

# TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## *BOTULINUM TOXIN IN THE TREATMENT OF CHRONIC MIGRAINE: A SYSTEMATIC REVISION*

Andriele do Prado Mello<sup>1</sup> , Laura Vicedo Jacociunas<sup>2</sup> 

### RESUMO

A enxaqueca crônica é causada por alterações químicas do cérebro, dores unilaterais, pulsáteis de intensidade variável. A administração da toxina botulínica, neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, é uma alternativa de tratamento. Existem diferentes preparações da toxina botulínica, capaz de inibir a liberação de acetilcolina, provocando uma inibição da contração muscular. O objetivo do estudo foi analisar a eficácia terapêutica da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica. Foi realizada uma revisão sistemática utilizando como ferramenta embasadora o método de Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises, utilizando como descritores: enxaqueca crônica, toxina botulínica e tratamento. Foram analisados 21 artigos, sendo 6 metas-análises e 15 ensaios clínicos, 9 ensaios clínicos foram comparados a placebo e 6 a outras terapias. Os ensaios utilizaram uma variedade de doses de 75 até 260 UI, e incluíram pacientes com enxaqueca episódica e crônica, na qual a toxina mostrou maior eficácia. A toxina apresentou também um perfil bom de segurança, sendo relatados poucos efeitos adversos, que em geral foram leves ou moderados. O estudo concluiu que ensaios clínicos controlados indicam que a toxina botulínica tipo A foi eficaz no tratamento da enxaqueca crônica. Na comparação com os demais medicamentos demonstrou eficácia semelhante perfil de tolerabilidade superior.

**Palavras-chave:** Enxaqueca; Toxina botulínica; *Clostridium botulinum*

### ABSTRACT

Chronic migraine is caused by chemical changes in the brain, unilateral, pulsating pain of varying intensity. The administration of botulinum toxin, a neurotoxin produced by *Clostridium botulinum*, is an alternative treatment. There are different preparations of botulinum toxin, capable of inhibiting the release of acetylcholine, promoting an inhibition of muscle contraction. The aim of the study was to analyze the therapeutic efficacy of botulinum toxin in the treatment of chronic migraine. A systematic review was carried out using the Main Items to Report Systematic Reviews and Meta-Analyses method as a supporting tool, using as descriptors: chronic migraine, botulinum toxin and treatment. Twenty-one articles were analyzed, of which 6 were meta-analyses and 15 were clinical trials, 9 clinical trials were compared to placebo and 6 to other therapies. The trials used a range of doses from 75 to 260 IU, and included patients with episodic and chronic migraine, in which the toxin was most effective. The toxin also had a good safety profile, with few adverse effects reported, which were generally mild or moderate. The study concluded that controlled clinical trials indicate that botulinum toxin type A was effective in treating chronic migraine. In comparison with the other drugs, it showed similar efficacy and a superior tolerability profile.

**Keywords:** Migraine; Botulinum toxin; *Clostridium botulinum*

### INTRODUÇÃO

Enxaqueca é um tipo de cefaléia, uma doença neurológica recorrente, caracterizada por dores de cabeça unilateral e pulsátil, sua intensidade pode variar de moderada a severa. Frequentemente associada a náusea, vômito, fotofobia e fonofobia<sup>1</sup>. A enxaqueca é mais predominante em mulheres e tem

*Clin Biomed Res.* 2023;43(2):163-169

1 Rede de Farmácias São João.  
Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Centro Universitário Metodista.  
Porto Alegre, RS, Brasil.

#### Autor correspondente:

Laura Vicedo Jacociunas  
lauralvj@yahoo.com.br  
Centro Universitário Metodista  
Rua Cel. Joaquim Pedro Salgado, 80  
90240-060, Porto Alegre, RS, Brasil.

normalmente início na segunda década de vida, com um pico de prevalência entre a segunda e a quarta décadas<sup>2</sup>.

As crises de enxaquecas podem ser desencadeadas por diversos fatores, variando de paciente para paciente. Quando uma crise se prolonga por quinze ou mais dias do mês, por mais de três meses, encontra-se definida pela Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3) como enxaqueca crônica. Dentro do âmbito enxaqueca crônica cada indivíduo apresenta características específicas, em geral os fatores que desencadeiam as crises de dor estão, estresse, falta de rotina para o sono, uso de medicamentos vasodilatadores, falta de atividades físicas, exposição a ruídos altos, odores fortes e variações dos níveis hormonais. Estudos apontam que dentre os fatores de risco que aumentam a probabilidade de cronificação estão frequência basal das crises, superior a oito dias por mês, utilização demasiado frequente de medicação para tratamento agudo das crises e resposta insuficiente à terapêutica preventiva<sup>1,2</sup>.

