

Toxina botulínica para prevenção de migrânea: overview de revisões sistemáticas

Osmar Clayton Person^I, Laís Siqueira de Magalhães^{II}, Amanda Andraus Simonian^{III},
Maria Eduarda dos Santos Puga^{IV}, Álvaro Nagib Atallah^V

Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contextualização: A migrânea, também conhecida por enxaqueca, é um distúrbio sensorial relacionado a fatores genéticos, psicológicos e anatômicos, que afeta cerca de 10% dos adultos, trazendo impacto pessoal, social e econômico. **Objetivos:** Sumarizar as evidências de revisões sistemáticas, referentes à efetividade da toxina botulínica para prevenção de migrânea. **Métodos:** Trata-se de overview de revisões sistemáticas. Procedeu-se à busca em três bases eletrônicas de dados: Cochrane - Central de Registros de Ensaios Clínicos - CENTRAL (2023), PubMed (1966-2023) e EMBASE (1974-2023), sendo utilizados os descritores MeSH "Migraine disorders" e "Botulinum toxins". Todas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) em humanos foram incluídas. O desfecho primário de análise foi a melhora clínica. **Resultados:** Foram recuperadas 21 revisões sistemáticas e, diante dos critérios de inclusão, 4 foram incluídas, totalizando 94 ECRs (n = 16.104 participantes). Os estudos sugerem que a toxina botulínica pode ser benéfica na redução do número de crises, intensidade de dor e melhora na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, a evidência é limitada. **Discussão:** Embora os estudos incluídos tragam benefícios favoráveis à toxina botulínica para prevenção da migrânea, a evidência é de baixa qualidade, diante da heterogeneidade, fragilidades metodológicas e riscos nas análises desses estudos. Sugere-se a comparação da efetividade da toxina botulínica com outras intervenções disponíveis, objetivando melhor elucidação da questão. **Conclusão:** Parece haver algum benefício da toxina botulínica para prevenção de crises de migrânea, mas a evidência até o momento é limitada, sendo recomendada a comparação com outras terapêuticas utilizadas para prevenção da migrânea.

PALAVRAS-CHAVE: Prática clínica baseada em evidências, prevenção, toxina botulínica, migrânea, revisão sistemática

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

^{II}<https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

^{III}Médica residente de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.

^{IV}<https://orcid.org/0000-0003-2671-6886>

^VMédica residente de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.

^{VI}<https://orcid.org/0000-0003-4858-1222>

^{VII}Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

^{VIII}<https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

^{IX}Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

^X<https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Contribuição dos autores: Person OC: mentor, síntese de resultados e redação; Magalhães LS: extração de dados; Simonian AA: extração de dados; Puga MES: estratégia de busca e revisão metodológica; Atallah NA: revisão do texto e orientação. Todos os autores contribuíram ativamente para a discussão dos resultados do estudo e todos revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil. Todos os autores contribuíram ativamente para a discussão dos resultados do estudo e revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Endereço para correspondência:

Osmar Clayton Person

Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA)

R. Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 — Jardim das Imbuías — São Paulo (SP) — CEP 04829-300

Tel. (11) 2141-8555 — E-mail: ocporl@gmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 23 de fevereiro de 2023. Última modificação: 8 de março de 2023. Aceite: 9 de março de 2023.

CONTEXTUALIZAÇÃO

A migrânea, também chamada “enxaqueca”, ocorre em cerca de 15% dos adultos e é considerada a sétima doença mais incapacitante entre todas as doenças em todo o mundo.¹ Acomete em torno de 18% das mulheres e 6% dos homens, com maior prevalência entre os de 30-39 anos,² estimando-se os custos anuais diretos e indiretos em 17 bilhões de dólares ao ano nos Estados Unidos³ e 27 bilhões de euros ao ano na Itália.⁴

Trata-se de condição que envolve cefaleia de característica latejante, intensidade moderada a grave, sendo geralmente unilateral e com sintomas associados, que incluem fotofobia, fonofobia e desconforto gastrointestinal, embora nem todos estejam presentes nos pacientes, havendo individualidade em relação aos sintomas.⁵

É comum pacientes com crises graves procurarem um quarto silencioso e escuro, porque as atividades rotineiras exacerbam a dor de cabeça. Pode ainda ocorrer ou não aura, podendo ser visual, sensorial ou disfásica, sendo descrita como episódica (ocorrendo menos de 15 dias por mês) ou crônica (ocorrendo por 15 ou mais dias por mês) e pode ocorrer com ou sem uso excessivo de medicamentos.^{6,7}

