

## **Toxina onabotulínica A no tratamento profilático da migrânea crônica**

---

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e informações econômicas

Abril de 2019

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	4
LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	9
1. CONTEXTO .....	11
1.1 Objetivo do parecer .....	11
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	12
2.1 Visão geral da doença .....	12
2.2 Epidemiologia.....	13
2.3 Etiologia.....	13
2.4 Impacto da doença.....	14
2.4.1 Comorbidades e qualidade de vida .....	14
2.4.2 Impacto econômico.....	16
2.5 Diagnóstico.....	18
2.6 Abordagem terapêutica .....	19
2.6.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais.....	19
2.6.2 Limitações com o tratamento atual .....	21
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	24
3.1 Posologia e modo de administração .....	24
3.2 Mecanismo de ação .....	26
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	27
4.1 Questão do estudo .....	27
4.1.1 Intervenção .....	27
4.1.2 População .....	27
4.1.3 Comparação .....	28
4.2 Estratégia de busca .....	28
4.2.1 Fontes de dados .....	28
4.2.2 Vocabulário controlado.....	28
4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	35
4.4 Critérios de qualidade .....	35
4.4.1 Avaliação crítica.....	35
4.4.2 Qualidade da evidência .....	36
4.5 Resultados da busca clínica realizada .....	38
4.5.1 Seleção dos artigos.....	38

4.5.2	Descrição dos estudos selecionados .....	40
4.5.3	Análise da qualidade da evidência por desfecho .....	109
4.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.	110
4.6	Resultados da busca econômica realizada .....	124
4.6.1	Seleção dos artigos.....	124
4.6.2	Descrição dos estudos selecionados .....	125
4.7	Outras evidências .....	134
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	137
6.	REFERÊNCIAS .....	140
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	148
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i> .....	149
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS .....	150
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....	165

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

AINE	Anti-inflamatório não-esteroidal
AMB	Associação Médica Brasileira
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASP	Análise de sensibilidade probabilística
ASU	Análise de sensibilidade univariada
BAI	<i>Beck Anxiety Inventory</i>
BASH	<i>British Association for the Study of Headache</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BoNTA	Toxina onabotulínica A
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CFM	Conselho Federal de Medicina
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
C-SSRS	<i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i>
DASS	<i>Depression, Anxiety, and Stress Scale</i>
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
EAS	Evento adverso sério
ECR	Ensaio clínico randomizado
EP	Erro padrão
EVA	Escala Visual Analógica
GAD	<i>General Anxiety Disorder</i>
HAI	<i>Headache index</i>
HGLM	Modelo linear generalizado hierarquizado

HIT	Teste de impacto da cefaleia (do inglês, <i>headache impact test</i> )
HR	<i>Hazard ratio</i>
IGBE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICHD	Classificação Internacional de Cefaleia (do inglês, <i>International Classification of Headache Disorders</i> )
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IHS	<i>International Headache Society</i>
IQR	Intervalo interquartil
ISRS	Inibidor seletivo da receptação de serotonina
ITT	Intenção de tratar
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MIDAS	<i>Migraine Disability Assessment</i>
MMQ	Média dos mínimos quadrados
MSQ	Questionário de qualidade de vida específico para migrânea (do inglês, <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PGA	<i>Physician Global Assessment</i>
PGAT	<i>Patient Global Assessment of Treatment</i>
PHQ	<i>Patient Health Questionnaire</i>
PLA	Placebo
PSQI	<i>Pittsburgh sleep quality index</i>
QALY	Ano de vida ajustado pela qualidade
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RS	Revisão sistemática

SF-36	<i>Short Form-36</i>
SSS	Sistema de Saúde Suplementar
TBA	Toxina onabotulínica A
U	Unidade

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comorbidades com migrânea crônica e migrânea episódica. Blumenfeld, 2010. (10)	16
Tabela 2. Utilização de recursos para migrânea crônica e migrânea episódica. Blumenfeld, 2010. (10)	17
Tabela 3. Critérios para diagnóstico de migrânea crônica. Adaptado de ICHD-3, 2018. (8)	18
Tabela 4. Dose requerida por local de aplicação nos músculos da cabeça e do pescoço. Bula, 2018. (52)	25
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.	27
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.	29
Tabela 7. Estratégias de busca.	32
Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	38
Tabela 9. EAs relacionados ao tratamento reportados por $\geq 2\%$ dos pacientes nas fases duplo-cega e aberta. Aurora, 2011. (71)	46
Tabela 10. Variação na avaliação HIT-6 e no questionário MSQ em relação ao <i>baseline</i> . Lipton, 2011. (70)	47
Tabela 11. Variação a partir do <i>baseline</i> nas características da cefaleia, impacto e QVRS na semana 24 para pacientes com migrânea crônica e que fazem uso excessivo de medicamentos. Silberstein, 2013. (69)	53
Tabela 12. Eficácia, impacto e qualidade de vida nas semanas 24 e 56 em pacientes do estudo PREEMPT que completaram os cinco ciclos de tratamento. Aurora, 2014. (68)	58
Tabela 13. Variações nos desfechos de cefaleia, dor e incapacidade relacionada à migrânea. Boudreau, 2015. (66)	68
Tabela 14. Eventos adversos reportados nos grupos tratados com toxina onabotulínica A e topiramato. Mathew, 2009. (73)	74
Tabela 15. Avaliação global pelo médico - resposta ao tratamento. Cady, 2011. (72)	75
Tabela 16. Avaliação da segurança. Cady, 2011. (72)	78
Tabela 17. Critérios para o uso excessivo de medicamento na cefaleia. Freitag, 2008. (74)	81
Tabela 18. Características clínicas no início <i>baseline</i> , 3 meses e 6 meses de 200 pacientes com migrânea crônica tratados com toxina onabotulínica A. Andreou, 2018. (75)	84
Tabela 19. Características clínicas de pacientes que responderam ao tratamento e receberam a terapia em longo prazo com toxina onabotulínica A. Andreou, 2018. (75)	85
Tabela 20. Eventos adversos observados durante o tratamento. Andreou, 2018. (75)	86
Tabela 21. Resumo dos eventos adversos relacionados ao tratamento. Matharu, 2017b. (76)	88

Tabela 22. Alteração na gravidade da cefaleia, uso de analgésicos, escores MIDAS e frequência de episódios nas visitas de acompanhamento. Aydinlar, 2017. (77) .....	91
Tabela 23. Eventos adversos relacionados ao tratamento relatados durante os dois anos de tratamento com a toxina onabotulínica A (155 U e 195 U). Negro, 2015b. (79).....	98
Tabela 24. Variação nos desfechos pré e pós-tratamento. Khalil, 2014. (82) .....	102
Tabela 25. Dias e horas de cefaleia por mês no <i>baseline</i> (T0) e após seis (T6), 12 (T12) e 18 (T18) meses. Santoro, 2017. (83) .....	104
Tabela 26. Classificação da qualidade da evidência.....	109
Tabela 27. Ensaios clínicos incluídos para análise.....	110
Tabela 28. Ensaios clínicos incluídos para análise (continuação). .....	114
Tabela 29. Ensaios clínicos randomizados incluídos para análise (continuação).....	116
Tabela 30. Estudos observacionais incluídos para análise.....	118
Tabela 31. Estudos observacionais incluídos para análise (continuação).....	120
Tabela 32. Estudos observacionais incluídos para análise (continuação).....	122
Tabela 33. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. 124	
Tabela 34. Razão de custo-efetividade incremental de acordo com cada desfecho. Piovesan, 2017. (91) .....	126
Tabela 35. Resumo das contagens totais de utilização de recursos e custo durante o período de observação. Rothrock, 2014. (89) .....	131
Tabela 36. Variação a partir do <i>baseline</i> nas características da cefaleia, impacto e QVRS na semana 24 para pacientes com migrânea crônica e que receberam pelo menos três medicamentos profiláticos antes do estudo. Dados não publicados, utilizados por outras agências. (55,93) .....	134



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagramas (1-4) com pontos de aplicação para a dose mínima de 155 unidades (U) no tratamento profilático de pacientes com migrânea crônica. Bula, 2018. (52) .....	25
Figura 2. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (60) .....	37
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos clínicos.....	38
Figura 4. Desenho do estudo PREEMPT. Aurora, 2010 e Diener, 2010. (85,86) .....	40
Figura 5. Análise conjunta dos estudos PREEMPT. Variação média na frequência dos dias com cefaleia em relação ao <i>baseline</i> . Aurora, 2011. (71).....	42
Figura 6. Análise conjunta dos estudos PREEMPT. Variação média na frequência dos dias com migrânea em relação ao <i>baseline</i> . Aurora, 2011. (71) .....	43
Figura 7. Análise conjunta dos estudos PREEMPT. Variação média na frequência dos dias com cefaleia moderada/grave em relação ao <i>baseline</i> . Aurora, 2011. (71).....	43
Figura 8. Análise conjunta dos estudos PREEMPT. Variação média no número de horas acumuladas com cefaleia nos dias de cefaleia em relação ao <i>baseline</i> . Aurora, 2011. (71) .....	44
Figura 9. Análise conjunta dos estudos PREEMPT. Diminuição em relação à avaliação basal em $\geq 50$ dos respondedores para diversas medidas que avaliam os sintomas da cefaleia na semana 24 e 56. Aurora, 2011. (71) .....	45
Figura 10. Eficácia da toxina onabotulínica A versus placebo na variação média (erro padrão) do escore total do HIT-6. Lipton, 2016. (65) .....	49
Figura 11. Eficácia da toxina onabotulínica A versus placebo na porcentagem de pacientes com impacto de cefaleia substancial ou grave (escore total do HIT-6 $\geq 56$ ). Lipton, 2016. (65) .....	50
Figura 12. Variação média (erro padrão) a partir do <i>baseline</i> nos dias com cefaleia para pacientes com migrânea crônica e uso excessivo de medicamentos. Silberstein, 2013. (69) ...	52
Figura 13. Variação média a partir do <i>baseline</i> na frequência de dias de com cefaleia em pacientes que completaram todos os cinco ciclos de tratamento. Aurora, 2014. ....	57
Figura 14. Percentual de pacientes que completaram todos os cinco ciclos de tratamento e apresentaram resposta $\geq 50\%$ na semana 56. Aurora, 2014. (68).....	59
Figura 15. Variação no número de dias com cefaleia grave em período de 28 dias, considerando pacientes não-responsivos ao desfecho de dias com cefaleia. Matharu, 2017a. (62) .....	61

Figura 16. Efeito em longo prazo da toxina onabotulínica A no número e variação versus baseline do a) número de dias com cefaleia e b) número de dias com cefaleia moderada ou grave por período de 28 dias até a visita de 108 semanas. ....	65
Figura 17. Melhora na migrânea com toxina onabotulínica A ou topiramato de acordo com o relato dos pacientes. Mathew, 2009. (73) .....	73
Figura 18. Redução no número de dias com migrânea por mês no grupo toxina onabotulínica A e topiramato. Mathew, 2009. (73).....	74
Figura 19. Registro de cefaleias – alteração no número de dias com cefaleia em comparação a avaliação basal. Cady, 2011. (72) .....	76
Figura 20. Registro de cefaleias – alteração no número de dias com ausência de cefaleia em comparação a avaliação basal. Cady, 2011. (72) .....	77
Figura 21. Redução na frequência dos episódios mensais de migrânea no grupo tratado com toxina onabotulínica A. Freitag, 2008. (74).....	83
Figura 22. Índice de cefaleia. Freitag, 2008. (74) .....	83
Figura 23. Satisfação do paciente com o tratamento. Matharu, 2017b. (76).....	89
Figura 24. Variação média em relação ao <i>baseline</i> na frequência de dias com cefaleia ou migrânea. Negro, 2015a. (80) .....	95
Figura 25. Variação média em relação ao <i>baseline</i> na frequência dos dias com uso de medicação aguda e no escore do HIT-6. Negro, 2015a. (80) .....	96
Figura 26. Comparação da variação média nos parâmetros de eficácia entre as doses de 155 U e 195 U. Adaptado de Negro, 2015b. (79) .....	97
Figura 27. Frequência de distribuição das respostas dos pacientes ao tratamento em termos de (a) número de dias com cefaleia por mês e (b) horas com cefaleia por mês nos tempos T6, T12 e T18 em relação ao <i>baseline</i> . Santoro, 2017. (83).....	106
Figura 28. Frequência de distribuição para os graus do MIDAS no <i>baseline</i> (T0) e após seis (T6), 12 (T12) e 18 meses (T18) de tratamento. Santoro, 2017. (83).....	107
Figura 29. Fluxograma de seleção de estudos econômicos. ....	124
Figura 30. Variação relativa na proporção dos pacientes com utilização de recursos relacionada à cefaleia após o início do tratamento. Hepp, 2015. (88).....	129
Figura 31. Variação relativa em eventos associados à utilização de recursos relacionada à cefaleia após o início do tratamento. Hepp, 2015. (88).....	129

## **1. CONTEXTO**

### **1.1 Objetivo do parecer**

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança da toxina onabotulínica A (BOTOX®) no tratamento profilático da migrânea crônica nos pacientes adultos.

## **2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA**

### **2.1 Visão geral da doença**

A cefaleia representa um dos motivos mais frequentes de consultas médicas, com a migrânea figurando entre as principais doenças incapacitantes, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). (1) A migrânea (ou enxaqueca) uma das cefaleias primárias, é um distúrbio neurológico debilitante de base hereditária caracterizado por episódios recorrentes de cefaleia, geralmente de intensidade moderada a grave, localização unilateral, caráter pulsátil e que piora aos movimentos. Em alguns casos, a crise migranosa inicia por sintomas transitórios de disfunção cortical (visuais, parestésicos ou disfásicos) – a chamada aura migranosa. (2)

Náusea e vômito também são sintomas comuns, durante as crises, assim como a intolerância a estímulos sensitivos como luz, sons e odores. (3) Adicionalmente, a doença é frequentemente associada a comorbidades como depressão e ansiedade. (4,5) A doença compromete significativamente a qualidade de vida dos pacientes e provoca significativo impacto na economia, gerando altos custos para os pacientes e para a sociedade. (6)

A migrânea é uma doença multifatorial, que pode envolver fatores genéticos e ambientais. Em alguns casos, o paciente apresenta crises eventuais, que, no entanto, se tornam mais frequentes ao longo do tempo. (7) Quando os episódios são pouco frequentes (< de 15 dias/mês), denomina-se o quadro de migrânea episódica. Já no quadro caracterizado como migrânea crônica, o paciente apresenta episódios de cefaleia em 15 dias ou mais por mês, durante pelo menos três meses, e a cefaleia apresenta características de migrânea (aspecto unilateral, pulsátil, dor moderada ou grave, presença ou não de aura, entre outros) em no mínimo 8 desses dias. (8,9) A migrânea crônica é associada significativamente à maior incapacidade decorrente da cefaleia em relação à migrânea episódica. (10)

Com relação à epidemiologia, a migrânea apresenta prevalência anual entre 3% e 24,6% da população mundial, com dados recentes indicando uma prevalência que pode chegar até a 27,5%. (11)

O objetivo do tratamento é reduzir a frequência e intensidade das crises e melhorar sua resposta ao tratamento agudo, diminuindo o seu impacto na qualidade de vida do paciente. A abordagem da migrânea crônica envolve o tratamento das crises, o tratamento de transição e o tratamento profilático. (11) No tratamento profilático, a toxina onabotulínica A, uma

neurotoxina com ação na placa motora e em terminações sensitivas não mielinizadas, apresenta-se como uma opção eficaz e segura na prevenção da cefaleia em pacientes com migrânea crônica. (12)

## **2.2 Epidemiologia**

Uma revisão sistemática que avaliou estudos do período de 1920 a 2015 determinou uma prevalência mundial da doença de 11,6%, apresentando valor de 16,4% para os países das Américas Central e do Sul. (13)

Para a migrânea crônica, especificamente, a prevalência pode chegar a até 5,1% na população geral, com a maioria dos estudos apontando estimativas entre 1,4 a 2,2% de indivíduos adultos afetados. (14)

## **2.3 Etiologia**

A migrânea é considerada um distúrbio causado por fatores múltiplos (genéticos e ambientais), tendo a participação de mais de um nível do sistema nervoso. A origem da crise migrânea se dá centralmente, no hipotálamo e em áreas do tronco cerebral, sendo por vezes precedida por depressão alastrante cortical, responsável pela aura. O sistema trigeminovascular é ativado, levando à estimulação de nervos aferentes sensoriais trigeminais perivasculares, com liberação de neuropeptídeos vasoativos. Tais ocorrências levam a uma vasodilatação e transdução de informações centrais nociceptivas. Ocorrem, então, transmissões de impulsos de dor aos neurônios centrais de segunda e terceira ordem e ativação dos núcleos do tronco cerebral para a indução de sintomas associados. (15,16)

Muitos fatores podem desencadear ou intensificar as crises de cefaleia em pacientes com migrânea. Dentre esses fatores destacam-se: o estresse (trabalho excessivo, problemas conjugais e econômicos, por exemplo), flutuação hormonal (principalmente relacionada ao ciclo menstrual), transtornos do sono (pouco tempo de sono, apneia do sono), consumo de determinados tipos de alimentos e bebidas, mudanças de condições climáticas (aproximação de tempestades, furacões, chuva e neve, mudança de calor para frio e vice-versa), exposição à luz solar, som, odores vapores/aromas fortes, fumaça, fatores emocionais (nervosismo, experiências desagradáveis, dor), esforço físico, e medicamentos. (17,18)

Os fatores de risco não modificáveis para a cronificação da migrânea incluem idade, sexo feminino, etnia branca e fatores genéticos. Já os fatores modificáveis compreendem a frequência dos episódios de cefaleia, ronco, consumo excessivo de cafeína, ocorrência de eventos estressantes e a presença de algumas comorbidades. (19)

Quanto maior a frequência das crises de migrânea, maior o risco de cronificação. Comparados a pacientes com zero a quatro dias de cefaleia por mês, os pacientes com cinco a nove dias têm seis vezes mais chance de desenvolver cefaleia crônica diária, incluindo migrânea crônica. Os pacientes com 10 a 14 dias de cefaleia apresentam um risco 20 vezes maior. (20)

Diversos estudos sugerem que a obesidade é fator de risco para a migrânea crônica. (4) A razão de probabilidade de evolução para migrânea crônica é 1,4 em pacientes com sobrepeso, 1,7 em obesos e 2,2 em obesos mórbidos, comparados àqueles com peso normal. (21)

Comorbidades psiquiátricas também são um fator de risco para a doença. Pacientes com depressão e ansiedade apresentam migrânea crônica três vezes mais frequentemente. (5) No Brasil, um estudo conduzido por Falavigna *et al.*, 2013 (22), demonstrou uma prevalência de depressão de 18,8% entre jovens adultos com migrânea. De maneira semelhante, Goulart *et al.*, 2014 (23), observaram associação significativa entre migrânea e transtorno depressivo maior. Também foram observadas, no mesmo estudo, associações significativas entre migrânea e transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo compulsivo e transtorno misto ansioso e depressivo.

Adicionalmente, a cronificação da migrânea também é potencializada pelo uso excessivo de medicamentos utilizados no tratamento agudo ou sintomático da cefaleia. O risco para desenvolver migrânea crônica é 19 vezes maior nos pacientes que usam excessivamente medicações analgésicas quando comparados àqueles que não o fazem. (20)

## **2.4 Impacto da doença**

### **2.4.1 Comorbidades e qualidade de vida**

Pacientes com migrânea possuem limitações significativas na qualidade de vida, apresentando, por exemplo, elevada comorbidade relacionada a transtornos de humor e ansiedade. (24,25) Adicionalmente, os pacientes também apresentam asma e dor musculoesquelética crônica como comorbidades. Comparado aos pacientes sem migrânea e com outras condições

crônicas, pacientes com migrânea relatam comprometimento no funcionamento físico, mental e social, particularmente naqueles com uma elevada frequência dos episódios. (26) Estudos neuropsicológicos sobre migrânea constataram que os pacientes com a doença apresentaram pior desempenho em tarefas que exigem habilidades de memória verbal, velocidades de processamento visual e função executiva, quando comparados com controles assintomáticos. (27) Além disso, pacientes com migrânea crônica podem apresentar síndrome da fadiga crônica, fibromialgia, distúrbios do sono e distúrbios gastrointestinais geralmente ligados ao uso excessivo de medicação. (28–31)

Breslau *et al.*, 2003 (32), observaram uma relação bidirecional entre migrânea e depressão. A presença de uma das condições aumenta consideravelmente a chance de desenvolvimento da outra. Além disso, em uma amostra populacional de indivíduos com migrânea, Lipton *et al.*, 2000 (33), avaliaram a influência da migrânea e depressão na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Neste estudo, em relação à população controle (ausência de cefaleia), os pacientes portadores de migrânea crônica apresentaram menor QVRS baseada no questionário *Short Form (SF)-12*.

Com relação a outras comorbidades psiquiátricas, dados na literatura reportam que 51% a 58% dos pacientes com migrânea apresentam ansiedade e 9% a 43% transtorno de estresse pós-traumático, por exemplo. Para ansiedade especificamente, estima-se que esta seja de dois a cinco vezes mais prevalente em indivíduos com migrânea do que a população geral. (34)

Adicionalmente, um estudo verificou que muitos indivíduos com migrânea têm sua decisão em relação a empregos afetada, e evitam situações sociais ou festas em que possam desencadear episódios de cefaleia. Deste modo, é observado que a migrânea diminui significativamente a qualidade de vida não somente durante as crises, como também nos períodos intercríticos, em que a ansiedade, o medo e a incerteza contribuem para a exclusão social. (35)

Uma metanálise avaliou o risco de pacientes com migrânea apresentarem eventos adversos (EAs) cardiovasculares ou cerebrovasculares maiores. Os autores concluíram, a partir da avaliação de 16 estudos de coorte que incluíram 394.942 pacientes com migrânea em comparação a 757.465 indivíduos sem migrânea, que os participantes com migrânea foram associados a um maior risco de EAs cardiovasculares ou cerebrovasculares maiores [*hazard ratio* (HR) ajustado: 1,42; IC 95%: 1,26 a 1,60;  $p<0,001$ ;  $I^2=40\%$ ], direcionado por um risco maior de derrame (HR ajustado: 1,41; IC 95%: 1,25 a 1,61;  $p<0,001$ ;  $I^2=72\%$ ) e de infarto do miocárdio (HR ajustado: 1,23; IC 95%: 1,03 a 1,43;  $p=0,006$ ;  $I^2=59\%$ ). Além disso, os maiores

riscos para as comorbidades descritas foram associados a pacientes que apresentavam aura durante os episódios de migrânea. (36)

A comparação entre a migrânea episódica e a migrânea crônica indicou que um maior número de pacientes com a forma crônica apresentou incapacidade grave na avaliação da incapacidade associada à cefaleia e comorbidades (Tabela 1). Adicionalmente, a avaliação de questionários de qualidade de vida específicos para migrânea indicou que a migrânea crônica foi associada com resultados consistentemente baixos em diferentes domínios e significativamente mais baixos que os observados para migrânea episódica ( $p < 0,0001$ ). Por fim, pacientes com migrânea crônica apresentaram resultados significativamente piores na avaliação de ansiedade e depressão. (10)

**Tabela 1. Comorbidades com migrânea crônica e migrânea episódica. Blumenfeld, 2010. (10)**

n (%)	Migrânea crônica (n=499)	Migrânea episódica (n=8.227)	Valor de p
<b>Dor</b>	195 (39,1%)	1.515 (18,4%)	<0,0001
<b>Fatores de risco para doença vascular</b>	208 (41,7%)	2.739 (33,3%)	0,0005
<b>Eventos de doença vascular</b>	41 (8,2%)	275 (3,3%)	<0,0001
<b>Transtornos psiquiátricos</b>	231 (46,3%)	2.347 (28,5%)	<0,0001
<b>Outras condições</b>	249 (49,9%)	3.089 (37,5%)	<0,0001

#### 2.4.2 Impacto econômico

A migrânea é comumente associada a altos custos, em especial aos custos indiretos, como aqueles relacionados à redução da produtividade. (37) Entre 328 doenças e 2.982 sequelas, a migrânea foi a segunda maior causa de incapacidade na pesquisa do *Global Burden of Disease* de 2016, contribuindo com 40,8 a 75,9 milhões de anos vividos com incapacidade. (38)

No Brasil, um estudo estimou o impacto econômico no sistema de saúde público brasileiro para o ano de 1999. O custo estimado para uma consulta no nível primário foi de US \$ 11,53, e de US \$ 2.218 no nível secundário. O custo do atendimento de emergência foi de US \$ 34,82, e



de US \$ 217,93 para cada hospitalização. As despesas totais estimadas para o sistema público de saúde decorrentes de pacientes com migrânea foi de US \$140.388.469,60 para o ano de 1999. (39)

Nos Estados Unidos, um estudo observou que o custo médio anual total da cefaleia entre indivíduos com migrânea crônica é de cerca de US \$ 8.243 (valor de dólar de 2013), sendo três vezes maior do que os custos observados para a migrânea episódica (US \$ 2.699). Os pacientes com migrânea crônica foram associados a custos médicos diretos (US \$ 4.943) e indiretos devido à perda de produtividade (US \$ 3.300) mais altos do que os indivíduos com migrânea episódica (US \$ 1.705 e US \$ 943 para os respectivos custos). Destaca-se que 80% dos custos médicos diretos foram atribuídos à utilização de produtos farmacêuticos. (40)

Adicionalmente, em um estudo que pesquisou o impacto da migrânea episódica *versus* crônica em pacientes de nove países demonstrou que os indivíduos com a forma crônica da doença apresentaram utilização de recursos em saúde significativamente maior do que pacientes com migrânea episódica (Tabela 2). (10)

**Tabela 2. Utilização de recursos para migrânea crônica e migrânea episódica. Blumenfeld, 2010. (10)**

Nos últimos 3 meses	Migrânea crônica (n=499)	Migrânea episódica (n=8.227)	Valor de p
<b>Visitas cuidados primários</b>	48%	26,4%	<0,0001
<b>Média (DP)</b>	2,07 (4,21)	0,69 (2,14)	<0,0001
<b>Visitas neurologista/especialista cefaleia</b>	23,8%	8%	<0,0001
<b>Média (DP)</b>	0,52 (1,45)	0,14 (0,67)	<0,0001
<b>Visita à emergência</b>	8,3%	4,9%	0,0007
<b>Média (DP)</b>	0,41 (3,09)	0,10 (0,61)	<0,0001
<b>Visita ao hospital</b>	2,8%	1,8%	0,860
<b>Média (DP)</b>	0,09 (0,95)	0,03 (0,28)	0,0002
<b>Visita à emergência e hospital</b>	9%	5,4%	0,0005

<b>Média (DP)</b>	0,49 (3,76)	0,12 (0,78)	<0,0001
-------------------	-------------	-------------	---------

## 2.5 Diagnóstico

Segundo a edição de 2018 da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD-3), o diagnóstico de migrânea crônica deve levar em consideração a frequência e duração dos episódios de cefaleia, os quais devem apresentar características de migrânea (com ou sem aura). Para a realização do diagnóstico, o paciente deve apresentar episódios de cefaleia em pelo menos 15 dias por mês, durante três meses. Adicionalmente, entre os dias com cefaleia, a mesma deve ter característica de migrânea em pelo menos oito deles. (8)

Os critérios de diagnóstico de migrânea crônica, de acordo com a ICHD-3, estão especificados na Tabela 3.

**Tabela 3. Critérios para diagnóstico de migrânea crônica. Adaptado de ICHD-3, 2018. (8)**

<b>Critério</b>	<b>Descrição</b>
A	Cefaleia (com característica de migrânea ou do tipo tensional) em $\geq 15$ dias/mês por $>3$ meses, e cumprindo os critérios B e C.
B	Ocorrência de pelo menos cinco episódios de cefaleia com característica de migrânea. A caracterização de migrânea deve cumprir todos os critérios de um dos dois grupos de sintomas abaixo associados à migrânea sem aura ou com aura, ou ambos os grupos de sintomas: <div> <div> <p><b>Grupo B1: sintomas de migrânea sem aura</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Episódios de cefaleia com duração de 4 a 72h (não tratada ou tratada sem sucesso);</li> <li>Cefaleia com pelo menos duas das quatro características abaixo: <ul style="list-style-type: none"> <li>Localização unilateral;</li> <li>Pulsátil;</li> <li>Dor moderada ou grave;</li> <li>Agravação devido a atividades físicas de rotina ou seu evitamento (por exemplo, caminhar ou subir escadas).</li> </ul> </li> <li>Ocorrência de pelo menos um dos seguintes sintomas durante o episódio: <ul style="list-style-type: none"> <li>Náusea e/ou vômito;</li> <li>Fotofobia e fonofobia.</li> </ul> </li> </ol> </div> <div> <p><b>Grupo B2: sintomas de migrânea com aura</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Um ou mais dos seguintes sintomas de aura, totalmente reversíveis: <ul style="list-style-type: none"> <li>Visual;</li> <li>Sensorial;</li> <li>De fala e/ou linguagem;</li> <li>Motor;</li> <li>Tronco cerebral;</li> <li>Retiniano.</li> </ul> </li> <li>Pelo menos três das seis características abaixo: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pelo menos um sintoma de aura tendo se alastrado gradualmente por no mínimo 5 minutos</li> <li>Dois ou mais sintomas com ocorrência sucessiva;</li> <li>Cada sintoma individual de aura tem duração de 5 a 60 minutos;</li> <li>Pelo menos um sintoma de aura é</li> </ul> </li> </ol> </div> </div>

- unilateral;
- Pelo menos um sintoma de aura é positivo;
- A aura é acompanhada de cefaleia ou há ocorrência de cefaleia dentro de 60 minutos.

C Ocorrência em  $\geq 8$  dias/mês por  $>3$  meses, de acordo com qualquer um dos seguintes critérios:

- Critérios 2 e 3 do grupo B1 (migrânea sem aura);
- Critérios 1 e 2 do grupo B2 (migrânea com aura);
- Quando foi considerado como migrânea pelo próprio paciente, que obteve alívio por meio do uso de tripano ou ergotamínico.

D Não melhor explicada por outro diagnóstico presente na ICHD-3.

---

ICHD-3: terceira edição da Classificação Internacional das Cefaleias.

## 2.6 Abordagem terapêutica

Segundo o consenso Latino-americano para as Diretrizes de Tratamento da Migrânea Crônica, o objetivo do tratamento é reduzir a intensidade e frequência das crises e melhorar a resposta ao tratamento agudo, diminuindo o impacto sobre a qualidade de vida. (19)

### 2.6.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais

#### Agências nacionais:

#### **Associação Médica Brasileira (AMB) e Conselho Federal de Medicina (CFM) – Projeto Diretrizes**

A diretriz indica que pacientes que têm mais de quatro crises ao mês devem receber medicamentos profiláticos, incluindo os  $\beta$ -bloqueadores (propranolol, metoprolol e timolol), a amitriptilina e o ácido valpróico, sendo o último usado com cuidado em mulheres na idade fértil. Destaca-se, ainda, que a metisergida (medicamento não mais disponível) e o pizotifeno apresentam evidências que permitem seu uso como medicamentos profiláticos em pacientes selecionados. (41)

#### Agências internacionais:

### ***National Institute for Health and Care Excellence (NICE)- 2018***

De acordo com o NICE, o manejo da migrânea inclui o tratamento profilático e agudo.

#### **➤ Tratamento profilático:**

De acordo com as recomendações, o tratamento profilático de migrânea pode ser feito com topiramato ou propranolol. No caso de mulheres com potencial para engravidar, deve-se alertar que o topiramato está associado ao risco de malformações fetais e pode prejudicar a eficácia dos contraceptivos hormonais. O NICE destaca, ainda, que pode ser oferecida amitriptilina para o tratamento profilático da doença, de acordo com as preferências do paciente, comorbidades e risco de EAs. (42)

Adicionalmente, o NICE destaca como tratamento profilático para pacientes com migrânea crônica o uso da toxina onabotulínica A. Esta modalidade terapêutica deve ser empregada em pacientes que não responderam a ao menos três terapias profiláticas prévias e cuja condição é adequadamente gerenciada para o uso excessivo de medicação. (42)

#### **➤ Tratamento agudo:**

Já para o tratamento agudo da migrânea, o NICE recomenda terapia combinada com um triptano oral e um AINE, ou com um triptano oral e paracetamol. Para pacientes com idades entre 12 e 17 anos, deve ser considerado um triptano nasal em vez de um triptano oral. Caso o paciente prefira tratamento monoterápico, pode-se empregar apenas um triptano, AINE, aspirina (900 mg) ou paracetamol. (42)

Deve ser considerado o uso de um antiemético em adição ao tratamento agudo da migrânea, mesmo na ausência de náusea ou vômito. Destaca-se que não devem ser utilizados derivados do ergot ou opioides no tratamento agudo da doença. (42)

Por fim, no caso de pacientes cujo tratamento oral não foi efetivo ou tolerado, ou para indivíduos entre 12 a 17 anos que não se beneficiaram com preparações nasais ou foram intolerantes, recomenda-se uma preparação não oral de metoclopramida ou proclorperazina, considerando a adição de um AINE ou triptano não orais, caso não tenham sido previamente testados. (42)

### ***Latin American consensus guidelines for the treatment of chronic migraine - 2012***

Segundo o consenso, a abordagem terapêutica da migrânea crônica inclui três modalidades de tratamento: crise, transição e profilático. (19)

- **O tratamento sintomático das crises (exacerbação)** inclui AINEs, corticosteroides e neuromoduladores. O valproato de sódio, o sulfato de magnésio, a clorpromazina e o haloperidol são medicamentos com efeitos analgésicos e neuromoduladores que podem ser usados tanto em hospitais como fora deles. (19) A aplicação parenteral de valproato de sódio, sulfato de magnésio, clorpromazina, haloperidol, olanzapina, lidocaína e propofol pode ser útil em tratamentos em ambientes hospitalares. O uso dos quatro primeiros e/ou seus análogos pode ser estendido para a etapa de transição e/ou tratamento profilático. (19)
- **O tratamento de transição** envolve medidas de duração limitada (menos de 30 dias antes ou concomitante ao início do tratamento profilático) e inclui a descontinuação do medicamento excessivamente usado (se houver); o tratamento sintomático da cefaleia de rebote com analgésicos ou medicamentos anti-migrânea; e tratamento dos sintomas de abstinência. Destaca-se que a descontinuação do uso excessivo do fármaco empregado na crise deve ser realizada, se possível, de forma abrupta, exceto quando associada a barbitúricos, benzodiazepínicos e opioides, situações em que a retirada deve ser gradual. (19)
- **Para o tratamento profilático**, o consenso destaca o uso da toxina onabotulínica A (nível de evidência A), topiramato (nível de evidência A) e valproato de sódio (nível de evidência B). A utilização da toxina onabotulínica A é considerada como tratamento de primeira linha em pacientes com migrânea crônica ou como segunda linha em indivíduos farmacorresistentes. São citados estudos recentes que demonstraram eficácia semelhante entre a toxina onabotulínica A e topiramato no tratamento profilático da migrânea crônica, sendo que os pacientes tratados com a toxina onabotulínica A apresentaram menos EAs e uma menor taxa de abandono ao tratamento (evidência classe II). (19)

### 2.6.2 Limitações com o tratamento atual

A migrânea apresenta maior prevalência durante os anos mais produtivos dos indivíduos, entre as idades de 25 e 55 anos. Além disso, ela pode causar um impacto significativo nas

atividades diárias incluindo funções físicas e emocionais. (43) Dentre os tipos de cefaleia, a migrânea destaca-se como a mais associada à depressão. (22)

As desordens associadas à cefaleia, como a migrânea, estão relacionadas a uma grande falta de produtividade no trabalho ou na escola, limitação das atividades sociais e comprometimento da qualidade de vida. Em um estudo realizado no sudeste do Brasil, observou-se prevalência de migrânea de 6,9% entre estudantes universitários. Destaca-se que os estudantes com migrânea foram o grupo em que mais indivíduos relataram incapacidade por dor (46,7%). (44)

Observa-se, ainda, um importante impacto econômico devido a custos diretos, associados aos cuidados médicos, o que inclui o impacto no setor público de saúde; e a custos indiretos, que envolvem a perda de produtividade devido à doença. (44) Um estudo realizado com funcionários de uma empresa de solados de borracha de São Paulo observou uma prevalência de 17,4% para migrânea entre os mesmos, sendo este o diagnóstico mais frequente. Destaca-se que, neste estudo, 8,3% dos participantes que relataram cefaleia reportaram que tiveram de faltar ao trabalho devido à condição. A grande maioria dos funcionários que relataram tal ocorrência apresentaram diagnóstico de migrânea (nove de dez pacientes). (45)

Além do impacto exposto, destaca-se que alguns pacientes podem apresentar episódios de migrânea que podem continuar por muitos anos sem grandes mudanças na frequência, gravidade ou perfil de sintomas, enquanto outros apresentam, ainda, frequência de ataques de migrânea e incapacidade resultante que podem aumentar ao longo do tempo. (46)

Embora a doença apresente grande impacto (43) e seja importante um tratamento efetivo, ensaios específicos em pacientes com migrânea crônica são escassos e, em muitos casos, a evidência para o uso de medicações preventivas padrão tem que ser extrapolada de estudos em pacientes com migrânea episódica de alta frequência. (9)

De acordo com *guidelines* para o tratamento da migrânea crônica, a toxina onabotulínica A é citada como uma nova opção de tratamento para o modesto arsenal terapêutico hoje disponível para pacientes com migrânea crônica, que inclui também o uso do topiramato. (19,42)

Para o topiramato destacam-se os riscos associados com má formação fetal. (42) Além disso, uma baixa adesão dos pacientes ao topiramato é destacada. Estima-se que cerca de 70% dos

pacientes não seja aderente após seis meses de tratamento e que esta estimativa seja ainda maior após um ano (cerca de 80%). (47,48)

Por fim, destaca-se que alguns pacientes falham nos tratamentos de primeira e segunda linhas, devendo ser encaminhados a uma clínica especializada em cefaleia para reavaliação, e que após troca de medicamentos, a frequência de descontinuação das terapias atualmente disponíveis permanece elevada. (47,49–51) Nesse contexto, a toxina onabotulínica A surge como uma alternativa profilática inovadora para estes pacientes, com ação antinociceptiva que é capaz de aliviar os sintomas e reduzir a frequência dos episódios de cefaleia de pacientes com migrânea crônica. (12)

### 3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

BOTOX® (toxina onabotulínica A) é uma neurotoxina derivada da bactéria *gram* positiva *Clostridium botulinum* A. (12) Classificada terapeuticamente como agente paralisante neuromuscular, a toxina bloqueia a condução neuromuscular devido à ligação nos receptores terminais dos nervos simpáticos motores, inibindo a liberação de acetilcolina. (52) O processo presumido para o mecanismo de dessensibilização da migrânea crônica é o bloqueio de sinais periféricos para o sistema nervoso central, que inibe e reverte a sensibilização central, conforme confirmado em estudos pré-clínicos e clínicos. A toxina bloqueia a liberação de neuropeptídeos e neurotransmissores associados com a origem da dor como CGRP, glutamato e substância P. (53)

A toxina onabotulínica A é aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para diversas indicações; entre elas, como tratamento profilático de pacientes com migrânea crônica. Nos Estados Unidos, o medicamento é aprovado para a mesma indicação desde 2010. (54)

BOTOX® (toxina onabotulínica A) foi recomendado em 2012 para o tratamento profilático de pacientes com migrânea crônica no Reino Unido pelo NICE, indicado para indivíduos refratários a três outros tratamentos e com controle de uso excessivo de medicação. (55) Adicionalmente, a *European Headache Foundation* e a *American Academy of Neurology* recomendam o tratamento profilático com a toxina onabotulínica A para pacientes com migrânea crônica, sendo esta considerada uma opção de tratamento eficaz e bem tolerada. Os pacientes devem, de preferência, terem sido tratados com duas a três terapias profiláticas antes do início do tratamento com a toxina onabotulínica A. (56,57)

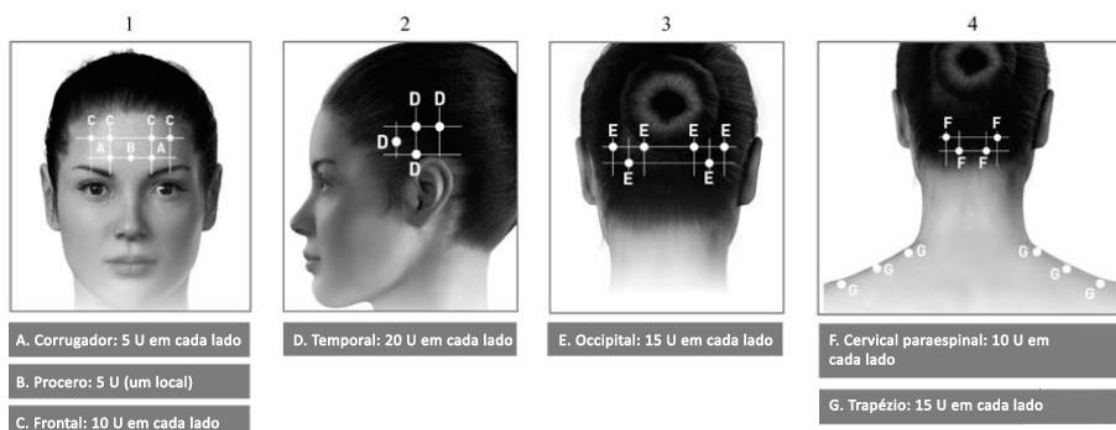
O medicamento é disponibilizado como frasco contendo uma solução para aplicação intramuscular/intradérmica, com 50, 100 ou 200 unidades (U) da toxina onabotulínica A, bem como albumina humana e cloreto de sódio. (52)

#### 3.1 Posologia e modo de administração

No tratamento profilático de pacientes com migrânea crônica, a dose recomendada é de 155 a 195 U, administradas por via intramuscular de forma distribuída em sete grupamentos musculares específicos da cabeça e pescoço (Figura 1; Tabela 4). A recomendação para os



casos de re-tratamento é de 12 semanas. Na ocorrência de dor predominante em um ponto, injeções adicionais podem ser realizadas em até três grupos musculares específicos (occipital, temporal e trapézio). (52)



**Figura 1. Diagramas (1-4) com pontos de aplicação para a dose mínima de 155 unidades (U) no tratamento profilático de pacientes com migrânea crônica. Bula, 2018. (52)**

**Tabela 4. Dose requerida por local de aplicação nos músculos da cabeça e do pescoço. Bula, 2018. (52)**

Área muscular	Número de unidades (U) por músculo (número de pontos de aplicação da toxina onabotulínica A) <sup>1</sup>		
Cabeça/pescoço	Esquerdo	Direito	Total
Frontal	10 U (2 pontos)	10 U (2 pontos)	20 U (4 pontos)
Corrugador	5 U (1 local)	5 U (1 local)	10 U (2 pontos)
Próceros	-	-	5 U (1 ponto)
Occipital	15 U (3 pontos) a 20 U (4 pontos)	15 U (3 pontos) a 20 U (4 pontos)	30 U (6 pontos) a 40 U (8 pontos)
Temporal	20 U (4 pontos) a 25 U (5 pontos)	20 U (4 pontos) a 25 U (5 pontos)	40 U (8 pontos) a 50 U (10 pontos)
Trapézio	15 U (3 pontos) a 25 U (5 pontos)	15 U (3 pontos) a 25 U (5 pontos)	30 U (6 pontos) a 50 U (10 pontos)
Grupo muscular cervical paraespinal	10 U (2 pontos)	10 U (2 pontos)	20 U (4 pontos)

<b>Total mínimo</b>	-	-	155 U (31 pontos) a 195 U (39 pontos)
---------------------	---	---	--

<sup>1</sup> O volume da injeção em cada local deve ser de 0,1 mL e a dose em cada local é de 5 U de BOTOX® (toxina onabotulínica A).