O tratamento da enxaqueca pode ser dividido em dois grupos principais: o tratamento agudo ou sintomático empregado para fase aguda da enxaqueca para alívio mais rápido da dor, e o tratamento preventivo ou profilático, que tem por finalidade diminuir a intensidade das crises. É preciso entender que o tratamento não elimina as crises, no entanto minimiza a intensidade e frequência destas e melhora a qualidade de vida<sup>2-5</sup>. Por sua vez o tratamento profilático, é estabelecido à periodicidade de crises maior que duas ou três vezes por mês, quando a enxaqueca interfere na rotina do paciente. A profilaxia visa diminuir a frequência e a continuidade da crise, reduzindo a incapacidade do paciente de realizar ações rotineiras<sup>3</sup>. As principais classes de medicação utilizadas para esse tratamento são, bloqueadores de canais de cálcio, drogas antiepilépticas, drogas antidepressivas, drogas anti-serotoninérgicas<sup>2,5</sup>.

Em abril de 2011, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aprovou por meio da Resolução nº 1.529 a utilização da Toxina Botulínica (BoNT-A) para profilaxia<sup>6</sup>. A toxina botulínica é produzida pela bactéria anaeróbica e gram-positivas chamada *Clostridium botulinum*, que produz sete sorotipos da toxina. Entre as sete toxinas diferentes sorologicamente, apenas os tipos A e B são utilizados para meios comerciais e para medicina terapêutica, sendo a BoNT-A, do tipo A indicada para o tratamento profilático da enxaqueca<sup>2,7</sup>. A neurotoxina possui afinidade pelas sinapses colinérgicas, e ocasiona bloqueio na liberação de acetilcolina pelo terminal nervoso, sem alterar a condução neural de sinais elétricos ou síntese e armazenamento de acetilcolina. Embora todos os sorotipos possam inibir a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas, suas proteínas intracelulares, seu mecanismo de ação e eficácia são substancialmente distintos<sup>8,9</sup>.

Os motivos frequentes de enxaqueca são a existência de uma hipertrofia muscular do músculo corrugador que

obstrange os ramos trigeminais e região das têmporas<sup>3</sup>. A ativação dos neurônios nociceptivos do trigêmeo, através da liberação de moduladores inflamatórios, estimulam a excreção de CGRP (peptídeo relacionado ao gene calcitonina), que durante uma crise de enxaqueca encontra-se elevado, devido uma acidose tecidual relacionada à inflamação. A toxina botulínica tipo A age no bloqueio deste neuropeptídeo com intuito de inibir a liberação do CGRP nos trigêmeos, reduzindo a dor presente<sup>10</sup>.

Portanto, este trabalho objetivou a realização de uma revisão sistemática referente a BoNT-A, quando empregada no tratamento de enxaqueca crônica.

## MÉTODOS

O presente estudo se caracteriza como uma pesquisa bibliográfica, com abordagem qualitativa. Nessa perspectiva, a presente revisão sistemática utilizou o método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*). Conforme as recomendações desse método, a pesquisa foi dividida em quatro fases: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão.

### Estratégia de busca

A base de dados utilizada na fase de identificação, foi o PubMed (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*), para pesquisa utilizou-se os descritores enxaqueca crônica, toxina botulínica e tratamento, bem como a combinação entre eles, nos idiomas: inglês, espanhol e português. O período de busca foi de 10 anos (2012-2022) dentre estudos que possuíam o formato meta-análise e estudos clínicos.

