pacientes, entre 18 e 65 anos de idade, predominantemente mulheres (86%), tendo dor de cabeça contínua de 4 horas ou mais por dia, por pelo menos 15 dias ao longo de 4 semanas, os pacientes seguiram o protocolo de aplicação PREEMPT (Figura 2) nos músculos apresentados na Figura 3 (FRAMPTON; SILBERSTEIN, 2018; SILBERSTEIN et al., 2014).

Figura 2 - Protocolo de aplicação PREEMPT.



Fonte: autoria própria.

Figura 3: Músculos de aplicação do Protocolo PREEMPT.



Fonte: RAY; HUTTON; MATHARU, (2021)

Os participantes que concluíram as aplicações na 24<sup>a</sup> semana seguiram por mais três ciclos e foram reavaliados na semana 56. Esses pacientes que completaram todos os cinco ciclos continuaram a melhorar após a semana 24, sugerindo que quanto mais tempo um paciente for tratado mais ele se beneficiará; já os pacientes que iniciaram o tratamento mais tarde (após a semanas 24) também tiveram respostas positivas (AURORA et al., 2013, SILBERSTEIN et al., 2014). Evidências encontradas apontam que os pacientes que não responderam após o primeiro ciclo de tratamento passaram a responder após o segundo ou terceiro ciclo, sugerindo que a TB-A é bem tolerada e o benefício máximo pode exigir uma constância de aplicações (DODICK et al., 2019; FRAMPTON; SILBERSTEIN, 2018).

Alguns aspectos foram analisados nos ensaios e classificados como desfechos, onde o primário retrata a diminuição média na frequência de dias de dor de cabeça. Já os desfechos secundários incluíram as alterações na frequência e episódios de dias de dores de cabeça (de aguda a intensa), enxaqueca e total de horas cumulativas de dores. Os resultados favoreceram TB-A em relação ao placebo em todos os momentos e os pacientes com TB-A ainda apresentaram redução na ingestão de medicamentos para dor de cabeça e de medicamentos próprios para enxaqueca, como os triptanos (FRAMPTON; SILBERSTEIN, 2018; SILBERSTEIN et al., 2014).

Os eventos adversos relatados com mais frequência em pacientes do programa clínico PREEMPT (A1 (SILBERSTEIN et al., 2014)) foram dor no pescoço, fraqueza muscular, dor no local da injeção e ptose palpebral; sendo o último o mais comum.

Nos últimos ciclos de tratamento foi observado que as taxas de incidência dos efeitos adversos foram menores, possivelmente porque com a exposição contínua os pacientes possuem uma capacidade maior de tolerar onabotulinumtoxinA (AURORA et al., 2013; SILBERSTEIN et al., 2014).

No conjunto de artigos selecionados (Quadro 1) identificou-se semelhanças entre eles, como o sexo dos participantes, onde o feminino prevalece em todos os estudos, sendo >79% dos selecionados; confirmando a ideia de que o sexo feminino é mais afetado pela enxaqueca crônica. Também foi observado que somente foram selecionados pacientes com idade  $\geq 18$  anos e a média variou entre 40 e 50 anos.