### 3.2 Mecanismo de ação

Terapeuticamente, BOTOX® (toxina onabotulínica A) é classificado como um agente paralisante neuromuscular. Quando administrado por via intramuscular, inibe a liberação de acetilcolina da terminação nervosa pré-sináptica cálcio-dependente, impedindo que os receptores de acetilcolina no músculo sejam estimulados, inibindo de forma temporária a junção neuromuscular. (52) A prevenção da liberação cálcio-dependente de acetilcolina na terminação nervosa pré-sináptica leva a um bloqueio neuromuscular de alta especificidade do lançamento de acetilcolina vesicular em terminais nervosos pré-sinápticos somáticos ou autônomos. (2,12)

Outro alvo de BOTOX® (toxina onabotulínica A) é o bloqueio da atividade do nervo trigeminal, que promove inervação sensorial à cabeça e face. Há evidências de que o BOTOX® (toxina onabotulínica A) possa bloquear a liberação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), glutamato e substância P a partir das vias aferentes trigeminais e inibir a ativação de neurônios responsáveis pela transmissão de sinais de dor. Deste modo, o potencial antinociceptivo do medicamento consiste no bloqueio sinais periféricos para o sistema nervoso central, inibindo a sensibilização central. (52,58)

## 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 4.1 Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de BOTOX® (toxina onabotulínica A) no tratamento profilático da migrânea crônica.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

**Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>P - População</b>	Pacientes adultos com migrânea crônica (enxaquecas crônicas e refratárias com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias).
<b>I - Intervenção</b>	BOTOX® (toxina onabotulínica A)*
<b>C – Comparação</b>	Sem restrição de comparador.
<b>O – Desfechos</b>	Avaliação clínica: eficácia, segurança, satisfação e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental e utilização de recursos.
<b>Desenho de Estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos econômicos.

A toxina onabotulínica A, fabricada pela empresa Allergan (BOTOX®), recebeu a nomenclatura “OnabotulinumtoxinA” (Toxina Onabotulínica A, em português – Farmacopéia Brasileira). (59)

**Pergunta:** O uso de BOTOX® (toxina onabotulínica A) é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento profilático da migrânea crônica em pacientes adultos?

#### 4.1.1 Intervenção

BOTOX® (toxina onabotulínica A).

#### 4.1.2 População

Pacientes adultos com migrânea crônica.

#### **4.1.3 Comparação**

Sem restrição de comparadores.

### **4.2 Estratégia de busca**

#### **4.2.1 Fontes de dados**

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas que avaliaram o uso de BOTOX® (toxina onabotulínica A) no tratamento profilático da migrânea crônica em pacientes adultos. As buscas eletrônicas foram realizadas até o final de agosto de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

#### **4.2.2 Vocabulário controlado**

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 6). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Tabela 7).

**Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico	Filtro de RS e ECR	Filtro de estudos observacionais
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	(Cluster Headache OR Migraine Disorders OR Migraine with Aura OR Migraine without Aura)	(Botulinum Toxins OR Botulinum Toxins, Type A OR Botox)	-	-	-
<b>PUBMED</b>	("Migraine Disorders"[Mesh] OR "Disorder, Migraine" OR "Disorders, Migraine" OR "Migraine Disorder" OR "Migraine" OR "Migraines" OR "Migraine Headache" OR "Headache, Migraine" OR "Headaches, Migraine" OR "Migraine Headaches" OR "Acute Confusional Migraine" OR "Acute Confusional Migraines" OR "Migraine, Acute Confusional" OR "Migraines, Acute Confusional" OR "Status Migrainosus" OR "Hemicrania Migraine" OR "Hemicrania Migraines" OR "Migraine, Hemicrania" OR "Migraines, Hemicrania" OR "Migraine Variant" OR "Migraine Variants" OR "Variant, Migraine" OR "Variants, Migraine" OR "Sick Headache" OR "Headache, Sick" OR "Headaches, Sick" OR "Sick Headaches" OR "Migraine without Aura"[Mesh] OR "Common Migraine" OR "Common Migraines" OR "Migraines, Common" OR "Migraine, Common" OR "Migraine with Aura"[Mesh] OR "Migraine with Auras" OR "Familial Hemiplegic Migraine" OR "Familial Hemiplegic Migraines" OR "Hemiplegic-Ophthalmoplegic Migraine" OR "Hemiplegic Migraine, Familial" OR "Migraine with Typical Aura" OR "Classical Migraine" OR	("onabotulinumtoxinA" [Supplementary Concept] OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "vistabel" OR "Botox" OR "Botulinum Toxins, Type A"[Mesh])	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))	(((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta- analysis[tiab] OR meta- analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single- blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp] OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR	(("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies))[tw]" OR "Cohort analy\$[tw]" OR "(Follow up adj (study or studies))[tw]" OR "(observational adj (study or studies))[tw]" OR "Longitudinal[tw]" OR "Retrospective[tw]" OR "Cross sectional[tw]" OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1- 12"))

"Migraine, Classical" OR "Migraine, Classic" OR "Classic Migraine" OR "Migraine with Acute Onset Aura" OR "Acute Onset Aura Migraine" OR "Migraine with Prolonged Aura" OR "Migraine, Prolonged Aura" OR "Prolonged Aura Migraine" OR "Complicated Migraine" OR "Migraine, Complicated" OR "Basilar-Type Migraine" OR "Basilar Type Migraine" OR "Migraine, Basilar-Type" OR "Basilar Migraine" OR "Basilar Migraines" OR "Migraine, Basilar" OR "Basilar Artery Migraine" OR "Migraine, Basilar Artery" OR "Migraine Aura without Headache" OR "Typical Aura without Headache")

("prospective studies"[Mesh])  
OR ("multicenter study" [pt])  
OR control\*[tw] OR  
prospectiv\*[tw] OR  
volunteer\*[tw]) NOT  
(("animals"[Mesh]) NOT  
("humans"[Mesh])))

# LILACS

(mh:"Migraine with Aura" OR "Migraña con Aura" OR "Enxaqueca com Aura" OR "Migraine without Aura" OR "Migraña sin Aura" OR "Enxaqueca sem Aura" OR "Migraine Disorders" OR "Trastornos Migrañosos" OR "Transtornos de Enxaqueca" OR "Enxaqueca Comum" OR "Enxaqueca Crônica" OR "Migrânea Crônica" OR "Jaqueca sin Aura" OR "Jaqueca Común" OR "Migraña Común" OR "Jaqueca Crónica" OR "Common Migraine" OR "Migraine, Common" OR "chronic migraine" OR "chronic headache")

(mh: "Botulinum Toxins" OR "Toxinas Botulínicas" OR "Toxinas Botulínicas" OR "Botulinum Toxins, Type A" OR "Toxinas Botulínicas A" OR "Toxinas Botulínicas A" OR "Clostridium botulinum type A" OR "Clostridium botulinum A" OR "Clostridium botulinum A" OR "Toxina de Clostridium botulinum A" OR "Botulinum Toxin Type A" OR "Clostridium botulinum Type A Toxin" OR "BOTOX")

(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Custo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR

"Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR  
 mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención  
 en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR  
 "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR  
 "Custos de Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica"  
 OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de  
 Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service  
 Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en  
 Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR  
 mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud  
 para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos  
 Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR  
 "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos  
 en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos  
 de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital"  
 OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life"  
 OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR  
 "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de  
 la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración  
 Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR  
 "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR  
 mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía  
 Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR  
 Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR  
 "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR  
 "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR  
 mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees  
 and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR  
 Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR  
 Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary  
 Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control  
 Presupuestario")

CRD	(Cluster Headache OR Chronic Migraine OR Migraine Disorders OR Migraine with Aura OR Migraine without Aura)	(Botulinum Toxins OR Botulinum Toxin OR Botulinum Toxins, Type A OR Botulinum Toxin, Type A OR Botox)	-	-	-
-----	---	---	---	---	---

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*; RS: *revisões sistemáticas* e ECR: *ensaios clínicos randomizados*.

**Tabela 7. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **ESTRATÉGIA 1: BUSCA SENSIBILIZADA RS + ECR**

("onabotulinumtoxinA" [Supplementary Concept] OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "vistabel" OR "Botox" OR "Botulinum Toxins, Type A"[Mesh]) AND ("Migraine Disorders"[Mesh] OR "Disorder, Migraine" OR "Disorders, Migraine" OR "Migraine Disorder" OR "Migraine" OR "Migraines" OR "Migraine Headache" OR "Headache, Migraine" OR "Headaches, Migraine" OR "Migraine Headaches" OR "Acute Confusional Migraine" OR "Acute Confusional Migraines" OR "Migraine, Acute Confusional" OR "Migraines, Acute Confusional" OR "Status Migrainosus" OR "Hemicrania Migraine" OR "Hemicrania Migraines" OR "Migraine, Hemicrania" OR "Migraines, Hemicrania" OR "Migraine Variant" OR "Migraine Variants" OR "Variant, Migraine" OR "Variants, Migraine" OR "Sick Headache" OR "Headache, Sick" OR "Headaches, Sick" OR "Sick Headaches" OR "Migraine without Aura"[Mesh] OR "Common Migraine" OR "Common Migraines" OR "Migraines, Common" OR "Migraine, Common" OR "Migraine with Aura"[Mesh] OR "Migraine with Auras" OR "Familial Hemiplegic Migraine" OR "Familial Hemiplegic Migraines" OR "Hemiplegic-Ophthalmoplegic Migraine" OR "Hemiplegic Migraine, Familial" OR "Migraine with Typical Aura" OR "Classical Migraine" OR "Migraine, Classical" OR "Migraine, Classic" OR "Classic Migraine" OR "Migraine with Acute Onset Aura" OR "Acute Onset Aura Migraine" OR "Migraine with Prolonged Aura" OR "Migraine, Prolonged Aura" OR "Prolonged Aura Migraine" OR "Complicated Migraine" OR "Migraine, Complicated" OR "Basilar-Type Migraine" OR "Basilar Type Migraine" OR "Migraine, Basilar-Type" OR "Basilar Migraine" OR "Basilar Migraines" OR "Migraine, Basilar" OR "Basilar Artery Migraine" OR "Migraine, Basilar Artery" OR "Migraine Aura without Headache" OR "Typical Aura without Headache") AND (((search\*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR (“Drug Evaluation”[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT ((“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))))

**Resultado: 306 títulos.**

▪ **ESTRATÉGIA 2: BUSCA SENSIBILIZADA ESTUDOS OBSERVACIONAIS**

("onabotulinumtoxinA" [Supplementary Concept] OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "vistabel" OR "Botox" OR "Botulinum Toxins, Type A"[Mesh]) AND ("Migraine Disorders"[Mesh] OR "Disorder, Migraine" OR "Disorders, Migraine" OR "Migraine Disorder" OR "Migraine" OR "Migraines" OR "Migraine Headache" OR "Headache, Migraine" OR "Headaches, Migraine" OR "Migraine Headaches" OR "Acute Confusional Migraine" OR "Acute Confusional Migraines" OR "Migraine, Acute Confusional" OR "Migraines, Acute Confusional" OR "Status Migrainosus" OR "Hemicrania Migraine" OR "Hemicrania Migraines" OR "Migraine, Hemicrania" OR "Migraines, Hemicrania" OR "Migraine Variant" OR "Migraine Variants" OR "Variant, Migraine" OR "Variants, Migraine" OR "Sick Headache" OR "Headache, Sick" OR "Headaches, Sick" OR "Sick Headaches" OR "Migraine without Aura"[Mesh] OR "Common Migraine" OR "Common Migraines" OR "Migraines, Common" OR "Migraine, Common" OR "Migraine with Aura"[Mesh] OR "Migraine with Auras" OR "Familial Hemiplegic Migraine" OR "Familial Hemiplegic Migraines" OR "Hemiplegic-Ophthalmoplegic Migraine" OR "Hemiplegic Migraine, Familial" OR "Migraine with Typical Aura" OR "Classical Migraine" OR "Migraine, Classical" OR "Migraine, Classic" OR "Classic Migraine" OR "Migraine with Acute Onset Aura" OR "Acute Onset Aura Migraine" OR "Migraine with Prolonged Aura" OR "Migraine, Prolonged Aura" OR "Prolonged Aura Migraine" OR "Complicated Migraine" OR "Migraine, Complicated" OR "Basilar-Type Migraine" OR "Basilar Type Migraine" OR "Migraine, Basilar-Type" OR "Basilar Migraine" OR "Basilar Migraines" OR "Migraine, Basilar" OR "Basilar Artery Migraine" OR "Migraine, Basilar Artery" OR "Migraine Aura without Headache" OR "Typical Aura without Headache") AND ("Observational Study" [Publication Type] OR



"Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies))[tw]" OR "Cohort analy\$[tw]" OR "(Follow up adj (study or studies))[tw]" OR "(observational adj (study or studies))[tw]" OR "Longitudinal[tw]" OR "Retrospective[tw]" OR "Cross sectional[tw]" OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1-12"))

**Resultado: 80 títulos.**

▪ **ESTRATÉGIA 3: BUSCA ECONÔMICA**

("onabotulinumtoxinA" [Supplementary Concept] OR "onabotulinum toxin A" OR "onabotulinumtoxin A" OR "vistabel" OR "Botox" OR "Botulinum Toxins, Type A"[Mesh]) AND ("Migraine Disorders"[Mesh] OR "Disorder, Migraine" OR "Disorders, Migraine" OR "Migraine Disorder" OR "Migraine" OR "Migraines" OR "Migraine Headache" OR "Headache, Migraine" OR "Headaches, Migraine" OR "Migraine Headaches" OR "Acute Confusional Migraine" OR "Acute Confusional Migraines" OR "Migraine, Acute Confusional" OR "Migraines, Acute Confusional" OR "Status Migrainosus" OR "Hemicrania Migraine" OR "Hemicrania Migraines" OR "Migraine, Hemicrania" OR "Migraines, Hemicrania" OR "Migraine Variant" OR "Migraine Variants" OR "Variant, Migraine" OR "Variants, Migraine" OR "Sick Headache" OR "Headache, Sick" OR "Headaches, Sick" OR "Sick Headaches" OR "Migraine without Aura"[Mesh] OR "Common Migraine" OR "Common Migraines" OR "Migraines, Common" OR "Migraine, Common" OR "Migraine with Aura"[Mesh] OR "Migraine with Auras" OR "Familial Hemiplegic Migraine" OR "Familial Hemiplegic Migraines" OR "Hemiplegic-Ophthalmoplegic Migraine" OR "Hemiplegic Migraine, Familial" OR "Migraine with Typical Aura" OR "Classical Migraine" OR "Migraine, Classical" OR "Migraine, Classic" OR "Classic Migraine" OR "Migraine with Acute Onset Aura" OR "Acute Onset Aura Migraine" OR "Migraine with Prolonged Aura" OR "Migraine, Prolonged Aura" OR "Prolonged Aura Migraine" OR "Complicated Migraine" OR "Migraine, Complicated" OR "Basilar-Type Migraine" OR "Basilar Type Migraine" OR "Migraine, Basilar-Type" OR "Basilar Migraine" OR "Basilar Migraines" OR "Migraine, Basilar" OR "Basilar Artery Migraine" OR "Migraine, Basilar Artery" OR "Migraine Aura without Headache" OR "Typical Aura without Headache") AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

**Resultado: 22 títulos.**

**LILACS**

▪ **ESTRATÉGIA 1: BUSCA SIMPLES**

(mh:"Botulinum Toxins" OR "Toxinas Botulínicas" OR "Toxinas Botulínicas" OR "Botulinum Toxins, Type A" OR "Toxinas Botulínicas A" OR "Toxinas Botulínicas A" OR "Clostridium botulinum type A" OR "Clostridium botulinum A" OR "Clostridium botulinum A" OR "Toxina de Clostridium botulinum A" OR "Botulinum Toxin Type A" OR "Clostridium botulinum Type A Toxin" OR "BOTOX") AND (mh:"Migraine with Aura" OR "Migraña con Aura" OR "Enxaqueca com Aura" OR "Migraine without Aura" OR "Migraña sin Aura" OR "Enxaqueca sem Aura" OR "Migraine Disorders" OR "Trastornos Migrañosos" OR "Transtornos de Enxaqueca" OR "Enxaqueca Comum" OR "Enxaqueca Crônica" OR "Migrânea Crônica" OR "Jaqueca sin Aura" OR "Jaqueca Común" OR "Migraña Común" OR "Migraña Crónica" OR "Jaqueca Crónica" OR "Common Migraine" OR "Migraine, Common" OR "chronic migraine" OR "chronic headache")

**Resultado: 7 títulos.**

▪ **ESTRATÉGIA 2: BUSCA ECONÔMICA**

(tw:((mh: "Botulinum Toxins" OR "Toxinas Botulínicas" OR "Toxinas Botulínicas" OR "Botulinum Toxins,

Type A" OR "Toxinas Botulínicas A" OR "Toxinas Botulínicas A" OR "Clostridium botulinum type A" OR "Clostridium botulinum A" OR "Clostridium botulinum A" OR "Toxina de Clostridium botulinum A" OR "Botulinum Toxin Type A" OR "Clostridium botulinum Type A Toxin" OR "BOTOX") AND (mh:"Migraine with Aura" OR "Migraña con Aura" OR "Enxaqueca com Aura" OR "Migraine without Aura" OR "Migraña sin Aura" OR "Enxaqueca sem Aura" OR "Migraine Disorders" OR "Trastornos Migrañosos" OR "Transtornos de Enxaqueca" OR "Enxaqueca Comum" OR "Enxaqueca Crônica" OR "Migrânea Crônica" OR "Jaquica sin Aura" OR "Jaquica Común" OR "Migraña Común" OR "Migraña Crónica" OR "Jaquica Crónica" OR "Common Migraine" OR "Migraine, Common" OR "chronic migraine" OR "chronic headache")) AND (tw:((mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))))

**Resultado: 2 títulos.**

#### CRD

##### ▪ ESTRATÉGIA 1: BUSCA SIMPLES

(Botulinum Toxins OR Botulinum Toxin OR Botulinum Toxins, Type A OR Botulinum Toxin, Type A OR Botox) AND (Cluster Headache OR Chronic Migraine OR Migraine Disorders OR Migraine with Aura OR Migraine without Aura)

**Resultado: 22 títulos.**

#### COCHRANE

##### ▪ ESTRATÉGIA 1: BUSCA SIMPLES

(Botulinum Toxins OR Botulinum Toxins, Type A OR Botox) AND (Cluster Headache OR Migraine

### 4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes adultos com migrânea crônica que utilizassem a toxina onabotulínica A (BOTOX®) como tratamento profilático;
- Estudos clínicos que avaliassem desfechos de eficácia, segurança, satisfação e QVRS, ou avaliações econômicas (utilização de recursos, razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental);
- Sem restrição de comparadores.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, estudos observacionais com tamanho amostral menor que 100 indivíduos, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de fase I e fase II, e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

### 4.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

#### 4.4.1 Avaliação crítica

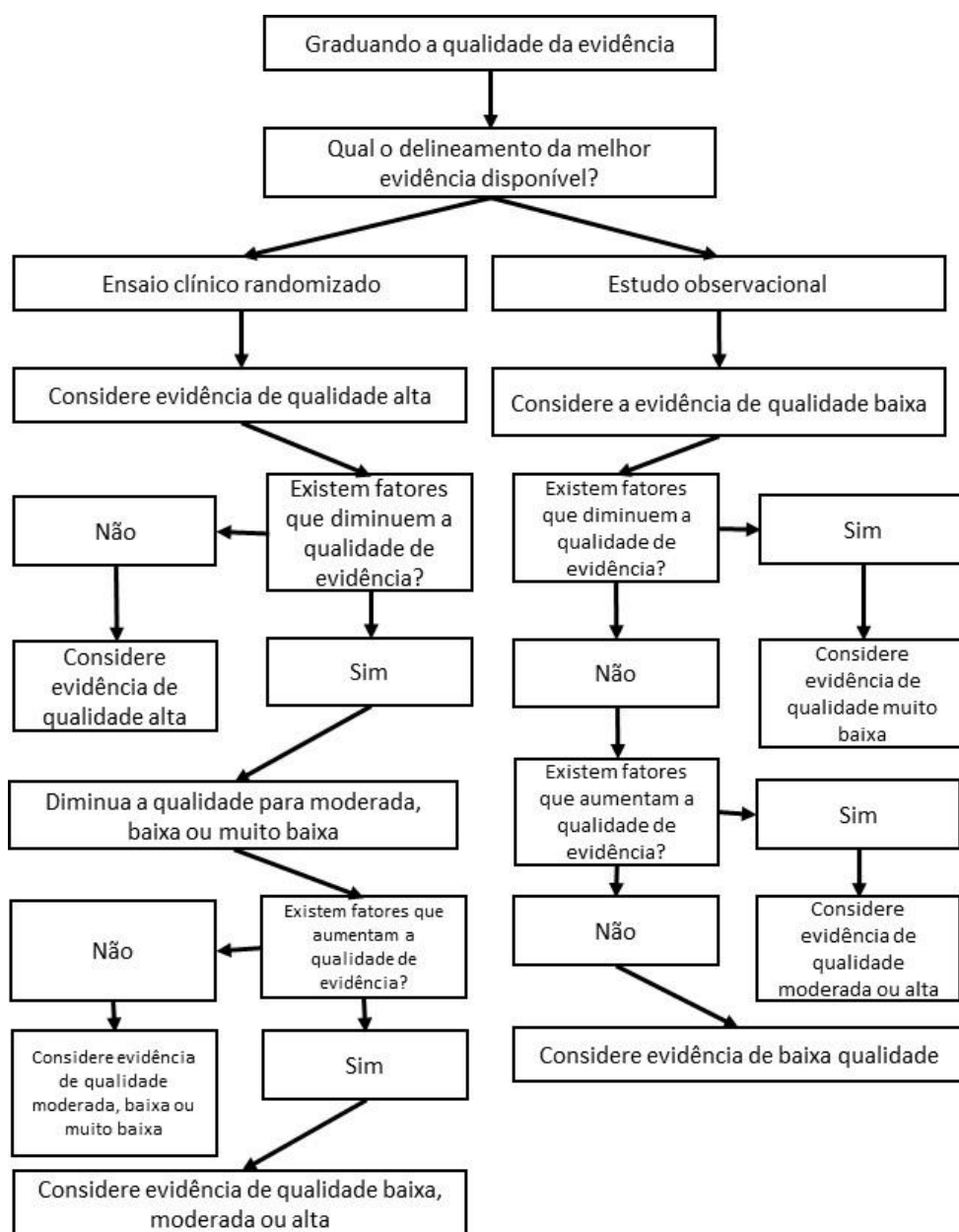
De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (60), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com

cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

#### **4.4.2 Qualidade da evidência**

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (60), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo na Figura 2.



**Figura 2. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (60)**

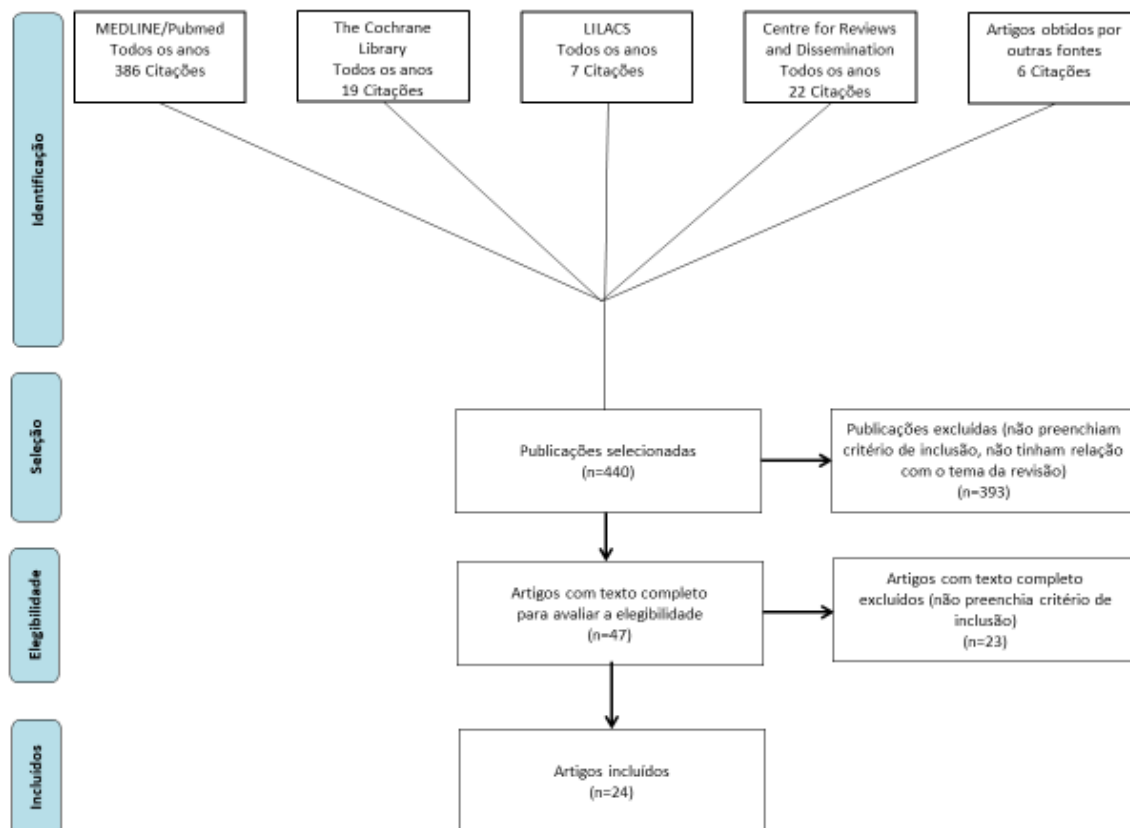
## 4.5 Resultados da busca clínica realizada

### 4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 440 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 47 estudos para leitura na íntegra. Destes, 24 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 3;

Tabela 8).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão, são apresentados no Anexo 4.



**Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos clínicos.**

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.**

	<b>Autores</b>	<b>Publicação</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>
1.	<b>Blumenfeld et al.</b>	<i>The Journal of Headache and Pain</i>	2018	(61)
2.	<b>Matharu et al.</b>	<i>The Journal of Headache and Pain</i>	2017a	(62)
3.	<b>Vikelis et al.</b>	<i>The Journal of Headache and Pain</i>	2016	(63)
4.	<b>Demiryurek</b>	<i>Neurological Sciences</i>	2016	(64)
5.	<b>Lipton et al.</b>	<i>Cephalalgia</i>	2016	(65)
6.	<b>Boudreau et al.</b>	<i>Neurological Sciences</i>	2015	(66)
7.	<b>Silberstein et al.</b>	<i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i>	2015	(67)
8.	<b>Aurora et al.</b>	<i>Acta Neurologica Scandinavica</i>	2014	(68)
9.	<b>Silberstein et al.</b>	<i>Journal of the Neurological Sciences</i>	2013	(69)
10.	<b>Lipton et al.</b>	<i>Neurology</i>	2011	(70)
11.	<b>Aurora et al.</b>	<i>Headache</i>	2011	(71)
12.	<b>Cady et al.</b>	<i>Headache</i>	2011	(72)
13.	<b>Mathew et al.</b>	<i>Headache</i>	2009	(73)
14.	<b>Freitag et al.</b>	<i>Headache</i>	2008	(74)
15.	<b>Andreou et al.</b>	<i>European Journal of Neurology</i>	2018	(75)
16.	<b>Matharu et al.</b>	<i>Cephalalgia</i>	2017b	(76)
17.	<b>Aydinlar et al.</b>	<i>The Journal of Headache and Pain</i>	2017	(77)
18.	<b>Aicua-Rapun et al.</b>	<i>The Journal of Headache and Pain</i>	2016	(78)
19.	<b>Negro et al.</b>	<i>The Journal of Headache and Pain</i>	2015a	(79)
20.	<b>Negro et al.</b>	<i>SpringerPlus</i>	2015b	(80)
21.	<b>Cernuda-Morollón et al.</b>	<i>Cephalalgia</i>	2014	(81)
22.	<b>Khalil et al.</b>	<i>The Journal of Headache and Pain</i>	2014	(82)
23.	<b>Santoro et al.</b>	<i>Neurological Sciences</i>	2017	(83)
24.	<b>Maasumi et al.</b>	<i>Headache</i>	2015	(84)

#### 4.5.2 Descrição dos estudos selecionados

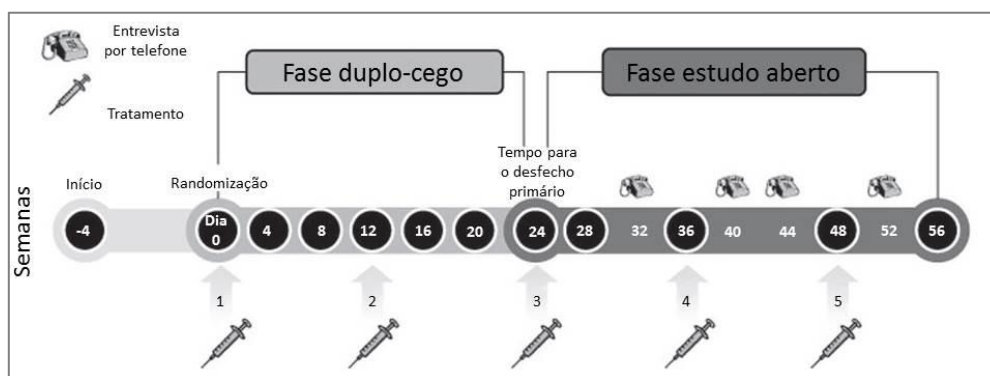
##### ENSAIOS CLÍNICOS

##### Estudo PREEMPT

**Aurora, 2011 (71)**

O programa clínico PREEMPT é composto por dois estudos clínicos (PREEMPT 1 e PREEMPT 2) de fase 3, multicêntricos, duplo-cego, placebo-controlados. Ambos os estudos avaliaram a eficácia, segurança e tolerabilidade da toxina onabotulínica A no tratamento profilático de cefaleias em adultos com migrânea crônica. O estudo PREEMPT 1, publicado por Aurora *et al.*, 2010 (85), foi conduzido de janeiro de 2006 a julho de 2008 em 56 locais da América do Norte. O estudo PREEMPT 2, publicado por Diener *et al.*, 2010 (86), foi realizado de fevereiro de 2006 a agosto de 2008 em 66 locais, sendo 50 na América do Norte e 16 na Europa.

A duração dos estudos foi de 56 semanas, e incluiu uma fase duplamente cega de 24 semanas, com dois ciclos de aplicação, comparativa entre BOTOX® e placebo, seguida por uma fase aberta de 32 semanas, com três ciclos de aplicação (Figura 4).



**Figura 4. Desenho do estudo PREEMPT. Aurora, 2010 e Diener, 2010. (85,86)**

Foram elegíveis para o estudo homens e mulheres com idade entre 18 a 65 anos, apresentando histórico de migrânea baseado nos critérios diagnósticos sugeridos na 2ª edição da ICDH (ICHD-II; 2004) – incluindo todos os critérios listados na seção I (migrânea), com exceção para a seção complicações da migrânea (migrânea hemiplégica, migrânea de tipo basilar, migrânea oftalmoplégica e infarto migranoso, por exemplo) - e que nunca haviam



recebido ou que não estavam recebendo qualquer tratamento profilático para cefaleia concomitantemente durante o período basal de 28 dias. Além disso, durante o período basal (4 semanas) os pacientes deveriam apresentar episódios de cefaleia durante período  $\geq 15$  dias, 50% deles portadores de migrânea/ migrânea provável, e 4 episódios de cefaleia. Esses pacientes foram randomizados para receber injeções de placebo ou de BOTOX® nas doses de 155 até 195 U a cada 12 semanas, com o máximo de 5 ciclos de aplicação.

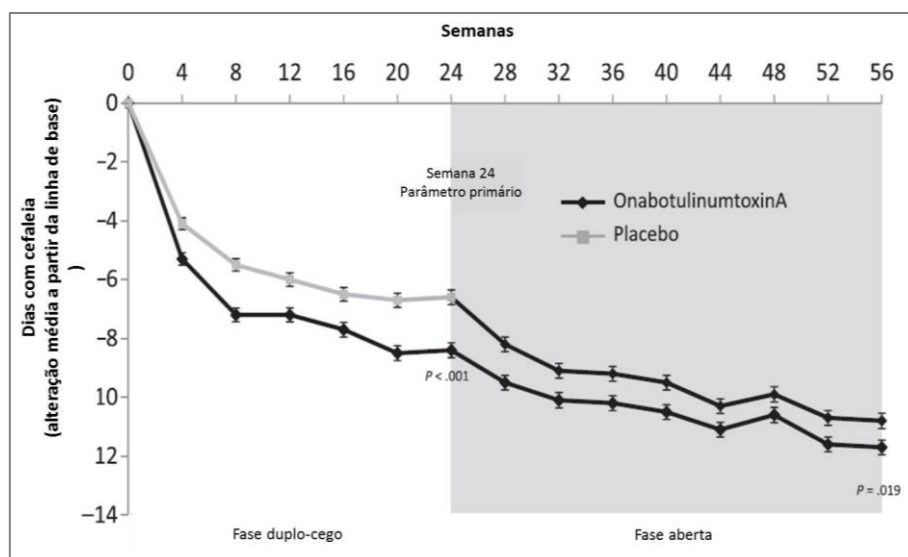
O principal desfecho avaliado foi frequência de dias com cefaleia na semana 24. Outros desfechos avaliados incluíram a frequência de dias com migrânea, frequência de dias com cefaleia moderada/grave, número de horas acumuladas com cefaleia nos dias de cefaleia, proporção de pacientes com cefaleia grave ( $\geq 60$  pontos), teste de impacto da cefaleia (HIT-6)<sup>1</sup>, frequência dos episódios de cefaleia, frequência dos episódios de migrânea e frequência da ingestão de medicamentos agudos. Adicionalmente, avaliações de deficiência, funcionamento e qualidade de vida também foram analisadas. Todas as análises foram realizadas em relação ao início do estudo em período de 28 dias até a semana 24, e nas semanas 28, 32, 36, 40, 44, 48 e 56.