### Seleção dos artigos

Na revisão da literatura aplicada conforme descrito acima, foram encontrados um total de 62 artigos e, em seguida, foi realizada a triagem com revisão dos artigos pelo título e resumo. Foram excluídos os artigos que fugiram à temática do tratamento da enxaqueca crônica, como por exemplo, tratamento de dores miofasciais ou outras indicações terapêuticas da substância, restando 15 artigos para a fase de elegibilidade, quando os artigos foram lidos integralmente e incluídos na análise qualitativa do presente estudo. Dos 15 ensaios clínicos selecionados, 9 eram de estudos comparados há placebos e 6 comparados com outras terapias. A qualidade dos manuscritos referente a avaliação do risco de viés foi avaliada através da ferramenta RoB 2.0 (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*), sendo os domínios avaliados: *desvios na intervenção pretendida e os viés: processo de randomização, dados faltantes, aferição dos desfechos e relato dos desfechos*.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na presente revisão foram avaliados 15 artigos, conforme Figura 1. Dentre os ensaios clínicos encontra-se 9, tratamento BoNT-A versus placebos e 6 de BoNT-A versus outro agente profilático. O tratamento da enxaqueca crônica se concentra no gerenciamento de escolhas de estilo de vida e desencadeadores de dor de cabeça, no controle de ataques e no fornecimento de tratamento preventivo para reduzir os ataques<sup>11</sup>. O plano de tratamento farmacológico típico consiste em dois planos distintos e que devem ser sempre planejados pelo profissional médico, de preferência um neurologista cefaliatra, o mesmo elaborará um plano de tratamento para evitar o agravamento da dor de cabeça crônica pelo uso excessivo de medicamentos. Os efeitos colaterais associados, como náuseas, devem ser tratados<sup>12</sup>. No Quadro 1 estão descritos os estudos mais recentes, levando em consideração os resultados mais relevantes analisados dentre os artigos.

Em 2013, segundo Grazi<sup>16</sup> em um estudo dividido em dois grupos de pacientes, que receberam diferentes dosagens de BoNT-A, relatou os seguintes resultados. O primeiro grupo de pacientes, tratados com 150 UI, os dias de cefaleia/mês diminuíram durante o período de tratamento (pré  $21,4 \pm 7,9$  pós  $13,8 \pm 10,9$   $p < 0,01$ ). Também a ingestão de medicamentos diminuiu (pré  $19,6 \pm 8$  pós  $11,7 \pm 9,5$   $p < 0,01$ ). No segundo grupo de pacientes, tratados com 100 UI, os resultados não foram significativos: apenas 3 pacientes completaram o tratamento com 4 sessões e não relataram nenhuma vantagem; 5 pacientes completaram apenas a primeira sessão do esquema de tratamento e interromperam o tratamento por diferentes motivos: 3 pacientes referiram não ter nenhuma alteração no quadro clínico e julgaram que o tratamento era muito caro; 2 pacientes interromperam o tratamento por referirem ptose após injeção.

Em 2019, outro estudo dividido em dois grupos de pacientes foi realizado. Com ensaios duplo-cegos, controlado por placebo, de 24 semanas cada, seguido por uma fase de rótulo aberto de 32 semanas. O primeiro grupo com total de 679 pacientes, foi administrado 155 a 195 UI de BoNT-A e o segundo grupo teve um desenho de estudo semelhante, porém um total de 1.384 pacientes. Após análise, o estudo concluiu que o tratamento com BoNT-A reduziu significativamente os dias de dor de cabeça e enxaqueca por semana<sup>17</sup>.