A dor da enxaqueca é decorrente da ativação de aferências trigeminais, que inervam a vasculatura meníngea e projetam-se para o núcleo caudal do trigêmeo. A dor secundária à entrada meníngea é referida em regiões extracranianas inervadas por aferentes somáticos que se projetam para regiões homólogas ao núcleo caudal do trigêmeo. A toxina botulínica administrada em dermatômos extracranianos age sobre as placas motoras, tendo efeito também sobre a entrada somática e bloqueando a entrada de aferentes meníngeos convergentes. Entretanto, alguns mecanismos envolvidos no controle da dor ainda precisam ser melhor avaliados.⁸

Embora o número de pacientes acometidos seja alto, bem como o nítido impacto social e na qualidade de vida, a Organização Mundial da Saúde afirma que esse distúrbio ainda é subdiagnosticado e os medicamentos apropriados muitas vezes são inacessíveis aos pacientes. Dentre os medicamentos indicados para tratamento das crises de enxaqueca, destacam-se os anti-inflamatórios não esteroidais, os antidepressivos, como a venlafaxina e o escitalopram e os anticonvulsivantes, como a gabapentina.⁹

A toxina botulínica foi aceita para uso clínico nos Estados Unidos, desde 1989, inicialmente para distúrbios oftalmológicos. O sorotipo A da toxina botulínica é o mais utilizado na prática clínica para diferentes condições, caracterizadas principalmente por dor neuropática, incluindo enxaquecas e dores de cabeça de outras causas.¹⁰

No contexto, muitas intervenções terapêuticas, medicamentosas e não medicamentosas são descritas na literatura como possivelmente eficazes para o controle da enxaqueca, destacando-se atualmente o uso da toxina botulínica. Nossa motivação na realização deste estudo foi pela busca das melhores evidências disponíveis na literatura acerca da efetividade da toxina botulínica para tratamento da migrânea.

OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo sumarizar as evidências de revisões sistemáticas, referentes à efetividade da toxina botulínica para prevenção de migrânea.

METODOLOGIA

Desenho de estudo

Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs). Não houve restrições relativas ao local, data e idioma em que os estudos foram publicados.

Crítérios de inclusão

Tipos de participantes

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas que envolveram ECRs em humanos referentes à efetividade da toxina botulínica para prevenção de crises de migrânea e que constam nos bancos eletrônicos de dados Cochrane Library, PubMed e EMBASE. Não houve restrição de idade para inclusão dos participantes.

Tipos de intervenções

Foram consideradas todas as intervenções com toxina botulínica em humanos para prevenção de crises de migrânea que avaliaram melhora clínica. As intervenções foram comparadas a placebo ou qualquer outro controle, medicamentoso ou não.

Tipos de resultados

Foram considerados quaisquer resultados. Para o desfecho primário de análise, foi avaliada a melhora clínica (redução dos sintomas) e, para desfechos secundários, foram avaliadas a melhora na qualidade de vida e a ocorrência de eventos adversos.

Processo de busca e seleção de estudos

A busca por revisões sistemáticas foi realizada em 1 de fevereiro de 2023 nas bases de dados PubMed (1966-2023), Cochrane Library (2023) e EMBASE (1974-2023), utilizando

a terminologia oficial do MeSH (Medical Subject Headings) e da Cochrane Library (via Wiley). Foram utilizados os descritores “Migraine disorders” e “Botulinum toxins”. As estratégias de busca podem ser visualizadas na **Tabela 1**.

As análises dos estudos, bem como a extração dos dados, foram realizadas respeitando os critérios de inclusão descritos. Todo o processo de extração de dados foi realizado por dois pesquisadores independentes.

Todas as revisões encontradas foram analisadas a partir do texto completo. A extração dos dados foi realizada a partir dos arquivos originais das revisões sistemáticas.

Utilizou-se uma folha de extração predeterminada contendo os seguintes pontos principais: ano de publicação, nome dos autores e título da revisão, número de estudos primários, tipos e número de participantes, intervenções e resultados, análise de viés e suas justificativas, detalhes de grupos de intervenção, duração e parâmetros, período de acompanhamento e, quando presentes, valores estatísticos em metanálise, risco relativo, diferenças entre médias padronizadas ou não padronizadas e intervalo de confiança.

As análises quantitativas utilizadas das variáveis contínuas foram agrupadas em diferença média ou diferença média padronizada com intervalos de confiança de 95%.