Ao todo foram analisados 1.384 adultos portadores de migrânea crônica, sendo 688 nos grupos tratados com BOTOX® e 696 nos grupos tratados com placebo na fase duplo-cego. Na fase aberta foram analisados 607 (88,2%) indivíduos nos grupos toxina onabotulínica A/toxina onabotulínica A (TBA/TBA) e 629 (90,4%) no grupo placebo/toxina onabotulínica A (PLA/TBA).

A primeira análise conjunta dos resultados do estudo PREEMPT, publicada Dodick *et al.*, 2010 (87), e Aurora *et al.*, 2011 (71), mostrou diferenças significativas na frequência de dia de cefaleia na semana 56, favorecendo os pacientes que receberam toxina onabotulínica A na fase duplo-cego e na fase aberta em comparação aos pacientes que receberam placebo na primeira fase e toxina onabotulínica A na segunda (Figura 5). Na semana 56 também foram observadas melhoras significativas na média da frequência de dias com cefaleia em relação ao *baseline*, para os pacientes tratados com BOTOX® (média da diferença entre os grupos: -0,9 [IC 95%: -1,53 a -0,14]; p=0,019).

---

<sup>1</sup> HIT-6 é um questionário de seis domínios utilizado para determinar o impacto das cefaleias. Cada uma das seis questões apresentou escores que variaram de 36 a 78, com maiores escores indicando um impacto adverso superior.

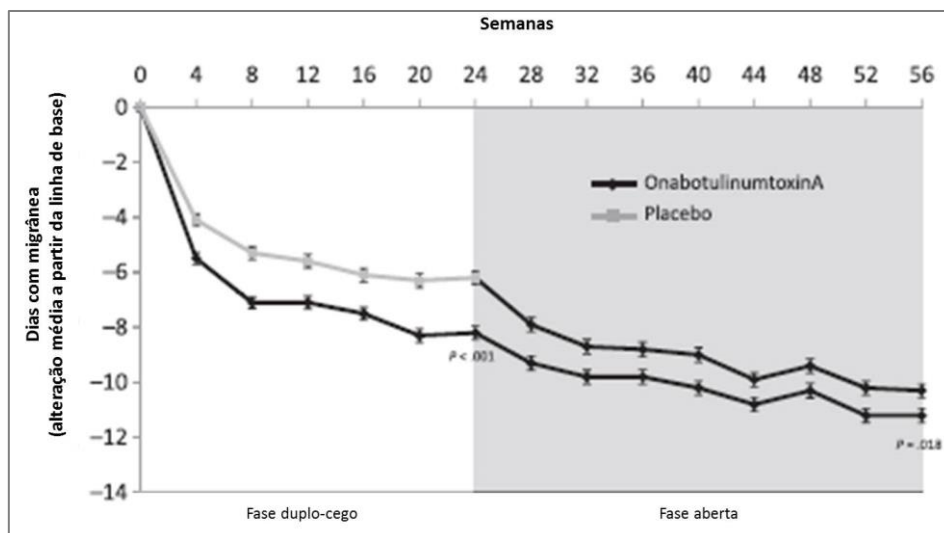


**Figura 5. Análise conjunta dos estudos PREEMPT. Variação média na frequência dos dias com cefaleia em relação ao *baseline*. Aurora, 2011. (71)**

OnabotulinumtoxinA: toxina onabotulínica A; T/T: toxina onabotulínica A/toxina onabotulínica A; P/T = placebo/toxina onabotulínica A.

Dias com cefaleias na linha de base (dados iniciais):  $19,9 \pm 0,1$  no grupo toxina onabotulínica A vs.  $19,8 \pm 0,1$  no grupo placebo,  $p=0,498$ . IC 95%: T/T -8,90, -7,92 (semana 24); P/T -7,07, -6,08 (semana 24); T/T -12,17, -11,20 (semana 56); P/T -11,32, -10,31 (semana 56). Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão.

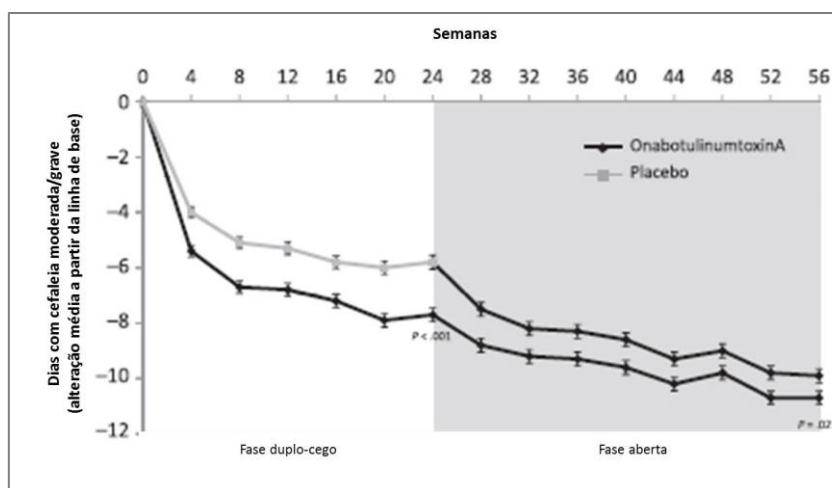
Na semana 56, em relação ao *baseline*, o grupo TBA/TBA apresentou ainda redução significativa para diversas variáveis de eficácia incluindo a frequência de dias com migrânea (-11,2 para o grupo TBA/TBA e -10,3 para o grupo PLA/TBA;  $p=0,018$ ), número de dias com cefaleia moderada/grave (-10,7 para o grupo TBA/TBA e -9,9 para o grupo PLA/TBA;  $p=0,027$ ) e número de horas acumuladas de cefaleia nos dias com cefaleia (-169,1 para o grupo TBA/TBA e -145,7 para o grupo PLA/TBA;  $p=0,018$ ) (Figura 6, Figura 7 e Figura 8). Adicionalmente, o número de dias de medicação para cefaleia aguda apresentou redução significativa no grupo TBA/TBA comparado ao grupo PLA/TBA na semana 24 ( $p=0,016$ ). Na fase aberta do estudo (período em que todos os pacientes estavam sendo tratados com toxina onabotulínica A), alterações estatisticamente significativas foram observadas em relação aos dados do *baseline* em todas as variáveis de eficácia.



**Figura 6. Análise conjunta dos estudos PREEMPT. Variação média na frequência dos dias com migrânea em relação ao *baseline*. Aurora, 2011. (71)**

OnabotulinumtoxinA: toxina onabotulínica A; T/T: toxina onabotulínica A/toxina onabotulínica A; P/T: placebo/toxina onabotulínica A.

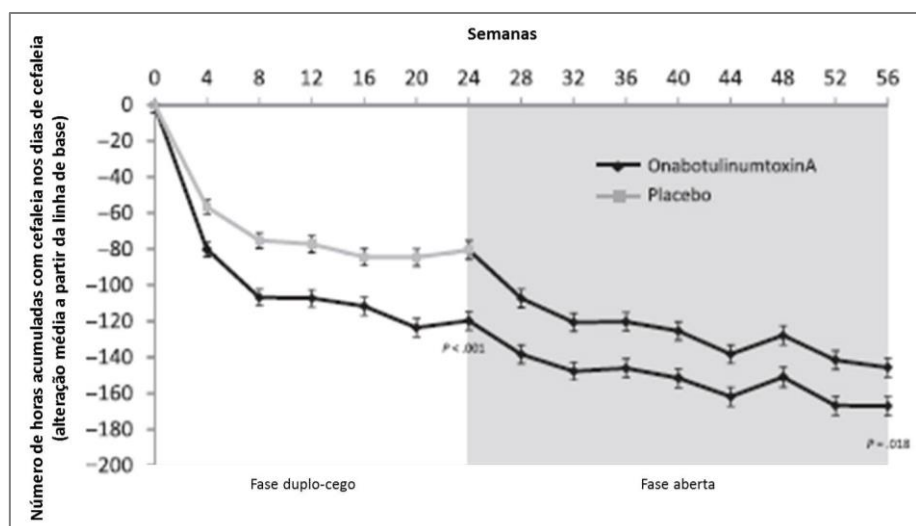
Dias com migrânea na linha de base (dados iniciais):  $19,1 \pm 0,2$  no grupo toxina onabotulínica A vs.  $18,9 \pm 0,2$  no grupo placebo,  $p=0,328$ . IC 95%: T/T -8,69, -7,70 (semana 24); P/T -6,69, -5,68 (semana 24); T/T -11,71, -10,74 (semana 56); P/T -10,82, -9,80 (semana 56). Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão.



**Figura 7. Análise conjunta dos estudos PREEMPT. Variação média na frequência dos dias com cefaleia moderada/grave em relação ao *baseline*. Aurora, 2011. (71)**

OnabotulinumtoxinA: toxina onabotulínica A; T/T: toxina onabotulínica A/toxina onabotulínica A; P/T: placebo/toxina onabotulínica A.

Dias com cefaleias moderada/grave na linha de base (dados iniciais):  $18,1 \pm 0,2$  no grupo toxina onabotulínica A vs.  $18,0 \pm 0,2$  no grupo placebo,  $p=0,705$ . IC 95%: T/T -8,22, -7,27 (semana 24); P/T -6,28, -5,30 (semana 24); T/T -11,18, -10,25 (semana 56); P/T -10,43, -9,44 (semana 56). Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão.

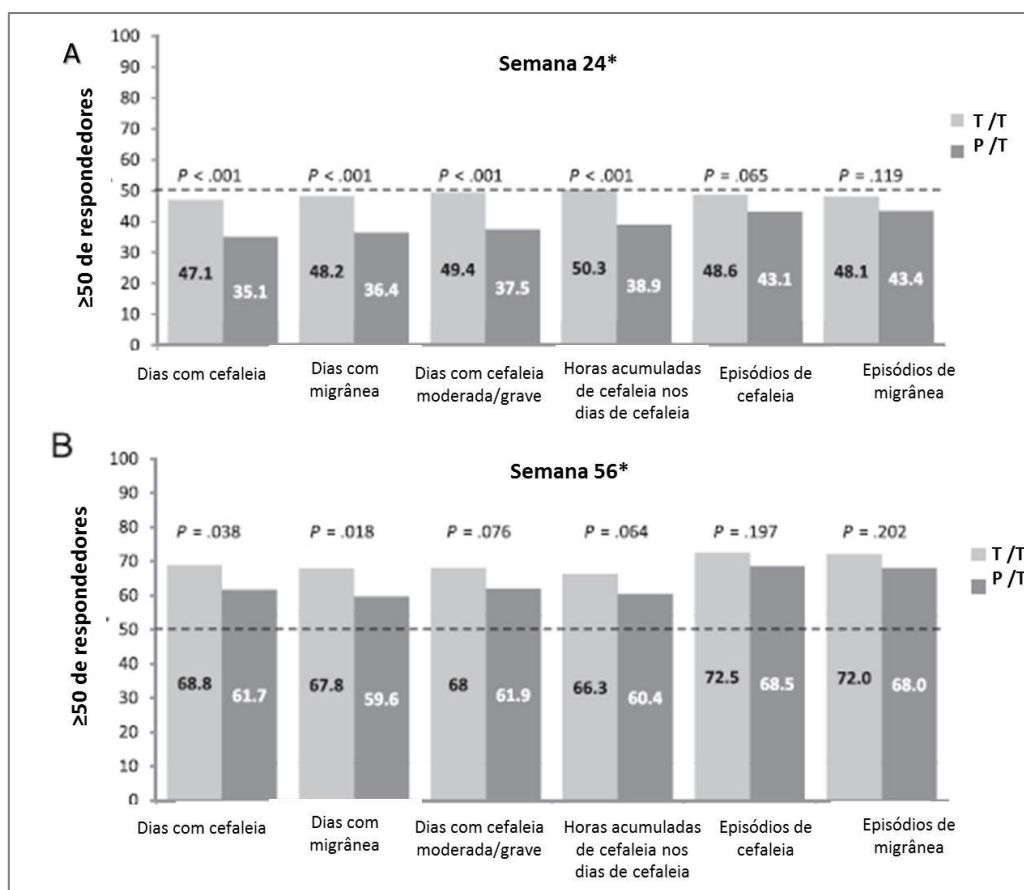


**Figura 8. Análise conjunta dos estudos PREEMPT. Variação média no número de horas acumuladas com cefaleia nos dias de cefaleia em relação ao *baseline*. Aurora, 2011. (71)**

OnabotulinumtoxinA: Toxina onabotulínica A; T/T: toxina onabotulínica A/toxina onabotulínica A; P/T: placebo/toxina onabotulínica A.

Número de horas acumuladas com cefaleia nos dias de cefaleia na linha de base (dados iniciais):  $295,9 \pm 4,5$  no grupo toxina onabotulínica A vs.  $281,2 \pm 4,4$  no grupo placebo,  $p=0,021$ . IC 95%: T/T -129,58, -109,76 (semana 24); P/T -90,56, -70,42 (semana 24); T/T -179,30, -158,81 (semana 56); P/T -155,94, -135,36 (semana 56). Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão.

A proporção de pacientes que mostrou redução  $\geq 50\%$  em relação à avaliação basal para o número de dias com cefaleia, migrânea, cefaleia moderada/grave, quantidade acumulada de horas com cefaleia nos dias de cefaleia foi favorável de forma estatisticamente significativa para o grupo tratado com a toxina onabotulínica A em comparação ao grupo placebo na semana 24 (Figura 9A). Foram observadas melhoras significativas para a frequência de dias com cefaleia e com migrânea nos grupos TBA/TBA e PLA/TBA após o tratamento com toxina onabotulínica A na semana 56, com quase 70% dos pacientes tratados com toxina onabotulínica A ao longo de todo o estudo exibindo redução  $\geq 50\%$  em relação à linha de base para essas variáveis (Figura 9B).



**Figura 9. Análise conjunta dos estudos PREEMPT. Diminuição em relação à avaliação basal em ≥50 dos respondedores para diversas medidas que avaliam os sintomas da cefaleia na semana 24 e 56. Aurora, 2011. (71)**

\*Os dados utilizados são “dados observados”. T/T = toxina onabotulínica A/toxina onabotulínica A; P/T = placebo/toxina onabotulínica A.

Com relação ao impacto da cefaleia na QVRS, incapacidade e funcionamento, observou-se que na semana 24 o tratamento com BOTOX® (grupo TBA/TBA) apresentou maior redução significativa da média total do escore HIT-6 quando comparado ao grupo PLA/TBA. Na semana 56, reduções estatisticamente significativas foram observadas dentro de cada grupo em comparação com o *baseline* para este mesmo desfecho. Adicionalmente, o tratamento com BOTOX® melhorou de forma significativa a QVRS global em comparação com o placebo na semana 24 ( $p < 0,001$ ). Tanto o grupo TBA/TBA quanto PLA/TBA também apresentaram melhoras estatisticamente significativas para os resultados de QVRS dentro de cada grupo, na semana 56 em comparação com o *baseline*.

A Tabela 9 apresenta os eventos adversos (EAs) relacionados ao tratamento reportados por pelo menos 2% dos pacientes nas fases duplo-cega e aberta do estudo. A proporção de pacientes do programa PREEMPT que completaram as duas fases, correspondendo a 56 semanas de acompanhamento, foi elevada (74,6% do grupo TBA/TBA e 70,7% do grupo PLA/TBA). Apenas 4,6% dos pacientes interromperam a terapia devido à presença de EAs. Os pacientes que tiveram EAs sérios (EASs) durante a fase duplo-cega foram 4,8%, 2,3% para os grupos toxina onabotulínica A e placebo, respectivamente e 3,8% para a fase aberta.

**Tabela 9. EAs relacionados ao tratamento reportados por  $\geq 2\%$  dos pacientes nas fases duplo-cega e aberta. Aurora, 2011. (71)**

	Fase duplo-cega (24 semanas)		Fase aberta (32 semanas)
	Toxina onabotulínica A (n=687), n (%)	Placebo (n=692), n (%)	Total (n=1.205), n (%)
<b>Total de EAs relacionados ao tratamento</b>	202 (29,4)	88 (12,7)	245 (20,3)
<b>Dor no pescoço</b>	46 (6,7)	15 (2,2)	55 (4,6)
<b>Fraqueza muscular</b>	38 (5,5)	2 (0,3)	47 (3,9)
<b>Ptose palpebral</b>	23 (3,3)	2 (0,3)	30 (2,5)
<b>Dor musculoesquelética</b>	15 (2,2)	5 (0,7)	13 (1,1)
<b>Dor no local da injeção</b>	22 (3,2)	14 (2,0)	24 (2,0)
<b>Cefaleia</b>	20 (2,9)	11 (1,6)	17 (1,4)
<b>Mialgia</b>	18 (2,6)	2 (0,3)	15 (1,2)
<b>Rigidez musculoesquelética</b>	16 (2,3)	5 (0,7)	20 (1,7)
<b>Retração muscular</b>	9 (1,3)	1 (0,1)	26 (2,2)

EA: evento adverso.

De acordo com os resultados combinados dos estudos PREEMPT, o tratamento com a toxina onabotulínica A apresentaram eficácia, segurança e tolerabilidade no tratamento profilático para pacientes com migrânea crônica.

### Lipton 2011 (70)

Lipton *et al.*, 2011 (70), realizaram uma análise do estudo PREEMPT (85,86) para verificar o impacto da toxina onabotulínica A na QVRS como tratamento profilático de pacientes com migrânea crônica. As avaliações de qualidade foram baseadas no teste de impacto da cefaleia (HIT-6) e no questionário de qualidade de vida específico para migrânea (do inglês, *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire* - MSQ).

Um total de 1.384 pacientes foram incluídos na análise (grupo toxina onabotulínica A, n=688; grupo placebo, n=696). Na semana 24, o grupo tratado com toxina onabotulínica A apresentou redução significativa no escore do HIT-6 comparado ao grupo placebo ( $p<0,001$ ) (Tabela 10). Além disso, a toxina onabotulínica A apresentou melhora em todos os domínios do MSQ ( $p<0,001$ ) (Tabela 10).

**Tabela 10. Variação na avaliação HIT-6 e no questionário MSQ em relação ao *baseline*. Lipton, 2011. (70)**

	Toxina onabotulínica A (n=688)	Placebo (n=696)	Diferença entre grupos	<i>p</i> valor	Tamanho do efeito (Cohen d)
<b>Escore HIT-6<sup>1</sup></b>					
<b>Baseline, média</b>	65,5	65,4	—	0,638	—
<b>Semana 12, variação em relação ao <i>baseline</i></b>	-4,7	-2,6	-2,1	<0,001	0,33
<b>Semana 24, variação em relação ao <i>baseline</i></b>	-4,8	-2,4	-2,4	<0,001	0,36
<b>MSQ restrição de função<sup>2</sup></b>					
<b>Baseline, média</b>	38,5	38,7	—	0,974	—
<b>Semana 12, variação em relação ao <i>baseline</i></b>	16,2	9,9	6,3	<0,001	0,32
<b>Semana 24, variação em relação ao <i>baseline</i></b>	17,0	8,6	8,4	<0,001	0,39
<b>MSQ prevenção de função<sup>2</sup></b>					
<b>Baseline, média</b>	56,0	56,1	—	0,825	—
<b>Semana 12, variação em relação ao <i>baseline</i></b>	13,0	8,0	5,0	<0,001	0,25

	Toxina onabotulínica A (n=688)	Placebo (n=696)	Diferença entre grupos	p valor	Tamanho do efeito (Cohen d)
<b>Semana 24, variação em relação ao <i>baseline</i></b>	13,1	6,4	6,7	<0,001	0,32
<b>MSQ função emocional<sup>2</sup></b>					
<b><i>Baseline</i>, média</b>	42,1	42,4	—	0,806	—
<b>Semana 12, variação em relação ao <i>baseline</i></b>	18,3	11,0	7,3	<0,001	0,30
<b>Semana 24, variação em relação ao <i>baseline</i></b>	17,9	9,5	8,4	<0,001	0,32

HIT = *Headache Impact Test*; MSQ = *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*.

<sup>1</sup> Contagens HIT-6 de 36-49 indicam pequeno ou nenhum impacto; 50-55 algum impacto; 56-59 impacto substancial, 60-78 impacto severo. Baixas contagens de HIT-6 refletem em melhoria no *status* funcional (menor impacto).

<sup>2</sup> Contagem de MSQ varia de 0 (baixa qualidade de vida relacionada à saúde) a 100 (elevada qualidade de vida relacionada à saúde). Altos graus de MSQ indicam melhorias na qualidade de vida relacionada à saúde.

As análises demonstram que o tratamento da migrânea crônica com toxina onabotulínica A está associada à redução significativa no impacto da cefaleia e melhorias na QVRS.

### **Lipton 2016 (65)**

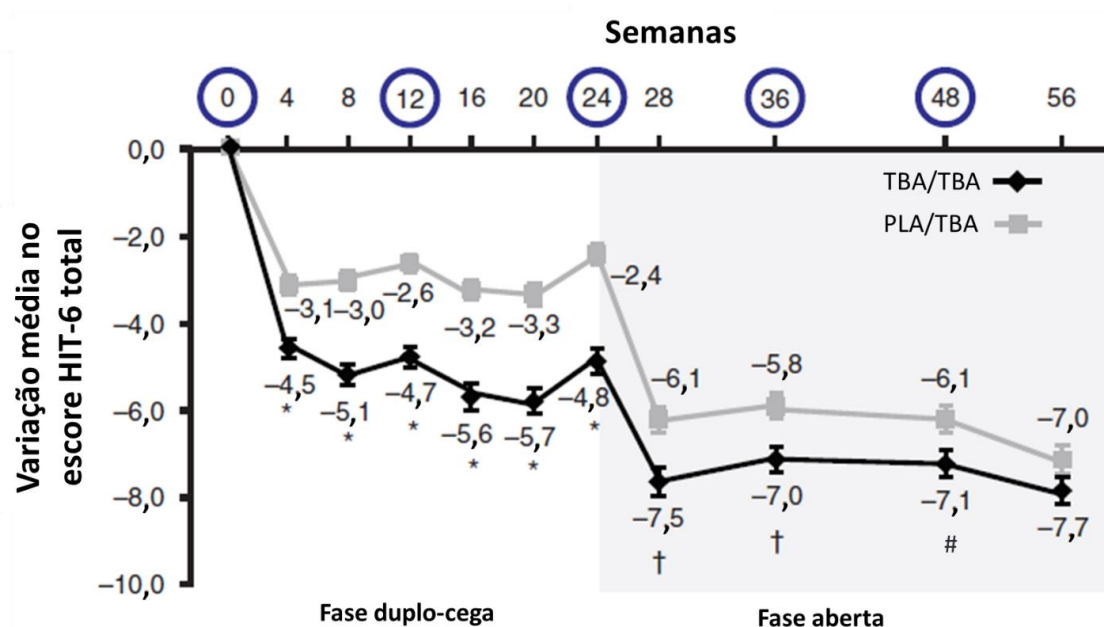
Lipton *et al.*, (65), realizaram uma análise integrada de eficácia utilizando dados do estudo PREEMPT (85,86) e reportaram os resultados de QVRS agrupados para todo o período de tratamento de 56 semanas do estudo, incluindo os períodos duplo-cego e aberto.

Os dados registrados pelos questionários HIT-6 e MSQ, estavam disponíveis para 89% dos pacientes no final da fase duplo-cega (semana 24) e 81% dos pacientes em sua última visita de fase aberta.

Após o início da fase aberta, quando os pacientes em ambos os grupos receberem injeções de toxina onabotulínica A na semana 24, os escores totais médios do HIT-6 mostraram redução acentuada em ambos os grupos de tratamento (Figura 10). A mudança da semana 24 para a semana 28 no grupo PLA/TBA foi maior (3,7 pontos) do que a mudança no grupo TBA/TBA (2,7 pontos). No entanto, apesar das variações estatisticamente significativas dentro de cada grupo desde o início do período, as diferenças entre os grupos TBA/TBA e PLA/TBA também se mantiveram estatisticamente significativas favorecendo TBA/TBA até a semana 48. A diferença minimamente importante do HIT-6 entre os grupos foi alcançada a partir da semana 16, e



durou até o final do período duplo-cego (semana 24). Esta diferença não foi observada durante o período aberto, quando ambos os grupos de tratamento receberam a toxina onabotulínica A.

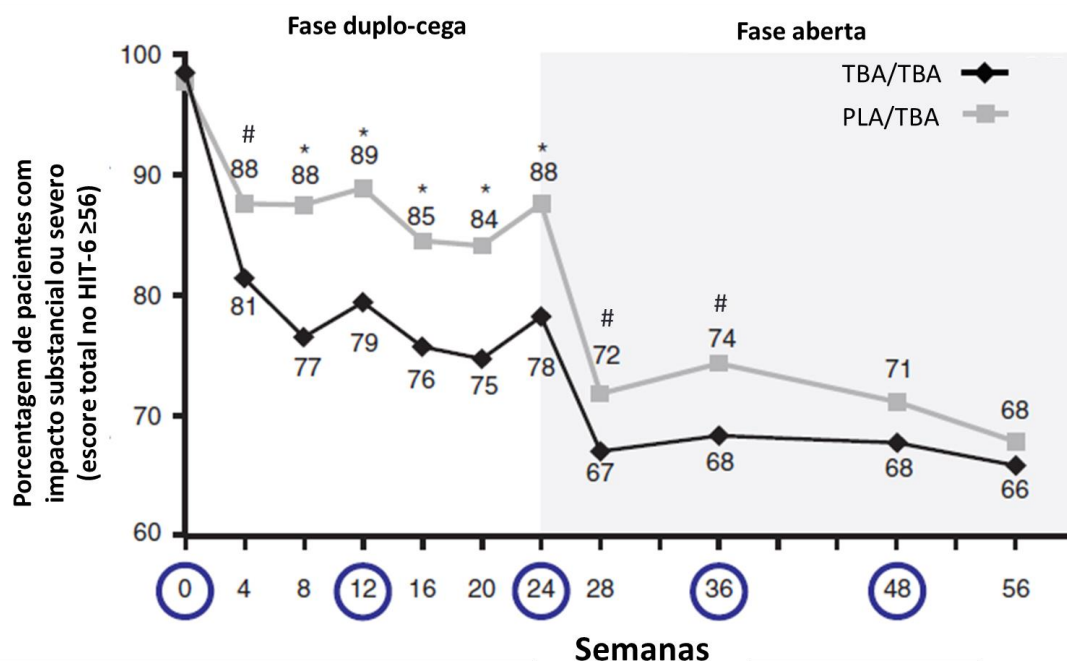


**Figura 10. Eficácia da toxina onabotulínica A versus placebo na variação média (erro padrão) do escore total do HIT-6. Lipton, 2016. (65)**

HIT-6: 6-item Headache Impact Test; TBA: toxina onabotulínica A; PLA: placebo.

Os valores de p para as comparações entre os tratamentos foram determinados pelo teste de Wilcoxon em (\* p <0,001; †p=0,002; #p=0,022). Os círculos azuis determinam as semanas nas quais ocorreram as aplicações da toxina onabotulínica A.

A porcentagem de pacientes com impacto substancial ou grave, de acordo com os escores do HIT-6 pode ser observada na Figura 11. Na semana 28 (primeira visita após os pacientes do grupo placebo da fase duplo-cega do estudo terem feito *switch* para tratamento com toxina onabotulínica A), 67% dos pacientes do grupo TBA/TBA e 72% dos pacientes do grupo PLA/TBA tinham escores médios para o HIT-6  $\geq 56$  (impacto substancial ou grave). Ao final da fase aberta, após todos os pacientes terem recebido  $\geq 3$  ciclos de toxina onabotulínica A, os grupos TBA/TBA e PLA/TBA tiveram escores indistinguíveis de HIT-6, com 66% e 68% dos pacientes com impacto da cefaleia substancial ou grave, respectivamente.



**Figura 11. Eficácia da toxina onabotulínica A versus placebo na porcentagem de pacientes com impacto de cefaleia substancial ou grave (score total do HIT-6 ≥ 56). Lipton, 2016. (65)**

Destaca-se, ainda, que, ao longo da fase duplo-cega, a porcentagem de pacientes com uma resposta individual clinicamente significativa no HIT-6 (diminuição  $\geq 5$  pontos no score total) foi significativamente maior no grupo toxina onabotulínica A do que no grupo placebo, de forma que 41% dos pacientes no primeiro grupo apresentaram resposta individual clinicamente significativa na semana 24 *versus* 25% no grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Durante a fase aberta, >50% dos pacientes em ambos os grupos (TBA/TBA e PLA/TBA) tiveram respostas individuais clinicamente significativas em todos os momentos depois de receberem o tratamento com toxina onabotulínica A.

Na semana 56, variações médias a partir do *baseline* nos escores dos três domínios de MSQ aumentaram significativamente em ambos os grupos, refletindo melhorias na QVRS. Nesta semana, a diferença entre os grupos na variação dos escores do MSQ foi estatisticamente significativa apenas para o domínio restrição de função (3,4;  $p = 0,043$ ). Entretanto, este valor foi apenas ligeiramente maior do que a diferença minimamente importante entre os grupos para o domínio (3,2).

Os autores destacam a eficácia em longo prazo do tratamento da migrânea crônica com toxina onabotulínica A para reduzir o impacto da cefaleia e melhorar a QVRS dos pacientes.

### Silberstein 2013 (69)

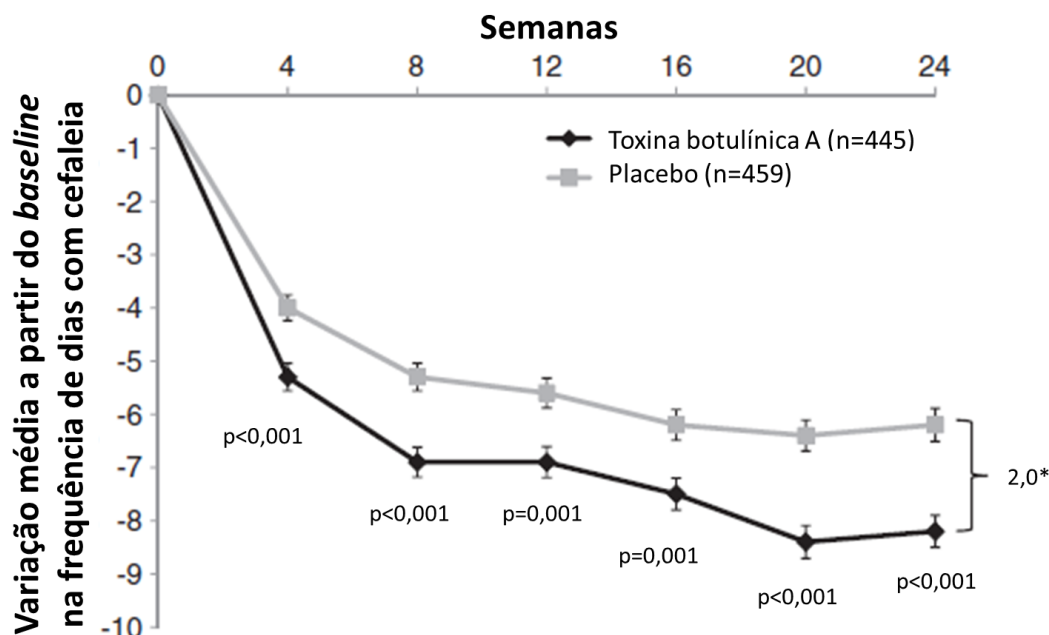
Silberstein *et al.*, 2013 (69) , realizaram uma análise secundária planejada e conjunta de dados dos estudos PREEMPT 1 (85) e PREEMPT 2 (86), a fim de avaliar a segurança e a eficácia da toxina onabotulínica A como tratamento profilático de cefaleia em pacientes com migrânea crônica que apresentaram uso excessivo de medicamentos no *baseline*.

Para que o paciente fosse categorizado como portador de migrânea crônica com uso excessivo de medicação para cefaleia durante os 28 dias iniciais, os seguintes critérios tiveram que ser atendidos: (i) pacientes deviam relatar a ingestão de analgésicos simples (por exemplo, paracetamol) em  $\geq 15$  dias ou (ii) os pacientes deviam relatar a ingestão de outros tipos de medicamentos ou de uma combinação de tipos de medicamentos por  $\geq 10$  dias, e (iii) ingestões, em geral e no caso de cada um dos subtipos, tiveram que ocorrer em  $\geq 2$  dias/semana em cada semana que tinha pelo menos 5 dias com uso de diário para registro de dados.

O desfecho primário de eficácia foi o mesmo utilizado nas análises primárias da população com intenção de tratar (ITT) dos estudos PREEMPT agrupados (87): variação a partir do *baseline* na frequência de dias com cefaleia no final da fase duplo-cega do estudo. Os desfechos secundários de eficácia avaliados para o subgrupo com uso excessivo de medicação incluíram variação média a partir do *baseline* para as frequências de dias com migrânea, dias com cefaleia moderada a grave, número total de horas cumulativas de cefaleia em dias de cefaleia, episódios de cefaleia, episódios de migrânea e ingestão de medicamentos para cefaleia aguda. A porcentagem de doentes com um resultado grave ( $\geq 60$ ) no questionário HIT-6 também foi avaliada como um desfecho secundário. A QVRS foi avaliada através do instrumento MSQ v2.1 no *baseline* e a cada 12 semanas.

Do total de 1.384 pacientes incluídos na população ITT, 906 (65,5%) foram incluídos no grupo com uso excessivo de medicação, sendo 445 randomizados para o grupo toxina onabotulínica A e 459 pacientes incluídos no grupo placebo.

Considerando o desfecho primário de eficácia, variação média a partir do *baseline* na frequência de dias com cefaleia do subgrupo de estudo, na semana 24, o grupo tratado com toxina onabotulínica A apresentou redução de 8,2 dias *versus* 6,2 dias para o grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Também foram observadas diferenças significativas nas semanas 4, 8, 12, 16 e 20 ( $p < 0,001$ ) (Figura 12).



**Figura 12. Variação média (erro padrão) a partir do *baseline* nos dias com cefaleia para pacientes com migrânea crônica e uso excessivo de medicamentos. Silberstein, 2013. (69)**

$p \leq 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

\*Excede 1,0, valor estabelecido como minimamente importante para diferença entre grupos.

Além disso, o tratamento com a toxina onabotulínica A foi significativamente superior ao placebo, na semana 24, para os desfechos de dias com migrânea ( $p < 0,001$ ), dias com cefaleia moderada a grave ( $p < 0,001$ ), horas cumulativas de cefaleia em dias de cefaleia ( $p < 0,001$ ), porcentagem de pacientes com categoria grave no questionário HIT-6 ( $p < 0,001$ ), episódios de cefaleia ( $p = 0,028$ ) e episódios de migrânea ( $p = 0,018$ ) (Tabela 11).

Considerando as características de impacto da cefaleia e QVRS, diferenças significativas foram observadas (Tabela 11). Para o questionário MSQ, na semana 24, foi observada uma diferença significativa ( $p < 0,001$ ) que favoreceu o grupo toxina onabotulínica A *versus* placebo, em todos os domínios. A diferença entre os grupos para a variação dos escores do HIT-6 na semana 24 foi de 2,5 ( $p < 0,001$ ). Além disso, a redução média do questionário HIT-6 favoreceu significativamente o grupo toxina onabotulínica A em todas as semanas da fase duplo-cega do estudo ( $p < 0,001$  para todas as semanas).

**Tabela 11. Variação a partir do *baseline* nas características da cefaleia, impacto e QVRS na semana 24 para pacientes com migrânea crônica e que fazem uso excessivo de medicamentos. Silberstein, 2013. (69)**

Variação média a partir do <i>baseline</i> , variável	Pacientes com uso excessivo de medicação		
	Toxina onabotulínica A (n=445)	Placebo (n=459)	P valor <sup>a</sup>
Frequência de dias com cefaleia (EP)	-8,2 (0,30)	-6,2 (0,31)	<0,001
Frequência de dias com migrânea <sup>b</sup> (EP)	-8,1 (0,30)	-6,0 (0,31)	<0,001
Frequência de dias com cefaleia moderada/grave (EP)	-7,7 (0,29)	-5,7 (0,31)	<0,001
Total de horas cumulativas de cefaleia em dias de cefaleia (EP)	-114,5 (5,77)	-70,8 (6,08)	<0,001
% de pacientes com escore HIT-6 grave <sup>c,d</sup> (≥60)	71,0	81,9	<0,001
Frequência de episódios de cefaleia (EP)	-5,4 (0,26)	-5,1 (0,25)	0,028
Frequência de episódios de migrânea <sup>b</sup> (EP)	-5,1 (0,25)	-4,8 (0,25)	0,018
Frequência de consumo de medicamento para tratamento de cefaleia aguda <sup>e</sup>	-13,1 (0,90)	-11,8 (0,89)	0,210
Escore HIT-6 total <sup>c</sup>	-4,7 <sup>f</sup>	-2,2 <sup>f</sup>	<0,001
% de pacientes com redução ≥5 pontos no escore HIT-6 <sup>c,d</sup>	38,7	23,3	<0,001
Escore MSQ <sup>g</sup> : restrição de função	16,9 <sup>h</sup>	7,6 <sup>h</sup>	<0,001
Escore MSQ <sup>g</sup> : prevenção de função	13,9 <sup>h</sup>	5,8 <sup>h</sup>	<0,001
Escore MSQ <sup>g</sup> : função emocional	18,3 <sup>h</sup>	8,7 <sup>h</sup>	<0,001

EP: erro padrão; HIT: *Headache Impact Test*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; ICHD: *International Classification of Headache Disorders*; MSQ: *Migraine-Specific Quality of Life questionnaire*.

<sup>a</sup>p≤0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Os valores p foram ajustados para o *baseline*.

<sup>b</sup>ICHD-II 1.1 (migrânea sem aura). 1.2 (migrânea com aura), 1.6 (provável migrânea).

<sup>c</sup>HIT-6: escores de 36 a 49 = pouco ou sem impacto; 50 a 55=impacto moderado; 56 a 59=impacto substancial; 60 a 78=impacto grave.