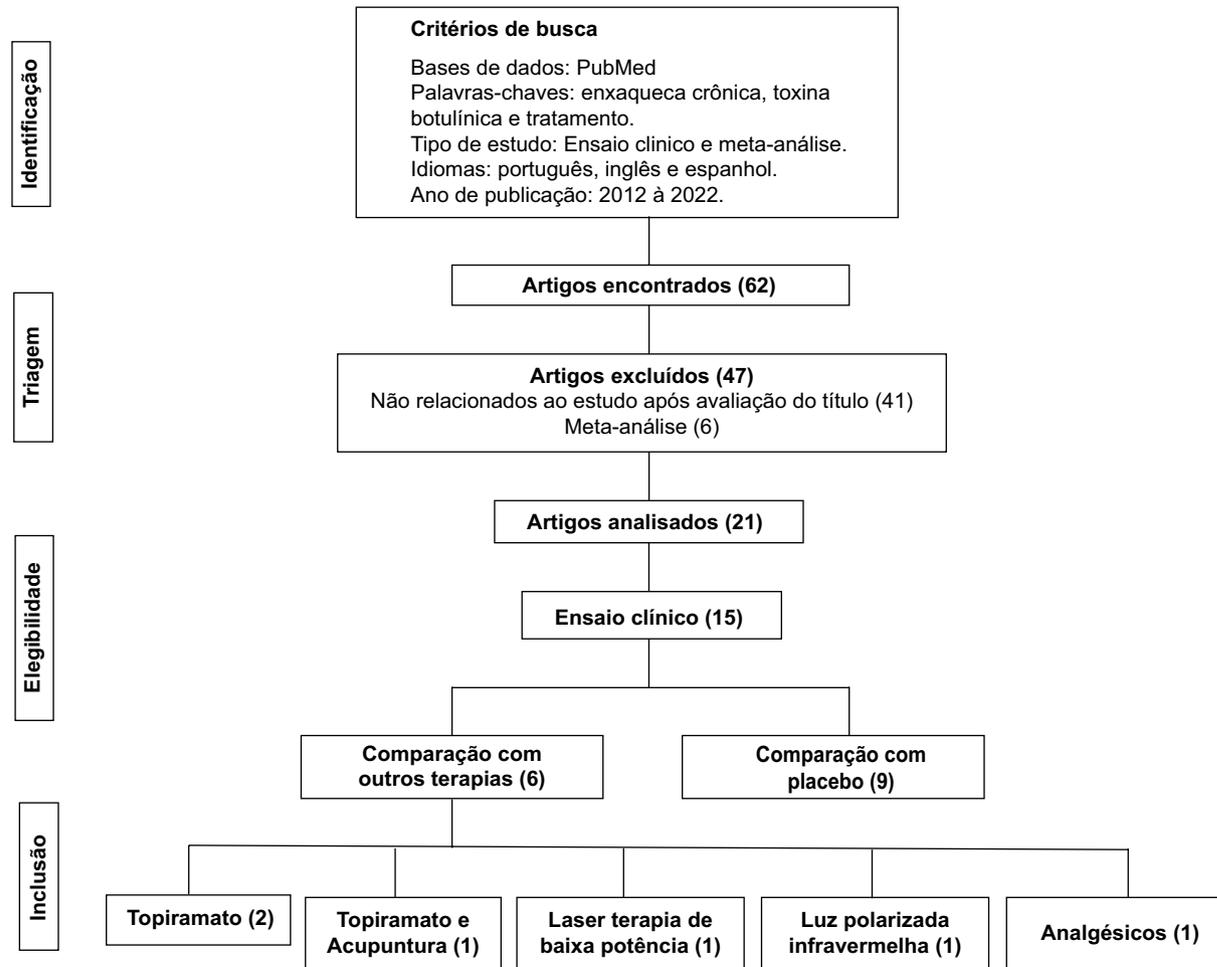
Em uma pesquisa multicêntrica, de 108 semanas, foi administrado 155 UI de BoNT-A a cada 12 semanas em dose fixa e local fixo. No total, 436 (60,9%) pacientes relataram eventos adversos (EAs) decorrentes do tratamento; a maioria foi de gravidade leve/moderada. Trinta e dois pacientes (4,5%) descontinuaram o estudo após experimentarem EAs decorrentes do tratamento. Em geral, o tratamento com BoNT-A foi bem tolerado ao longo de 108 semanas e os EAs individuais mais comuns diminuíram com a administração repetida de BoNT-A<sup>13</sup>.

Da mesma forma, conforme demonstrado no Quadro 1, Rothrock et al.<sup>15</sup> administraram a mesma dosagem (155 UI) de BoNT-A a cada 12 semanas por 3 ciclos e topiramato liberação imediata 50-100 mg/dia até a semana 36. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com redução  $\geq 50\%$  nos dias de cefaleia (semanas 29-32). Após 12 semanas, os pacientes inicialmente randomizados para receber topiramato poderiam ser trocados para BoNT-A, monitorando e registrando os EAs. Dos 282 pacientes; 140 receberam BoNT-A; 142 topiramato; 148 pacientes completaram o tratamento randomizado. As principais razões para a retirada foram tratamento ineficaz e EAs. Oitenta pacientes com topiramato passaram para a BoNT-A. O estudo concluiu que BoNT-A tem maior utilidade clínica em comparação com o topiramato, em grande parte devido a problemas de tolerabilidade associados a este último é um número relativamente maior de pacientes com BoNT-A que permanecem em tratamento.