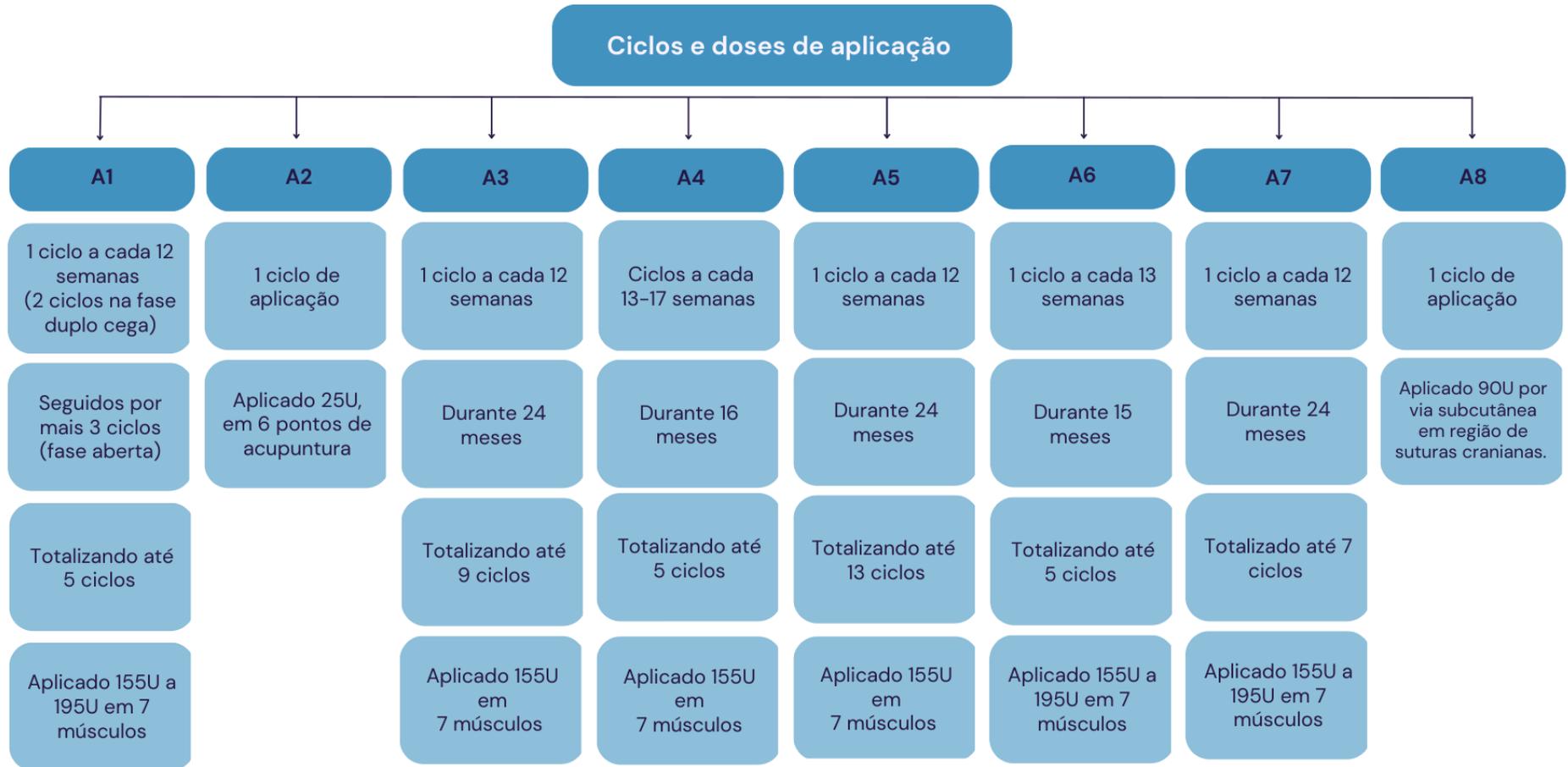
Entre os estudos selecionados (Quadro 1) 6 dos 8 tiveram como base o Protocolo PREEMPT (Figura 4). Entretanto, algumas diferenças foram observadas como, os ciclos de tratamento e períodos de acompanhamento que variaram, e esses foram descritos na figura 5.

Figura 4: Desenho de estudo PREEMPT.



Fonte: BRASIL (2018).

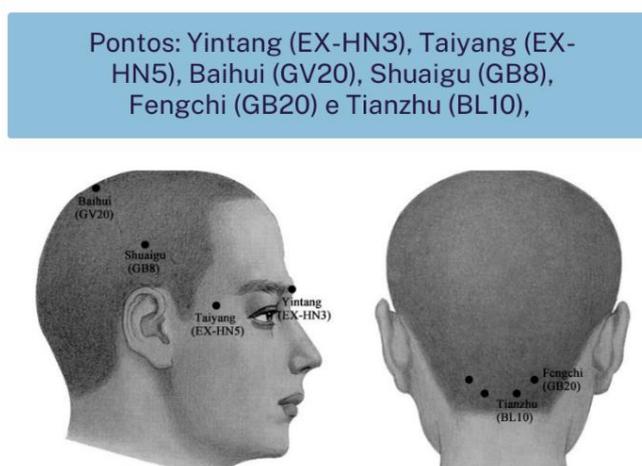
Figura 5 – Fluxograma de ciclos e doses de aplicação.