<sup>d</sup>Análises estatísticas dos dados brutos, não variação a partir do *baseline*.

<sup>e</sup>O consumo de medicamentos foi considerado como o número de vezes que o paciente consumiu um medicamento por conta própria, não a quantidade de medicamentos utilizados. O consumo ocorreu a cada vez que o paciente buscou alívio dos sintomas, independentemente do número de medicamentos ou doses utilizadas ao mesmo tempo.

<sup>f</sup>A diferença entre os grupos excede o estabelecido como minimamente importante para diferença entre grupos.

<sup>g</sup>Escore do MSQ variam do 0 (baixa QVRS) a 100 (alta QVRS).

<sup>h</sup>A diferença entre os grupos excede o estabelecido como minimamente importante para diferença em cada domínio do MSQ.

Com relação a frequência de consumo de medicamentos para cefaleia aguda na semana 24, uma grande redução média em relação ao *baseline* para ambos os grupos de tratamento foi observada, porém sem diferença entre os grupos de tratamento. A exceção foi para os fármacos triptanos, cuja frequência de consumo foi significativamente reduzida na semana 24 (-4,3 para o grupo toxina onabotulínica A *versus* -2,9 para o grupo placebo;  $p<0,001$ ) e em todas as outras semanas, exceto na semana 12. A frequência de dias de medicação para cefaleia aguda foi significativamente reduzida entre os pacientes tratados com toxina onabotulínica A *versus* placebo na semana 24 (-7,3 dias *versus* -6,5 dias;  $p=0,033$ ).

Destaca-se, ainda, que, nas semanas 4, 16, 20 e 24, a proporção de pacientes do subgrupo com uso excessivo de medicação que haviam realizado *shift* para o grupo sem uso excessivo de medicamentos e persistiriam por pelo menos 3 meses favoreceu significativamente o grupo tratado com toxina onabotulínica A *versus* placebo. Na semana 24, esta proporção foi de 53,2% para o grupo toxina onabotulínica A *versus* 41,7% para o grupo placebo ( $p=0,002$ ). Além disso, na semana 24, a proporção de pacientes que realizou *shift* e persistiu sem uso excessivo de medicamento por pelo menos 6 meses também favoreceu o grupo toxina onabotulínica A (43,4% *versus* 31,8%;  $p=0,002$ ).

Considerando os resultados de segurança e tolerabilidade, a frequência de EAs dentro do subgrupo com uso excessivo de medicação foi consistente com a relatada para toda a população ITT. Destaca-se que 62,2% dos pacientes com uso excessivo de medicação tratados com toxina onabotulínica A apresentaram EAs *versus* 50,3% para subgrupo tratado com placebo. Os EAs individuais que ocorreram a uma taxa  $\geq 5\%$  foram dor cervical (8,5%) para pacientes tratados com a toxina onabotulínica A e infecções das vias aéreas superiores (5,5%) para pacientes tratados com placebo. Os EAs relacionados ao tratamento na população do estudo PREEMPT, incluindo os do subgrupo com uso excessivo de medicação, foram consistentes com o perfil de tolerabilidade já conhecido para o tratamento.

Os autores concluem que o uso da toxina onabotulínica A apresentou perfil de eficácia e segurança satisfatório entre pacientes com migrânea crônica e uso excessivo de medicamentos.

## Silberstein 2015 (67)

Silberstein *et al.*, 2015 (67), realizaram uma análise *post hoc* de dados agrupados dos estudos PREEMPT 1 (85) e PREEMPT 2 (86), a fim de auxiliar na decisão de tratar ou não pacientes inicialmente não-responsivos à toxina onabotulínica A, através da análise da probabilidade dos pacientes não-responsivos ao ciclo de tratamento 1 responderem ao ciclo 2, e da probabilidade dos não-responsivos aos ciclos 1 e 2 responderem ao ciclo 3.

Para a realização desta análise, foi considerado como resposta uma melhora  $\geq 50\%$  a partir do *baseline* até qualquer um dos períodos de quatro semanas durante os ciclos de tratamento. Pacientes responsivos pela primeira vez para um ciclo de tratamento foram definidos como pacientes que nunca haviam respondido a um ciclo de tratamento prévio.

Os desfechos chave da análise foram redução  $\geq 50\%$  nos dias com cefaleia, redução  $\geq 50\%$  nos dias com cefaleia moderada a grave, redução  $\geq 50\%$  no total de horas cumulativas de cefaleia em dias de cefaleia e uma melhora de  $\geq 5$  pontos nos escores do questionário HIT-6. Desfechos adicionais foram redução ou melhora  $\geq 30\%$  em cada uma das três primeiras medidas (dias com cefaleia, dias com cefaleia moderada a grave e total de horas cumulativas de cefaleia em dias de cefaleia).

Para esta análise, foram considerados apenas os 688 indivíduos randomizados para o grupo toxina onabotulínica A

Destaca-se, que 49,3% (IC 95%: 45,5 a 53,0) dos pacientes tratados com toxina onabotulínica A apresentaram uma melhora  $\geq 50\%$  na frequência de dias com cefaleia após o primeiro ciclo de tratamento. Um adicional de 11,3% (IC 95%: 9,0 a 13,7) de toda a coorte do *baseline* que não respondeu neste nível após o primeiro ciclo de tratamento respondeu após o segundo ciclo de tratamento, e outros 10,3% (IC 95%: 8,1 a 12,6) responderam após o terceiro ciclo de tratamento.

De maneira semelhante, 53,1% (IC 95%: 49,3 a 56,8) dos pacientes tratados com toxina onabotulínica A apresentaram uma melhora  $\geq 50\%$  nos dias de cefaleia moderada a grave após o primeiro ciclo de tratamento, outros 13,1% (IC 95%: 10,6 a 15,6) responderam após o segundo ciclo de tratamento e 8,6% (IC 95%: 6,5 a 10,7) responderam após o terceiro ciclo de tratamento. Além disso, 54,2% (IC 95%: 50,5 a 57,9) dos pacientes tratados com toxina onabotulínica A foram responsivos ao desfecho de total de horas cumulativas de cefaleia em dias de cefaleia após o primeiro ciclo de tratamento; outros 11,6% (IC 95%: 9,2 a 14,0) dos

pacientes responderam após o segundo ciclo de tratamento e outros 7,4% (IC 95%: 5,5 a 9,4) responderam após o terceiro ciclo de tratamento.

Além disso, 71,4% dos pacientes tratados com toxina onabotulínica A apresentaram uma melhora  $\geq 30\%$  na frequência de dias com cefaleia após o primeiro ciclo de tratamento, outros 9,4% apresentaram tal melhora após o segundo ciclo de tratamento e 5,4% após o terceiro ciclo de tratamento. Para a frequência de dias com cefaleia moderada a grave, considerando melhora  $\geq 30\%$ , 75,4% dos pacientes apresentaram tal resultado após o primeiro ciclo de tratamento, 8,9% após o segundo ciclo e 4,4% após o terceiro. Já para o desfecho de total de horas cumulativas de cefaleia em dias de cefaleia, 73,5% dos pacientes apresentaram melhora  $\geq 30\%$  após o primeiro ciclo, 7,4% após o segundo ciclo e 6,1% após o terceiro ciclo.

Destaca-se ainda, que 56,3% dos pacientes no grupo toxina onabotulínica A demonstraram uma melhora de  $\geq 5$  pontos a partir do *baseline* no escore total do questionário HIT-6 após o primeiro ciclo de tratamento, 14,5% apresentaram tal resposta após o segundo ciclo de tratamento e 7,7% responderam com melhora  $\geq 5$  pontos após o terceiro ciclo de tratamento.

Os autores concluíram que pacientes com migrânea crônica que não apresentam resposta de tratamento desejada após o primeiro ciclo do tratamento com toxina onabotulínica A podem de fato experimentar melhora clínica após um ou dois tratamentos adicionais.

#### **Aurora 2014 (68)**

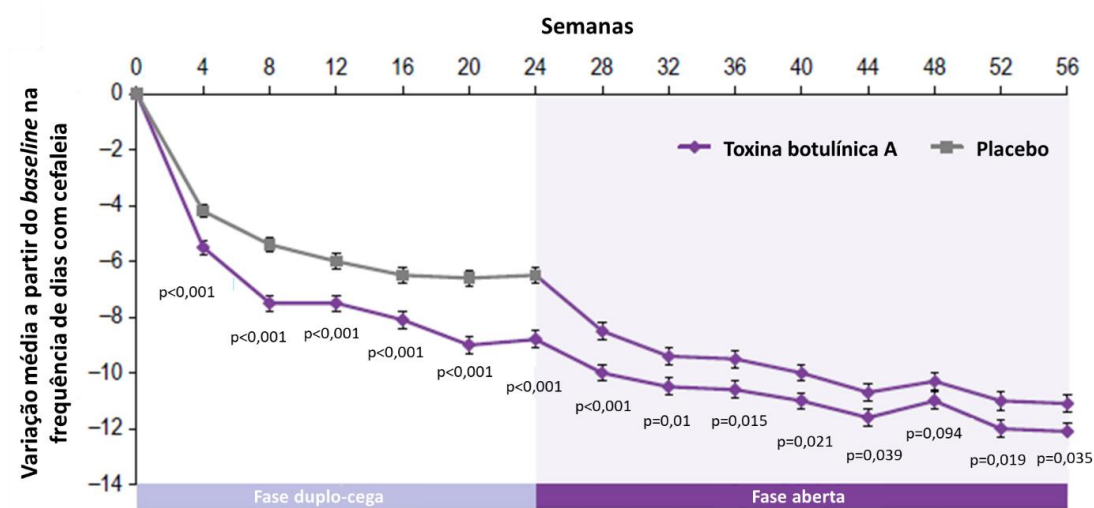
Aurora *et al.*, 2014 (68), realizaram uma análise secundária de dados agrupados do estudo PREEMPT (85,86), a fim de avaliar os efeitos da toxina onabotulínica A nos pacientes do estudo que receberam todos os cinco ciclos de tratamento propostos.

Do total de 1.384 pacientes randomizados no estudo PREEMPT, 1.005 receberam todos os cinco ciclos de tratamento. Destes, 513 receberam apenas toxina onabotulínica A (grupo TBA/TBA), e 492 foram randomizados para dois ciclos de placebo e, em seguida, três ciclos de toxina onabotulínica A (o grupo PLA/TBA). Dois pacientes do total do grupo PLA/TBA receberam toxina onabotulínica A no ciclo um e foram considerados no grupo PLA/TBA para os desfechos de eficácia e no grupo TBA/TBA para os desfechos de segurança.

Para o desfecho primário de eficácia, a toxina onabotulínica A foi significativamente melhor em relação ao placebo em todas as semanas da fase duplo-cega (Figura 13). Após todos os pacientes serem tratados com toxina onabotulínica A, na fase aberta do estudo, continuaram a



existir diferenças significativas entre os grupos em quase todas as semanas, favorecendo os pacientes do grupo TBA/TBA frente aos pacientes do grupo PLA/TBA. Na semana 56, a variação foi de -12,0 para o grupo TBA/TBA *versus* -11,1 para o grupo PLA/TBA ( $p=0,035$ ) (Figura 13).



**Figura 13. Variação média a partir do *baseline* na frequência de dias de com cefaleia em pacientes que completaram todos os cinco ciclos de tratamento. Aurora, 2014.**

Dados apresentados na forma de média (erro padrão).

Para todos os desfechos secundários de eficácia avaliados, exceto para consumo de medicamentos para cefaleia aguda, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, favorecendo a toxina onabotulínica A *versus* placebo na semana 24. Além disso, na semana 56, foram observadas diferenças significativas entre os grupos, favorecendo o grupo TBA/TBA *versus* grupo PLA/TBA, para os desfechos de variação média a partir do *baseline* na frequência de dias com cefaleia ( $p=0,035$ ), frequência de dias com migrânea ( $p=0,038$ ) e frequência de dias com cefaleia moderada a grave ( $p=0,042$ ) (Tabela 12).

Destaca-se, ainda, que, na semana 24 do estudo, o tratamento com toxina onabotulínica A *versus* placebo melhorou significativamente o impacto da cefaleia, conforme medido pela proporção de pacientes que tiveram um escore HIT-6 grave ( $\geq 60$ ). Comparado com o placebo, o tratamento com toxina onabotulínica A melhorou significativamente o escore total do HIT-6 ( $p<0,001$ ) e a proporção de pacientes que tiveram uma queda individual  $\geq 5$  pontos no escore HIT-6 na semana 24 ( $p<0,001$ ). Já no questionário MSQ, em todos os domínios, a toxina onabotulínica A foi favorecida frente ao placebo. Na semana 56, observou-se que as melhoras

nos questionários HIT-6 e em todos os domínios do questionário MSQ foram mantidas, porém sem significância estatística (Tabela 12).

**Tabela 12. Eficácia, impacto e qualidade de vida nas semanas 24 e 56 em pacientes do estudo PREEMPT que completaram os cinco ciclos de tratamento. Aurora, 2014. (68)**

Variação média a partir do <i>baseline</i> (IC95%)	Semana 24			Semana 56		
	TBA (n=513)	PLA (n=492)	P valor *	TBA/TBA (n=513)	PLA/TBA (n=492)	P valor*
Frequência de dias com cefaleia	-8,8 (-9,4 a -8,2)	-6,5 (-7,1 a -5,9)	<0,001	-12,0 (-12,6 a -11,5)	-11,1 (-11,8 a -10,5)	0,035
Frequência de dias com migrânea	-8,6 (-9,2 a -8,0)	-6,2 (-6,7 a -5,5)	<0,001	-11,6 (-12,2 a -11,0)	-10,7 (-11,3 a -10,0)	0,038
Frequência de dias com cefaleia moderada a grave	-8,2 (-8,7 a -7,6)	-5,8 (-6,4 a -5,2)	<0,001	-11,0 (-11,5 a -10,4)	-10,1 (-10,7 a -9,5)	0,042
Total de horas cumulativas de cefaleia em dias de cefaleia	-121,8 (-135,9 a -112,2)	-82,0 (-91,9 a -67,3)	<0,001	-166,8 (-182,7 a -158,2)	-151,2 (-160,5 a -134,3)	0,063
Frequência de episódios de cefaleia	-5,9 (-6,1 a -5,2)	-4,8 (-5,4 a -4,4)	<0,001	-8,1 (-8,3 a -7,4)	-7,5 (-8,3 a -7,3)	0,057
Frequência de episódios de migrânea	-5,5 (-5,8 a -4,9)	-4,4 (-5,0 a -4,1)	<0,001	-7,5 (-7,7 a -6,8)	-7,0 (-7,8 a -6,8)	0,088
Frequência de uso de medicamentos para cefaleia aguda	-10,4 (-11,8 a -8,7)	-9,3 (-11,0 a -8,0)	0,263	-16,1 (-17,4 a -14,1)	-16,1 (-18,2 a -14,8)	0,939
Frequência de uso de triptanos	-3,4 (-3,8 a -2,8)	-2,1 (-2,8 a -1,6)	<0,001	-4,6 (-5,1 a -3,9)	-4,2 (-5,0 a -3,7)	0,166
% de pacientes com escore HIT-6 grave (≥60)§	62,6 (58,4 a 66,8)	78,5 (74,8 a 82,1)	<0,001	47,8 (43,4 a 52,1)	49,4 (45,0 a 53,8)	0,605
Variação média no escore HIT-6 em relação ao <i>baseline</i> §	-5,5 (-6,1 a -4,8)	-2,3 (-2,8 a 1,8)	<0,001	-8,1 (-8,9 a -7,4)	-7,5 (-8,2 a -6,7)	0,157
% de pacientes com redução ≥5 pontos no escore HIT-6§†	44,1 (39,8 a 48,4)	25,4 (21,6 a 29,3)	<0,001	59,1 (54,8 a 63,3)	57,7 (53,4 a 62,1)	0,666
Variação média no escore MSQ em relação ao <i>baseline</i> ‡						

<b>Restrição de função</b>	18,3 (16,4 a 20,3)	8,5 (6,8 a 10,3)	<0,001	26,5 (24,3 a 28,7)	24,5 (22,3 a 26,8)	0,267
<b>Prevenção de função</b>	14,4 (12,5 a 16,3)	6,7 (-5,0 a 8,4)	<0,001	20,3 (18,2 a 22,4)	19,7 (17,5 a 21,9)	0,675
<b>Função emocional</b>	19,6 (17,2 a 22,0)	9,7 (7,5 a 11,8)	<0,001	26,2 (23,7 a 28,8)	24,6 (21,9 a 27,3)	0,210

TBA: toxina onabotulínica A; PLA: placebo; IC: intervalo de confiança; HIT-6: *Headache Impact Test-6*; MSQ: *Migraine-Specific Quality of life questionnaire*.

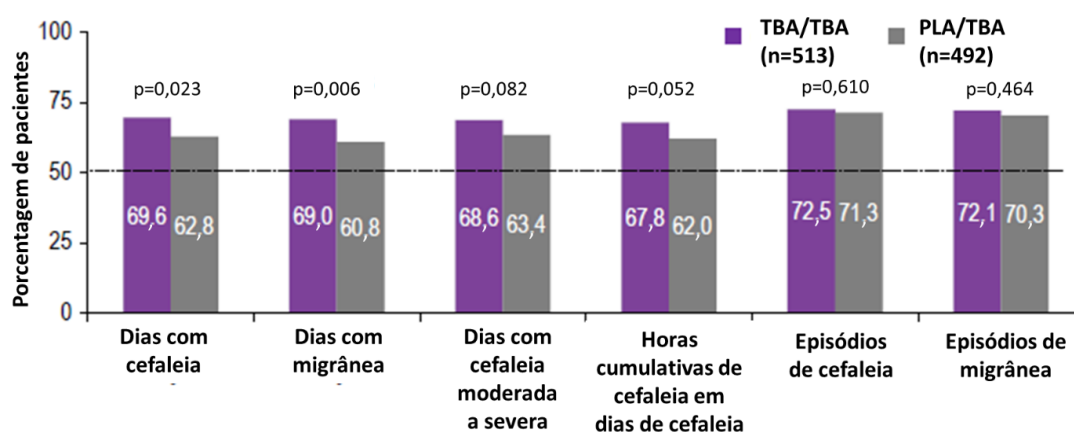
\*Valores p ajustados para o *baseline*.

§HIT-6: escores de 36 a 49 = pouco ou sem impacto; 50 a 55=impacto moderado; 56 a 59=impacto substancial; 60 a 78=impacto grave.

†Uma redução  $\geq 5$  pontos é considerada clinicamente significativa para resposta individual.

‡MSQ: variação dos escores de 0 (qualidade de vida baixa) a 100 (qualidade de vida satisfatória).

Considerando a análise dos desfechos de eficácia em percentual de pacientes que apresentaram resposta  $\geq 50\%$ , observada na Figura 14, os pacientes tratados mais precocemente com toxina onabotulínica A (grupo TBA/TBA) apresentaram resultados significativamente melhores do que os tratados com placebo primeiramente (grupo PLA/TBA) para os desfechos dias com cefaleia e dias com migrânea.



**Figura 14. Percentual de pacientes que completaram todos os cinco ciclos de tratamento e apresentaram resposta  $\geq 50\%$  na semana 56. Aurora, 2014. (68)**

TBA: toxina onabotulínica A; PLA: placebo.

Com relação à segurança do tratamento, destaca-se que a frequência de EAs relacionados ao tratamento foi de 28,5% para a toxina onabotulínica A *versus* 12,4% para placebo na fase duplo cega do estudo; e de 34,8% para os pacientes do grupo TBA/TBA *versus* 31,8% para o

grupo PLA/TBA. Os EAs relacionados ao tratamento relatados com maior frequência em pacientes que receberam todos os cinco ciclos de tratamento foram dor no pescoço (4,3%), fraqueza muscular (1,6%), dor no local da injeção (2,1%) e ptose palpebral (1,9%). Os EAs foram consistentes com o perfil de tolerabilidade já descrito para o tratamento.

A frequência de EAs relacionados com o tratamento diminuiu progressivamente com injeções subsequentes de toxina onabotulínica A, apoiando o uso da mesma como um tratamento seguro e tolerável. A frequência de EAs relacionados ao tratamento foi de 48,3% após primeiro ciclo de tratamento e de 19,1% após o quinto ciclo.

Os autores concluíram que o uso de toxina onabotulínica A como um tratamento profilático em longo prazo é seguro e eficaz para migrânea crônica, uma vez que foram demonstradas melhorias com significância clínica e estatística no grupo TBA/TBA *versus* PLA/TBA para múltiplas medidas de sintomas de cefaleia, mesmo quando considerados somente pacientes que receberam todos os cinco ciclos de tratamento propostos.

#### **Matharu 2017a (62)**

Matharu *et al.*, 2017a (62), realizaram uma análise *post hoc* de dados agrupados do estudo PREEMPT (85,86), a fim de avaliar o efeito da toxina onabotulínica A na gravidade dos dias de cefaleia em pacientes com migrânea crônica. A análise foi focada no efeito em pacientes que foram classificados como não respondedores com base na informação isolada do desfecho frequência de dias com cefaleia (redução <50% na frequência de dias com cefaleia entre o *baseline* e a semana 24).

Para a realização da análise, o nível de gravidade da cefaleia foi classificado em uma escala de quatro pontos indicando sintoma grave (3), moderado (2), leve (1) ou livre de cefaleia (0). A gravidade dos dias com cefaleia foi determinada pela gravidade máxima em todos os relatórios de cefaleia de cada dia. Para as dores com duração >1 dia (>24h), o nível relatado de gravidade da cefaleia foi aplicado a cada dia em que ela durou. Os dias do diário que não tinham nenhum relato de cefaleia ou com cefaleia com duração contínua <4 horas foram definidos como dias sem cefaleia.

Os desfechos do estudo incluíram a variação a partir do *baseline* no número de dias com cefaleia grave (avaliada através de um diário preenchido pelo paciente por períodos de 28 dias), número combinado de dias com cefaleia grave (definida como a soma dos dias com

cefaleia grave relatados por todos os pacientes durante o período prévio de 28 dias) e a análise de pacientes responsivos à gravidade (aqueles que obtiveram uma melhora  $\geq 1$  grau na pontuação média da gravidade diária da cefaleia ao longo do período de avaliação – como redução na gravidade da cefaleia de grave para moderada, por exemplo). Dados sobre o questionário HIT-6 também foram relatados.

Dos 645 pacientes que foram classificados como não responsivos na semana 24, 285 pacientes receberam toxina onabotulínica A e 360 pacientes receberam placebo.

Entre os pacientes não respondedores para a frequência de dias com cefaleia, a redução a partir do *baseline* no número de dias com cefaleia grave em período de 28 dias foi significativamente maior quando os pacientes foram tratados com toxina onabotulínica A *versus* placebo durante o período de 24 semanas da fase duplo-cega do estudo. Entretanto, essas diferenças entre os grupos diminuíram e não foram mais significativas na fase aberta do estudo (Figura 15).

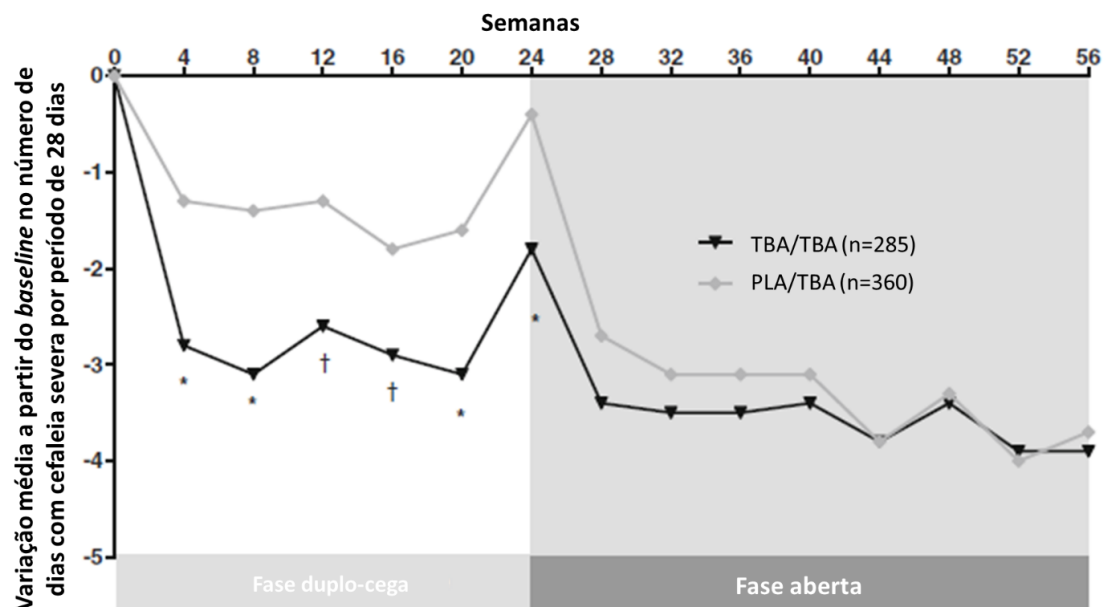


Figura 15. Variação no número de dias com cefaleia grave em período de 28 dias, considerando pacientes não-responsivos ao desfecho de dias com cefaleia. Matharu, 2017a. (62)

p $\leq$ 0,001. †p<0,05

De maneira semelhante, a porcentagem de dias com cefaleia grave foi significativamente menor, na semana 24 ( $p \leq 0,001$ ), para os pacientes tratados com a toxina onabotulínica A *versus* placebo. Estes resultados decresceram na fase aberta do estudo e deixaram de ser significativos a partir da semana 40.

Quanto à gravidade da cefaleia, reduções significativas ocorreram com maior frequência em pacientes recebendo toxina onabotulínica A do que em pacientes que receberam placebo na semana 24 (41,1% *versus* 31,4%;  $p=0,011$ ). Já na fase aberta do estudo, as diferenças entre os grupos desapareceram e não foram significativas na semana 56 (64,6% *versus* 65,6%;  $p=0,792$ ).

Os autores realizaram uma análise separada a fim de avaliar se os escores do HIT-6 demonstravam uma resposta positiva (aumento  $\geq 5$  pontos no escore em comparação ao *baseline*) em pacientes cuja cefaleia reduziu em gravidade, entretanto os resultados foram semelhantes aos apresentados previamente. Na semana 24, as taxas de resposta do HIT-6 foram significativamente mais altas para a toxina onabotulínica A do que para placebo (62,2% *versus* 43,5%;  $p < 0,001$ ) e na semana 56, as taxas de resposta foram semelhantes entre os grupos de tratamento (74,4% *versus* 72,0%;  $p=0,601$ ).

Com relação à segurança, os EAs relacionados ao tratamento foram consistentes com o perfil de segurança conhecido para a toxina onabotulínica A.

Os autores concluíram que os pacientes do programa clínico PREEMPT que receberam toxina onabotulínica A e preencheram a definição de não respondedores quanto ao desfecho frequência de dias com cefaleia demonstraram redução significativa da gravidade do sintoma em dias com cefaleia, em comparação com aqueles que receberam placebo. Entre aqueles que apresentaram redução da gravidade, a toxina onabotulínica A também levou a uma maior redução nos escores de impacto da cefaleia.

#### **Estudo COMPEL – Blumenfeld, 2018 (61)**

Blumenfeld *et al.*, 2018 (61), realizaram um estudo de pós-autorização, prospectivo, aberto, de braço único, internacional, multicêntrico e de longo prazo com o objetivo de expandir os dados de eficácia e segurança do tratamento com toxina onabotulínica A na prevenção de cefaleia em pacientes com migrânea crônica para período superior a 56 semanas (dados disponíveis até a realização do estudo).

Foram selecionados pacientes com  $\geq 18$  anos de idade, com diagnóstico de migrânea crônica e que se apresentam em condição médica estável, capazes de seguir e cumprir as instruções do estudo e visitas necessárias. No caso de pacientes mulheres, se fez necessária a comprovação de ausência de gravidez, através de um teste negativo na urina. Foi permitido que os pacientes tomassem medicações concomitantes, como vitaminas, medicamentos fitoterápicos, suplementos dietéticos e um único medicamento oral para tratamento profilático da cefaleia (betabloqueador, bloqueador dos canais de cálcio, inibidor da enzima conversora da angiotensina, bloqueador do receptor de aldosterona, antiepiléptico ou antidepressivos tricíclicos), desde que esses medicamentos fossem documentados. Apenas uma medicação concomitante de tratamento profilático oral para cefaleia pode ser utilizada durante o estudo.

O estudo apresentou duração de 112 semanas, das quais quatro foram utilizadas para a determinação das características de *baseline* dos pacientes. Para a continuação no estudo após as quatro semanas iniciais, os pacientes deveriam ter documentado  $\geq 15$  dias com cefaleia por mês com a cefaleia apresentando duração  $\geq 4$  horas por dia. A toxina onabotulínica A foi administrada na dose de 155 U a cada 12 semanas.

Dados demográficos, histórico médico, exame físico, características da cefaleia e história de tratamento da mesma foram registrados na consulta de *baseline* (semana 0). Os pacientes registraram dados importantes para avaliação de eficácia do tratamento em um diário, devendo utilizá-lo durante 28 dias antes da consulta de *baseline*, e então nos 28 dias antes da semana 24 (após o tratamento 2), semana 60 (após o tratamento 5) semana 84 (após o tratamento 7) e semana 108 (após o tratamento 9).

O desfecho primário de eficácia foi o número de dias com cefaleia em um período de 28 dias imediatamente anterior à semana 108. Os desfechos secundários incluíram a frequência de cefaleia na semana 60 e variações, a partir do *baseline*, nos escores do questionário HIT-6 até as semanas 60 e 108. Os desfechos exploratórios de eficácia incluíram reduções na frequência de dias com cefaleia ( $\geq 4$  horas contínuas de cefaleia) moderada ou grave (de acordo com classificação do paciente em uma escala de 0 a 3, na qual os valores 2 e 3 foram associados à cefaleia moderada e grave, respectivamente).

No total, foram randomizados 716 pacientes e a população ITT (pacientes com  $\geq 1$  avaliação de eficácia) foi composta por 715 pacientes. Já a avaliação de segurança foi realizada com todos os pacientes randomizados.

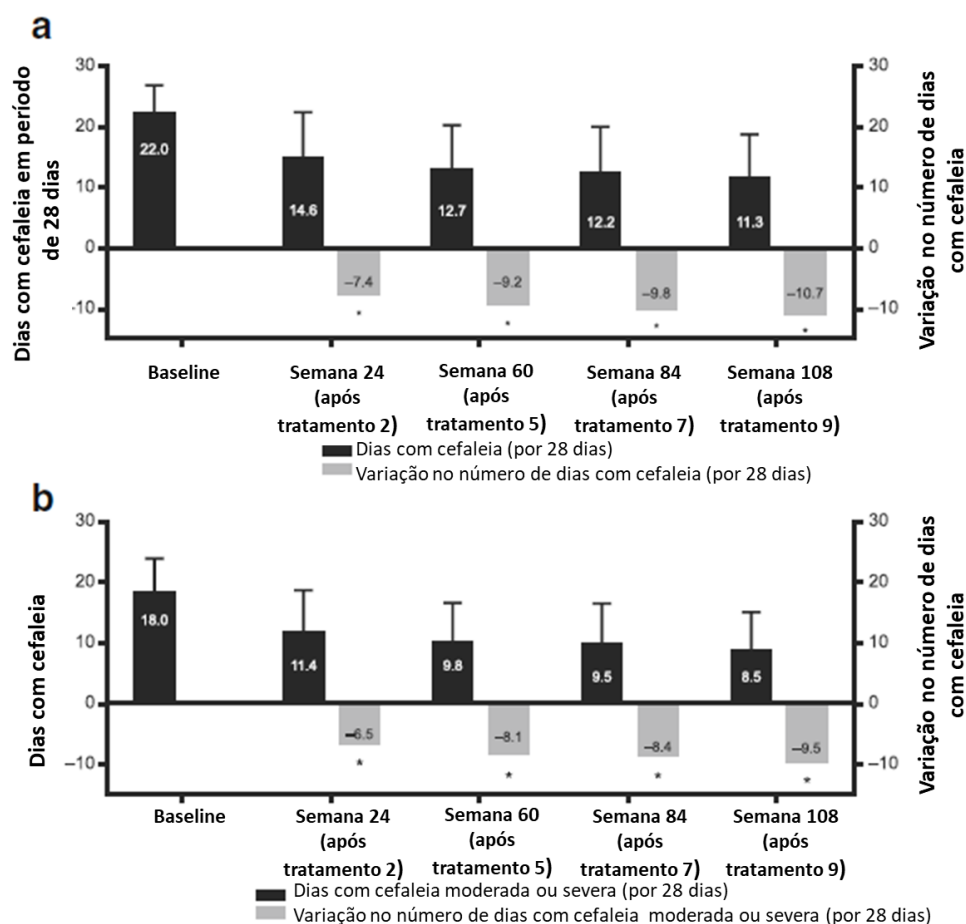
Dos 716 pacientes, 402 (56,1%) receberam todos os nove tratamentos aplicados no estudo; 373 pacientes (52,1%) receberam todos os nove tratamentos do estudo e participaram da visita final de acompanhamento (completaram o estudo), e 343 pacientes (47,9%) abandonaram o estudo. Destaca-se que a ideação suicida levou à retirada do estudo de quatro pacientes.

Considerando o desfecho primário de eficácia, na semana 108, o tratamento com toxina onabotulínica A reduziu a frequência diária de cefaleia em 10,7 dias ( $p<0,0001$ ) (Figura 16). Além disso, observou-se redução da média de dias com cefaleia em um período de 28 dias para 11,3 dias (desvio padrão [DP]: 7,4), a partir de 22,0 [4,8] dias no *baseline* ( $p<0,0001$ ).

Foram observadas reduções significativas na frequência de dias com cefaleia na primeira avaliação de eficácia, realizada na semana 24 (redução de 7,4 dias a partir do *baseline*;  $p<0,0001$ ) e em todas as avaliações subsequentes, incluindo a semana 60 (Figura 16). A proporção de pacientes que reportou redução  $\geq 50\%$  no número de dias com cefaleia, a partir do *baseline*, aumentou de 39,5% (223 de 565 pacientes) na semana 24 para 61,1% (193 de 316 pacientes) na semana 108.

Da mesma forma, a frequência de dias com cefaleia moderada ou grave foi reduzida em 6,5 dias, a partir do *baseline*, na semana 24 ( $p<0,0001$ )(Figura 16). Esta redução se manteve significativa na semana 60, sendo descrito decréscimo de 8,1 dias com cefaleia moderada ou grave ( $p<0,0001$ ), bem como na semana 108 (redução de 9,5 dias a partir do *baseline*;  $p<0,0001$ ) (Figura 16).





**Figura 16. Efeito em longo prazo da toxina onabotulínica A no número e variação versus baseline do a) número de dias com cefaleia e b) número de dias com cefaleia moderada ou grave por período de 28 dias até a visita de 108 semanas.**

\* $p < 0,0001$ ; foi utilizado teste t pareado para comparação com o *baseline*.

Quanto ao desfecho secundário de eficácia relacionado ao instrumento HIT-6, foram observadas melhoras significativas nos escores totais do questionário na semana 12 (redução de 4,4 pontos a partir do *baseline*;  $p < 0,0001$ ), as quais se mantiveram até a semana 108 (redução de 7,1 pontos a partir do *baseline*;  $p < 0,0001$ ).

Ao estratificar os dados entre diferentes subgrupos, não foram observadas diferenças significativas entre as categorias de raça, comorbidade de sintomas de depressão e ansiedade, histórico de uso excessivo de medicação para cefaleia aguda, idade e índice de massa corporal. Já pacientes que receberam algum tratamento profilático no *baseline* apresentaram uma redução menor no número de dias com cefaleia quando comparados aqueles que não receberam (redução média de 10,2 dias [DP: 6,3] *versus* redução média de 11,2 dias [DP: 6,5];

$p=0,029$ ). Resultados semelhantes foram observados para pacientes que realizaram tratamento profilático prévio *versus* pacientes que não o fizeram.

Com relação à segurança do tratamento, ao menos um EA emergente ao tratamento foi relatado em 436 pacientes (60,9%). Deste total, 75 pacientes (10,5%) apresentaram EAs. Além disso, ao menos um EA relacionado ao tratamento foi reportado por 131 pacientes (18,3%), de forma que dor no pescoço, ptose palpebral e rigidez musculoesquelética foram os mais comuns, com frequências de 4,1%, 2,5% e 2,4%, respectivamente. Apenas um paciente (0,1%) reportou EAs relacionado ao tratamento. Destaca-se que não foram observados óbitos.

Os autores concluíram que os resultados deste estudo apoiam a eficácia e a segurança da toxina onabotulínica A na prevenção de cefaleias em adultos com migrânea crônica por até nove ciclos de tratamento (108 semanas). Os dados indicaram que a toxina onabotulínica A foi eficaz na redução dos dias com cefaleia, reduzindo o impacto da cefaleia desde a primeira avaliação (semana 24). Além disso, o tratamento foi considerado bem tolerado ao longo de 108 semanas e 9 ciclos de tratamento, pois não foram identificadas alterações no padrão de segurança.

### **Populações com comorbidades**

#### **Boudreau 2015 (66)**

Boudreau *et al.*, 2015 (66), realizaram um estudo piloto, prospectivo, aberto e multicêntrico, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento profilático com toxina onabotulínica A em pacientes com migrânea crônica e sintomas de depressão como comorbidade. Além disso, o estudo avaliou a capacidade da toxina onabotulínica A na redução dos sintomas de ansiedade e depressão como uma consequência da diminuição da frequência da cefaleia e incapacidade relacionada a cefaleia.

O estudo compreendeu uma visita de *screening* em quatro semanas (semana -4) prévias ao *baseline* (semana 0), seguida de uma fase de *screening* de quatro semanas, além de duas visitas de *follow up* (semanas 12 e 24). Foram realizadas ligações telefônicas de acompanhamento a cada quatro semanas.

Todos os pacientes receberam injeções de toxina onabotulínica A no *baseline* e na semana 12, conforme protocolo do estudo PREEMPT 2. Foram considerados elegíveis pacientes de ambos os sexos, com idade  $\geq 18$  anos e que preencheram os critérios do ICHD-II. Além disso, eles

deveriam apresentar histórico de desordem de humor devido a sua condição médica geral (migrânea grave e frequente) e traços de depressão ou transtornos/episódios depressivos como descritos na quarta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* por seis meses.