Outra pesquisa comparando BoNT-A versus topiramato, utilizou os mesmos métodos do estudo de Rothrock et al.<sup>15</sup>, porém procurou avaliar os resultados relatados pelo paciente (PROs) de BoNT-A versus liberação imediata de topiramato para pessoas com enxaqueca crônica. Os PROs, incluíram o Teste de Impacto da Cefaleia (HIT-6), Questionário de Saúde do Paciente de 9 itens Avaliação Rápida de Depressão (PHQ-9), Questionário de Produtividade no Trabalho e Prejuízo de Atividade: Problema de Saúde Específico (WPAI:SHP) e Questionário de Impacto Funcional da Enxaqueca (FIMQ). O estudo concluiu que o tratamento com BoNT-A fornece uma série de efeitos benéficos, incluindo redução nos dias mensais de dor de cabeça, bem como melhorias em vários PROs importantes, como impacto, atividades funcionais e de vida diária, depressão, produtividade e atividade no trabalho<sup>18</sup>.

Em 2018, um estudo de longo prazo, teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da BoNT-A na prevenção da enxaqueca crônica. Dos 716 pacientes inscritos entre 18 e 73 anos, 52,1% ( $n = 373$ ) deles completaram o tratamento. Os pacientes receberam 155 UI de BoNT-A a cada 12 semanas ( $\pm 7$  dias) por 9 ciclos de tratamento (108 semanas). O desfecho primário foi a redução dos dias de cefaleia em 108 semanas; os resultados secundários foram reduções de dias de dor de cabeça em 60 semanas e mudança na pontuação do teste de impacto da dor de cabeça de 6 itens (HIT-6). Os EAs foram determinados em cada visita por meio de auto-relato do paciente, geral não direcionado e, para EAs específicos, questionamento direcionado e exame físico. Nos resultados foi observado uma redução significativa nos dias de dor de cabeça, por 60 e 108 semanas. Melhorias significativas nos escores HIT-6 também foram demonstradas. 131 pacientes (18,3%) relataram eventos adversos emergentes do tratamento, mais frequentemente relatada foi a dor no pescoço. Um paciente relatou um evento adverso grave relacionado ao tratamento erupção cutânea<sup>19</sup>.

Figura 1: Fluxograma dos critérios de busca e seleção dos artigos científicos.



Quadro 1: Estudos mais recentes referentes ao tratamento da enxaqueca crônica.

ESTUDO	MÉTODO	RESULTADOS APÓS INICIO DO TRATAMENTO
Matharu et al., 2017 <sup>13</sup>	Ensaio clínico de fase 3, uma fase de 24 semanas, 2 ciclos de tratamento, duplo cego, randomizado, controlado por placebo, fase de grupos paralelos, seguido por uma fase de 32 semanas, 3 ciclo de tratamento, fase de rótulo aberto.	Durante a fase randomizada, placebo-controlada e duplo-cega, os pacientes tratados com onabotulinumtoxinA demonstraram uma redução maior da linha de base no número de dias de dor de cabeça intensa por período de 28 dias do que aqueles que receberam placebo.
Winner et al., 2019 <sup>14</sup>	OnabotulinumtoxinA 155 U foi administrado a cada 12 semanas. Segurança e torabilidade, em geral e por ciclo do tratamento, foram avaliados.	Dos 716 pacientes inscritos, 373 pacientes (52,1%) completaram o estudo e 343 (47,9%) desistiram; 481 pacientes (67,2%) receberam 60 semanas de tratamento e 402 (56,1%) receberam 108 semanas de tratamento. A onabotulinumtoxinA reduziu significativamente a frequência diária de dor de cabeça em 10,7 (6,4) dias por período de 28 dias ( $p < 0,0001$ ) na semana 108
Rothrock et al., 2019 <sup>15</sup>	Estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, de grupos paralelos, aberto, de fase 4, comparando onabotulinumtoxinA 155 U a cada 12 semanas com topiramato 50 a 100mg/dia por $\leq 36$ semanas em pessoas com MC.	A onabotulinumtoxinA foi superior ao topiramato no cumprimento de desfechos secundários, incluindo frequência de dias de cefaleia por período de 28 dias e proporção de pacientes com redução $\geq 70\%$ nos dias de cefaleia.

Em outro estudo com objetivo de investigar o valor clínico da combinação de injeção de BoNT-A guiada por ultrassom e hipônimo e luz polarizada infravermelha no tratamento da enxaqueca crônica. Foram divididos aleatoriamente em quatro grupos 91 pacientes com enxaqueca crônica: grupo controle (a nimodipina), no grupo terapia com luz polarizada infravermelha; grupo de tratamento com BoNT-A e grupo de tratamento conjunto. Os resultados demonstraram que a terapia mista foi melhor do que a terapia de luz polarizada infravermelha, BoNT-A e o grupo controle sozinho. Esse método demonstrou menos reações adversas, sendo assim um método seguro e eficaz, aliviando significativamente e rapidamente a dor e melhorando a qualidade de vida dos pacientes<sup>20</sup>.