Fonte: autoria própria.

Alguns aspectos interessantes foram evidenciados individualmente em cada estudo. No A2 (HOU et al., 2015) os resultados reduziram a frequência, intensidade e duração da enxaqueca em 85% dos pacientes de locais fixos e 93% dos pacientes com injeção em pontos de acupuntura (Figura 6). Notou-se que a injeção em pontos de acupuntura foi mais eficiente, porém são necessários mais estudos para estabelecer a eficácia dos novos locais e da dosagem baixa da toxina (BLUMENFELD et al., 2018; HOU et al., 2015).

Figura 6: Pontos de acupuntura para aplicação.



Fonte: HOU et al., (2015).

O estudo COMPEL - A3 (BLUMENFELD et al., 2018) tem muitos pontos fortes, por ser um grande estudo com mais de 700 paciente por 108 semanas (9 ciclos). Os resultados ajudam a entender a eficácia e segurança contínuas da onabotulinumtoxinA durante o tratamento prolongado, entretanto possui limitações por não haver placebo ou braço comparador ativo.

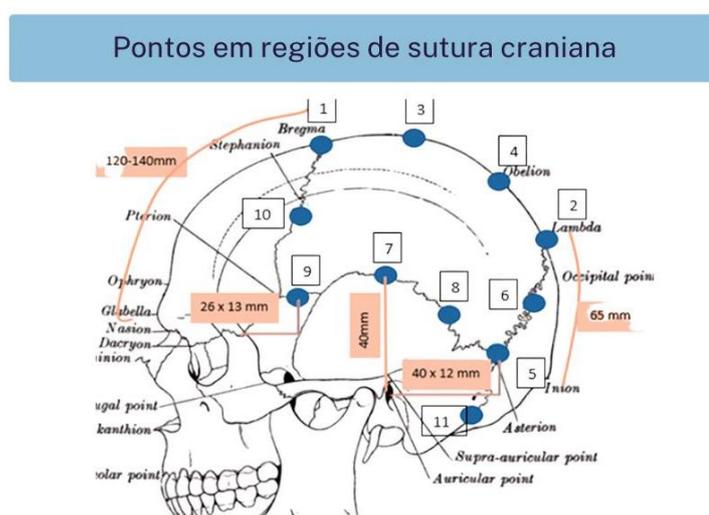
No A4 (CASTRILLO SANZ et al., 2018) a correlação entre a melhora clínica devido ao tratamento com onabotulinumtoxinA e o número de tratamentos anteriores, evidenciou que quanto mais cedo a toxina for administrada, maiores os benefícios. Já no A5 (AHMED et al., 2019), os pacientes com tratamento preventivo antes do início do estudo tiveram uma resposta menor na média de dias de dor de cabeça do que os que estavam sem tratamento preventivo, sugerindo que o tratamento preventivo pode interferir no resultado do tratamento com TB-A. Enquanto o A6 (ORNELLO et al., 2020) sustenta a ideia de que o tratamento com TB-A não deve ser retardado, afim de

aumentar a probabilidade de resultados satisfatórios, com redução de  $\geq 50\%$  nos dias de dor de cabeça, permanecendo assim até o final do acompanhamento,

O estudo PREDICT - A7 (BOUDREAU et al., 2022) inclui limitações como o A3 (BLUMENFELD et al., 2018) e adiciona o viés de memória e o abandono do participante devido à duração do estudo. A falta de um grupo controle nos estudos também impede a diferenciação de eventos adversos relacionados ao tratamento versus aqueles que teriam ocorrido naturalmente (BLUMENFELD et al., 2018; BOUDREAU et al., 2022).