Os desfechos de eficácia empregados incluíram variação a partir do *baseline*, nas semanas 12 e 24, no número de dias livres de cefaleia<sup>2</sup> ou migrânea; número de dias com cefaleia ou migrânea; e intensidade<sup>3</sup> das cefaleias e migrânea (reportada como a média dos valores para três períodos de 30 dias consecutivos e prévios à avaliação). A incapacidade relacionada a cefaleia e a QVRS foram avaliadas no dia 0 e nas semanas 12 e 24, utilizando os questionários HIT-6, *Migraine Disability Assessment* (MIDAS<sup>4</sup>, que avalia incapacidade decorrente de migrânea) e SF-36. Já os sintomas de depressão e ansiedade foram avaliados no dia 0 e semanas 12 e 24, empregando o questionário *Beck Depression Inventory* (BDI)-II<sup>5</sup>, o *Patient Health Questionnaire* (PHQ)-9 e o *General Anxiety Disorder* (GAD)-7. Para a avaliação de segurança, os pacientes foram monitorados pelos investigadores quanto aos EAs e variações nos sinais vitais ao longo do período de estudo.

O estudo foi conduzido entre dezembro de 2007 e abril de 2009, sendo incluídos 32 pacientes elegíveis de um total de 67 pacientes que passaram pelo período de *screening*. Destaca-se que oito pacientes descontinuaram antes da semana 24, devido à falta de eficácia (n=4), perda de seguimento (n=2) e retirada de consentimento (n=2).

Os dados sobre a variação nos desfechos de cefaleia, dor e incapacidade relacionada à migrânea entre o *baseline* e a semana 24 estão descritos na Tabela 13. Foi observado um aumento estatisticamente significativo no número de dias livres de cefaleia ou migrânea, juntamente com uma redução estatisticamente significativa no número de dias com cefaleia ou migrânea ( $p<0,0001$  para ambos). Da mesma maneira, foi observada uma redução

---

<sup>2</sup> Dia de cefaleia foi definido como um dia (00:00 a 23:59) com  $\geq 4$  horas contínuas de cefaleia reportadas no diário do paciente.

<sup>3</sup> A intensidade da cefaleia foi classificada pelos pacientes da seguinte forma: 1=leve; 3=moderada; ou 5=grave. A dor também foi medida por uma escala visual analógica no dia 0, e nas semanas 12 e 24, apresentando escores que variaram de 0 (sem dor) a 10 (dor mais grave).

<sup>4</sup> MIDAS é uma escala de sete itens relacionados à incapacidade gerada por migrânea, considerando os três meses prévios à avaliação. Inclui cinco itens pontuados que avaliam o número de dias que a migrânea impediu ou limitou atividades, abrangendo trabalho, educação, trabalho doméstico e atividades familiares, sociais e de lazer. Um escore geral é computado como somatório do número de dias para estes cinco itens.

<sup>5</sup> O BDI-II é um questionário de 21 itens, reportado pelo próprio paciente e utilizado para avaliar a gravidade da depressão, baseando-se nas duas últimas semanas. Os escores cumulativos variam de 0 a 63 e determinam o grau da depressão: 0 a 13=mínima; 14 a 19=leve; 20 a 28=moderada; e 29 a 63=grave.

estatisticamente significativa no escore de dor (EVA) ( $p<0,0001$ ), no escore total médio do HIT-6 ( $p=0,0001$ ) e no escore total médio do MIDAS ( $p=0,0058$ ). Não houve variação significativa em relação ao *baseline* na intensidade da dor da cefaleia ou migrânea no período ( $p=0,0732$ ).

Também foram observadas variações significativas, a partir do *baseline*, na semana 24, para o escore total do SF-36 (variação média de 15,1 [DP: 13,9] na semana 24, a partir do *baseline*;  $p<0,0001$ ) e para o escore do resumo dos componentes físico (variação média de 13,1 [DP: 14,8] na semana 24, a partir do *baseline*;  $p=0,0002$ ) e mental (variação média de 17,1 [DP: 14,8] na semana 24, a partir do *baseline*;  $p<0,0001$ ), assim como em todas as oito escalas do SF-36.

**Tabela 13. Variações nos desfechos de cefaleia, dor e incapacidade relacionada à migrânea. Boudreau, 2015. (66)**

Variável	Baseline (n=32)	Semana 24 (n=26)	Variação, a partir do <i>baseline</i> , na semana 24 (n=25)	Valor de p
Média (DP)				
Dias livres de cefaleia ou migrânea em período de 30 dias	13,2 (5,5) <sup>b</sup>	21,6 (5,4) <sup>c</sup>	8,2 (5,8)	<0,0001
Dias com cefaleia ou migrânea por período de 30 dias	16,8 (5,5) <sup>b</sup>	8,4 (5,4) <sup>c</sup>	-8,2 (5,8)	<0,0001
Intensidade da dor por cefaleia ou migrânea por período de 30 dias <sup>a</sup>	2,1 (0,4) <sup>b</sup>	1,9 (0,4) <sup>c,d</sup>	-0,2 (0,4) <sup>e</sup>	0,0732
Escore de dor (EVA)	6,2 (1,5)	3,8 (2,8) <sup>b</sup>	-2,5 (2,5)	<0,0001
Escore HIT-6 total	65,3 (4,0)	59,2 (7,1) <sup>b</sup>	-6,3 (6,9)	0,0001
Escore MIDAS total	73,2 (58,2) <sup>e</sup>	27,2 (37,6) <sup>d</sup>	-44,2 (67,5) <sup>e</sup>	0,0058

DP: Desvio padrão; EVA: Escala Visual Analógica; HIT-6: *Headache Impact Test*; MIDAS: *Migraine Disability Assessment*.

<sup>a</sup> Pacientes estratificados em escores de acordo com a intensidade da dor: 1=leve, 3=moderada, ou 5=grave; <sup>b</sup> Dado faltante para um paciente; <sup>c</sup> Valor médio para três períodos consecutivos de 30 dias anteriores à avaliação; <sup>d</sup> Dados faltantes para dois pacientes; <sup>e</sup> Dados faltantes para três pacientes.

No *baseline*, os pacientes apresentaram, em média, depressão leve, medida pelo BDI-II e pelo PHQ-9, e ansiedade leve, medida pelo GAD-7. A variação média observada nos escores do BDI-II e PHQ-9 foram estatisticamente significativas na semana 12 (-4,0 [DP=8,7],  $p=0,0166$ ; e -1,9

[DP=5,3],  $p=0,0168$ , respectivamente) e semana 24 (-7,9 [DP=6,0] e -4,3 [DP=4,7], respectivamente;  $p<0,0001$  para ambos). Considerando o GAD-7, as variações foram significativas na semana 12 (-1,3 [DP=5,6];  $p=0,0313$ ) e 24 (-3,5 [DP=5,0];  $p=0,0002$ ). Os resultados indicam uma redução tanto nos sintomas de depressão, quanto nos sintomas de ansiedade.

Foi observada uma diminuição na proporção de sujeitos que relataram que sua depressão fez seu trabalho, tarefas domésticas e interação com outras pessoas “extremamente difícil” de 6,3% no *baseline* para 0% na semana 24 e “muito difícil” de 18,8% no *baseline* para 13,0% na semana 24. Já a proporção de indivíduos que não relatou interferência em suas atividades aumentou de 15,6% no *baseline* para 52,2% na semana 24. A proporção de pacientes que relataram que sua ansiedade fez seu trabalho, tarefas domésticas e interação com outros “um pouco difícil” diminuiu de 77,4% no início para 50,0% na semana 24, e a porcentagem que não relatou nenhuma interferência em suas atividades aumentou de 12,9% no início para 38,9% na mesma semana. Não houve mudança na proporção de indivíduos que relataram ter tornado “muito difícil” desde o *baseline* até a semana 24.

Os autores incluíram uma questão a mais no questionário PHQ-9 (depressão), a fim de avaliar a interferência nas atividades diárias. Eles observaram uma redução significativa, a partir do *baseline*, na semana 24, no escore geral para essa questão ( $p=0,0054$ ). Além disso, os mesmos adicionaram uma questão extra ao GAD-7 (ansiedade), também avaliando a interferência nas atividades diárias. Neste caso, observou-se uma redução numérica, mas não significativa.

Com relação à segurança do tratamento, a presença de EAs foi reportada em 15 de 30 (50%) indivíduos avaliados, não sendo descrita a ocorrência de nenhum EAS durante o período do estudo. EAs considerados como definitivamente ou provavelmente relacionados ao tratamento ocorreram em nove dos 30 pacientes (30%), porém estes foram classificados como leves ou moderados e foram totalmente resolvidos após um curto período. Entre estas queixas estavam: dor muscular cervical, ptose palpebral, hematomas no local da injeção, síncope devido à injeção, incapacidade de mover a testa, rigidez na testa, rigidez no pescoço, sensibilidade no pescoço, sensação de peso no pescoço, cefaleia constante e sensibilidade nos ombros.

Os autores concluíram que o tratamento profilático com toxina onabotulínica A foi bem tolerado em pacientes com migrânea crônica e depressão como comorbidade, além de ser efetiva em reduzir a frequência, impacto e incapacidade relacionada à cefaleia, o que pode levar a uma melhora significativa nos sintomas de depressão e ansiedade.

## Demiryurek 2016 (64)

Demiryurek *et al.*, 2016 (64), desenvolveram um estudo clínico, de braço único, com o objetivo de investigar o impacto do tratamento profilático de um ano com toxina onabotulínica A em pacientes com migrânea crônica e comorbidades (depressão, ansiedade e incapacidade causada pela migrânea).

Os pacientes incluídos no estudo foram diagnosticados com migrânea crônica e tratados conforme o protocolo do estudo PREEMPT. Os participantes também haviam falhado a outros tratamentos profiláticos, tinham qualidade de vida comprometida e relato de dor decorrente da migrânea apesar do tratamento medicamentoso.

Os desfechos avaliados foram dor, por meio da escala visual analógica (EVA); o número de dias com cefaleia e a caracterização dos episódios (duração da cefaleia, a frequência de utilização dos serviços de emergência e uso de medicação aguda). A incapacidade foi avaliada pelo MIDAS, aplicado no *baseline* e no terceiro mês após o início do tratamento, além da avaliação de desfechos como depressão e ansiedade através do BDI e do *Beck Anxiety Inventory* (BAI), respectivamente.

Ao total, 60 casos foram incluídos no estudo. Os escores na EVA foram reduzidos no primeiro e no terceiro mês após o tratamento com toxina onabotulínica A de forma significativa em comparação com os escores obtidos no *baseline* ( $p < 0,001$ ). Os escores médios na EVA obtidos no primeiro mês pós-tratamento foram menores do que os escores do terceiro mês pós-tratamento de forma significativa ( $p < 0,01$ ), demonstrando redução progressiva da dor.

Os participantes apresentaram redução da duração e frequência de crises, número de dias com cefaleia, número de atendimentos nos serviços de emergência e número de analgésicos utilizados um mês após o início do tratamento, em relação ao *baseline* ( $p < 0,001$ ). Um mês após o primeiro ciclo de tratamento, o número de dias com cefaleia diminuiu a uma taxa de  $\geq 50\%$  em 88,3% dos pacientes ( $n=53$ ) em comparação com o período anterior ao tratamento. Cerca de 15% dos pacientes ( $n=9$ ) não tiveram cefaleia durante um mês.

Os escores médios obtidos no MIDAS também foram significativamente reduzidos após o tratamento ( $8,22 \pm 5,29$ ) em relação ao período anterior ao tratamento ( $17,40 \pm 4,92$ ) ( $p < 0,001$ ). A proporção de pacientes classificados com incapacidade de estágio 4 foi significativamente maior antes do tratamento (23,3%,  $n=14$ ) em relação à proporção de

pacientes com tal incapacidade após o tratamento (1,7%, n=1) ( $p<0,001$ ). O mesmo foi observado para incapacidade de estágio 3 (antes do tratamento: 40% *versus* após o tratamento: 25%;  $p<0,001$ ).

A avaliação do impacto do tratamento sobre a depressão, por meio do teste BDI, se mostrou favorável ao tratamento com a toxina onabotulínica A. Houve redução no valor observado, oscilando de  $11,23 \pm 7,13$  no primeiro mês para  $7,67 \pm 4,63$  no terceiro mês. Em relação a ansiedade, avaliada por meio do BAI, foi observado um aumento no valor observado, oscilando de  $10,03 \pm 4,19$  no primeiro mês a  $12,78 \pm 8,35$  no terceiro mês. Quando estes achados foram comparados à avaliação de cada desfecho antes do tratamento com toxina onabotulínica A, o escore BDI apresentou diferença com significância estatística ( $16,13 \pm 9,29$  *versus*  $7,67 \pm 4,63$ ;  $p<0,041$ ), enquanto que para o escore BAI não foi observada significância estatística apesar de uma diferença numérica ( $13,81 \pm 9,22$  *versus*  $12,78 \pm 8,35$ ;  $p=0,8$ ).

Com exceção da queixa de dor em curto prazo nos pontos de aplicação da toxina onabotulínica A, nenhum EA significativo foi observado.

O estudo concluiu que o tratamento profilático de pacientes com migrânea crônica com a toxina onabotulínica A melhorou a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo os escores de dor, depressão e ansiedade.

### **Estudos *versus* topiramato**

#### **Mathew 2009 (73)**

Mathew e colaboradores realizaram um estudo randomizado, prospectivo e duplo-cego com objetivo de comparar a eficácia e segurança da toxina onabotulínica A com o topiramato no tratamento profilático de pacientes com migrânea crônica. (73)

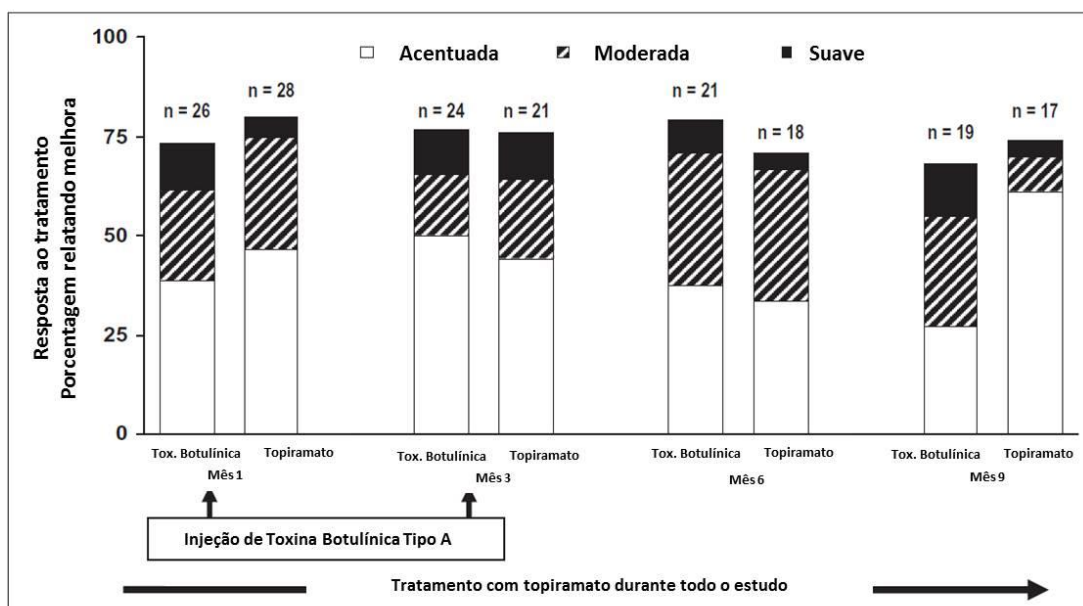
A migrânea crônica foi definida como enxaqueca com ou sem aura ocorrendo durante  $\geq 15$  dias/mês e pelo menos três meses na ausência de uso excessivo de medicação. A cefaleia deveria possuir uma das seguintes características: localização unilateral, qualidade pulsante, intensidade da dor moderada ou grave e/ou agravamento com a rotina física. Além disso, o paciente deveria apresentar náusea e/ou vômito ou fotofobia e/ou fonofobia durante a cefaleia.

O principal desfecho avaliado foi taxa de resposta ao tratamento baseada na avaliação global pelo médico (*Physician Global Assessment*, PGA-9). Os pacientes que atingiram uma pontuação  $\geq 2$  foram considerados respondedores ao tratamento. Com base no relato dos pacientes os desfechos secundários considerados incluíram o número de dias com cefaleia por mês, ausência de cefaleia e dias com medicação para cefaleia, gravidade média dos episódios de migrânea, e qualidade de vida avaliada através do HIT e MIDAS. A duração total do estudo foi de aproximadamente 10,5 meses.

Sessenta pacientes com migrânea crônica foram randomizados para receber toxina onabotulínica A e comprimidos de placebo (n=30) ou topiramato e injeções de placebo (n=30). A média de idade foi de  $36,8 \pm 10,3$  anos e a maioria dos pacientes era do sexo feminino (n=54; 90%). No mês 9, 63,3% e 56,7% dos pacientes nos grupos toxina onabotulínica A e topiramato, respectivamente, completaram o estudo. Apesar de apenas 33 pacientes completarem de 9 a 9,5 meses, foram fornecidos dados para 9 pacientes que descontinuaram o estudo precocemente devido a EAs possivelmente relacionados ao tratamento.

Nos grupos que receberam toxina onabotulínica A e topiramato, 68% e 83% dos pacientes apresentaram uma melhora leve, respectivamente. Em todos os períodos avaliados, a maioria dos pacientes relatou melhora moderada em ambos os grupos. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, exceto para a porcentagem de pacientes que relataram melhora acentuada no 9º mês de avaliação (27,3% *versus* 60,9% para o grupo toxina onabotulínica A e topiramato, respectivamente,  $p=0,0234$ ) (Figura 17). Destaca-se que a última aplicação de toxina onabotulínica A/placebo ocorreu no mês 3, enquanto o tratamento com topiramato/placebo continuou até o final do estudo.

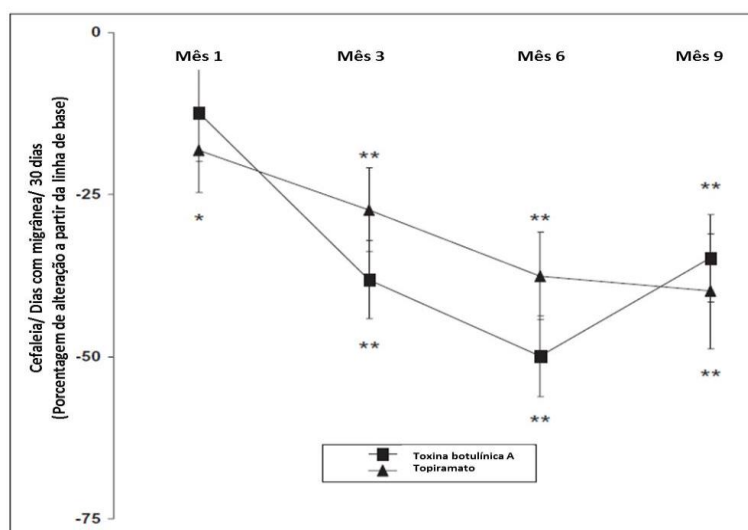




**Figura 17. Melhora na migrânea com toxina onabotulínica A ou topiramato de acordo com o relato dos pacientes. Mathew, 2009. (73)**

Nota: Melhora acentuada: indica no mínimo 75% de melhora; moderada: mínimo 50% de melhora; suave: mínimo 25% de melhora.

Em ambos os grupos, o número de dias com migrânea diminuiu. No mês 3, 38,5% (10/26) e 22,7% (5/22), no mês 6, 58,3% (14/24) e 31,8% (7/22), no mês 9, 40,9% (9/22) e 42,9% (9/21) dos pacientes no grupo toxina onabotulínica A e topiramato, respectivamente, reportaram redução  $\geq 50\%$  no número de dias com migrânea (Figura 18).



**Figura 18. Redução no número de dias com migrânea por mês no grupo toxina onabotulínica A e topiramato. Mathew, 2009. (73)**

\* $p < 0,01$  vs. dados da avaliação basal, teste t; \*\* $p < 0,001$  vs. dados da avaliação basal, teste t. Dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão.

As pontuações MIDAS e HIT-6 apresentaram melhores resultados ao longo do acompanhamento em ambos os grupos analisados. Quarenta e um EAs relacionados aos medicamentos foram notificados em 18 pacientes tratados com toxina onabotulínica A *versus* 87 em 25 pacientes tratados com topiramato. Os EAs que necessitaram de suspensão definitiva da terapia ocorreram em 7,7% e 24,1% dos pacientes no grupo toxina onabotulínica A e topiramato, respectivamente (Tabela 14).

**Tabela 14. Eventos adversos reportados nos grupos tratados com toxina onabotulínica A e topiramato. Mathew, 2009. (73)**

Tipo de eventos adversos		Toxina onabotulínica A n=26	Topiramato n=29
<b>Todos EAs</b>	Eventos	93	133
	Pacientes	26	28
<b>EAs relacionados aos medicamentos</b>	Eventos	41 (44,1%)	87 (65,4%)
	Pacientes	18 (69,2%)	25 (86,2%)
<b>EAs possivelmente/provavelmente relacionados aos medicamentos</b>	Eventos	55 (59,1%)	103 (77,4%)
	Pacientes	22 (84,6%)	26 (89,7%)
<b>Descontinuação permanentemente devido à ocorrência de EA<sup>1</sup></b>	Pacientes	2 (7,7%)	7 (24,1%)

EAs: eventos adversos

<sup>1</sup> Tratamento permanentemente descontinuado devido a presença de EAs relacionados aos medicamentos.

De acordo com os resultados do estudo, o tratamento profilático com toxina onabotulínica A e topiramato em pacientes com migrânea crônica apresentou eficácia similar, e aqueles que utilizaram toxina onabotulínica A apresentaram menos EAs e descontinuação.

## Cady 2011 (72)

Um estudo piloto multicêntrico foi realizado por Cady e colaboradores a fim de comparar a eficácia da toxina onabotulínica A com topiramato em pacientes com migrânea crônica. (72) No período de fevereiro de 2004 a agosto de 2006, 59 indivíduos foram submetidos à randomização, 30 receberam topiramato e injeções de placebo (Grupo 1) e 29 receberam injeções de toxina onabotulínica A e comprimidos de placebo (Grupo 2). A idade média foi de 39,6 anos (intervalo: 19,6-64,0 anos) e 91,5% (n=54) eram mulheres.

A migrânea crônica foi definida como 3-8 episódios de enxaqueca por mês, em média, com 21 dias com cefaleia por mês. Os indivíduos mantiveram diários para registro das cefaleias durante período inicial de 4 semanas e período de estudo ativo de 12 semanas.

O desfecho primário foi a avaliação global pelo médico que analisou a taxa de resposta ao tratamento. Outros desfechos avaliados nas semanas 4 e 12 incluíram o número de dias com cefaleia, migrânea, ausência de cefaleia e medicação aguda por mês. Além disso, o impacto da doença foi avaliado pelo MIDAS e HIT-6; eficácia, satisfação com o tratamento atual e frequência e gravidade dos sintomas da migrânea também foram considerados.

Após a semana 12, os pacientes foram reavaliados e aqueles que não apresentaram uma redução de 50% ou mais na frequência de cefaleias foram convidados a participar de uma fase de extensão aberta de 12 semanas com a toxina onabotulínica A. Vinte indivíduos participaram dessa fase, 9 do grupo topiramato e 11 do grupo da toxina onabotulínica A.

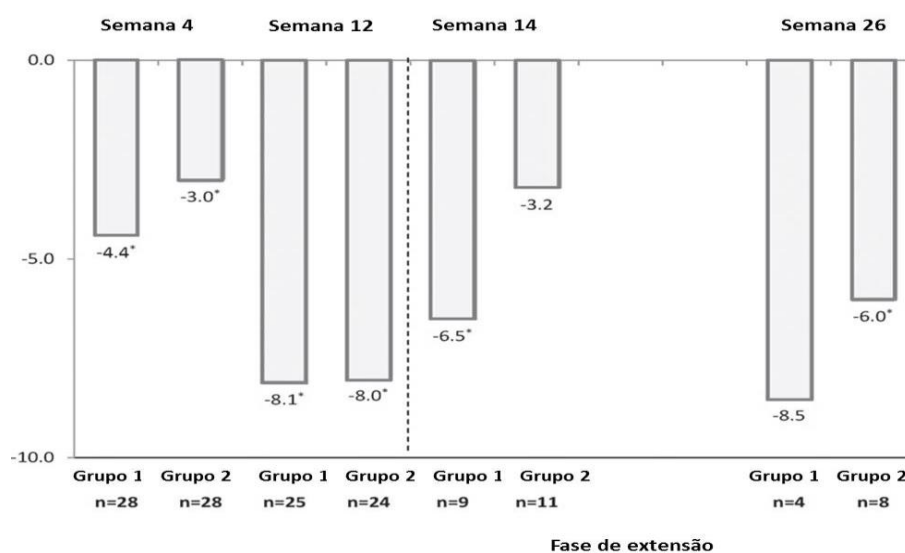
Não houve diferença significativa na avaliação global pelo médico entre os grupos analisados. No entanto, a maioria dos indivíduos em ambos os grupos apresentou melhora ao longo do tempo (Tabela 15).

**Tabela 15. Avaliação global pelo médico - resposta ao tratamento. Cady, 2011. (72)**

	<b>Grupo 1 - Topiramato</b>	<b>Grupo 2 – Toxina onabotulínica A</b>	<b>Valor de <i>p</i></b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Semana 4</b>	<b>n = 27</b>	<b>n = 28</b>	<b>0,3221 (Wilcoxon)</b>
<b>Sem alteração</b>	4 (14,8)	9 (32,1)	
<b>Melhora leve</b>	8 (29,6)	10 (35,7)	

Melhora moderada	9 (33,3)	3 (10,7)	
Melhora acentuada	3 (11,1)	4 (14,3)	
Semana 12	n = 24	n = 24	0,9914 (Wilcoxon)
Sem alteração	5 (20,8)	3 (12,5)	
Melhora leve	1 (4,2)	5 (20,8)	
Melhora moderada	6 (25,0)	4 (16,7)	
Melhora acentuada	10 (41,7)	10 (41,7)	

Na semana 4, a média do número de dias com cefaleia reduziu 4,4 dias (de 20,5 a 16,1) no grupo topiramato e 3,0 dias (de 21,8 a 18,8) no grupo toxina onabotulínica A. Essa redução não foi estatisticamente significativa entre os grupos, porém apresentou diferença no mesmo grupo analisado. Na semana 12, a redução manteve-se dentro de cada grupo e sem diferença estatística entre os grupos analisados (para 12,4 no grupo topiramato e para 13,8 no grupo toxina onabotulínica A) (Figura 19).

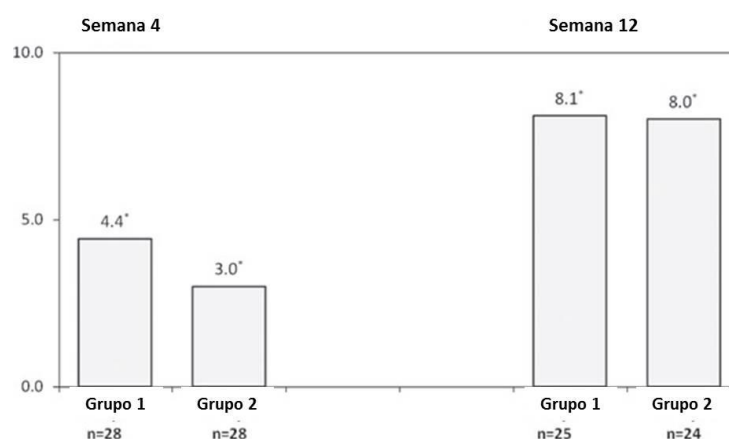


**Figura 19. Registro de cefaleias – alteração no número de dias com cefaleia em comparação a avaliação basal. Cady, 2011. (72)**

\*p<0,05 (teste t - dentro do grupo). Grupo 1: topiramato; Grupo 2: toxina onabotulínica A.

Os indivíduos que participaram da fase de extensão aberta apresentaram redução na frequência de cefaleia comparada ao registro na fase inicial do estudo. Entretanto, de acordo com o diário de registro, o grupo topiramato apresentou um aumento do número médio de dias com cefaleia em comparação a semana 14 (1,5 dias), enquanto os indivíduos do grupo da toxina onabotulínica A apresentaram uma redução média (1,04 dias) ( $p=0,0148$ ).

Em relação ao número médio de dias com ausência de cefaleia houve um aumento de 4,4 e 8,1 dias para o grupo topiramato, e no grupo toxina onabotulínica A 3,0 e 8,0 dias nas semanas 4 e 12, respectivamente (Figura 20).



**Figura 20. Registro de cefaleias – alteração no número de dias com ausência de cefaleia em comparação a avaliação basal. Cady, 2011. (72)**

\* $p<0,05$  (teste t - dentro do grupo) . Grupo 1: topiramato; Grupo 2: toxina onabotulínica A.

Ambos os grupos apresentaram redução na avaliação do MIDAS, sendo -26,67 e -38,48 pontos para os grupos 1 e 2, respectivamente. A alteração não foi estatisticamente significativa entre os grupos, porém foi significativa dentro dos grupos.

Outros desfechos potencialmente utilizados na avaliação da resposta, como autoavaliação do presenteísmo, interferência da migrânea no trabalho, alterações no sono, humor, desempenho nas atividades recreativas diárias e aproveitamento da vida também foram avaliados. Todos esses desfechos descritos apresentaram alteração positiva em comparação ao início do tratamento dentro de cada grupo.

Oito indivíduos interromperam o tratamento profilático no grupo topiramato e sete no grupo toxina onabotulínica A. No início do tratamento, a maioria dos indivíduos haviam identificado efeitos colaterais. Na semana 12, os EAs mais relatados foram fadiga leve, náuseas, dificuldade na concentração ou memorização e alterações no humor. A avaliação de segurança está descrita na Tabela 16.

**Tabela 16. Avaliação da segurança. Cady, 2011. (72)**

Parâmetros	Grupo 1 Topiramato n (%)	Grupo 2 Toxina onabotulínica A n (%)
<b>Baseline</b>	<b>n = 30</b>	<b>n = 29</b>
Fadiga leve	22 (73,3)	20 (69,0)
Náusea	22 (73,3)	20 (69,0)
Dificuldade na concentração ou memorização	19 (63,3)	14 (48,3)
Alterações no humor	12 (40,0)	14 (48,3)
<b>Semana 12</b>	<b>n = 22</b>	<b>n = 22</b>
Fadiga leve	15 (68,2)	16 (72,7)
Náusea	6 (27,3)	13 (59,1)
Valor de $p$ ( $\chi^2$ )	0,0331*	
Dificuldade na concentração ou memorização	11 (50,0)	13 (59,1)
Alterações no humor	6 (27,3)	4 (18,2)
<b>Efeitos colaterais do tratamento preventivo atual da migrânea: muito satisfeito + levemente satisfeito</b>		
	<b>n = 30</b>	<b>n = 29</b>
<b>Baseline</b>		
	3 (10,0)	4 (13,8)
	<b>n = 22</b>	<b>n = 22</b>
<b>Semana 12</b>		
	9 (40,9)	10 (45,5)
Valor de $p$ (Wilcoxon)	0,2171	

\* $p \leq 0,05$ .

Os resultados desse estudo mostraram que os tratamentos preventivos em indivíduos com migrânea crônica apresentaram benefícios clínicos semelhantes e foram bem tolerados.

### **Vikelis 2016 (63)**

Vikelis *et al.*, 2016 (63), realizaram um estudo clínico prospectivo, multicêntrico, aberto e de braço único com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da toxina onabotulínica A em pacientes gregos com migrânea crônica. Considerando que algumas evidências mostraram que uma resposta clínica significativa pode ser retardada até um terceiro ciclo de tratamento, os autores avaliaram os desfechos a partir deste ponto.

Foram considerados elegíveis pacientes adultos que apresentaram diagnóstico de migrânea crônica com ou sem uso excessivo de medicamentos e programados para receber toxina onabotulínica A, considerando a indicação aprovada no país, bem como a prática clínica padrão. Destaca-se que os pacientes receberam o tratamento apenas se fossem considerados não responsivos a tratamentos profiláticos prévios, devido a falta de eficácia ou intolerância. Os tratamentos profiláticos orais deveriam ser descontinuados em pelo menos três meses antes do início do estudo.

Os pacientes receberam toxina onabotulínica A na dose de 155 U a cada três meses, conforme o protocolo do estudo PREEMPT.

O desfecho primário considerado consistiu na avaliação da eficácia do tratamento a partir da variação no número médio de cefaleias por mês, a partir do *baseline* (período de 0 a 3 meses antes da administração da toxina onabotulínica A- T0), até o período após a terceira administração do tratamento proposto (T3). Já os desfechos secundários incluíram a estimativa da porcentagem bruta de pacientes responsivos<sup>6</sup> à intervenção, variação na gravidade da migrânea (número de dias com pico de intensidade de cefaleia de mais de 4/10 em uma escala numérica de 1 a 10; dor moderada a grave) e variação dos dias com uso de qualquer medicamento para tratamento agudo de cefaleia, considerando o início do estudo e o período após a terceira aplicação (T3). Os pacientes registraram os dados de eficácia em um

---

<sup>6</sup> Pacientes foram considerados responsivos caso alcançassem redução  $\geq 50\%$  dos dias com cefaleia após três administrações de toxina botulínica A. Estes pacientes foram classificados com boa resposta caso apresentassem redução  $\geq 75\%$  nos dias com migrânea; ou com excelente resposta caso apresentassem redução de 100% nos dias com migrânea.

A porcentagem de redução (50, 75 e 100%) foi calculada através da média de número de dias com cefaleia por mês para os três meses após cada ciclo de tratamento, e foi comparada com o relativo aos três meses prévios a cada tratamento.

diário durante o período de tratamento. Além disso, em cada visita, os pacientes foram encorajados a reportar quaisquer EAs durante o período de estudo.

Um total de 119 pacientes (população ITT) foi inicialmente incluído no estudo e 81 (68,1%) chegaram ao terceiro tratamento com toxina onabotulínica A, sendo estes considerados para a composição da população para análise de eficácia. Um total de 38 pacientes requeriram a saída do estudo antes do período T3. Oito (21%) pacientes optaram por tal decisão após terem observado boa resposta. Entre estes oito indivíduos, três retornaram com recorrência entre um e seis meses após a saída do estudo, três tiveram o seguimento perdido e dois permaneceram em remissão significativa.

A análise das variáveis de resposta na população para avaliação de eficácia (n=81) mostrou que houve decréscimo significativo ( $p<0,001$ ) na média mensal de dias com cefaleia entre os tempos T0 ( $21,3 \pm 5,4$ ; amplitude: 15 a 30) e T3 ( $7,7 \pm 4,8$ ; amplitude: 2 a 19). Um total de 65 (80,2%) pacientes foram classificados como responsivos, pois alcançaram resposta de ao menos 50% (n=20; 24,7%) ou 75% (n=45; 55,6%). Os demais 16 (19,8%) pacientes foram considerados não responsivos devido à falta de eficácia em T3, embora 6 (37,5% dos não responsivos) deles tenham alcançado redução de 30% nos dias com cefaleia.

Considerando a população ITT, a análise dos resultados mostrou que 65 (54,6%) de 119 pacientes apresentaram remissão  $\geq 50\%$ . A porcentagem de pacientes responsivos após o terceiro tratamento foi de 9,2%, e 6 de 65 pacientes que não responderam aos dois primeiros ciclos foram considerados responsivos após o terceiro ciclo.

Observou-se, ainda, uma diminuição significativa na gravidade da migrânea, expressa pela mudança no número mensal de dias com pico de intensidade de cefaleia  $>4$ :  $11,9 \pm 5,5$  dias (amplitude: 4 a 30) no T0 *versus*  $3,7 \pm 3,3$  dias (amplitude: 0 a 18) no T3 ( $p<0,001$ ). Ademais, a mudança nos dias em uso de medicação para cefaleia aguda por mês entre T0 e T3 também foi significativa:  $16,2 \pm 7,8$  dias (amplitude: 5 a 30) no T0 *versus*  $5,2 \pm 4,3$  dias (amplitude: 0 a 19) no T3 ( $p<0,001$ ).

Uma análise em um subgrupo de pacientes com uso excessivo de medicamentos (39 de 81 pacientes) mostrou que a toxina onabotulínica A reduziu a média mensal de dias com cefaleia no T3, comparado ao T0 ( $24,4 \pm 5,4$  dias [amplitude: 16 a 30] *versus*  $10,7 \pm 4,5$  dias [amplitude: 2 a 19], respectivamente;  $p<0,001$ ). Adicionalmente, 29 (74,4%) pacientes foram classificados como responsivos, pois obtiveram resposta tanto em 50% (n=20; 51,3%) quanto em 75% (n=9; 23,1%). Nestes pacientes, ainda, houve redução significativa nos dias usando medicação para



cefaleia aguda por mês entre os períodos T0 e T3 ( $23,0 \pm 5,5$  dias *versus*  $7,9 \pm 4,4$  dias, respectivamente;  $p < 0,001$ ).

Foram reportados poucos EAs, os quais foram transitórios e não graves o suficiente para justificar a descontinuação do tratamento. Eles incluíram pápulas no local de injeção (6,2%), ptose leve (6,2%), elevação lateral da sobrancelha (3,7%) e dor nos ombros ou pescoço (3,7%). Em geral, o tratamento foi seguro e ocorreram apenas dois casos de descontinuação do tratamento devido à intolerância (dor no pescoço em ambos os casos).

Os autores concluíram que o tratamento com toxina onabotulínica A foi efetivo, seguro e bem tolerado.

#### **Freitag 2008 (74)**

Um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado foi conduzido por Freitag e colaboradores com objetivo de avaliar a eficácia e segurança da toxina onabotulínica A em pacientes portadores de migrânea crônica que não fizeram uso excessivo de medicamentos. (74)

Foram elegíveis para o estudo pacientes portadores de cefaleia durante pelo menos 15 dias por mês com duração  $\geq 4$  horas e história prévia de migrânea crônica seis meses antes do início do estudo. Pacientes que faziam uso excessivo de medicamentos foram excluídos do estudo e da fase de randomização de acordo com os critérios definidos na Tabela 17.