RESULTADOS

As estratégias de busca recuperaram em janeiro de 2023 um total de 289 citações nas bases de dados pesquisadas. Dessas, 21 eram revisões sistemáticas, mas apenas 4 atenderam os critérios de inclusão. Essas 4 revisões sistemáticas foram incluídas, totalizando 16.104 participantes.

As características desses estudos incluídos foram sumarizadas e apresentadas na **Tabela 2**.^{1,11-13}

DISCUSSÃO

A utilização de injeções de toxina botulínica tem sido cada vez mais preconizada para o controle da enxaqueca crônica. Este estudo vem de encontro às necessidades de obtenção das melhores evidências para essa prática tão atual e, para tal, foram utilizados critérios de inclusão com abrangência de somente revisões sistemáticas de ECRs em humanos. As bases eletrônicas de dados apresentam um número considerável de estudos sobre o tema, mas a maioria corresponde a estudos de experimentação animal, modelos estatísticos e artigos de opinião, que não foram utilizados nesta revisão. Por isso, evidentemente, das 289 citações, foram identificadas apenas 4 revisões

Tabela 1. Estratégias de busca

BASES E ESTRATEGIAS	RESULTADOS
PubMed #1 “Migraine Disorders”[Mesh] OR (Disorder*, Migraine) OR (Migraine Disorder) OR Migraine* OR (Migraine Headache*) OR (Headache*, Migraine) OR (Acute Confusional Migraine*) OR (Migraine*, Acute Confusional) OR (Status Migrainosus) OR (Hemicrania Migraine*) OR (Migraine*, Hemicrania) OR (Migraine Variant*) OR (Variant*, Migraine) OR (Sick Headache*) OR (Headache*, Sick) OR (Cervical Migraine Syndrome*) OR (Migraine Syndrome*, Cervical) #2 “Botulinum Toxins”[Mesh] OR “Botulinum Toxins, Type A”[Mesh] OR (Clostridium botulinum A Toxin) OR (Botulinum Toxin A) OR (Toxin A, Botulinum) OR (Botulinum Neurotoxin A) OR (Neurotoxin A, Botulinum) OR (Botulinum A Toxin) OR (Toxin, Botulinum A) OR (Botulinum Toxin Type A) OR (Botulinum Neurotoxin Type A) OR (Clostridium Botulinum Toxin Type A) OR Meditoxin OR Botox OR Neuronox OR Oculinum OR Vistabex OR (OnabotulinumtoxinA) OR (Onabotulinumtoxin A) OR Vistabel #3 #1 AND #2 <i>Filters applied: Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review. <u>Clear all</u></i>	108
Cochrane Library #1 MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Botulinum Toxins] explode all trees #3 #1 AND #2 = 94 - 1 Revisão Sistemática Cochrane e 93 Ensaios	94
EMBASE #1 ‘botulinum toxin’/exp OR ‘botulinal toxin test’ OR ‘botulinum toxin’ OR ‘botulinum neurotoxin’ OR ‘botulinum toxin’ OR ‘botulinum toxins’ OR ‘botulinus toxin’ OR ‘botulism toxin’ OR ‘clostridium botulinum exotoxin’ OR ‘clostridium botulinum toxin’ #2 ‘migraine’/exp OR ‘familial migraine’ OR ‘headache, migrainous’ OR ‘hemicrania’ OR ‘migraine’ OR ‘migraine disorders’ OR ‘migrainous headache’ OR ‘status hemicranicus’ #3 #1 AND #2 #1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	87
TOTAL	289