Em 2018, Loeb et al.<sup>21</sup> procedeu um estudo comparando pacientes com cefaleia crônica, tratada com BoNT-A versus terapia a laser de baixa intensidade (LLLT). A pesquisa avaliou 36 pacientes que foram divididos aleatoriamente em dois grupos: Grupo BoNT-A e Grupo LLLT. Cada paciente preencheu três diários de dor, de 30 dias cada, sendo um antes do início do tratamento, durante o tratamento e um após o tratamento. Os pacientes do grupo BT-A queixaram-se de piora da dor nas primeiras 72 horas após a aplicação do BT-A, que diminuiu nos dias subsequentes. Trinta dias após a aplicação do BT-A, os pacientes descreveram relaxamento da

musculatura cervical e facial. Da mesma forma, durante as primeiras quatro sessões ( $4 \pm 1$  sessões) de aplicação do laser, alguns pacientes descreveram uma sensação de queimação nos pontos-gatilho, que desapareceu durante o tratamento. Essa sensação foi seguida de analgesia e inibição da contração muscular da cabeça e face, com duração de duas a quatro horas após a aplicação do laser. Os dados mostraram que ambos os tratamentos podem ser usados para tratar a enxaqueca crônica, sem diferenças notáveis entre eles.

Diener et al.<sup>22</sup> publicou em 2014 um estudo de análise conjunta da segurança e tolerabilidade da BoNT-A no tratamento da enxaqueca crônica. O método foi análise agrupada incluindo dois estudos de fase 2 e dois de fase 3, duplo-cegos, controlados por placebo. Ao total 1.997 receberam  $\geq 1$  dose de BoNT-A, 1.448 pacientes receberam três ciclos de tratamento ou menos e 513 completaram cinco ciclos de tratamento. A maioria dos pacientes (77,6%) recebeu uma dose inicial de 150-200 UI, as doses médias e medianas de BoNT-A por ciclo foram 163 e 158,3 U, respectivamente. Os estudos compartilharam intervalos de dosagem semelhantes com doses entre 75 e 260 U. As avaliações de segurança incluíram EAs, exame físico e testes laboratoriais clínicos. Esta análise conjunta de quatro ensaios, confirma o perfil favorável de segurança e tolerabilidade do

tratamento repetido com BoNT-A a profilaxia da cefaleia em adultos com enxaqueca crônica.

No mesmo ano foi publicado um estudo da eficácia, segurança e tolerabilidade da BoNT-A em pacientes que receberam todos os cinco ciclos de tratamento no programa clínico, Pesquisa de Fase III Avaliando a Terapia de Profilaxia da Enxaqueca (PREEMPT). O PREEMPT é o maior programa clínico para investigar o uso de onabotulinumtoxinA como tratamento profilático para MC de acordo com um conjunto definido de critérios diagnósticos e medidas de resultados clinicamente relevantes definidas. Ao todo 1.005 pacientes receberam todos os cinco ciclos de tratamento, 513 receberam BoNT-A e 492 receberam dois ciclos de placebo e três ciclos BoNT-A. A porcentagem de pacientes com uma redução  $\geq 50\%$  da linha de base na frequência de dias de dor de cabeça foi significativamente maior para o grupo somente com toxina BoNT-A na Semana 56. A taxa de EAs relacionados ao tratamento diminuiu progressivamente com injeções subsequentes de BoNT-A, apoiando ainda mais a BoNT-A como um tratamento seguro e tolerável<sup>23</sup>.

Já em 2015, outro estudo baseado no programa clínico PREEMPT, avaliou a porcentagem de pacientes com enxaqueca crônica que responderam por ciclo de tratamento com BoNT-A. Dados agrupados do PREEMP, com duas fases, uma de 24 semanas, 2 ciclos, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de grupos paralelos, seguido outra fase de 32 semanas, 3 ciclos que avaliou a 155 a 195 U BoNT-A. Entre os pacientes tratados com BoNT-A ( $n = 688$ ), 49,3% tiveram uma redução  $\geq 50\%$  na frequência de cefaleia-dia durante o ciclo de tratamento 1, com 11,3% e 10,3% dos pacientes respondendo pela primeira vez durante os ciclos 2 e 3, respectivamente. 54,2%, 11,6% e 7,4% dos pacientes responderam inicialmente com uma redução  $\geq 50\%$  nas horas cumulativas de dor de cabeça, e 56,3%, 14,5% e 7,7% dos pacientes responderam inicialmente com uma melhora  $\geq 5$  pontos no total HIT-6 durante ciclos de tratamento 1, 2 e 3, respectivamente<sup>24</sup>.