O A8 (STOVNER et al., 2022) é um novo protocolo de injeção (FollowTheSutures); nele foi testada a segurança, tolerabilidade e viabilidade da onabotulinimtoxina no tratamento da enxaqueca crônica. Foram injetadas 90U em 18 locais sobre a área das suturas cranianas (Figura 7) e para obter uma melhor difusão foi utilizada uma diluição maior do que o normal. Dezenove mulheres (das 20 incluídas) receberam injeções e foram avaliadas; houve apenas um evento adverso relacionado ao tratamento (diminuição da mastigação por algumas semanas), caso contrário, o procedimento foi globalmente bem tolerado. Dessa forma o protocolo foi considerado seguro e bem tolerado, mas a confirmação certamente exigirá um estudo controlado por placebo, randomizado, multicêntrico e de tamanho adequado. Um estudo comparando os resultados dos protocolos de injeção FTS e PREEMPT seria necessário para avaliar a eficácia comparável, a tolerabilidade e quaisquer diferenças na aceitação do paciente.

Figura 7: Pontos de aplicação (paradigma FollowTheSuture).



Fonte: STOVNER et al., (2022).

O estudo PREEMPT - A1 (SILBERSTEIN et al., 2014) avaliou o tratamento utilizando algumas outras estratégias, como pelo Headache Impact Test-6 (HIT-6) que associava a redução no impacto da dor de cabeça e o Migraine Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) que avaliava a qualidade de vida. No A3 (BLUMENFELD et al., 2018) e no A6 (ORNELLO et al., 2020) também foi utilizado o HIT-6, e no A6 acrescentou-se o Migraine Disability Assessment Test (MIDAS). No A5 (AHMED et al., 2019) avaliou-se pelo MSQ e EuroQol (EQ-5D).

O artigo A3 e o A4 (BLUMENFELD et al., 2018; CASTRILLO SANZ et al., 2018) não usaram a estratégia de acompanhamento da dor, já o estudo A5, A6 e A7 (AHMED et al., 2019; BOUDREAU et al., 2022; ORNELLO et al.) usaram; o protocolo de injeção com acompanhamento da dor apresentou melhores resultados. Observou-se que os efeitos adversos relatados nos outros estudos (A2, A3, A4, A5, A6 e A7) (AHMED et al., 2019; BOUDREAU et al., 2022; BLUMENFELD et al.; CASTRILLO SANZ et al., 2018, HOU et al., 2015; ORNELLO et al., 2020) foram em grande maioria comparados com os do PREEMPT - A1 (SILBERSTEIN et al., 2014), onde nenhuma morte foi relatada, sugerindo que o tratamento é seguro e tolerável pelos pacientes.

O uso da TB-A quando comparado com outros tratamentos tende a apresentar melhores resultados, como mostra o estudo FORWARD, que avaliou a eficácia comparativa de tratamentos na prevenção da enxaqueca crônica em adultos, através de um estudo seguindo o Protocolo PREEMPT por 3 ciclos, ou topiramato “liberação imediata” 50-100 mg/dia, que é um medicamento anticonvulsivante com múltiplos mecanismos de ação que influenciam reduzindo a hiperexcitabilidade das células nervosas, essa que pode causar crises de enxaqueca; é considerado um tratamento de primeira linha, sendo frequentemente prescrito (BRASIL, 2013; ROTHROCK et al., 2019).

Os resultados apresentaram diferenças estatisticamente significativas a favor da onabotulinumtoxinA, demonstrando ainda que é uma alternativa segura e frequentemente eficaz para pacientes que interrompem o tratamento com topiramato. Uma vez que existiu um quantidade significativa de desistências devido aos efeitos adversos, onde apenas 1% dos pacientes correspondem ao grupo tratado com onabotulinumtoxinA, enquanto 42% representam o grupo tratado com topiramato, sendo a sinusite o sintoma mais comum entre os pacientes com onabotulinumtoxinA,

e a parestesia para o grupo tratado com topiramato. Dessa forma, para que um determinado tratamento tenha eficácia, também é considerada a adesão do paciente. Dada a diferença marcante na eficácia entre as 2 terapias, a ideia de atrasar o tratamento com onabotulinumtoxinA em favor da primeira prescrição de topiramato “liberação imediata” pode ser questionada (ROTHROCK et al., 2019).