**Tabela 17. Critérios para o uso excessivo de medicamento na cefaleia. Freitag, 2008. (74)**

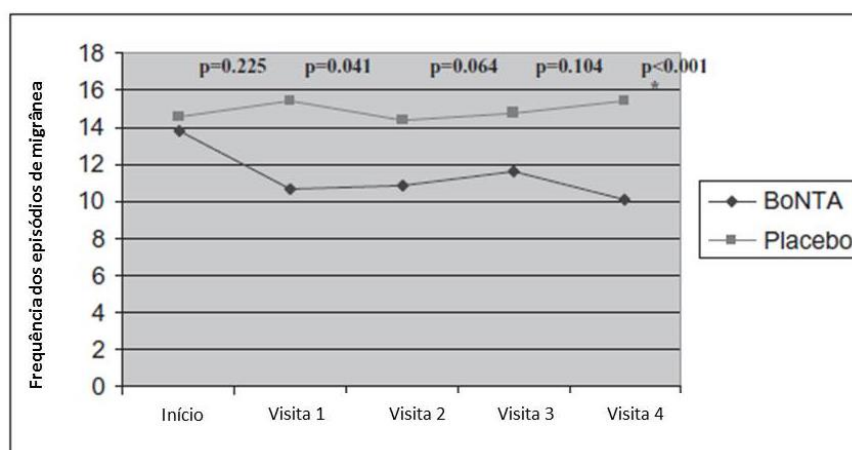
<b>Tipo de medicamento</b>	<b>Critérios para o uso excessivo de medicamento</b>
<b>Analgésicos simples</b>	>1.000 mg de aspirina/acetaminofeno, >5 dias/semana
<b>Combinação de analgésicos (caféina, medicamentos contendo barbituratos)</b>	>3 comprimidos/dia, >3 dias/semana
<b>Narcóticos</b>	>1 comprimido/dia, >2 dias/semana
<b>Qualquer combinação citada acima</b>	>4 dias/semana
<b>Ergotamina/di-hidroergotamina</b>	>1 dose/dia, >2 dias/semana

<b>Triptanos</b>	>1 dose/dia, >3 dias/semana
<b>Qualquer combinação entre Ergotaminas/Triptanos</b>	>1 dose, >2 dias/semana
<b>Cafeína</b>	>500 mg/dia

A frequência dos episódios de migrânea foi o principal desfecho avaliado. Adicionalmente, o número total de dias com cefaleia, índice de cefaleia (HAI), alterações na quantidade de medicamentos agudos utilizados, questionário MIDAS e questionários específicos para mensurar a qualidade de vida durante a cefaleia também foram analisados. A segurança e tolerabilidade foram determinadas pela presença e gravidade dos EAs em cada grupo de terapia.

No total, 41 pacientes foram randomizados, sendo 20 pacientes para o grupo de tratamento com toxina onabotulínica A e 21 para o grupo placebo. No grupo de pacientes com toxina onabotulínica A, a idade média foi 42,2 anos (intervalo: 19-64), com 15 pacientes do sexo feminino. As características do grupo placebo foram semelhantes, com idade média de 42,4 anos (intervalo: 25-55) e 15 pacientes do sexo feminino.

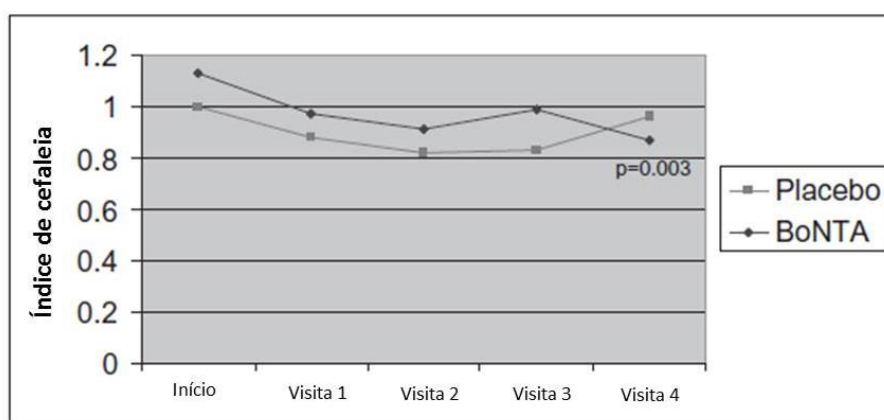
O número de episódios de migrânea foi significativamente reduzido no grupo toxina onabotulínica A comparado ao grupo placebo ( $p<0,001$ ). Houve significância estatística ( $p=0,041$ ) após o primeiro mês de tratamento com toxina onabotulínica A (Figura 21). Seis dos 18 (33%) pacientes que completaram a terapia apresentaram redução de pelo menos 50% nos episódios de migrânea em comparação com 3 dos 18 (16,7%) pacientes que receberam placebo.



**Figura 21. Redução na frequência dos episódios mensais de migrânea no grupo tratado com toxina onabotulínica A. Freitag, 2008. (74)**

BoNTA – Toxina onabotulínica A.

Em comparação ao início do tratamento e ao grupo placebo, o índice de cefaleia apresentou redução para o grupo toxina onabotulínica A na semana 4 ( $p<0,001$ , para ambas as comparações). Para esse desfecho, 16 semanas após o tratamento, houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados ( $p=0,003$ ) (Figura 22).



**Figura 22. Índice de cefaleia. Freitag, 2008. (74)**

BoNTA: Toxina onabotulínica A.

Em uma avaliação de 28 dias, o número total de dias com cefaleia foi reduzido para os grupos analisados. No início do estudo, ambos os grupos apresentaram uma média de 23 dias com cefaleia/mês e na última visita o grupo tratado com toxina onabotulínica A apresentou 19 dias com cefaleia/mês e o grupo placebo 21 dias com cefaleia/mês ( $p=0,018$ ). Outros parâmetros, como questionário HAI, pontuação MIDAS e medidas de qualidade de vida, apresentaram melhora no grupo toxina onabotulínica A em comparação com o grupo placebo na última visita realizada. Raros EAs foram relatados e não houve diferença estatisticamente significativa na frequência ou na natureza do evento entre os grupos avaliados.

Este estudo conclui que a utilização da toxina onabotulínica A pode ser um tratamento eficaz e seguro para a migrânea crônica em pacientes que não fizeram uso excessivo de medicação concomitante.

## ESTUDOS OBSERVACIONAIS

### Andreou 2018 (75)

Andreou *et al.*, 2018 (75), desenvolveram um estudo prospectivo de mundo real (auditoria) com o objetivo de avaliar a efetividade e segurança do tratamento com a toxina onabotulínica A em pacientes com migrânea crônica, com ou sem uso excessivo de medicação aguda, após a recomendação emitida pelo NICE.

O estudo foi realizado entre maio de 2013 a dezembro de 2016. Foram incluídos pacientes com migrânea crônica, com ou sem uso excessivo de medicação, que não responderam ou foram intolerantes a pelo menos três medicamentos profiláticos farmacológico. Um paciente classificado como respondedor deveria demonstrar uma redução de pelo menos 30% do número de dias com cefaleia após dois ciclos tratamentos com a toxina onabotulínica A.

Um total de 243 pacientes com migrânea crônica receberam pelo menos duas injeções de toxina onabotulínica A, destes 200 foram incluídos na análise, e posteriormente 43 foram excluídos.

Cento e vinte e sete dos 200 pacientes (63,5%) tratados com dois ciclos da toxina onabotulínica A obtiveram redução de pelo menos 30% nos dias com cefaleia em seis meses de acompanhamento. Após dois ciclos de tratamentos, houve redução mediana de dias com cefaleia de 24 para 11,3 dias ( $p < 0,001$ ;  $Z = -10,2$ ), redução mediana de dias com migrânea de 13 a 5,7 dias ( $p < 0,001$ ;  $Z = -9,1$ ) e um aumento mediano para 11 dias sem cefaleia ( $p < 0,001$ ;  $Z = -9,7$ ). Também foi observada redução de dias com utilização de medicação aguda, de 9 para 5 dias ( $p < 0,001$ ;  $Z = -6,7$ ). Além disso, o escore no HIT-6 foi significativamente reduzido de 70 para 65 ( $p < 0,001$ ;  $Z = -9,7$ ) em comparação com o *baseline* (Tabela 18).

**Tabela 18. Características clínicas no início *baseline*, 3 meses e 6 meses de 200 pacientes com migrânea crônica tratados com toxina onabotulínica A. Andreou, 2018. (75)**

	<i>Baseline</i> mediana (IQR)	3 meses (1º tratamento) mediana (IQR)	6 meses (2º tratamento) mediana (IQR)
Dias com cefaleia	24,0 (18, 30)	12,0 (7, 19)*	11,3 (6,3, 18)*

<b>Dias com migrânea</b>	13,0 (9, 19)	5,7 (1,3, 10,7)*	5,0 (1,3, 9,42)*
<b>Dias sem cefaleia</b>	0 (0,6)	11,0 (0, 18)*	12,8 (0,6, 20)*
<b>Ingestão de tratamento abortivo</b>	9,0 (2, 16)	5,3 (2, 10)*	5,0 (1, 9,7)*
<b>Escore HIT-6</b>	70 (65, 72)	66 (60, 69)*	64 (60, 68)*
<b>Nº respondedores (%)</b>	-	124 (62%)	127 (63,5%)

\* p <0,025 comparado à *baseline*, IQR: intervalo interquartil.

Foram observadas melhoras significativas em todos os resultados após o primeiro tratamento em comparação com a *baseline*. Não houve diferença estatisticamente significativa nos resultados de eficácia entre o primeiro e o segundo tratamento com toxina onabotulínica A. Três pacientes (1,5%) que não responderam em 3 meses tornaram-se respondedores após o segundo tratamento.

Dos 127 pacientes que responderam à toxina onabotulínica A após dois tratamentos, 113 receberam pelo menos cinco tratamentos (acompanhamento em um ano), 52 receberam pelo menos oito tratamentos (acompanhamento em dois anos) e 28 completaram pelo menos 13 tratamentos (mais de três anos de acompanhamento). De modo geral, observou-se uma redução significativa sustentada no número de dias com cefaleia, dias com migrânea, dias de uso de medicamentos abortivos e escore HIT-6, além de um aumento sustentado nos dias livres de cefaleia em 12 e 24 meses (Tabela 19). A efetividade global da terapia foi mantida até pelo menos 36 meses, quando comparado ao *baseline*.

**Tabela 19. Características clínicas de pacientes que responderam ao tratamento e receberam a terapia em longo prazo com toxina onabotulínica A. Andreou, 2018. (75)**

	<b>Baseline (n=127)</b>	<b>6 meses (n=127)</b>	<b>12 meses (n=113)</b>	<b>24 meses (n=52)</b>	<b>36 meses (n=28)</b>
<b>Dias com cefaleia</b>	23 (17 a 30)	8 (5 a 11)	8 (2 a 12)	8 (5 a 11,3)	11 (9,16)
<b>Dias com migrânea</b>	13 (9 a 18)	4 (0,5 a 7,75)	3 (0 a 8)	4 (0 a 8)	8 (4 a 9)
<b>Dias sem cefaleia</b>	0 (0 a 5)	17,3 (7,5 a 22)	16,5 (3,8 a 22)	20,3 (10,7 a 22)	18,8 (12,3 a 22,3)

<b>Dias de uso de tratamento abortivo</b>	10 (4 a 16)	4 (0 a 7,3)	4 (0 a 9)	3 (3,3 a 18,8)	5 (2 a 7)
<b>Escore HIT-6</b>	70 (66 a 72)	64 (57,3 a 68)	63 (54 a 67,8)	62 (56,5 a 66)	66 (60 a 69,5)

Em seis meses de acompanhamento ou em qualquer estágio tardio do tratamento, pacientes cuja cefaleia foi revertida em migrânea episódica tiveram o tratamento subsequente postergado até a documentação de pelo menos 15 dias com cefaleia moderada a grave. De modo geral, 34% dos pacientes (68/200) foram reclassificados para migrânea episódica após dois tratamentos com toxina onabotulínica A. Adicionalmente, o tratamento foi temporariamente descontinuado em 54 desses pacientes.

Em relação à segurança, todos os EAs foram transitórios e classificados como leves ou moderados. Nenhum dos pacientes classificados como respondedores interrompeu o tratamento devido à ocorrência de EAs (Tabela 20).

**Tabela 20. Eventos adversos observados durante o tratamento. Andreou, 2018. (75)**

<b>Evento adverso</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
<b>Ptose (leve/moderada)</b>	14 (7,0)
<b>Fraqueza no pescoço ou dor</b>	2 (1,0)
<b>Dificuldades de deglutição</b>	1 (0,5)
<b>Reação alérgica</b>	1 (0,5)
<b>Síncope vaso-vagal durante a injeção</b>	1 (0,5)
<b>Outros</b>	8 (4,0)

O estudo concluiu que a administração da toxina onabotulínica A de acordo com as recomendações do NICE levaram a um efeito clinicamente significativo no manejo em longo prazo dos pacientes com migrânea crônica.

### **Matharu 2017b (76)**

Matharu *et al.*, 2017b (76), desenvolveram um estudo observacional, prospectivo, pós-autorização, com o objetivo de avaliar a segurança da toxina onabotulínica A como tratamento profilático de pacientes adultos com migrânea crônica na prática clínica, bem como a satisfação dos participantes com o tratamento.

Os pacientes foram recrutados do Reino Unido, Alemanha, Suécia e Espanha. A população de estudo incluiu pacientes adultos que já estavam em tratamento para migrânea crônica (virgens ou não de tratamento com toxina onabotulínica A).

Uma visita final de acompanhamento foi realizada 12 semanas após a última sessão de tratamento e a coleta dados de segurança ocorreu após o término do estudo. Uma avaliação de satisfação global do paciente com o tratamento foi realizada por meio de uma única pergunta usando uma escala de cinco pontos, que variou de extremamente satisfeito a extremamente insatisfeito.

Um total 1.160 pacientes completaram pelo menos uma sessão de tratamento. Destes, 783 (67,5%) completaram todo o período de observação de 52 semanas e a entrevista final. Trezentos e quarenta e seis (29,8%) pacientes descontinuaram o tratamento antes do fim do período de observação; destes, 34 apresentaram perda de seguimento. Dos 312 pacientes que forneceram uma razão para descontinuar o tratamento, o motivo mais comum foi a falta de eficácia (n=164, ou 14,1% da população para análise). Um total de 4017 sessões de tratamento com a toxina onabotulínica A foram administrados aos pacientes durante todo o curso o estudo, com até sete sessões de tratamento por paciente.

No total, 478 (41,2%) pacientes relataram pelo menos um EA durante o estudo. A taxa de incidência geral foi de 53,8 EAs por 1.000 paciente-meses (IC 95%: 49,0 a 58,8). EAs relacionados ao tratamento foram relatados por 291 (25,1%) pacientes, resultando em uma taxa de incidência geral de 27,9 por 1.000 paciente-meses (IC 95%: 24,7 a 31,2). O tratamento com a toxina onabotulínica A foi interrompido devido a um EA em 51 (4,4%) dos pacientes. EASs foram relatados por 61 (5,3%) pacientes e 1 (0,1%) relatou um EAS relacionado ao tratamento (piora da migrânea). Foram observados dois EAs fatais (0,2%): um paciente com infarto do miocárdio e um paciente com neoplasia metastática do pulmão. Nenhuma morte foi considerada como relacionada ao tratamento (Tabela 21).

**Tabela 21. Resumo dos eventos adversos relacionados ao tratamento. Matharu, 2017b. (76)**

	<b>Reino Unido (n=422)</b>	<b>Alemanha (n=287)</b>	<b>Suécia (n=219)</b>	<b>Espanha (n=232)</b>	<b>Todos os pacientes (n=1.160)</b>
<b>EAs de interesse especial, n (%)</b>					
<b>Piora da migrânea</b>	41 (9,7)	19 (6,6)	12 (5,5)	29 (12,5)	101 (8,7)
<b>Migrânea intratável</b>	2 (0,5)	8 (2,8)	2 (0,9)	8 (3,4)	20 (1,7)
<b>Hipersensibilidade</b>	11 (2,6)	1 (0,3)	4 (1,8)	1 (0,4)	17 (1,5)
<b>Disfagia</b>	3 (0,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,4)	5 (0,4)
<b>EAs relacionados ao tratamento</b>					
<b>Pacientes com ≥1 EA relacionado ao tratamento, n (%)</b>	138 (32,7)	88 (30,7)	39 (17,8)	26 (11,2)	291 (25,1)
<b>Incidência por 1.000 paciente-meses (IC 95%)</b>	42,1 (35,3 a 49,7)	40,2 (32,3 a 49,6)	16,7 (11,8 a 22,8)	9,9 (6,4 a 14,5)	27,9 (24,7 a 31,2)
<b>EASs relacionados ao tratamento, n (%)</b>	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (<0,1)
<b>EAs relacionados ao tratamento de interesse especial, n (%)</b>					
<b>Piora da migrânea</b>	28 (6,6)	10 (3,5)	7 (3,2)	1 (0,4)	46 (4,0)
<b>Migrânea intratável</b>	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	5 (0,4)
<b>Hipersensibilidade</b>	7 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,9)	1 (0,4)	10 (0,9)
<b>Disfagia</b>	3 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,3)
<b>EAs fatais relacionados ao tratamento, n (%)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério.

No geral, a porcentagem de pacientes que relatou um EA diminuiu a cada sessão de tratamento subsequente. Na primeira sessão, 311/1.160 (26,8%) pacientes relataram um EA; o mesmo foi observado em 39/210 (18,6%) pacientes na quinta sessão. Para os EAs de interesse



especial, o agravamento da migrânea ocorreu com maior frequência (101 de 1,160 pacientes, ou 8,7%) e foi considerado grave.

No total, 1.090 pacientes responderam à pesquisa de satisfação com o tratamento na entrevista final (n=783 para os que completaram 52 semanas de tratamento e n=307 para aqueles tratados por menos de 52 semanas). A maioria de pacientes (74,4%) expressaram satisfação (extremamente satisfeito/satisfeito) com tratamento. A satisfação (extremamente satisfeito/satisfeito) diferiu entre pacientes que completaram as 52 semanas de tratamento (90,1%; n=705/783) e os que foram tratados por menos de 52 semanas (34,5%; n=106/307) (Figura 23a). A satisfação entre os pacientes que já haviam recebido toxina onabotulínica A previamente foi superior à satisfação observada em pacientes não tratados (*naïve*) (Figura 23b).

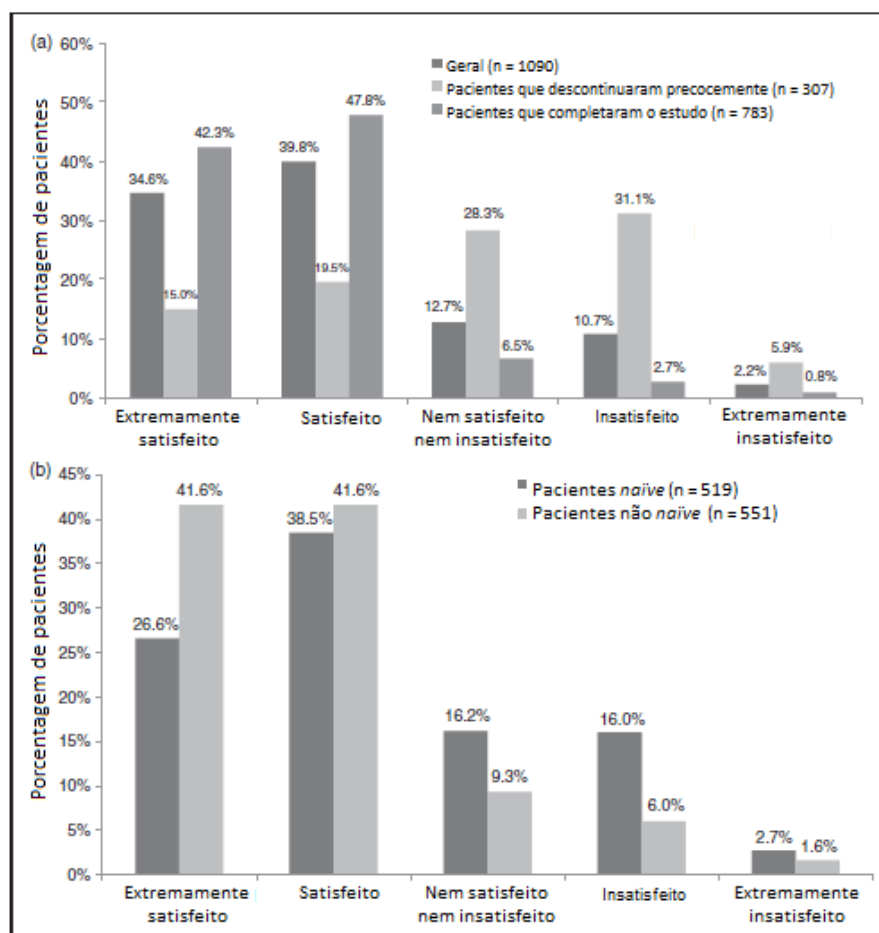


Figura 23. Satisfação do paciente com o tratamento. Matharu, 2017b. (76)

(a) População total estratificada por duração do acompanhamento; (b) população estratificada pelo histórico de tratamento com toxina onabotulínica A. Dados sobre o uso prévio da toxina onabotulínica A no tratamento de migrânea crônica estavam disponíveis para 1.136 de 1.160 pacientes na população de análise.

O estudo concluiu que a utilização do tratamento com a toxina onabotulínica A foi associado a um perfil de segurança similar ao observado em estudos anteriores, e nenhum novo sinal de segurança foi identificado. Os pacientes se mostraram satisfeitos com o tratamento.

### **Aydinlar 2017 (77)**

Aydinlar *et al.*, 2017 (77), conduziram um estudo de coorte prospectivo, com o objetivo de avaliar o efeito da toxina onabotulínica A no tratamento profilático de pacientes com migrânea crônica, estado emocional e qualidade do sono.

Foram incluídos no estudo, conduzido entre maio 2012 e maio 2016, um total de 190 pacientes com migrânea crônica. Os pacientes foram acompanhados por até 48 semanas, o que compreendeu cinco visitas consecutivas de acompanhamento após as aplicações, incluindo o *baseline*. As visitas foram divididas em: *baseline* (visita 1), na semana 12 (visita 2), semana 24 (visita 3), semana 36 (visita 4) e semana 48 (visita 5). A maioria dos pacientes tinha histórico de tratamento profilático para cefaleia que foi insuficiente ou interrompido devido à intolerância.

A migrânea crônica foi diagnosticada com base no ICHD-3-beta. Os dados coletados foram avaliados no início do estudo e durante as visitas de acompanhamento. Os principais desfechos foram a frequência e gravidade da cefaleia, número de analgésicos utilizado, incapacidade decorrente de cefaleia conforme o questionário MIDAS, qualidade do sono por meio do índice PSQI (*Pittsburgh sleep quality index*) e estados emocionais a partir do DASS-21 (*Depression, Anxiety, and Stress Scale-21*).

No geral, dos 190 pacientes, 202 (53,2%) participaram de pelo menos uma visita de acompanhamento. O tempo total de tratamento foi 48 semanas (mediana de 62,4 semanas [ IQR: 53,8 a 85,2]).

De modo geral, a frequência média da cefaleia (DP; mediana) foi reduzida de 17,9 (7,8; 15,0) na visita 1 para 6,8 (5,1; 5,0) na visita 5. Nas visitas 1 e 5, respectivamente, também houve redução da mediana (intervalo interquartil, IQR) dos escores de gravidade da cefaleia, de 8,0

(7,0 a 9,0) para 7,0 (5,0 a 7,0); do número de analgésicos utilizados, de 20,0 (15,0 a 30,0) para 5,5 (2,0 a 10,0); e do escore no MIDAS, de 57,0 (35,5 a 75,0) para 10,0 (2,0 a 15,0).

A frequência média de migrânea foi significativamente reduzida de uma média dos mínimos quadrados (MMQ) de 19,5 na visita 1 para 6,8 na visita 2 ( $p<0,001$ ), 7,5 na visita 3 ( $p<0,001$ ), 5,4 na visita 4 ( $p<0,001$ ) e 8,4 na visita 5 ( $p=0,002$ ). A média da gravidade da cefaleia também foi significativamente reduzida de 8,1 no *baseline* para 6,2 na visita 2 ( $p<0,001$ ), 5,8 na visita 3 e 4 ( $p<0,001$  para cada) e 6,1 na visita 5 ( $p=0,017$ ).

O número médio de analgésicos utilizados também foi significativamente reduzido de 26,9, no *baseline*, para 7,8 na visita 2 ( $p<0,001$ ), 8,7 na visita 3 ( $p<0,001$ ), 5,1 na visita 4 ( $p<0,001$ ) e 10,4 na visita 5 ( $p=0,023$ ). O mesmo foi observado para a pontuação média do escore MIDAS, a qual foi reduzida significativamente de 67,3 no *baseline*, para 18,5 na visita 5 ( $p<0,001$ ) (Tabela 22).

**Tabela 22. Alteração na gravidade da cefaleia, uso de analgésicos, escores MIDAS e frequência de episódios nas visitas de acompanhamento. Aydinlar, 2017. (77)**

		Gravidade de cefaleia	Número de analgésicos	Escore MIDAS	Frequência de cefaleia
<b>Baseline</b>	n	89	80	66	89
<b>(visita 1)</b>	MMQ (p)	8,1	26,9	67,3	19,5
<b>Semana 12</b>	n	89	80	66	89
<b>(visita 2)</b>	MMQ (p)	6,2 ( $<0,001$ )	7,8 ( $<0,001$ )	17,4 (0,001)	6,8 ( $p<0,001$ )
<b>Semana 24</b>	n	52	50	47	55
<b>(visita 3)</b>	MMQ (p)	5,8 ( $<0,001$ )	8,7 ( $<0,001$ )	15,3 ( $<0,001$ )	7,5 ( $<0,001$ )
<b>Semana 36</b>	n	31	28	24	30
<b>(visita 4)</b>	MMQ (p)	5,8 ( $<0,001$ )	5,1 ( $<0,001$ )	9,3 ( $<0,001$ )	5,4 ( $<0,001$ )
<b>Semana 48</b>	n	19	18	17	19
<b>(visita 5)</b>	MMQ (p)	6,1 (0,017)	10,4 (0,023)	18,5 ( $<0,001$ )	8,4 (0,002)

MMQ: média dos mínimos quadrados, n: contagem de pacientes com dados válidos em cada visita; p: valor de p em relação à visita 1 (*baseline*).

A análise dos escores obtidos por meio do DASS-21 demonstrou escores normais para depressão, ansiedade e estresse em todas as visitas. Casos graves a extremamente graves

foram observados em menos de 15% dos pacientes (depressão: 10,6% na visita 1 e 14,3% na visita 4, ansiedade: 17,7% na visita 1 e 14,3% na visita 4 e estresse: 12,9% na visita 1 e 14,3% na visita 4). Nenhuma variação significativa foi observada durante o acompanhamento na porcentagem de pacientes categorizados com escores normais para ansiedade, depressão e estresse.

Na avaliação da qualidade de sono, a mediana (IQR) do escore global na visita 1 foi reduzido até a visita 5 de 9,0 (IQR: 5,0 a 12,0) para 4,0 (IQR: 1,0 a 7,0), respectivamente. Considerando cada componente do instrumento, foram observadas melhoras significativas das médias observadas da visita 1 até a visita 2 em: qualidade subjetiva do sono [de 1,7 (IC 95%: 1,4 a 2,0) para 1,1 (IC 95%: 0,8 a 1,5);  $p=0,002$ ], latência do sono [de 1,7 (IC 95%: 1,4 a 2,0) a 1,1 (IC 95%: 0,8 a 1,5);  $p = 0,02$ ] e nas alterações do sono [de 1,7 (IC 95%: 1,4 a 2,0) para 1,2 (IC 95%: 0,9 a 1,6);  $p=0,013$ ].

A terapia com a toxina onabotulínica A foi associada a EAs menores e temporários em alguns pacientes, como assimetria da posição das sobrancelhas e dor no pescoço. Em um paciente com região cervical muito estreita, foi observado disfagia e dificuldade para engolir, as quais regrediram após a terceira semana de terapia. O tratamento foi continuado neste paciente com suspensão de novas injeções na área cervical. Alterações do tratamento com a toxina onabotulínica A incluíram a descontinuação da terapia ( $n=2$ ), adição de medicamentos antiepilépticos ( $n=3$ ) ou ISRS ( $n=9$ ) e descontinuação de medicamentos antiepilépticos ( $n=3$ ) ou ISRS ( $n=1$ ) em andamento.

O estudo concluiu que o tratamento profilático com a toxina onabotulínica A foi associada a uma melhora significativa da frequência e gravidade dos episódios de cefaleia, redução do número de analgésicos utilizados e do escore MIDAS. Não foram observadas mudanças significativas na qualidade geral do sono e na prevalência de estados emocionais negativos com a aplicação de toxina onabotulínica A, porém aqueles com estados emocionais negativos no *baseline* pareceram melhorar a qualidade do sono ao longo do acompanhamento do estudo.

#### **Aicua-Raipun 2016 (78)**

Aicua-Rapun *et al.*, 2016 (78), realizaram um estudo retrospectivo com o objetivo de analisar a experiência de mundo real com o uso de toxina onabotulínica A no tratamento de pacientes com migrânea crônica refratária ou intolerante a tratamentos profiláticos orais em três

unidades de tratamento de cefaleia durante o primeiro ano. O estudo foi focado no uso excessivo de medicamentos para tratamento dos sintomas e no tratamento profilático concomitante.

Para a realização do estudo, casos foram selecionados do registro de pacientes com migrânea crônica de três unidades de tratamento de cefaleia na Espanha. Foram incluídos pacientes que preencheram os critérios de migrânea crônica da *International Headache Society* (IHS), que utilizaram o serviço de janeiro de 2012 a janeiro de 2016. Destaca-se que foram considerados apenas pacientes que realizaram ao menos cinco aplicações de toxina onabotulínica A.

O tratamento com toxina onabotulínica A foi iniciado em pacientes que não tinham respondido positivamente a pelo menos o fármaco topiramato (ou outro neuromodulador, caso o topiramato não fosse tolerado) e um betabloqueador.

Os pacientes registraram os dados em um diário, sendo incluídos informações acerca dos dias com cefaleia, dias com migrânea (definida como dor de alta intensidade, lateralizada e com prejuízo significativo nas atividades diárias) e do número de dias em que usaram medicação para controle dos sintomas, particularmente triptanos, bem como o número de visitas ao departamento de emergência como consequência da cefaleia.

A terapia foi continuada quando pelo menos 30% da redução nos dias com cefaleia foi alcançada, de acordo com o diário. Pacientes sem melhora  $\geq 30\%$  após três procedimentos foram considerados sem resposta e o tratamento com toxina onabotulínica A foi interrompido.

Foram incluídos, no total, 115 pacientes. Destes, 107 (93%) realizavam tratamento oral profilático quando a terapia proposta foi iniciada. Além disso, 92 (80%) pacientes preencheram o critério de uso excessivo de medicamento.

Quarenta e dois (36,5%) pacientes necessitaram de injeções adicionais da toxina onabotulínica A, atingindo até 195 U, principalmente quando o tempo de resposta foi  $< 3$  meses. Em 79 (68,7%) pacientes, a migrânea crônica foi convertida a episódica. Além disso, 52 (45,2%) pacientes não necessitaram mais de tratamento oral e em 16 (13,9%) pacientes a dose do mesmo foi reduzida.

Em 57 (61,9%) de 92 pacientes que faziam uso excessivo de medicamento, esta prática foi descontinuada. O consumo de qualquer analgésico foi reduzido numa média de 19,1 dias por mês para 8,6 dias por mês, após o primeiro tratamento. Considerando fármacos triptano, o consumo excessivo foi reduzido de 18 para quatro dias por mês.

Destaca-se, ainda, que em 18 casos (15,7%), a terapia com toxina onabotulínica A foi interrompida após o primeiro ano devido à falta de eficácia. Entretanto, a maioria desses pacientes já havia apresentado uma melhora entre 30 e 50% durante o primeiro ano de tratamento.

Os autores concluíram que, de acordo com os resultados apresentados, a eficácia da toxina onabotulínica A em pacientes com migrânea crônica é consistente ao longo do primeiro ano de tratamento. Eles destacam que, embora a interrupção prolongada do tratamento proposto seja difícil de se obter, a descontinuação do uso excessivo de medicamentos e do tratamento profilático oral, bem como a redução da frequência dos procedimentos são objetivos realistas de longo-prazo desejados no tratamento da migrânea crônica com a toxina onabotulínica A.

#### **Negro 2015 (79,80)**

Negro *et al.*, 2015a (80), desenvolveram um estudo prospectivo com duração de dois anos com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do tratamento profilático com toxina onabotulínica A, na dose de 155 U, em pacientes com migrânea crônica e uso excessivo de medicação.

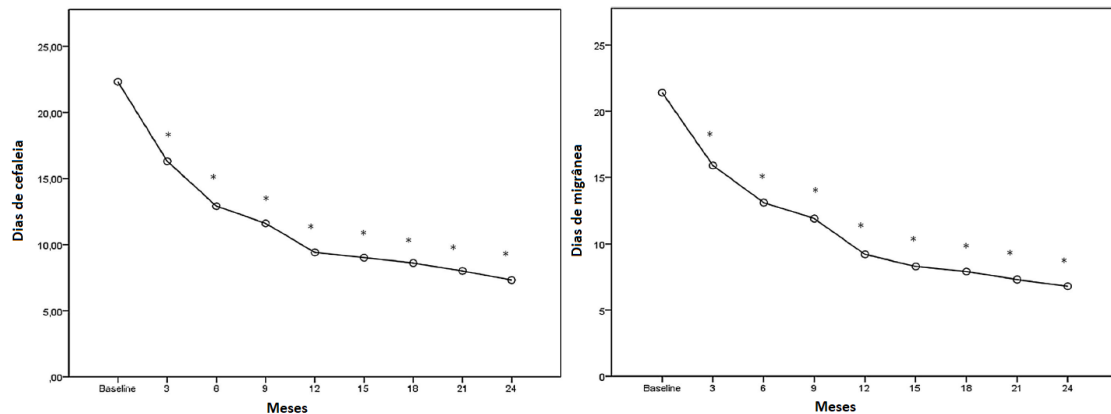
Foram incluídos pacientes com migrânea crônica, que apresentavam uso excessivo de medicação e que receberam e falharam a uma ou mais terapias profiláticas devido à falta de eficácia ou intolerância.

As injeções de toxina onabotulínica A foram aplicadas a cada 3 meses, seguindo o protocolo do estudo PREEMPT, em doses de 155 U. Foi permitida a aplicação de até 40 U adicionais caso o médico julgasse necessário.

Os desfechos avaliados foram dias com migrânea, dias com cefaleia e utilização de medicação para dor aguda. Os dados da *baseline* foram coletados a partir de um diário de cefaleia referente ao mês anterior ao tratamento com a toxina onabotulínica A, e novas avaliações foram feitas a cada três meses. A cada seis meses os pacientes preencheram o questionário HIT-6. Os participantes foram monitorados para a ocorrência de EAs.

Dos 155 pacientes selecionados, 132 completaram os dois anos de acompanhamento. Vinte e três participantes não concluíram o estudo devido a EAs independentes do tratamento (n=5), falta de eficácia (n=8), gravidez (n=2), desistência (n=3) ou motivos pessoais (n=5).

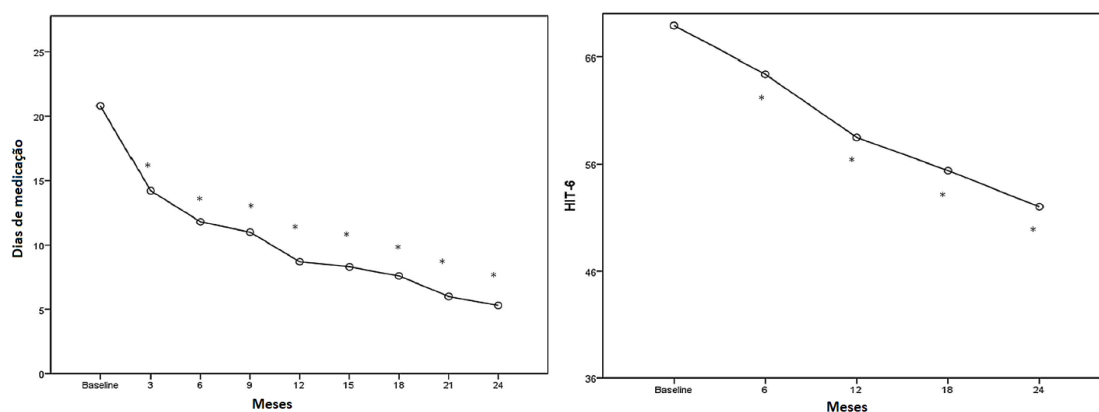
Uma comparação entre os resultados pré e pós-tratamento foi realizada. Os dias com cefaleia por mês diminuíram significativamente durante o período de tratamento da primeira para a oitava sessão de terapia (pré:  $22,3 \pm 4,1$ , pós:  $7,3 \pm 2,1$ ;  $p < 0,001$ ). Houve também uma redução significativa dos dias com migrânea por mês para o mesmo período (pré:  $21,4 \pm 4,3$ , pós:  $6,8 \pm 2,3$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 24).



**Figura 24. Variação média em relação ao *baseline* na frequência de dias com cefaleia ou migrânea. Negro, 2015a. (80)**

\*  $p < 0,001$

Os dias de consumo de medicação também diminuíram significativamente durante o período de tratamento da primeira para a última aplicação (pré:  $20,8 \pm 4,5$ ; pós  $5,3 \pm 1,7$ ;  $p < 0,001$ ) O mesmo foi observado para o escore médio do HIT-6 (pré  $69,4 \pm 4,9$ , pós  $52 \pm 5,6$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 25). Após 2 anos de tratamento, a média do escore HIT-6 classificada como “algum impacto, pouco impacto ou nenhum impacto” ( $\leq 55$ ) foi alcançada por 68,2% dos pacientes, ao passo que a pontuação classificada como “pouco ou nenhum impacto” ( $\leq 49$ ) foi alcançada por 40,9% dos participantes.



**Figura 25. Variação média em relação ao *baseline* na frequência dos dias com uso de medicação aguda e no escore do HIT-6. Negro, 2015a. (80)**

\*  $p < 0,001$ .

HIT: *Headache impact test*.

Adicionalmente, Negro *et al.*, 2015b (79), avaliaram se a dosagem de 195 U foi associada com uma eficácia e tolerabilidade diferente do observado para a dosagem de 155 U.

Dos 172 pacientes inicialmente incluídos no estudo, 143 concluíram o acompanhamento de dois anos. Os principais motivos de descontinuação foram EAs independentes do tratamento ( $n=7$ ), falta de eficácia ( $n=5$ ), gravidez ( $n=4$ ), desistência ( $n=6$ ) e razões pessoais ( $n=7$ ).