Subsequente, em 2016 e 2017 foram publicados outros dois estudos com resultados agrupados do programa de ensaios clínicos randomizados PREEMPT. O primeiro Lipton et al.<sup>25</sup> avaliou, a melhora na qualidade de vida e redução no impacto da enxaqueca crônica ao longo de um ano de tratamento com BoNT-A. No PREEMPT 1.384 pacientes foram randomizados para receber BoNT-A ( $n = 688$ ) ou placebo ( $n = 696$ ) por 24 semanas de tratamento duplo-cego; 1.236 (89,3%) pacientes continuaram em 32 semanas de BoNT-A aberta. Aproximadamente 73% dos pacientes que entraram no início do estudo, completaram as 56 semanas. Em conjunto, esses achados dos

estudos PREEMPT destacam a eficácia a longo prazo da BoNT-A para reduzir o impacto da dor de cabeça e melhorar a qualidade de vida e reduzir o impacto da enxaqueca crônica. O segundo estudo Matharu et al.<sup>13</sup>, avaliou o impacto da BoNT-A em dias de dor de cabeça grave. Os pacientes do PREEMPT que receberam BoNT-A e atenderam à definição para a não resposta da frequência da cefaleia no dia (redução  $< 50\%$  na frequência do dia da cefaleia na semana 24) demonstraram uma gravidade da cefaleia no dia significativamente reduzida em comparação com aqueles que receberam placebo. Entre aqueles que apresentaram redução da gravidade da dor de cabeça no dia, a BoNT-A também produziu maior redução nos escores de impacto da dor de cabeça. Esses resultados sugerem que os pacientes com enxaqueca crônica experimentam alívio clinicamente significativo da intensidade da dor de cabeça após o tratamento com BoNT-A, mesmo entre aqueles que podem não experimentar uma redução clinicamente significativa na frequência de suas dores de cabeça.

Ching, Tinsley e Rothrock<sup>26</sup> em 2019, realizou um estudo de coorte prospectivo avaliando pacientes com enxaqueca crônica em uma clínica de subespecialidade de cefaleia afiliada à universidade em Reno, Nevada, a fim de determinar se o tratamento bem-sucedido da enxaqueca crônica com BoNT-A pode ser seguido por uma pausa contínua da cefaleia uma vez que a terapia tenha sido descontinuada. Na pesquisa, todos foram tratados de acordo com um protocolo uniforme envolvendo injeções seriadas de BoNT-A. Um total de 105/131 pacientes (80%) para os quais o acompanhamento completo estava disponível não relatou piora clínica ou necessidade de retomar a terapia profilática nos 6 meses após a descontinuação da terapia com BoNT-A. Concluindo assim, uma resposta especialmente positiva à terapia com injeção seriada de BoNT-A. A melhora clínica pode ser sustentada por um período de pelo menos 6 meses após a descontinuação da terapia profilática.

De acordo com os artigos incluídos nessa revisão o uso da toxina botulínica é uma intervenção que promove efeitos importantes na melhora e redução de dias de enxaqueca crônica, proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. Além de demonstrar um perfil de segurança razoável, sendo relatados poucos efeitos adversos de categoria leve ou moderada. Entendemos esta revisão sistemática pode servir de ferramenta embasadora para outras pesquisas. Assim incentivamos mais estudos em tempos diferentes de busca para elucidar ainda mais a relação da toxina botulínica com a enxaqueca crônica.