Outro ponto a ser questionado é a interrupção do tratamento, uma vez que as principais descobertas para TB-A durante um período de 1 ano no programa PREEMPT - A1 (SILBERSTEIN et al., 2014) foram substanciadas e estendidas pelos resultados do estudo clínico COMPEL - A3 (BLUMENFELD et al., 2018) e REPOSE - A5 (AHMED et al., 2019) de 2 anos, sugerindo que a continuação do tratamento pode ser mais benéfica do que a retirada precoce. Entretanto, o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (2012) recomenda a interrupção do tratamento para enxaqueca quando o número de dias de dor cai abaixo de 15 dias por mês durante 3 meses consecutivos.

## **5. Conclusão**

Levando-se em consideração os dados apresentados nesta revisão integrativa, a utilização da toxina botulínica tipo A tem mostrado uma boa empregabilidade no manejo da enxaqueca crônica em adultos, sendo um tratamento seguro e bem tolerado.

Em contrapartida, há necessidade de estudos adicionais, para avaliar sua eficácia na prevenção e tratamento da enxaqueca crônica em outros grupos, como em adolescentes. Bem como a padronização de aplicação (locais e quantidades) e métodos avaliativos, pois há discrepância nestes padrões, dificultando assim uma comparação fidedigna.

## Referências

- AHMED, F. *et al.* **An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study.** *The Journal of Headache and Pain*, v. 20, n. 1, 7 mar. 2019.
- AURORA, S. K. *et al.* **OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program.** *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 129, n. 1, p. 61–70, 20 set. 2013.
- AYRES, E. L.; SANDOVAL M. H. **Toxina Botulínica na Dermatologia.** 1. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2016.
- BECKER, W. J. **Botulinum Toxin in the Treatment of Headache.** *Toxins*, v. 12, n. 12, p. 803, 17 dez. 2020.
- BLUMENFELD, A. M. *et al.* Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. **The Journal of Headache and Pain**, v. 19, n. 1, 5 fev. 2018.
- BOUDREAU, G. *et al.* **OnabotulinumtoxinA Improves Quality of Life in Chronic Migraine: The PREDICT Study.** *Canadian Journal of Neurological Sciences*, v. 49, n. 4, p. 540–552, 1 jul. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Grupo Técnico do COSAÚDE para apreciação de propostas via Formulário Eletrônico para as alterações no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde 2018: INJEÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA TRATAMENTO DE MIGRÂNEA CRÔNICA COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO.** Belo Horizonte, 2018. p. 6. Disponível em: [https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/camaras-e-grupos-tecnicos/camaras-e-grupos-tecnicos-anteriores/grupo-tecnico-do-cosaude-para-apreciacao-de-propostas-via-formulario-eletronico-para-as-alteracoes-no-rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2018/gt\\_cosaude\\_reuniao\\_12\\_apresentacoes.pdf](https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/camaras-e-grupos-tecnicos/camaras-e-grupos-tecnicos-anteriores/grupo-tecnico-do-cosaude-para-apreciacao-de-propostas-via-formulario-eletronico-para-as-alteracoes-no-rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2018/gt_cosaude_reuniao_12_apresentacoes.pdf). Acesso em 30 jan. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **NOTA TÉCNICA Nº 335/2013 TOPIRAMATO.** Brasília. 2014. p. 1-4. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/conjur/demandas-judiciais/notas-tecnicas/notas-tecnicas-medicamentos/notas-tecnicas/t/topiramato.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2023.
- CASTRILLO SANZ, A. *et al.* **Experiencia con toxina botulínica en la migraña crónica.** *Neurología*, v. 33, n. 8, p. 499–504, out. 2018
- CHARLES, A. **The pathophysiology of migraine: implications for clinical management.** *The Lancet Neurology*, v. 17, n. 2, p. 174–182, 2018.
- DODICK, D. W. *et al.* **Early onset of effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: Analysis of PREEMPT data.** *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, v. 39, n. 8, p. 945–956, 1 jul. 2019.

ESCHER, C. M. *et al.* **Botulinum toxin in the management of chronic migraine: clinical evidence and experience.** *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, v. 10, n. 2, p. 127–135, 16 nov. 2016.