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores/ano	Amostra	Intervenção	Resultados	Conclusão
Herd e cols. ¹ /2019	28 estudos (n = 4.190 participantes).	Toxina botulínica versus placebo para controle de enxaqueca. - Dose de toxina botulínica utilizada variável de 100 a 260 unidades. - Injeção em múltiplos pontos com grandes variações nos estudos incluídos.	A qualidade dos estudos foi moderada. O tratamento com toxina botulínica resultou em frequência reduzida de -2,0 dias de enxaqueca/mês (IC 95% -2,8 a -1,1; n = 1.384) em migrânicos crônicos em comparação com placebo. Foi observada uma melhora na gravidade da enxaqueca, medida em uma escala numérica de 0 a 10, sendo 10 a dor máxima, de -2,70 cm (IC 95% -3,31 a -2,09; n = 75) e -4,9 cm (IC 95% - 6,56 a -3,24; n = 32) para enxaqueca crônica e episódica, respectivamente. A toxina botulínica teve um risco relativo de eventos adversos relacionados ao tratamento duas vezes maior do que o placebo, mas um risco reduzido em comparação com comparadores ativos (RR = 0,76, IC 95% 0,59 a 0,98) e uma baixa taxa de retirada (3%). Embora ensaios individuais tenham relatado não inferioridade aos tratamentos orais, dados insuficientes estavam disponíveis para metanálise dos resultados de eficácia.	Na enxaqueca crônica, a toxina botulínica reduz a frequência da enxaqueca em dois dias por mês e apresenta um perfil de segurança favorável. A inclusão da cefaleia por uso excessivo de medicamentos não exclui sua eficácia. Não foram identificadas evidências para apoiar ou refutar a eficácia na enxaqueca episódica.
Bruloy e cols. ¹¹ /2019	17 estudos (n = 3.646 participantes).	Toxina botulínica versus placebo para controle de enxaqueca. - Dose máxima de toxina botulínica em local fixo: 6 a 240 unidades. - Dose máxima no local de acordo com a dor: 110 a 260 unidades.	Houve tendência a favor da toxina botulínica em relação ao placebo em três meses, com uma diferença média na alteração da frequência da enxaqueca de -0,23 (IC 95% -0,47 a 0,02; P = 0,08). A redução na frequência de enxaquecas crônicas foi significativa, com uma mudança diferencial média de -1,56 (95% CI, -3,05 a -0,07; P = 0,04). A análise da frequência da enxaqueca crônica também foi significativa após dois meses. Os achados também destacaram uma melhora na qualidade de vida do paciente em três meses no grupo da toxina botulínica (P < 0,0001). Outros eventos adversos foram rastreados no grupo de toxina botulínica tipo A com uma taxa de risco estatisticamente significativa de 1,32 (P = 0,002).	As injeções de toxina botulínica tipo A são superiores ao placebo para enxaquecas crônicas após três meses de terapia. Pela primeira vez, um benefício real na qualidade de vida do paciente é demonstrado com apenas poucos e leves eventos adversos.
Shen e Wang ¹² /2020	29 estudos (n = 4.031 participantes).	Toxina botulínica versus placebo para controle de enxaqueca. - Dose de toxina botulínica utilizada de 7,5 a 225 unidades.	Avaliação em quatro semanas: houve diferença significante entre toxina botulínica e placebo para redução de episódios de enxaqueca (DM: -0,61, IC95% -1,02 a -0,19). Avaliação em 16 semanas: 10 ECRs (n = 2.576) compararam toxina botulínica e placebo e observaram redução de 50% no número de crises de enxaqueca. Impacto da cefaleia no cotidiano: toxina botulínica melhorou significativamente o questionário MIDAS (DM: -15,80, IC 95%: -25,47 a -6,13) e MIQ (DM: -3,13, IC 95%: -4,82 a -1,43) em comparação com placebo. Eventos adversos: 16 ECRs (n = 3.715): a toxina botulínica aumenta o risco de eventos adversos leves (RR: 1,54, 95% CI: 1,25 a 1,93).	A toxina botulínica pode melhorar o impacto da enxaqueca crônica após 16 semanas de terapia, mas esse efeito não é encontrado na enxaqueca episódica.

Continue...

Tabela 2. Continuation.

Autores/ano	Amostra	Intervenção	Resultados	Conclusão
Shamliyan e cols. ¹³ /2013	20 estudos (n = 4.237 participantes).	Toxina botulínica versus placebo (ou outras intervenções) para controle de enxaqueca. - Não citadas as dosagens de toxina botulínica utilizadas nas aplicações, bem como os pontos (locais) para injeção.	Para enxaqueca crônica: a toxina botulínica foi mais eficaz que o placebo na redução das crises mensais de enxaqueca crônica em $\geq 50\%$ (evidência de baixa qualidade de 3 ECRs com 459 adultos). Comparação entre toxina botulínica e topiramato: não houve diferenças na prevenção da enxaqueca crônica. Para enxaqueca episódica, ECRs examinaram 59 drogas de 14 classes de drogas. Eventos adversos: maiores no grupo toxina botulínica em comparação com placebo (26; IC 95% 10 a 43). Os autores não citaram as dosagens de toxina botulínica utilizada nas aplicações, bem como os pontos para injeção.	Para enxaqueca crônica, a toxina botulínica reduziu as crises, mas aumentou o risco de efeitos adversos e descontinuação do tratamento. A evidência para decisões de tratamento individualizado é muito limitada. Pesquisas futuras são necessárias.