## REFERÊNCIAS

- Giacomozzi AR, Vindas AP, Silva AA Jr, Bordini CA, Buonanotte CF, Roesler CA, et al. Consenso Latino-Americano para as Diretrizes de Tratamento da Migrânea Crônica. *Rev Headache Med.* 2012;3(4):150-61.
- Parreira E, Luzeiro I, Monteiro JMP. Chronic and refractory migraine: how to diagnose and treat. *Acta Med Port.* 2020;33(11):753-60.
- Chaves ACP, Mello JM, Gomes CRG. Conhecendo sobre as enxaquecas. *Saude Pesqui.* 2009;2(2):265-71.
- Speciali GJ, Kowacs F, Jurno ME, Bruscky IS, Carvalho JJF, Fantini FGMM, et al. *Protocolo nacional para diagnóstico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do Brasil.* São Paulo: Academia Brasileira de Neurologia; 2018.
- Gherpelli JLD. Tratamento das cefaleias. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78(Suppl 1):S3-8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 1.529, de 8 de abril de 2011. *Diário Oficial da União.* 2011;1:51.
- Carvalho AVC, Gagliani LH. Toxina botulínica: tratamentos de enxaquecas. *Revista Unilus Ensino e Pesquisa.* 2014;11(22):63-76.
- Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59(3):366-81.
- Silva EB. *Cefaleia tipo tensional* [Internet]. Barra Mansa: SBC; 2017 [citado em 18 out 2017]. Disponível em: <https://sbcefaleia.com.br/noticias.php?id=346>
- Chen PZ, Morris JG Jr, Rodriguez RL, Shukla AW, Tapia-Núñez J, Okun MS. Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. *Toxins (Basel).* 2012;4(11):1196-222.
- Kowacs F, coordenador. *Classificação Internacional das Cefaleias* [Internet]. 3a ed. São Paulo: Omnifarma; 2018 [citado em 27 maio 2022]. Disponível em: <https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2021/03/ICHD-3-Brazilian-Portuguese.pdf>
- Martins V. *Enxaqueca crônica: sinais, causas e tratamento* [Internet]. João Pessoa: Head & Neck Fisioterapia; 2021 [citado em 19 set 2021]. Disponível em: <https://www.headeneckfisioterapia.com.br/enxaqueca-chronica-sinais-causas-e-tratamento/>.
- Matharu M, Halker R, Pozo-Rosich P, DeGryse R, Adams AM, Aurora SK. The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. *J Headache Pain.* 2017;18(1):78.
- Winner PK, Blumenfeld AM, Eross EJ, Orejudos AC, Mirjah DL, Adams AM, et al. Long-term safety and tolerability of onabotulinumtoxinA treatment in patients with chronic migraine: results of the COMPEL Study. *Drug Saf.* 2019;42(8):1013-24.
- Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, Silberstein SD, Jo E, Zhao X, et al. FORWARD Study: evaluating the comparative effectiveness of onabotulinumtoxinA and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine. *Headache.* 2019;59(10):1700-13.
- Grazzi L. Onabotulinum toxin A for treatment of chronic migraine with medication overuse. *Neurol Sci.* 2013;34 Suppl 1:S27-8.
- Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, DeGryse RE, Adams AM, Diener HC. Early onset of effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: analysis of PREEMPT data. *Cephalalgia.* 2019;39(8):945-56.
- Blumenfeld AM, Patel AT, Turner IM, Mullin KB, Adams AM, Rothrock JF. Patient-reported outcomes from a 1-year, real-world, head-to-head comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine. *J Prim Care Community Health.* 2020;11:2150132720959936.
- Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Adams AM. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain.* 2018;19(1):13.
- Song JH, Zhang GB, Ding XD, Huang L, Hong Y, Chen HX. Efficacy of type a botulinum toxin injections and infrared polarized light on treating chronic migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(11):1976-82.
- Loeb LM, Amorim RP, Mazzacoratti MGN, Scorza FA, Peres MFP. Toxina botulínica A (BT-A) versus laser terapia de baixa potência (LLLT) em enxaqueca crônica: uma triagem comparativa. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(10):663-7.
- Diener HC, Dodick DW, Turkel CC, Demos G, DeGryse RE, Earl NL, et al. Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine. *Eur J Neurol.* 2014;21(6):851-9.
- Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand.* 2014;129(1):61-70.
- Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Diener HC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(9):996-1001.
- Lipton RB, Rosen NL, Ailani J, DeGryse RE, Gillard PJ, Varon SF. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program. *Cephalalgia.* 2016;36(9):899-908.
- Ching J, Tinsley A, Rothrock J. Prognosis following discontinuation of onabotulinumA therapy in "super-responding" chronic migraine patients. *Headache.* 2019;59(8):1279-85.

Recebido: 06 jun, 2022  
Aceito: 14 fev, 2023