FRAMPTON, J. E.; SILBERSTEIN, S. **OnabotulinumtoxinA: A Review in the Prevention of Chronic Migraine.** *Drugs*, v. 78, n. 5, p. 589–600, 12 mar. 2018.

FREITAS, F. L.; FREITAS, T.G. **Eventos agudos na Atenção Básica - Cefaleia.** 2013. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina / UNA-SUS.

HOU, M. *et al.* **Acupoint Injection of Onabotulinumtoxin A for Migraines.** *Toxins*, v. 7, n. 11, p. 4442–4454, 30 out. 2015.

KOWACS, F. *et al.* **CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DAS CEFALÉIAS.** *The International Classification of Headache Disorders*, São Paulo, ed. 3, p. 23, 2019.

KRAEMER, G. DE C.; LAZZARETTI, C. **ENXAQUECA CRÔNICA: ASPECTOS GERAIS E A TERAPÊUTICA COM A TOXINA BOTULÍNICA.** *Revista Perspectiva: Ciência e Saúde*, v. 6, n. 1, p.

MENEZES, C. G.; RODRIGUES JUNIOR, O. M. **Toxina botulínica tipo A: ação farmacológica e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais.** *Research, Society and Development*, v. 11, n. 14, 22 out. 2022.

NEGRO, A. *et al.* **OnabotulinumtoxinA 155 U in medication overuse headache: a two years prospective study.** *SpringerPlus*, v. 4, 2015.

NICE. **Toxina botulínica tipo A para a prevenção de dores de cabeça em adultos com enxaqueca crônica.** [S.l.], 2012. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA260>. Acesso em: 20 abr. 2019.

ONG, J. J. Y.; WEI, D. Y.-T. T.; GOADSBY, P. J. **Recent. Advances in Pharmacotherapy for Migraine Prevention: From Pathophysiology to New Drugs.** *Drugs*, v. 78, n. 4, p. 411–437, mar. 2018.

ORNELLO, R. *et al.* **Sustained response to onabotulinumtoxin A in patients with chronic migraine: real-life data.** *The Journal of Headache and Pain*, v. 21, n. 1, 25 abr. 2020.

RAY, J. C.; HUTTON, E. J.; MATHARU, M. **OnabotulinumtoxinA in Migraine: A Review of the Literature and Factors Associated with Efficacy.** *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 13, p. 2898, 1 jan. 2021.

ROTHROCK, J. F. *et al.* **FORWARD Study: Evaluating the Comparative Effectiveness of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine.** *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, v. 59, n. 10, p. 1700–1713, 26 set. 2019.

SHATERIAN, N. *et al.* **Botox (OnabotulinumtoxinA) for Treatment of Migraine Symptoms: A Systematic Review.** *Pain Research and Management*, v. 2022, p. e3284446, 31 mar. 2022.

SILBERSTEIN, S. D. *et al.* **Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT.** *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 86, n. 9, p. 996–1001, 12 dez. 2014.

SILVA, M. L. DA *et al.* **Utilização da toxina botulínica tipo a para fins terapêuticos.** *Research, Society and Development*, v. 10, n. 14, p. e535101422385, 14 nov. 2021.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. **Integrative review: what is it? How to do it?** *Einstein (São Paulo)*, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010.

STEINER, T. J. *et al.* **Headache disorders are third cause of disability worldwide.** *The Journal of Headache and Pain*, v. 16, n. 1, 25 jun. 2015.

STOVNER, L. J. *et al.* **FollowTheSutures: Piloting a new way to administer onabotulinumtoxinA for chronic migraine.** *Cephalalgia*, v. 42, n. 7, p. 590–597, 15 fev. 2022.

TORRES-FERRUS, M. *et al.* **Influence of headache pain intensity and frequency on migraine-related disability in chronic migraine patients treated with OnabotulinumtoxinA.** *The Journal of Headache and Pain*, v. 21, n. 1, 11 jul. 2020.

WINNER, P. K. *et al.* **A Randomized Trial to Evaluate OnabotulinumtoxinA for Prevention of Headaches in Adolescents With Chronic Migraine.** *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, v. 60, n. 3, p. 564–575, 9 fev. 2020.