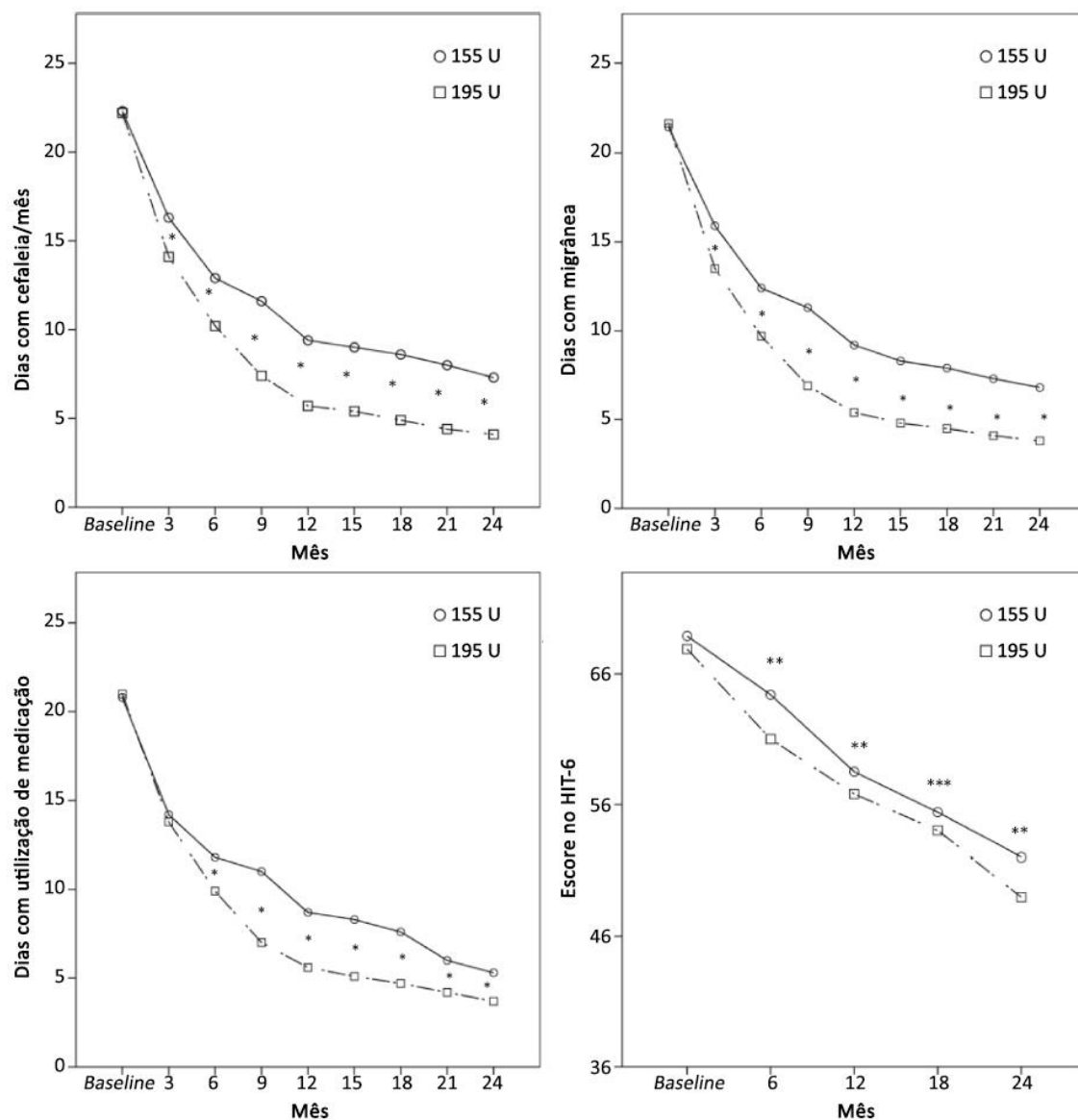
O uso da toxina onabotulínica A 195 U reduziu significativamente o número de dias com cefaleia por mês durante o período de tratamento (de  $22,2 \pm 4,9$  a  $4,1 \pm 1,0$  dias;  $p < 0,001$ ). Também houve redução significativa nos dias com migrânea por mês na comparação entre a primeira e a oitava sessão de tratamento (de  $21,6 \pm 4,8$  a  $3,8 \pm 1,0$  dias;  $p < 0,001$ ). O número de dias com utilização de medicação também foi significativamente reduzido (de  $21,0 \pm 5,1$  a  $3,7 \pm 1,3$  dias;  $p < 0,001$ ).

A média do escore HIT-6 foi significativamente reduzido durante o período de tratamento (de  $67,9 \pm 4,2$  a  $49 \pm 6,7$ ;  $p < 0,001$ ), e a proporção de pacientes com escore considerado grave ( $\geq 60$ ) no HIT-6 também apresentou redução (de 95,8% para 15,4%). Depois do período de dois anos, o escore médio do HIT-6 classificado como “algum impacto, impacto pequeno ou nenhum impacto” ( $\leq 55$ ) foi apresentado por 68,2% dos participantes, enquanto 40,9% apresentaram escore médio classificado como “impacto pequeno ou nenhum impacto”.

Quando as doses de 155 U e 195 U da toxina onabotulínica A foram comparadas, observou-se maior eficácia da dose mais alta em relação à dose mais baixa na redução da média de dias



com cefaleia em todos os períodos de tempo avaliados ( $p<0,001$ ). Também houve redução significativa de dias com migrânea no grupo tratado com 195 U ( $p<0,001$ ). Adicionalmente, a dose de 195 U apresentou redução significativa nos dias com utilização de medicação por mês ( $p<0,001$ ). A redução no escore do HIT-6 durante o tratamento também foi significativamente favorável à dose mais alta ( $p<0,05$ ) (Figura 26).



**Figura 26. Comparação da variação média nos parâmetros de eficácia entre as doses de 155 U e 195 U. Adaptado de Negro, 2015b. (79)**

\*  $p<0,001$ ; \*\*  $p<0,002$ ; \*\*\*  $p<0,05$ .  
HIT: *Headache Impact Test*.

O perfil de segurança foi similar entre as diferentes doses (Tabela 23). Os EAs foram moderados a graves e tiveram duração de menos de uma semana (como cefaleia e dor no sítio da injeção) até no máximo dois meses (ptose palpebral e fraqueza musculoesquelética cervical).

**Tabela 23. Eventos adversos relacionados ao tratamento relatados durante os dois anos de tratamento com a toxina onabotulínica A (155 U e 195 U). Negro, 2015b. (79)**

	155 U (n=132) n (%)	195 U (n=143) n (%)	$\chi^2$	Valor de p
<b>EAs totais relacionados ao tratamento</b>	23 (17,5)	29 (20,3)	0,12	0,728
<b>Dor no sítio da injeção</b>	4 (3,3)	5 (3,5)	0,01	0,911
<b>Dor no pescoço</b>	5 (3,8)	6 (4,2)	0,03	0,868
<b>Fraqueza musculoesquelética</b>	5 (3,8)	7 (4,9)	0,02	0,893
<b>Ptose palpebral</b>	4 (2,9)	4 (2,8)	0,01	0,911
<b>Cefaleia</b>	5 (3,7)	7 (4,9)	0,02	0,892

EA: evento adverso.

O estudo concluiu que a toxina onabotulínica A foi eficaz e segura no tratamento profilático de pacientes com migrânea crônica que faziam uso excessivo de medicação, por até dois anos. Os autores também concluíram que a dose de 195 U apresentou maior eficácia em comparação com a dose de 155 U para essa população.

#### **Cernuda-Morollón 2014 (81)**

Cernuda-Morollón *et al.*, 2014 (81), conduziram um estudo observacional com o objetivo de avaliar a eficácia do tratamento profilático com a toxina onabotulínica A, após um ano de terapia em pacientes com migrânea crônica refratária ou intolerantes a medicamentos profiláticos orais.

Todos os participantes incluídos neste estudo haviam recebido diagnóstico de migrânea crônica, com ou sem uso excessivo de analgésicos, e apresentaram resposta insuficiente

(durante pelo menos seis semanas), ausência de tolerabilidade ou contraindicações aos beta-bloqueadores, topiramato, amitriptilina, flunarizina e ácido valproico.

Durante o tratamento, os participantes mantiveram regularmente um diário de cefaleia. Ao longo do primeiro ano, os pacientes foram tratados com a toxina onabotulínica A cada três meses e receberam pelo menos dois tratamentos. Nos últimos cinco anos foi seguido o protocolo do estudo PREEMPT.

Os pacientes foram considerados como respondedores moderados no caso de redução na frequência de episódios de cefaleia moderada a grave maiores que quatro horas (ou menores, se tratados com medicamentos agudos) em pelo menos 50%, e de obtenção de um benefício subjetivo de 50 a 100% de acordo com uma escala visual analógica de 0 a 100 pontos registrada pelo paciente. Indivíduos sem melhora de pelo menos 50% nos dois itens após dois ciclos de tratamento foram considerados como não respondedores. Para serem considerados respondedores após um ano, esses desfechos tiveram que ser alcançados pelos pacientes em pelo menos três quartos por ano. Com o objetivo de avaliar a necessidade de continuar o tratamento com a toxina onabotulínica A após os quatro primeiros ciclos, os participantes considerados respondedores tiveram novas doses recebidas em um intervalo maior de tempo (quatro meses).

Cento e trinta e dois pacientes com migrânea crônica foram incluídos. O número médio de tratamentos foi de 7,7 (mediana: 6; intervalo: 2 a 29).

Um total de 108 pacientes (81,8%) responderam à toxina onabotulínica A durante o primeiro ano, e 98 participantes (74,2%) responderam durante o segundo ano de tratamento. Após este período, 49 (50% dos indivíduos que realizaram cinco ou mais tratamentos) relataram piora tanto na frequência quanto na intensidade da cefaleia depois que as injeções foram postergadas para intervalos de quatro meses, gerando a necessidade de retomar à frequência trimestral.

Em 43 dos 49 pacientes restantes, as injeções de toxina onabotulínica A foram administradas a cada quatro meses, uma vez que estes apresentavam entre três e seis episódios de migrânea por mês.

Todos os respondedores tratados por pelo menos um ano mantiveram a resposta subjetiva e objetiva ao tratamento em pelo menos três quartos dos ciclos de tratamento. Doze pacientes (11,1% dos que receberam pelo menos cinco tratamentos) apresentaram resposta durante o primeiro ano de tratamento e não preencheram os critérios de resposta após este período: 10

durante o segundo ano de tratamento, dois durante o terceiro ano e nenhum dos 35 pacientes tratados por mais de três anos.

Variáveis como presença *versus* ausência de uso excessivo de medicações agudas, aura, fibromialgia, depressão e uso de um *versus* diferentes tratamentos profiláticos orais não influenciaram significativamente a taxa de resposta ao tratamento com toxina onabotulínica A.

Os EAs durante o primeiro ano foram relatados por 19 (14,4%) pacientes e incluíram ptose palpebral (n=7; 5,3%), dor cervical (n=6; 4,5%), disfagia (n=2; 0,8%) e uma mistura destes (n=5; 3,8%). Estes EAs duraram entre cinco e 45 dias, foram considerados leves ou moderados e não impediram a continuação do tratamento.

Além disso, dois (25%) dos oito pacientes tratados por mais de cinco anos apresentaram atrofia muscular local na região frontotemporal, mas ambos não expressaram nenhuma queixa a esse respeito.

O consumo de qualquer tipo de analgésico em respondedores passou de uma média de 17 utilizações por mês para oito utilizações por mês (redução de 53%). O número de visitas a centros de saúde, incluindo atendimentos de emergência, para administração de tratamento parenteral decorrente de episódio grave de migrânea, caiu de uma média de 2,3 visitas antes do primeiro tratamento com toxina onabotulínica A para 0,9 (redução de 61%).

Os achados observados confirmam a resposta em longo prazo com o uso da toxina onabotulínica A em pacientes com migrânea crônica. Depois de um ano, houve falta de resposta em cerca de um em cada 10 pacientes, e as injeções puderam ser administradas a cada quatro meses em 40% dos indivíduos. O perfil de segurança foi similar ao observado em estudos anteriores.

#### **Khalil 2014 (82)**

Khalil *et al.*, 2014 (82), realizaram um estudo prospectivo, com o objetivo de avaliar a variação na frequência de sintomas de migrânea antes e após o tratamento com toxina onabotulínica A em um cenário de mundo real.

Para a realização do estudo, foram coletados dados em uma clínica do setor público no Reino Unido, onde os pacientes foram tratados gratuitamente no Serviço Nacional de Saúde sob a orientação do NICE.

Foram incluídos no estudo pacientes adultos com migrânea crônica, de acordo com o critério da IHS de 2004, que realizaram tratamento com toxina onabotulínica A na clínica no período entre 1 de julho de 2010 e 31 de maio de 2013.

Não houve randomização nesta análise prospectiva; os indivíduos foram selecionados de acordo com a sua necessidade clínica, considerando presença de migrânea crônica considerada não satisfatoriamente gerenciada pela sua terapia atual. Os pacientes que preencheram os critérios para o uso excessivo de medicamentos não foram excluídos, uma vez que representam os pacientes no cenário de mundo real.

Os pacientes receberam injeções intramusculares de 155 U de toxina onabotulínica A, conforme descrito para o estudo PREEMPT. Os pacientes foram solicitados a manter um diário de cefaleia por pelo menos 30 dias antes e continuamente após o tratamento com toxina onabotulínica A.

Através dos diários preenchidos dos pacientes, foram feitas avaliações de dias com cefaleia, dias com migrânea e dias sem cefaleia. Além disso, avaliou-se o uso de medicação analgésica, uso de triptanos, EAs e dias de ausência no trabalho (se aplicável). A qualidade de vida também foi medida através do teste HIT-6. Para a avaliação da resposta ao tratamento, foi utilizado o critério do NICE, que determina como paciente responsivo aquele que apresenta redução  $\geq 30\%$  nos dias com cefaleia. Os autores desenvolveram, ainda, um critério próprio (*Hull Criteria*), que considerou como pacientes responsivo aquele com redução de 50% nos dias com cefaleia ou migrânea, ou com incremento de duas vezes no número de dias sem cefaleia do *baseline* em período de 30 dias.

Um total de 455 ciclos de tratamento foi realizado, considerando todos os pacientes. A toxina onabotulínica A foi injetada em 284 pacientes, sendo obtidos dados completos de 254. Do total de 254 pacientes, 240 (94,4%) receberam três ou mais tratamentos profiláticos prévios, 12 (4,7%) receberam dois tratamentos prévios e dois (0,7%) receberam apenas um tratamento profilático prévio.

Com relação aos resultados de eficácia, observou-se que 80 (32%) pacientes relataram uma redução  $\geq 50\%$  nos dias com cefaleia, 128 (50%) relataram uma redução  $\geq 50\%$  nos dias com migrânea e 128 (50%) relataram pelo menos um aumento de duas vezes nos dias sem cefaleia, considerando o valor do *baseline*. Além disso, 66 (26%) pacientes relataram uma melhora em todos os três parâmetros, 106 (42%) em pelo menos dois dos três parâmetros e 167 (65,7%) em pelo menos um dos três parâmetros.

Ademais, 36 (14%) pacientes relataram uma redução  $\geq 75\%$  nos dias com cefaleia, 58 (24%) relataram uma redução  $\geq 75\%$  nos dias com migrânea e 79 (31%) relataram pelo menos um aumento em dias sem cefaleia três vezes maior do que o *baseline*.

Ainda, 20 (7,8%) pacientes relataram melhora em todos os três parâmetros, 47 (18,5%) em pelo menos dois dos três parâmetros e 107 (42%) em pelo menos um dos três parâmetros.

Considerando os critérios de resposta do estudo propostos pelos autores (*Hull Criteria*: redução de 50% nos dias com cefaleia ou de migrânea, ou aumento de duas vezes no número de dias sem cefaleia, considerando o *baseline*), observou-se que 87 (34%) pacientes não alcançaram nenhum critério, 61 (24%) pacientes alcançaram apenas um critério, 40 (16%) alcançaram dois dos três critérios e 66 (26%) alcançaram todos os critérios.

Uma comparação de todos os desfechos pré e pós-tratamento se encontra descrita na Tabela 24.

**Tabela 24. Variação nos desfechos pré e pós-tratamento. Khalil, 2014. (82)**

Desfecho	n	Mediana pré-tratamento (IQR)	Mediana pós-tratamento (IQR)	Variação mediana (IC 95%)	P valor
Dias com cefaleia	254	27 (22 a 30)	18 (10 a 25)	-7 (-8 a -5)	<0,001
Dias com migrânea	254	15 (10 a 19)	7 (3 a 12)	-6 (-8 a -5)	<0,001
Dias sem cefaleia	254	3 (0 a 8)	12 (5 a 20)	7 (5 a 8)	<0,001
Dias com cefaleia leve	254	10 (7 a 15)	8 (4 a 13)	-1 (-2 a -1)	<0,001
Dias com uso de analgésicos	242	12 (7 a 20)	6 (2 a 12)	-3 (-4 a -3)	<0,001
Dias com uso de triptanos	241	5 (0 a 8)	2 (0 a 6)	0 (-1 a 0)	<0,001
Dias de ausência no trabalho	58	4 (3 a 6)	1 (0 a 4)	2 (3 a 1)	<0,001

IC 95%: Intervalo de confiança 95%; IQR: Intervalo interquartil.

Com relação à gravidade da migrânea, após o tratamento houve uma redução de 44% nos dias com cefaleia moderada a grave. Ademais, após o tratamento, houve uma redução de 16% nos

dias com cefaleia leve. O número de dias sem cefaleia variou de 1.131 no pré-tratamento para 2.502 no pós-tratamento.

Do ponto de vista de produtividade, cujos dados estavam disponíveis para 23% dos pacientes, a mediana de dias de ausência no trabalho por mês reduziu de 3,5 dias para 1 dia após o tratamento com toxina onabotulínica A (Tabela 24). Adicionalmente, 53% e 29% dos pacientes alcançaram uma redução  $\geq 50\%$  e  $\geq 75\%$  nos dias de ausência no trabalho, respectivamente, após o tratamento proposto. Destaca-se, ainda, que foi observada uma redução média de quase 10 pontos no escore do questionário HIT-6, considerando a variação pós-tratamento ( $p < 0,001$ ).

Com relação à segurança e tolerabilidade, foram relatados os seguintes EAs: dor no local da injeção por pelo menos 24 horas (14,9%), rigidez no pescoço (14,56%), ptose (11%), incapacidade de franzir a testa (relatado, porém sem reclamações; 5,9%), exacerbação dos dias com cefaleia por cinco dias (4,3%), dificuldade na deglutição (1,96%) e desmaio durante a injeção (1,2%).

Os autores concluíram que a toxina onabotulínica A é uma terapia de grande valor no tratamento de pacientes com migrânea crônica refratária ou intolerante a terapias profiláticas orais. Na análise prospectiva, a toxina onabotulínica A reduziu o número e dias com cefaleia e migrânea, além de aumentar os dias sem cefaleia, melhorando, ainda, a qualidade de vida dos pacientes.

### **Santoro 2017 (83)**

Santoro *et al.*, 2017 (83), realizaram um estudo retrospectivo para avaliar a eficácia do tratamento profilático com a toxina onabotulínica A em pacientes com migrânea crônica durante 18 meses.

Foram incluídos pacientes adultos diagnosticados com migrânea crônica (ICHD-3), com ou sem uso excessivo de medicação. Os participantes deveriam ter realizado pelo menos seis ciclos de tratamento com a toxina onabotulínica A e não terem respondido a outras terapias profiláticas anteriores.

Os pacientes receberam o tratamento a cada três meses, de acordo com protocolo do estudo PREEMPT. Eles foram orientados a preencher um diário de cefaleia no *baseline* e continuamente após os tratamentos com a toxina onabotulínica A.

Foram avaliados os desfechos de dias e horas cumulativas com cefaleia (em dias com cefaleia), consumo de medicação para cefaleia e tempo de latência (em horas), além do questionário MIDAS. As avaliações foram realizadas no *baseline* (T0), após seis meses (T6), 12 meses (T12) e 18 meses (T18) de tratamento.

Entre o período de abril de 2013 a agosto de 2016, 207 pacientes com migrânea crônica foram tratados com ao menos um ciclo de toxina onabotulínica A. Ao final dos 18 meses de tratamento, 47 pacientes receberam os seis ciclos de tratamento propostos, constituindo, desta forma, a coorte do estudo.

Os resultados das comparações da média mensal dos dias com cefaleia, bem como das comparações da média mensal das horas de cefaleia, estão relatados na Tabela 25.

**Tabela 25. Dias e horas de cefaleia por mês no *baseline* (T0) e após seis (T6), 12 (T12) e 18 (T18) meses. Santoro, 2017. (83)**

		T0	T6	T12	T18
Dias com cefaleia por mês	Média ± DP	25,9 ± 5,3	11,5 ± 8,8	9,6 ± 6,8	6,3 ± 5,7
	Mediana (q1-q3)	30 (20–30)	9 (4–18)	8 (5–14)	5 (2–8)
	Variação	15 a 30	0 a 30	0 a 30	0 a 30
	IC 95%	23,0 a 29,1	9,6 a 13,8	8,0 a 11,7	5,0 a 8,0
	n	47	47	47	47
Horas de cefaleia por mês	Média ± DP	547,7 ± 183,4	173,4 ± 195,3	90,4 ± 93,9	53,2 ± 79,2
	Mediana (q1-q3)	600 (400–700)	100 (30–250)	60 (20–120)	25 (12–50)
	Variação	112 a 720	0 a 700	0 a 400	0 a 350
	IC 95%	478,4 a 627,0	136,3 a 220,5	64,8 a 126,1	34,5 a 82,2
	n	47	47	47	47
Valores de p obtidos por HGLM e comparações par a par					
Desfecho	p para diferença geral	T6 <i>versus</i> T0	T12 <i>versus</i> T6	T18 <i>versus</i> T12	p para tendência
Dias com cefaleia por	<0,001	<0,001	0,072	0,001	<0,001



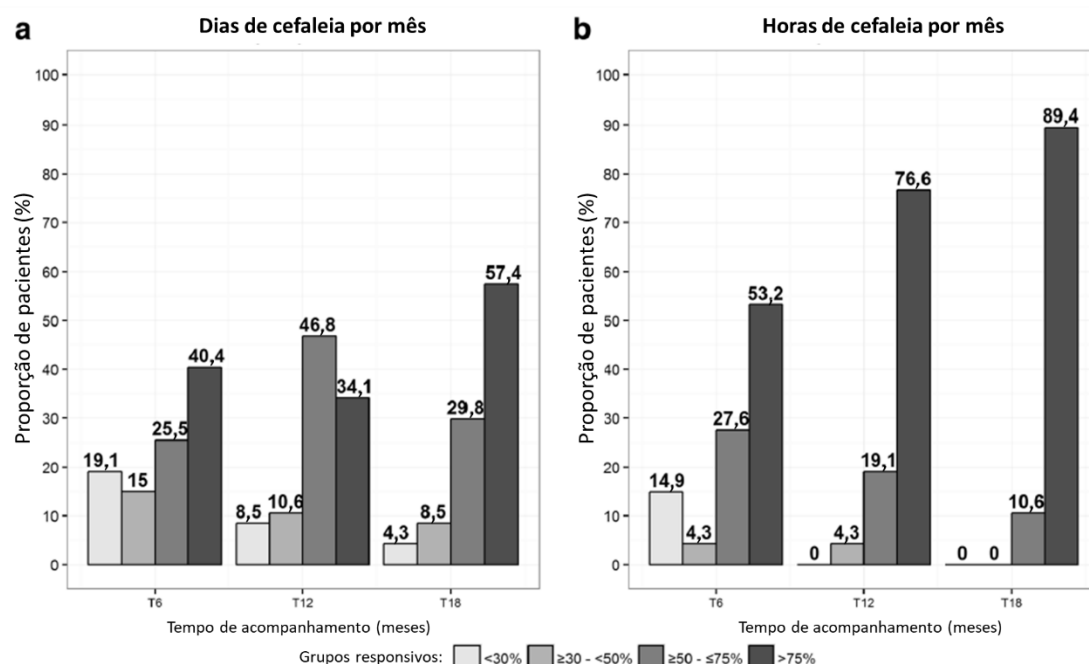
mês					
<b>Horas de cefaleia por mês</b>	<0,001	<0,001	<0,001	0,013	<0,001

DP: desvio padrão; q1: primeiro quartil; q3: terceiro quartil; IC: intervalo de confiança; HGLM: modelo linear generalizado hierarquizado.

Foi observada uma variação positiva no consumo de analgésicos ao longo do tempo, com diminuição significativa da utilização de analgésicos para cada classe de medicamentos estudada ( $p$  para tendência  $<0,001$ ). Para os AINEs, o número médio de utilizações (DP) foi reduzido de  $39,7 \pm 31,3$  no T0 para  $11,8 \pm 15,9$  no T6;  $8,2 \pm 9,0$  no T12; e  $5,4 \pm 6,6$  no T18 ( $p$  para tendência  $<0,001$ ). No caso dos triptanos, o número médio de doses (DP) foi reduzido de  $30,4 \pm 26,4$  no T0 para  $21,9 \pm 30,6$  no T6;  $8,6 \pm 9,5$  no T12; e  $7,6 \pm 8,1$  no T18 ( $p$  para tendência  $<0,001$ ). Além disso, considerando as demais classes de medicamentos, o número médio de doses (DP) foi reduzido de  $40,1 \pm 37,0$  no T0 para  $11,9 \pm 16,2$  no T6;  $6,6 \pm 6,7$  no T12, e  $5,1 \pm 5,8$  no T18 ( $p$  para tendência  $<0,001$ ).

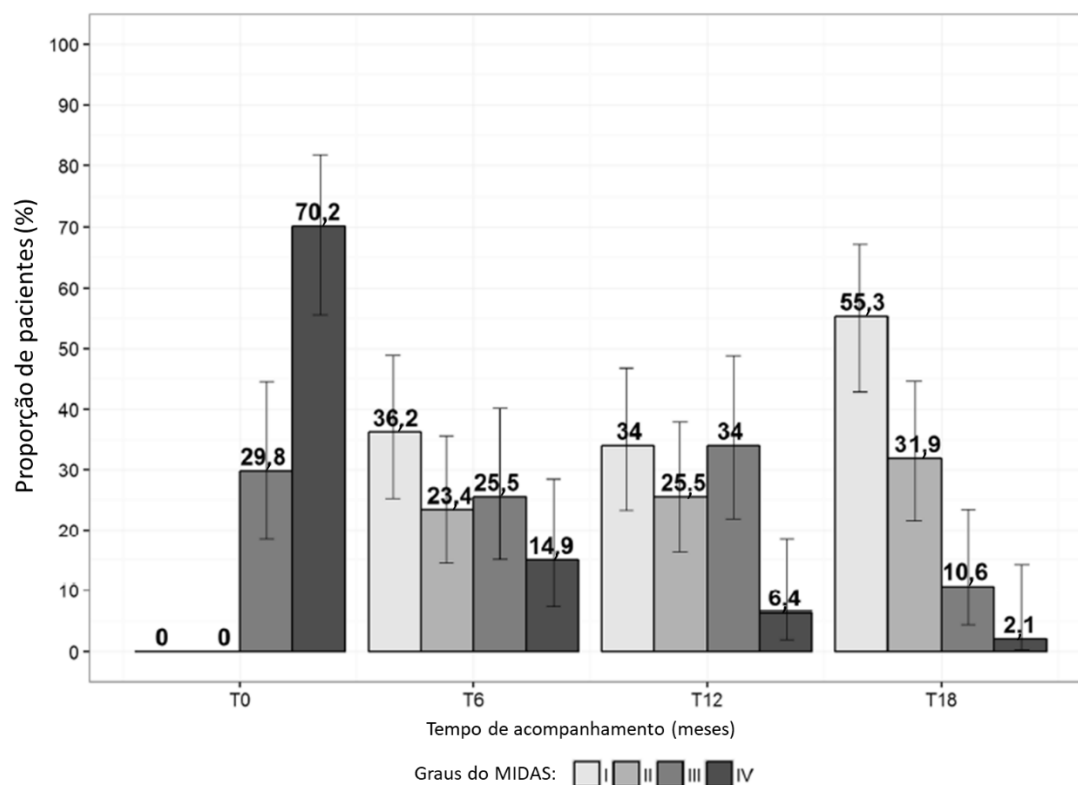
A distribuição dos grupos de pacientes respondedores, considerando a redução dos dias e horas acumuladas de cefaleia por mês, em cada tempo de análise, está representada graficamente na Figura 27. Para os dias com cefaleia observou-se um aumento significativo na proporção de pacientes altamente respondedores de T12 (34,1%) para T18 (57,4%) ( $p=0,009$ ). Além disso, uma tendência de diminuição da proporção de pacientes não respondedores foi observada ao longo do período de observação ( $p=0,025$ ). Comparando-se a proporção geral entre os períodos, houve também um aumento significativo de pacientes respondedores (redução entre 50 e 75%;  $p=0,024$ ) e de bons respondedores (redução  $>75\%$ ;  $p=0,012$ ).

Para o número de horas com cefaleia por mês observou-se aumento significativo da proporção geral de bons respondedores (redução  $>75\%$ ;  $p<0,001$ ), na comparação entre T6 e T12 (de 53,2% para 76,6%;  $p=0,009$ ) e entre T12 e T18 (de 76,6% para 89,4%;  $p<0,001$ ), além de uma tendência significativa de aumento da proporção de pacientes classificados desta forma ao longo do período de observação ( $p<0,001$ ). Uma tendência de diminuição da proporção de pacientes respondedores (redução entre 50 e 75%) foi observada ao longo do período de observação ( $p=0,038$ ), porém a proporção geral de pacientes não respondedores (redução  $<30\%$ ) também reduziu de maneira significativa ( $p<0,001$ ).



**Figura 27. Frequência de distribuição das respostas dos pacientes ao tratamento em termos de (a) número de dias com cefaleia por mês e (b) horas com cefaleia por mês nos tempos T6, T12 e T18 em relação ao *baseline*. Santoro, 2017. (83)**

Além dos desfechos supracitados, a distribuição dos pacientes em graus da escala MIDAS também foi avaliada e está representada na Figura 28. Os resultados sugerem uma melhora progressiva significativa desde o início até seis, 12 e 18 meses, indicando uma diminuição considerável e significativa de pacientes com grau IV já em seis meses em comparação com o valor do *baseline* ( $p < 0,001$ ), e uma melhora clínica constante confirmada nas visitas subsequentes ( $p$  para tendência  $< 0,001$ ). Aos 18 meses, uma maior proporção estatisticamente significativa de pacientes com grau I na escala MIDAS *versus* 12 meses (T12: 34,0% *versus* T18: 55,3%,  $p = 0,022$ ) foi observada. Por outro lado, uma proporção significativamente menor de pacientes com grau III na escala foi observada no T18 (10,6%) *versus* T12 (34,0%) ( $p = 0,017$ ).



**Figura 28. Frequência de distribuição para os graus do MIDAS no *baseline* (T0) e após seis (T6), 12 (T12) e 18 meses (T18) de tratamento. Santoro, 2017. (83)**

As barras de erro representam intervalo de confiança de 95% em torno das proporções. MIDAS: *Migraine Disability Assessment*.

Com relação à segurança do tratamento com a toxina onabotulínica A, destaca-se que o único EA relacionado ao tratamento relatado foi dor no pescoço. Este EA ocorreu em apenas dois pacientes do T0 ao T12.

Os autores concluíram que os resultados de mundo real mostraram a eficácia e segurança do tratamento profilático com a toxina onabotulínica A para pacientes com migrânea crônica, com ou sem uso excessivo de medicamentos. O estudo ainda concluiu que o tratamento prolongado com a toxina onabotulínica A (18 meses) foi capaz de sustentar e apresentar melhora ainda maior na redução da cefaleia e qualidade de vida alcançada com seis e 12 meses de terapia.

#### **Maasumi 2015 (84)**

Maasumi *et al.*, 2015 (84), desenvolveram um estudo retrospectivo com o objetivo de determinar se o tratamento profilático com a toxina onabotulínica A em pacientes com

migrânea crônica resultou em melhora no escore de depressão devido à mudança na gravidade da cefaleia após dois ciclos de tratamento.

Foram incluídos pacientes diagnosticados com migrânea crônica e tratados com toxina onabotulínica A em um centro nos Estados Unidos. O questionário PHQ-9, utilizado para avaliar depressão, e o HIT-6 foram avaliados através de pelo menos 2 ciclos consecutivos de tratamento com toxina onabotulínica A por seis a 12 meses.

Um total de 1.139 participantes receberam pelo menos um ciclo de toxina onabotulínica A. Destes, 796 receberam um segundo ciclo, dos quais 700 tiveram uma visita de acompanhamento após esse ciclo. Dos 700 participantes, 359 completaram tanto o questionário HIT-6 quanto o PHQ-9 antes do primeiro ciclo e após o segundo ciclo, os quais foram incluídos na análise final.

Os pacientes que apresentaram melhora no escore do HIT-6 apresentavam escores significativamente menores antes do tratamento (63,0 *versus* 65,5;  $p < 0,0001$ ) e foram mais propensos a não realizarem uso de antidepressivos ( $p = 0,012$ ). Para todas as outras variáveis pré-toxina onabotulínica A, não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes que melhoraram ou não 6 ou mais pontos no HIT-6.

Dos 359 pacientes que cumpriram o protocolo descrito, 108 (30,1%) melhoraram sua pontuação no HIT-6 em 6 ou mais pontos após a segunda rodada do tratamento com a toxina onabotulínica A. Neste grupo, 38,0% (41/108) dos pacientes melhoraram em 5 ou mais pontos na pontuação do PHQ-9. No grupo de pacientes que não tiveram melhora significativa na pontuação do HIT-6, apenas 9,6% (24/251) melhoraram em 5 ou mais pontos no PHQ-9. Essas porcentagens foram significativamente diferentes tanto antes ( $p < 0,0001$ ) quanto após ( $p < 0,0001$ ) ajuste para características do paciente.

Para os 1.139 pacientes que receberam pelo menos um ciclo de toxina onabotulínica A, 581 pacientes (265 da coorte de análise final) apresentaram informações sobre EAs. Um total de 26 pacientes relataram EAs (11 da coorte de análise final), que incluíram dor no pescoço ( $n = 3$ ), fraqueza muscular ( $n = 3$ ), rigidez muscular ( $n = 4$ ), ptose palpebral ( $n = 5$ ), cefaleia ( $n = 5$ ), diplopia ( $n = 1$ ), sintomas *flu-like* ( $n = 3$ ), náusea ( $n = 1$ ), dificuldade para engolir ( $n = 1$ ) e outros sintomas não especificados ( $n = 3$ ).

O estudo concluiu que o uso profilático da toxina onabotulínica A para pacientes com migrânea crônica contribuiu para a redução da depressão de modo associado à melhora da gravidade da cefaleia, uma vez que pacientes que obtiveram melhores pontuações no HIT-6

apresentaram chances maiores de terem melhora significativa no escore que avaliou depressão (PHQ-9).