IC = intervalo de confiança; RR = risco relativo; DM = diferença das médias; ECRs = ensaios clínicos randomizados; MIDAS = escala de avaliação de incapacidade por enxaqueca (*Migraine Disability Assessment Scale*); MIQ = método do índice de qualidade.

sistemáticas, sendo uma realizada pela Cochrane¹ e as demais publicadas em periódicos de destaque internacional.¹¹⁻¹³

As quatro revisões sistemáticas envolveram 94 ECRs, que avaliaram 16.104 participantes. A comparação envolveu placebo.

A revisão sistemática realizada por Herd e cols.¹ analisou 29 ECRs com 4.190 participantes e seguiu a metodologia preconizada pela Colaboração Cochrane. Os autores consideraram que a toxina botulínica pode reduzir a frequência da enxaqueca em dois dias por mês, apresentando um perfil de segurança favorável. Entretanto, não foram identificadas evidências para apoiar ou refutar a eficácia na enxaqueca episódica. A qualidade dos estudos foi moderada, e os autores destacaram a necessidade de realização de novos estudos clínicos.

O estudo de Bruloy e cols.¹¹ envolveu 17 ECRs, que avaliaram 3.646 participantes. Os autores consideraram que as injeções de toxina botulínica tipo A são superiores ao placebo para enxaquecas crônicas após três meses de terapia. Como destaque, houve um benefício real na qualidade de vida do paciente, sendo poucos e leves eventos adversos, não impeditivos à prática clínica.

Shen e Wang¹² avaliaram 29 ECRs com 4.031 participantes e consideraram que a toxina botulínica pode melhorar o impacto da enxaqueca crônica após 16 semanas de terapia, mas esse efeito não é encontrado na enxaqueca episódica.

Na mesma linha, Shamliyan e cols.¹³ avaliaram 20 ECRs com 4.237 participantes e concluíram que a toxina botulínica pode ser efetiva na redução das crises de enxaqueca crônica, mas pode aumentar o risco de efeitos adversos e descontinuação do tratamento. A evidência para decisões de tratamento individualizado é muito limitada, sendo necessários novos ECRs.

Em geral, os estudos realizados até o momento mostram algum benefício, mas evidência bastante limitada de

efetividade da toxina botulínica para controle das crises de enxaqueca, principalmente a enxaqueca crônica. Trata-se de estudos heterogêneos, com diferentes metodologias e análises, que comprometem o processamento estatístico em metanálise. É necessário considerar ainda que o coeficiente em análise é a “dor”, que apresenta subjetividade e variáveis que recrutam a necessidade de padronização dos resultados para análises. Os autores dos estudos destacaram que essa heterogeneidade nos estudos é bastante prejudicial para que se possa chegar rapidamente ao bom nível de evidência.

É evidente que a utilização da toxina botulínica para o controle das crises de enxaqueca é relativamente recente, denotando maior necessidade de tempo para a realização de estudos primários.

Os tratamentos disponíveis para enxaqueca incluem medicamentos agudos e preventivos e uma variedade de terapias não farmacológicas.¹⁴ Embora essas opções estejam disponíveis, os critérios diagnósticos são abrangentes e o atendimento clínico permanece abaixo do ideal. Há muitos diagnósticos imprecisos e tratamentos inadequados, o que torna a enxaqueca um grande desafio para a saúde pública. Dados populacionais da Europa indicam que a medicação preventiva para enxaqueca é usada por apenas 2% a 14% dos indivíduos elegíveis, uma descoberta alarmante que exige ação global. É necessária uma abordagem abrangente para facilitar o diagnóstico preciso e o gerenciamento baseado em evidências.¹⁵

O diagnóstico de enxaqueca pode ser facilitado pelo uso de instrumentos de triagem que avaliam se as características clínicas do paciente sugerem enxaqueca. Após o uso desses instrumentos de avaliação, o diagnóstico deve ser confirmado por uma revisão do histórico médico e/ou o uso de um diário de diagnóstico de cefaleia.¹⁶ Esses cuidados são necessários

para o diagnóstico correto e afetam substancialmente os estudos, pois deve ser certo o diagnóstico para inclusão de participantes nos estudos primários.

A eficácia da toxina botulínica como tratamento preventivo para enxaqueca crônica surgiu da observação clínica, havendo a necessidade atual de suporte de evidência que valide essa prática clínica. Vale ressaltar que ainda há capacidade limitada de prever uma resposta clinicamente significativa para pacientes individuais, já que há múltiplas variáveis a serem consideradas.¹⁷

Não obstante, embora os achados da análise geral das revisões sistemáticas realizadas sugiram que a toxina botulínica possa trazer benefício no controle das crises de enxaqueca crônica e melhora na qualidade de vida, a evidência é ainda bastante limitada, recomendando-se também a comparação com outras estratégias terapêuticas utilizadas para a migrânea, como anti-inflamatórios, antidepressivos e anticonvulsivantes. Contudo, a realização de novos estudos primários também é desejável, a fim de obter uma análise global e

pormenorizada da real efetividade da toxina botulínica para a prevenção das crises de enxaqueca.

CONCLUSÃO

A utilização de toxina botulínica para prevenção de migrânea parece ter algum benefício para a enxaqueca crônica, no que tange à redução no número de crises e à intensidade das dores nas crises, havendo, por conseguinte, melhora na qualidade de vida. Entretanto, os estudos realizados até o momento são heterogêneos e carecem de qualidade metodológica, o que denota em geral baixo nível de evidência. Não há evidência de efetividade para utilização da toxina botulínica na prevenção da enxaqueca episódica. Sugere-se que os achados sejam comparados com outras estratégias terapêuticas utilizadas para tratamento da migrânea, como anti-inflamatórios, antidepressivos e anticonvulsivantes, a fim de elucidar o real benefício da toxina botulínica para essa finalidade.

REFERÊNCIAS

- Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD011616. PMID: 29939406; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011616.pub2>.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9. PMID: 17261680; <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21>.
- Goldberg LD. The cost of migraine and its treatment. *Am J Manag Care*. 2005;11(S2):S62-7. PMID: 16095269.
- Ruggeri M. The cost effectiveness of Botox in Italian patients with chronic migraine. *Neurol Sci*. 2014;35(S1):45-7. PMID: 24867835; <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1741-5>.
- World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. WHO Press; Geneva: WHO; 2008. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43942>. Acesso em: 2023 (23 fev.).
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553-622. PMID: 28179394; <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>.
- Schaefer SM, Gottschalk CH, Jabbari B. Treatment of Chronic Migraine with Focus on Botulinum Neurotoxins. *Toxins*. 2015;7(7):2615-28. PMID: 26184313; <https://doi.org/10.3390/toxins7072615>.
- Ramachandran R, Yaksh TL. Therapeutic use of botulinum toxin in migraine: mechanisms of action. *Br J Pharmacol*. 2014;171(18):4177-92. PMID: 24819339; <https://doi.org/10.1111/bph.12763>.
- Dima L, Bălan A, Moga MA, et al. Botulinum Toxin a Valuable Prophylactic Agent for Migraines and a Possible Future Option for the Prevention of Hormonal Variations-Triggered Migraines. *Toxins*. 2019;11(8):465. PMID: 31398813; <https://doi.org/10.3390/toxins11080465>.
- Nigam PK, Nigam A. Botulinum toxin. *Indian J Dermatol*. 2010;55(1):8-14. PMID: 20418969; <https://doi.org/10.4103/0019-5154.60343>.
- Bruloy E, Sinna R, Grolleau JL, et al. Botulinum Toxin versus Placebo: A Meta-Analysis of Prophylactic Treatment for Migraine. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(1):239-50. PMID: 30589800; <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000005111>.
- Shen B, Wang L. Impact of the botulinum-A toxin on prevention of adult migraine disorders. *J Integr Neurosci*. 2020;19(1):201-8. PMID: 32259898; <https://doi.org/10.31083/j.jin.2020.01.1240>.
- Shamliyan TA, Kane RL, Taylor FR. Migraine in Adults: Preventive Pharmacologic Treatments. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. PMID: 23700633.
- Ashina M, Buse DC, Ashina H, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet*. 2021;397(10283):1505-18. PMID: 33773612; [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32342-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32342-4).
- Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(8):501-14. PMID: 34145431; <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>.
- Láinez MJA, Domínguez M, Rejas J, et al. Development and validation of the migraine screen questionnaire (MS-Q). *Headache*. 2005;45(10):1328-38. PMID: 16324165; <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.00265.x>.
- Ray JC, Hutton EJ, Matharu M. OnabotulinumtoxinA in Migraine: A Review of the Literature and Factors Associated with Efficacy. *J Clin Med*. 2021;10(13):2898. PMID: 34209849; <https://doi.org/10.3390/jcm10132898>.