#### 4.5.3 Análise da qualidade da evidência por desfecho

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 26:

**Tabela 26. Classificação da qualidade da evidência.**

<b>Desfecho</b>	<b>Classificação</b>
Dias com cefaleia	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Dias livres de cefaleia	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Dias com migrânea	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Dias com cefaleia moderada a grave	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Dias com cefaleia grave	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Intensidade da cefaleia	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Número de horas acumuladas com cefaleia nos dias de cefaleia	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Proporção de pacientes com cefaleia grave	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Episódios de cefaleia	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Episódios de migrânea	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Frequência de ingestão de medicamentos	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Taxa de resposta ao tratamento	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Índice de cefaleia	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Avaliação global do paciente	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Satisfação com o tratamento	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Qualidade de vida	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Qualidade do sono	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Uso de antidepressivos	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa

#### 4.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 27. Ensaios clínicos incluídos para análise.

Autor, data	Estudos PREEMPT (62,65,67–71,85,86)	Estudo COMPEL - Blumenfeld 2018 (61)	Boudreau 2015 (66)
País onde estudo foi realizado	PREEMPT 1: América do Norte. PREEMPT 2: América do Norte e Europa	Estados Unidos, Austrália e Coreia.	Estados Unidos e Canadá.
Desenho	Estudos clínicos (PREEMPT 1 e PREEMPT 2) de fase 3, multicêntricos, duplo-cego e placebo-controlados. A duração dos estudos foi de 56 semanas: uma fase duplamente cega de 24 semanas, seguida por uma fase aberta de 32 semanas.	Estudo prospectivo aberto, de braço único, internacional, multicêntrico e de longo prazo.	Estudo piloto, prospectivo, aberto e multicêntrico.
População	Pacientes com idade entre 18 a 65 anos, apresentando histórico de migrânea baseado nos critérios diagnósticos da 2ª edição da Classificação Internacional das Cefaleias e que nunca haviam recebido ou que não estavam recebendo qualquer profilaxia para cefaleia concomitantemente durante o período basal de 28 dias. Além disso, durante o período basal (4 semanas) os pacientes deveriam apresentar episódios de cefaleia durante período $\geq 15$ dias, 50% deles portadores de migrânea/ migrânea provável, e 4 episódios de cefaleia.	Pacientes com $\geq 18$ anos com diagnóstico de migrânea crônica ( $\geq 15$ dias de cefaleia por mês, apresentando sintomas de cefaleia por $\geq 4$ horas ao dia), capazes de seguir as instruções do estudo.	Pacientes de ambos os sexos, com idade $\geq 18$ anos e que preencheram os critérios de diagnósticos da 2ª edição da Classificação Internacional das Cefaleias. Além disso, eles deveriam apresentar histórico de desordem de humor devido à sua condição médica geral (migrânea severa e frequente) e traços de depressão ou desordens/episódios depressivos descritos na quarta edição do <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (DSM) por seis meses. Ademais, no screening, os pacientes deveriam apresentar um ou ambos os critérios a seguir: escore de 5 a 19 no módulo de depressão do <i>nine-item Patient Health Questionnaire</i> (PHQ-9) e escore $\geq 10$ no questionário <i>seven-item Generalized Anxiety Disorder</i> (GAD-7).
Intervenção e comparadores	Toxina onabotulínica A a cada 12 semanas (N=688) <i>versus</i> placebo (N=696)	Toxina onabotulínica A (população ITT: 715 pacientes.	Toxina onabotulínica A a cada 12 semanas (n=32).
Desfechos	<b>Primário:</b> frequência de dias de cefaleia na semana 24. <b>Adicionais:</b> frequência de dias com migrânea, frequência de dias de cefaleia moderada/grave, número de horas cumulativas com cefaleia nos dias de cefaleia, proporção de pacientes com cefaleia severa, escores do questionário HIT, frequência dos episódios de cefaleia, frequência dos episódios de migrânea e frequência da ingestão de medicamentos agudos. Adicionalmente, avaliações de	<b>Primário:</b> frequência de cefaleia (número de dias com cefaleia em um período de 28 dias imediatamente anterior à semana 108). <b>Secundários:</b> frequência de cefaleia na semana 60 e variações, a partir do <i>baseline</i> , nos escores do questionário HIT-6 até as	<b>Eficácia:</b> variação a partir do <i>baseline</i> , nas semanas 12 e 24, no número de dias livres de cefaleia ou migrânea; número de dias de cefaleia ou migrânea; e intensidade das cefaleias e migrânea. <b>Adicionais de eficácia:</b> incapacidade

Autor, data	Estudos PREEMPT (62,65,67–71,85,86)	Estudo COMPEL - Blumenfeld 2018 (61)	Boudreau 2015 (66)
	deficiência, funcionamento e qualidade de vida também foram analisadas.	semanas 60 e 108.  <b>Exploratórios:</b> reduções na frequência de dias com cefaleia (≥4 horas contínuas de cefaleia) moderada ou severa.	relacionada à cefaleia e qualidade de vida, utilizando os questionários HIT-6, MIDAS e SF-36. Foram avaliados sintomas de depressão e ansiedade, empregando o questionário <i>Beck Depression Inventory-II</i> (BDI-II), o PHQ-9 e o GAD-7.  <b>Segurança:</b> Eventos adversos e variações nos sinais vitais.
Resultados	Diversas análises envolvendo a metodologia proposta nos estudos PREEMPT foram descritas, considerando estratos da população incluída. Estas foram descritas nesta revisão.		
	<p><b><u>Eficácia:</u></b></p> <p><u>Frequência de dias com cefaleia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Redução estatisticamente significativa nos dias de cefaleia, a partir do período basal, no grupo toxina onabotulínica A em todas as visitas, iniciando na semana 4;</li><li>• Na semana 56, houve redução média de -11,7 dias no grupo TBA/TBA <i>versus</i> -10,8 dias no grupo PLA/TBA, com diferença de -0,9 dias entre os grupos (p=0,019; IC 95%: -1,53 a -0,14);</li><li>• Considerando pacientes com uso abusivo de medicamentos, o grupo tratado com toxina onabotulínica A apresentou variação média de 8,2 dias <i>versus</i> 6,2 dias para o grupo placebo (p&lt;0,001). Também foram observadas diferenças significativas nas semanas 4, 8, 12, 16 e 20 (p&lt;0,001);</li><li>• Considerando os pacientes que completaram os cinco ciclos de tratamento, continuaram a existir diferenças significativas entre os grupos em todas as semanas, favorecendo os pacientes do grupo TBA/TBA frente ao grupo PLA/TBA. Na semana 56, a variação foi de -12,0 para o grupo TBA/TBA <i>versus</i> -11,1 para o grupo PLA/TBA (p=0,035).</li></ul> <p><u>Severidade de dias de cefaleia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Entre os pacientes não responsivos para o desfecho de frequência de dias de cefaleia na semana 24 a redução a partir do período basal no número de dias com cefaleia grave em período de 28 dias foi significativamente maior quando os pacientes foram tratados com toxina onabotulínica A <i>versus</i> placebo durante o período de 24 semanas iniciais;</li><li>• As diferenças entre os grupos diminuíram e não foram mais significativas na fase aberta do estudo;</li><li>• Reduções significativas na gravidade das cefaleias ocorreram com maior</li></ul>	<p><b><u>Eficácia:</u></b></p> <p><u>Frequência de dias de cefaleia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Redução da frequência diária de cefaleia em 10,7 dias (p&lt;0,0001) na semana 108;</li><li>• Redução da média de dias com cefaleia em período de 28 dias para 11,3 dias (desvio padrão [DP]: 7,4), a partir de 22,0 dias no <i>baseline</i> (p&lt;0,0001);</li><li>• Reduções significativas na frequência de dias com cefaleia na semana 24 (redução de 7,4 dias a partir do <i>baseline</i>; p&lt;0,0001) e em todas as avaliações subsequentes, incluindo a semana 60;</li><li>• Aumento de 39,5% na redução ≥50% no número de dias com cefaleia, a partir do <i>baseline</i>, na semana 24, para 61,1% na semana 108.</li></ul> <p><u>Frequência de dias com cefaleia moderada ou severa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Redução em 6,5 dias, a partir do <i>baseline</i>, na semana 24 (p&lt;0,0001), que se manteve significativa na semana 60 (decréscimo de 8,1 dias com cefaleia moderada ou severa (p&lt;0,0001)), e na semana 108 (redução de 9,5 dias a partir do <i>baseline</i>; p&lt;0,0001).</li></ul> <p><u>Variação do HIT-6:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Melhoras significativas nos escores</li></ul>	<p><b><u>Eficácia:</u></b></p> <p><u>Número de dias livres de cefaleia ou migrânea:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aumento estatisticamente significativo no número de dias livres de cefaleia ou migrânea (8,2; p&lt;0,0001).</li><li>• Redução estatisticamente significativa no número de dias com cefaleia ou migrânea (-8,2; p&lt;0,0001).</li></ul> <p><u>Dor e incapacidade:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Redução estatisticamente significativa no escore de dor (EVA) (p&lt;0,0001), no escore total médio do HIT-6 (p=0,0001) e no escore total médio do MIDAS (p=0,0058). Não houve variação significativa em relação ao <i>baseline</i> na intensidade da dor da cefaleia ou migrânea no período (p=0,0732).</li><li>• Variações significativas, a partir do <i>baseline</i>, na semana 24, para o escore total do SF-36 (variação média de 15,1 [DP: 13,9] na semana 24, a partir do <i>baseline</i>; p&lt;0,0001) e para o escore do resumo dos componentes físico (variação média de 13,1 [DP: 14,8] na semana 24, a partir do <i>baseline</i>; p=0,0002) e mental (variação média de 17,1 [DP: 14,8] na semana 24, a partir do <i>baseline</i>; p&lt;0,0001), assim como em todas as oito</li></ul>

Autor, data	Estudos PREEMPT (62,65,67–71,85,86)	Estudo COMPEL - Blumenfeld 2018 (61)	Boudreau 2015 (66)
	<p>frequência em pacientes recebendo toxina onabotulínica A do que em pacientes que receberam placebo na semana 24 (41,1% <i>versus</i> 31,4%, respectivamente; <math>p=0,011</math>);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Na fase aberta do estudo, as diferenças entre os grupos desapareceram e não foram significativas na semana 56 (64,6% <i>versus</i> 65,6%, respectivamente; <math>p=0,792</math>).</li> </ul> <p><u>Frequência de dias com migrânea:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Redução de -11,2 dias para o grupo TBA/TBA e -10,3 para o grupo PLA/TBA (<math>p=0,018</math>), na semana 56;</li> <li>Considerando pacientes com uso abusivo de medicamentos, redução de -8,1 dias para o grupo toxina botulínica A <i>versus</i> -6,0 dias para o grupo placebo (<math>p&lt;0,001</math>);</li> <li>Considerando pacientes que completaram os cinco ciclos de tratamento, redução de -8,6 dias para o grupo toxina botulínica A na semana 24 <i>versus</i> -6,2 dias para o grupo placebo (<math>p&lt;0,001</math>);</li> <li>Ainda considerando pacientes que completaram os cinco ciclos de tratamento, na semana 56, redução de -11,6 dias no grupo TBA/TBA <i>versus</i> -10,7 dias no grupo placebo (<math>p=0,038</math>).</li> </ul> <p><u>Número de dias com cefaleia moderada a grave:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Redução de -10,7 dias de cefaleia moderada a grave para o grupo TBA/TBA <i>versus</i> -9,9 dias para o grupo PLA/TBA (<math>p=0,027</math>), na semana 56;</li> <li>Considerando pacientes que fazem uso abusivo de medicamentos, redução de -7,7 dias para o grupo toxina botulínica A <i>versus</i> -5,7 dias para o grupo placebo (<math>p&lt;0,001</math>), na semana 24;</li> <li>Considerando pacientes que completaram os cinco ciclos de tratamento, redução de -8,2 dias para o grupo toxina botulínica A <i>versus</i> -5,8 dias para o grupo placebo (<math>p&lt;0,001</math>), na semana 24;</li> <li>Ainda considerando pacientes que completaram os cinco ciclos, redução de -11,0 dias para o grupo TBA/TBA <i>versus</i> -10,1 dias para o grupo PLA/TBA (<math>p=0,042</math>).</li> </ul> <p><u>Uso de medicação para cefaleia aguda:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Considerando pacientes com uso abusivo de medicamentos, houve grande redução média em relação ao <i>baseline</i> para ambos os grupos de tratamento (toxina onabotulínica A e placebo), mas nenhuma diferença entre os grupos de tratamento na frequência de consumo de medicamentos para cefaleia aguda na semana 24;</li> <li>Considerando, ainda, pacientes com uso abusivo de medicamento, no caso</li> </ul>	<p>totais do HIT-6 na semana 12 (redução de 4,4 pontos a partir do <i>baseline</i>; <math>p&lt;0,0001</math>), que se mantiveram até a semana 108 (redução de 7,1 pontos a partir do <i>baseline</i>; <math>p&lt;0,0001</math>);</p> <p><u>Segurança:</u></p> <p><u>Frequência de EAs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocorrência de <math>\geq 1</math> EA emergente do tratamento em 436 pacientes (60,9%);</li> <li>75 pacientes (10,5%) do total que reportou eventos adversos emergentes do tratamento apresentaram eventos adversos sérios;</li> <li>Ao menos um evento adverso relacionado ao tratamento foi reportado por 131 pacientes (18,3%);</li> <li>Dor no pescoço, ptose palpebral e rigidez musculoesquelética foram os mais comuns, com frequências de 4,1%, 2,5% e 2,4%, respectivamente;</li> <li>Apenas um paciente (0,1%) reportou EA sério relacionado ao tratamento;</li> <li>Não foram relatados óbitos.</li> </ul>	<p>escalas do SF-36.</p> <p><u>Depressão e ansiedade:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A variação média observada nos escores do BDI-II e PHQ-9 foram estatisticamente significativas na semana 12 (-4,0 [DP=8,7], <math>p=0,0166</math>; e -1,9 [DP=5,3], <math>p=0,0168</math>, respectivamente) e semana 24 (-7,9 [DP=6,0] e -4,3 [DP=4,7], respectivamente; <math>p&lt;0,0001</math> para ambos).</li> <li>Considerando o GAD-7, as variações foram significativas na semana 12 (-1,3 [DP=5,6]; <math>p=0,0313</math>) e 24 (-3,5 [DP=5,0]; <math>p=0,0002</math>).</li> </ul>



Autor, data	Estudos PREEMPT (62,65,67–71,85,86)	Estudo COMPEL - Blumenfeld 2018 (61)	Boudreau 2015 (66)
	<p>dos fármacos triptanos, a frequência de consumo foi significativamente reduzida em relação ao placebo (-2,9 dias) para os pacientes tratados com toxina onabotulínica A (-4,3 dias), na semana 24 (<math>p&lt;0,001</math>), e em todas as outras semanas, exceto na semana 12.</p> <p><u>Qualidade de vida:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerando os escores do HIT-6, durante a fase de 24 semanas, os grupos toxina onabotulínica A e placebo mostraram reduções notáveis no escore total médio do HIT-6, sendo as alterações significativamente maiores no grupo toxina onabotulínica A do que no grupo placebo em todas as visitas;</li> <li>• Na fase aberta, após os pacientes em ambos os grupos receberem injeções de toxina botulínica A na semana 24, os escores totais médios do HIT-6 mostraram outra redução acentuada em ambos os grupos de tratamento (TBA/TBA e PLA/TBA);</li> <li>• Apesar das variações estatisticamente significativas dentro de cada grupo desde o início do período, as diferenças entre os grupos TBA/TBA e PLA/TBA também se mantiveram estatisticamente significativas favorecendo TBA/TBA até a semana 48.</li> <li>• Considerando a avaliação do MSQ, observa-se que, no final da semana 24, as diferenças entre os grupos foram significativas para todos os domínios do questionário (<math>p&lt;0,001</math> para todos) a favor da toxina botulínica A;</li> <li>• Na semana 56, variações médias a partir do <i>baseline</i> nos escores dos três domínios do MSQ aumentaram significativamente em ambos os grupos, refletindo melhorias na qualidade de vida.</li> </ul>		
Limitações	Os autores apontam como principal limitação do estudo, a ausência de um comparador ativo.	Os autores apontam como principal limitação do estudo, utilização de braço único (sem comparador ativo ou placebo).	Os autores apontam como principais limitações do estudo, a utilização de braço único (sem comparador ativo ou placebo) e o pequeno tamanho amostral.
Nível de evidência/	1B/A	2B/B	2B/B
Grau de recomendação			

BDI-II: *Beck Depression Inventory-II*; DP: desvio padrão; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; EVA: escala visual analógica; GAD-7: *Generalized Anxiety Disorder*; HIT-6: *headache impact test*; MIDAS: *migraine disability assessment*; MSQ: *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*; PHQ-9: *Patient Health Questionnaire*; PLA: placebo; SF-36: *Short Form-36*; TBA: toxina onabotulínica A.

**Tabela 28. Ensaios clínicos incluídos para análise (continuação).**

Autor, data	Demiryurek 2016 (64)	Mathew 2009 (73)	Cady 2011 (72)
Países onde estudo foi realizado	Turquia.	Estados Unidos.	Estados Unidos.
Desenho	Estudo clínico, de braço único, não randomizado.	Estudo randomizado, prospectivo e duplo-cego.	Estudo randomizado, duplo-cego, piloto e multicêntrico.
População	Pacientes com migrânea crônica que sofriam com ansiedade, depressão e incapacidade causada pela doença.	Pacientes com migrânea crônica com idade entre 18 e 65 anos.	Sujeitos com histórico clínico de migrânea crônica, documentado.
Intervenção e comparadores	Os locais e a dose de administração seguiram o protocolo do estudo PREEMPT sem doses adicionais avaliados no baseline e terceiro mês de tratamento (n=60).	Toxina onabotulínica A e comprimidos de placebo (n=30); topiramato e injeções de placebo (n=30).	Toxina onabotulínica A e comprimidos de placebo (n=29); topiramato e injeções de placebo (n=30).
Desfechos	Dor, por meio da escala visual analógica (EVA); o número de dias com cefaleia e a caracterização dos episódios (duração da cefaleia, a frequência de utilização dos serviços de emergência e uso de medicação aguda). Incapacidade avaliada pelo MIDAS, além da avaliação de desfechos como depressão e ansiedade através do BDI e do <i>Beck Anxiety Inventory</i> (BAI), respectivamente.	<b>Desfecho primário:</b> taxa de resposta ao tratamento baseada na avaliação global pelo médico ( <i>Physician Global Assessment</i> , PGA-9).  <b>Desfechos secundários:</b> número de dias com cefaleia por mês, ausência de cefaleia e dias com medicação para cefaleia, gravidade média dos episódios de migrânea, e qualidade de vida avaliada através do HIT-6 e MIDAS	<b>Desfecho primário:</b> avaliação global pelo médico que analisou a taxa de resposta ao tratamento.  <b>Desfechos secundários:</b> número de dias com cefaleia, migrânea, ausência de cefaleia e medicação aguda por mês; impacto da doença através do HIT-6 e MIDAS; eficácia, satisfação com o tratamento atual e frequência e gravidade dos sintomas da migrânea também foram considerados.
Resultados	<p><b>Eficácia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes tiveram menor duração e frequência de crises, número de dias com cefaleia, número de atendimentos nos serviços de emergência e número de analgésicos utilizados 1 mês após a intervenção (p&lt;0,001). O número de dias com cefaleia diminuiu a uma taxa de ≥50% em 88,3% dos pacientes, em comparação com o período anterior ao tratamento.</li> </ul> <p><u>Escores de EVA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reduzidos no primeiro e no terceiro mês após o tratamento com toxina onabotulínica A (p&lt;0,001).</li> </ul> <p><u>MIDAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reduzidos após o tratamento (8,22 ± 5,29) em relação ao período</li> </ul>	<p><b>Eficácia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, exceto para a porcentagem de pacientes que relataram melhora acentuada no 9º mês de avaliação (27,3% vs 60,9% para o grupo toxina onabotulínica A e topiramato, respectivamente, p=0,0234).</li> <li>Em ambos os grupos, o número de dias com migrânea diminuiu.</li> </ul>	<p><b>Eficácia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não houve diferença significativa na avaliação global pelo médico entre os grupos analisados.</li> </ul> <p><u>Número de dias com cefaleia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Na semana 4, a média do número de dias com cefaleia reduziu 4,4 dias (de 20,5 a 16,1) no grupo topiramato e 3,0 dias (de 21,8 a 18,8) no grupo toxina onabotulínica A (p&gt;0,05).</li> <li>Na semana 12, a redução manteve-se dentro de cada grupo e sem diferença estatística entre os grupos analisados (para 12,4 no grupo topiramato e para</li> </ul>

Autor, data	Demiryurek 2016 (64)	Mathew 2009 (73)	Cady 2011 (72)
	<p>anterior ao tratamento (<math>17,40 \pm 4,92</math>) (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proporção de pacientes classificados com incapacidade de estágio 4 foi significativamente maior antes do tratamento (23,3% vs 1,7%; <math>p &lt; 0,001</math>). O mesmo foi observado para incapacidade de estágio 3 (40% vs 25%; <math>p &lt; 0,001</math>).</li> </ul> <p><u>Depressão:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Redução no valor observado para o escore BDI, oscilando de <math>11,23 \pm 7,13</math> no primeiro mês para <math>7,67 \pm 4,63</math> no terceiro mês.</li> <li>O escore do BDI diminuiu no terceiro mês de forma estatisticamente significativa em comparação com a primeira avaliação (<math>p &lt; 0,041</math>).</li> </ul> <p><u>Ansiedade:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em relação a ansiedade, avaliada por meio do BAI, foi observado um aumento no valor observado, oscilando de <math>10,03 \pm 4,19</math> no primeiro mês a <math>12,78 \pm 8,35</math> no terceiro mês.</li> <li>O escore do BAI foi numericamente inferior no terceiro mês em relação à primeira avaliação, mas não foi estatisticamente significante (<math>p = 0,8</math>).</li> </ul>	<p><u>Escore MIDAS e HIT-6:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>As pontuações MIDAS e HIT-6 apresentaram melhores resultados ao longo do acompanhamento em ambos os grupos analisados.</li> </ul>	<p>13,8 no grupo toxina onabotulínica A).</p> <p><u>MIDAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ambos os grupos apresentaram redução na avaliação do MIDAS, sendo -26,67 e -38,48 pontos para os grupos 1 e 2, respectivamente (<math>p &gt; 0,05</math>).</li> </ul> <p>Outros desfechos potencialmente utilizados na avaliação da resposta, como autoavaliação do presenteísmo, interferência da migrânea no trabalho, alterações no sono, humor, desempenho nas atividades recreativas diárias e aproveitamento da vida também foram avaliados. Todos esses desfechos descritos apresentaram alteração positiva em comparação ao início do tratamento dentro de cada grupo.</p>
Limitações	A principal limitação do estudo é a utilização de braço único (sem comparador ativo ou placebo).	A principal limitação do estudo é a utilização de tamanho amostral reduzido.	Os autores apontam como principal limitação do estudo, um possível viés de avaliação pelos médicos assistentes. Além disso, apontam que o uso de um comparador ativo pode gerar resultados acima da média esperada.
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B	1B/A	2B/B

BAI: Beck Anxiety Inventory; BDI: Beck Depression Inventory; EVA: escala visual analógica; HIT-6: headache impact test; MIDAS: Migraine Disability Assessment.

**Tabela 29. Ensaios clínicos randomizados incluídos para análise (continuação).**

Autor, data	Vikelis 2016 (63)	Freitag 2008 (74)
País onde estudo foi realizado	Grécia.	Estados Unidos.
Desenho	Estudo clínico prospectivo, multicêntrico, aberto e de braço único	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado.
População	Pacientes adultos que apresentaram diagnóstico de migrânea crônica com ou sem uso abusivo de medicamentos e programados para receber toxina onabotulínica A, considerando a indicação aprovada no país, bem como a prática clínica padrão. Os pacientes deveriam ser não responsivos a tratamentos profiláticos prévios, devido à falta de eficácia ou intolerância.	Pacientes portadores de cefaleia durante pelo menos 15 dias por mês com duração $\geq 4$ horas e história prévia de migrânea crônica seis meses antes do início do estudo. Pacientes que faziam uso excessivo de medicamentos foram excluídos
Intervenção e comparadores	Toxina onabotulínica A a cada 12 semanas (população ITT: 119 pacientes)	Toxina onabotulínica A (n=20); Placebo (n=21).
Desfechos	<p><b>Primário:</b> variação no número médio de cefaleias por mês, a partir do <i>baseline</i>, até o período após a terceira administração do tratamento proposto (T3).</p> <p><b>Secundários:</b> estimativa da porcentagem bruta de pacientes responsivos à intervenção, variação na severidade da migrânea e variação dos dias com uso de qualquer medicamento de uso agudo para tratamento de cefaleia, considerando o início do estudo e o período T3.</p>	<p><b>Primário:</b> frequência dos episódios de migrânea.</p> <p><b>Secundários:</b> número total de dias com cefaleia, índice de cefaleia, alterações na quantidade de medicamentos agudos utilizados, questionário MIDAS e questionários específicos para mensurar a qualidade de vida. Segurança.</p>
Resultados	<b><u>Eficácia:</u></b>	<b><u>Eficácia:</u></b>
	<b><u>Frequência de dias de cefaleia:</u></b>	<b><u>Número de episódios de migrânea:</u></b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decréscimo significativo (<math>p &lt; 0,001</math>) na média mensal de dias de cefaleia entre os tempos T0 (<math>21,3 \pm 5,4</math>; amplitude: 15 a 30) e T3 (<math>7,7 \pm 4,8</math>; amplitude: 2 a 19);</li> <li>Em um subgrupo de pacientes com uso abusivo de medicamentos coexistente (39 de 81 pacientes) a toxina onabotulínica A reduziu a média mensal de dias de cefaleia no T3, comparado ao T0 (<math>24,4 \pm 5,4</math> dias [amplitude: 16 a 30] <i>versus</i> <math>10,7 \pm 4,5</math> dias [amplitude: 2 a 19], respectivamente; <math>p &lt; 0,001</math>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduzido no grupo toxina onabotulínica A comparado ao grupo placebo (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>Houve significância estatística (<math>p = 0,041</math>) após o primeiro mês de tratamento com toxina onabotulínica A.</li> </ul>
	<b><u>Porcentagem de pacientes responsivos:</u></b>	<b><u>Índice de cefaleia:</u></b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>80,2% dos pacientes foram classificados como responsivos, pois alcançaram resposta <math>\geq 50\%</math> (n=20; 24,7%) ou 75% (n=45; 55,6%);</li> <li>Os demais 16 (19,8%) pacientes foram considerados não responsivos devido à falta de eficácia em T3;</li> <li>Considerando a população ITT, 54,6% dos pacientes apresentaram remissão <math>\geq 50\%</math>. A porcentagem de pacientes responsivos após o primeiro tratamento foi de 9,2% e 6 pacientes de 65 que não responderam aos dois primeiros ciclos foram considerados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Redução para o grupo toxina onabotulínica A na semana 4 (<math>p &lt; 0,001</math>, para ambas as comparações).</li> <li>Para esse desfecho, 16 semanas após o tratamento, houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados (<math>p = 0,003</math>).</li> </ul>
		<b><u>Número total de dias com cefaleia:</u></b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>No início do estudo, ambos os grupos apresentaram uma média de 23 dias com cefaleia/mês e na última visita o grupo tratado com toxina onabotulínica A apresentou 19 dias com cefaleia/mês e o grupo placebo 21 dias com</li> </ul>

Autor, data	Vikelis 2016 (63)	Freitag 2008 (74)
	<p>responsivos após o terceiro ciclo;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dentre os pacientes com uso abusivo de medicamentos, 29 (74,4%) pacientes foram classificados como responsivos, pois obtiveram resposta tanto em 50% (n=20; 51,3%) quanto em 75% (n=9; 23,1%).</li> </ul> <p><u>Variação na severidade da migrânea:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Redução no número mensal de dias com pico de intensidade de cefaleia &gt;4 em escala de 0 a 10, observada entre os períodos T0 e T3: 11,9 ± 5,5 dias (variação: 4 a 30) no T0 <i>versus</i> 3,7 ± 3,3 dias (variação: 0 a 18) no T3 (p&lt;0,001).</li> </ul> <p><u>Variação dos dias com uso de medicação para cefaleia aguda:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Variação significativa nos dias usando medicação para cefaleia aguda por mês entre T0 e T3: 16,2 ± 7,8 dias (variação: 5 a 30) no T0 <i>versus</i> 5,2 ± 4,3 dias (variação: 0 a 19) no T3 (p&lt;0,001).</li> <li>Em subgrupo de pacientes com uso abusivo de medicamentos coexistente, houve redução significativa nos dias usando medicação para cefaleia aguda por mês entre os períodos T0 e T3 (23,0 ± 5,5 dias <i>versus</i> 7,9 ± 4,4 dias, respectivamente; p&lt;0,001).</li> </ul> <p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poucos eventos adversos relatados;</li> <li>Eventos adversos foram transientes e não severos o suficiente para justificar a descontinuação do tratamento;</li> <li>Frequência de ocorrência dos eventos adversos: pápulas no local de injeção (6,2%), ptose leve (6,2%), elevação lateral da sobrancelha (3,7%) e dor nas costas ou ombros (3,7%).</li> </ul>	<p>cefaleia/mês (p=0,018).</p> <p><u>Outros desfechos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Outros parâmetros, como questionário de índice de cefaleia, pontuação MIDAS e medidas de qualidade de vida, apresentaram melhora no grupo toxina onabotulínica A em comparação com o grupo placebo na última visita realizada.</li> </ul> <p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Raros eventos adversos relatados;</li> <li>Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência ou na natureza do evento entre os grupos avaliados.</li> </ul>
Limitações	Os autores apontam como principal limitação do estudo, uma alta proporção de descontinuações ao longo do estudo.	A principal limitação do estudo é a utilização de tamanho amostral reduzido.
Nível de evidência/ Grau de recomendação	2B/B	2B/B

ITT: Intenção de tratar; MIDAS: *Migraine Disability Assessment*.

**Tabela 30. Estudos observacionais incluídos para análise.**

Autor, data	Andreou 2018 (75)	Matharu 2017b (76)	Aydinlar 2017 (77)
Países onde estudo foi realizado	Inglaterra.	Reino Unido, Alemanha, Suécia e Espanha.	Turquia.
Desenho	Prospectivo de mundo real.	Estudo prospectivo, observacional e pós autorização.	Estudo de coorte prospectivo.
População	Pacientes com migrânea crônica, com ou sem uso excessivo de medicação aguda.	Pacientes adultos que já estavam em tratamento para migrânea crônica (virgens ou não de tratamento com toxina onabotulínica A).	Pacientes com migrânea crônica, estados emocionais negativos e com baixa qualidade de sono.
Intervenção e comparadores	Série de injeções da toxina botulínica A as diretrizes do <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> no Reino Unido.	Pelo menos uma sessão de tratamento com toxina onabotulínica A.	Série de injeções da toxina onabotulínica A.
Desfechos	Eficácia e segurança.	Segurança e satisfação do paciente com o tratamento.	Frequência e gravidade da cefaleia, número de analgésicos utilizado, incapacidade decorrente de cefaleia conforme o questionário MIDAS, qualidade do sono por meio do índice PSQI ( <i>Pittsburgh sleep quality index</i> ) e estados emocionais a partir do DASS-21 ( <i>Depression, Anxiety, and Stress Scale-21</i> ).

	<u>Eficácia:</u>	<u>Segurança:</u>	<u>Características dos episódios de cefaleia:</u>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>63,5% dos pacientes tratados com dois ciclos com toxina onabotulínica A obtiveram redução <math>\geq 30\%</math> nos dias com cefaleia.</li> <li>Após dois ciclos de tratamento, a redução mediana de dias de cefaleia foi de 24 para 11,3 (<math>p &lt; 0,001</math>), de 13 a 5,7 (<math>p &lt; 0,001</math>) nos dias com migrânea e houve um aumento mediano de 11 dias sem cefaleia (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>Dias com utilização de medicação aguda foram reduzidos de 9 para 5 dias (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>Além disso, o escore HIT-6 foi significativamente reduzido de 70 para 65 (<math>p &lt; 0,001</math>) em comparação com a <i>baseline</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No total, 478 (41,2%) pacientes relataram pelo menos um EA durante o estudo. A taxa de incidência geral foi de 53,8 EAs por 1.000 paciente-meses (IC 95%: 49,0 a 58,8).</li> <li>Pelo menos um evento adverso relacionado ao tratamento foi relatado por 291 pacientes (25,1%); o evento adverso relacionado ao tratamento mais frequentemente relatado foi piora da migrânea (8,7%).</li> <li>Eventos adversos sérios foram relatados por 61 (5,3%) pacientes e 1 (0,1%) relatou um evento adverso sério relacionado ao tratamento (piora da migrânea). Foram observados dois eventos fatais (0,2%), sendo nenhum relacionado ao tratamento.</li> <li>A ocorrência de eventos adversos reduziu ao longo do tratamento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frequência média da cefaleia (DP; mediana) foi reduzida de 17,9 (7,8; 15,0) na visita 1 para 6,8 (5,1; 5,0) na visita 5.</li> <li>Nas visitas 1 e 5, respectivamente, também houve redução da mediana (intervalo interquartil, IQR) dos escores de gravidade da cefaleia, de 8,0 (7,0 a 9,0) para 7,0 (5,0 a 7,0); do número de analgésicos utilizados, de 20,0 (15,0 a 30,0) para 5,5 (2,0 a 10,0); e do escore no MIDAS, de 57,0 (35,5 a 75,0) para 10,0 (2,0 a 15,0).</li> </ul>
	<p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Todos os eventos adversos foram transitórios e</li> </ul>		<p><u>Escores ansiedade, depressão e estresse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhuma mudança significativa foi mostrada durante as visitas nos pacientes categorizados como normais nos escores de depressão, ansiedade e estresse.</li> </ul>

Autor, data	Andreou 2018 (75)	Matharu 2017b (76)	Aydinlar 2017 (77)
	<p>descritos como leves ou moderados.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhum dos pacientes que responderam ao tratamento interrompeu devido a eventos adversos.</li> </ul>	<p><b>Satisfação com o tratamento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A maioria de pacientes (74,4%) expressaram satisfação (extremamente satisfeito/satisfeito) com tratamento.</li> </ul>	<p><b>Qualidade de sono:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Na avaliação da qualidade de sono, a mediana (IQR) do escore global na visita 1 foi reduzido até a visita 5 de 9,0 (IQR: 5,0 a 12,0) para 4,0 (IQR: 1,0 a 7,0), respectivamente.</li> </ul>
<b>Limitações</b>	A principal limitação do estudo é a ausência de um grupo de comparação e o fato de que terapias preventivas podem mudar ao longo do tempo.	Os autores apontam como principal limitação do estudo, um possível viés de avaliação pelos médicos assistentes. Além disso, o estudo incluiu tanto pacientes virgens de tratamento quanto aqueles que já tinham sido previamente tratados.	Os autores apontam como principal limitação do estudo, um possível viés de seleção devido a natureza observacional do estudo. Além disso, o fato de ter sido conduzido em centro único, pode reduzir a capacidade de generalização dos achados.
<b>Nível de evidência/Grau de recomendação</b>	2B/B	2B/B	2B/B

BAI: *Beck Anxiety Inventory*; MIDAS PSQI: *Pittsburgh sleep quality index*; DASS-21: *Depression, Anxiety, and Stress Scale-21*; DP: desvio padrão; IQR: interval interquartil; HIT-6; EAs: Eventos adversos.

**Tabela 31. Estudos observacionais incluídos para análise (continuação).**

Autor, data	Aicua-Raipun 2016 (78)	Negro 2015 (79,80)	Cernuda-Morollón 2014 (81)
País onde estudo foi realizado	Espanha.	Itália.	Espanha.
Desenho	Estudo observacional, retrospectivo.	Estudo observacional, prospectivo.	Estudo observacional.
População	Pacientes que preencheram os critérios de migrânea crônica da International Headache Society (IHS), que utilizaram o serviço de unidades de tratamento de cefaleia entre janeiro de 2012 a janeiro de 2016. Destaca-se que foram considerados apenas pacientes que realizaram ao menos cinco aplicações de toxina onabotulínica A.	Pacientes com migrânea crônica, que apresentavam uso excessivo de medicação e que receberam e falharam a uma ou mais terapias profiláticas devido à falta de eficácia ou intolerância.	Pacientes diagnóstico de migrânea crônica, com ou sem uso excessivo de analgésicos, e apresentaram resposta insuficiente (durante pelo menos seis semanas), ausência de tolerabilidade ou contraindicações aos beta-bloqueadores, topiramato, amitriptilina, flunarizina e ácido valproico.
Intervenção e comparadores	Tratamento com toxina onabotulínica A.	Injeções de toxina onabotulínica A foram aplicadas a cada 3 meses, seguindo o protocolo do estudo PREEMPT, em doses de 155 U. Foi permitida a aplicação de até 40 U adicionais caso o médico julgasse necessário.	Tratamento com injeções da toxina onabotulínica A após um ano.
Desfechos	Uso excessivo de medicação e consumo de analgésico.	Dias com migrânea, dias com cefaleia e utilização de medicação para dor aguda. Questionário HIT-6 e segurança.	Eficácia e Segurança.
Resultados	<p><b>Eficácia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Quarenta e dois (36,5%) pacientes necessitaram de injeções adicionais da toxina onabotulínica A, atingindo até 195 U, principalmente quando o tempo de resposta foi &lt;3 meses.</li> <li>Em 79 (68,7%) pacientes, a migrânea crônica foi convertida a episódica. Além disso, 52 (45,2%) pacientes não necessitaram mais de tratamento oral e em 16 (13,9%) pacientes a dose do mesmo foi reduzida.</li> <li>Em 57 (61,9%) de 92 pacientes que faziam uso excessivo de medicamento, esta prática foi descontinuada.</li> <li>O consumo de qualquer analgésico foi reduzido numa média de 19,1 dias por mês para 8,6 dias por mês, após o primeiro tratamento. Considerando fármacos triptano,</li> </ul>	<p><b>Eficácia:</b></p> <p><u>Frequência de dias com cefaleia/migrânea:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os dias com cefaleia por mês diminuíram significativamente durante o período de tratamento da primeira para a oitava sessão de terapia (pré: <math>22,3 \pm 4,1</math>, pós: <math>7,3 \pm 2,1</math>; <math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>Redução significativa dos dias com migrânea por mês para o mesmo período (pré: <math>21,4 \pm 4,3</math>, pós: <math>6,8 \pm 2,3</math>; <math>p &lt; 0,001</math>).</li> </ul> <p><u>Dias de consumo de medicação e escore HIT-6:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os dias de consumo de medicação também diminuíram significativamente durante o período de tratamento da primeira para a última aplicação (pré: <math>20,8 \pm 4,5</math>; pós <math>5,3 \pm 1,7</math>; <math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>O mesmo foi observado para o escore médio do HIT-6 (pré <math>69,4 \pm 4,9</math>, pós <math>52 \pm 5,6</math>; <math>p &lt; 0,001</math>).</li> </ul> <p><u>Comparação entre 195U e 155U:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Redução no número mensal de dias com pico de intensidade de cefaleia</li> </ul>	<p><b>Eficácia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um total de 108 pacientes (81,8%) responderam à toxina onabotulínica A durante o primeiro ano, e 98 participantes (74,2%) responderam durante o segundo ano de tratamento.</li> <li>Todos os respondedores tratados por pelo menos um ano mantiveram a resposta subjetiva e objetiva ao tratamento em pelo menos três quartos dos ciclos de tratamento. Doze pacientes (11,1% dos que receberam pelo menos cinco tratamentos) apresentaram resposta durante o primeiro ano de tratamento e não preencheram os critérios de resposta após este período: 10 durante o segundo ano de tratamento, dois durante o terceiro ano e nenhum dos 35 pacientes tratados por mais de três anos.</li> </ul>



Autor, data	Aicua-Raipun 2016 (78)	Negro 2015 (79,80)	Cernuda-Morollón 2014 (81)
	<p>o consumo excessivo foi reduzido de 18 para quatro dias por mês.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Destaca-se, ainda, que em 18 casos (15,7%), a terapia com toxina onabotulínica A foi interrompida após o primeiro ano devido à falta de eficácia.</li> </ul>	<p>&gt;4 em escala de 0 a 10, observada entre os períodos T0 e T3: <math>11,9 \pm 5,5</math> dias (variação: 4 a 30) no T0 <i>versus</i> <math>3,7 \pm 3,3</math> dias (variação: 0 a 18) no T3 (<math>p&lt;0,001</math>).</p> <p><u>Variação dos dias com uso de medicação para cefaleia aguda:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Observou-se maior eficácia da dose mais alta em relação à dose mais baixa na redução da média de dias com cefaleia em todos os períodos de tempo avaliados (<math>p&lt;0,001</math>).</li> <li>Também houve redução significativa de dias com migrânea no grupo tratado com 195 U (<math>p&lt;0,001</math>).</li> <li>Adicionalmente, a dose de 195 U apresentou redução significativa nos dias com utilização de medicação por mês (<math>p&lt;0,001</math>).</li> <li>A redução no escore do HIT-6 durante o tratamento também foi significativamente favorável à dose mais alta (<math>p&lt;0,05</math>).</li> </ul> <p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Perfil de segurança similar entre as diferentes doses.</li> <li>Os eventos adversos foram moderados a graves e tiveram duração de menos de uma semana (como cefaleia e dor no sítio da injeção) até no máximo dois meses (ptose palpebral e fraqueza musculoesquelética cervical).</li> </ul>	<p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os eventos adversos durante o primeiro ano foram relatados por 19 (14,4%) pacientes e incluíram ptose palpebral (<math>n=7</math>; 5,3%), dor cervical (<math>n=6</math>; 4,5%), disfagia (<math>n=2</math>; 0,8%) e uma mistura destes (<math>n=5</math>; 3,8%).</li> <li>Além disso, dois (25%) dos oito pacientes tratados por mais de cinco anos apresentaram atrofia muscular local na região frontotemporal, mas ambos não expressaram nenhuma queixa a esse respeito.</li> </ul>
Limitações	As principais limitações do estudo estão relacionadas à característica retrospectiva da análise.	Os autores apontam como principal limitação dos estudos, a ausência de um grupo de comparação. Além disso, apontam a ausência de informações descritivas para alguns desfechos.	Os autores apontam como principal limitação do estudo a sua natureza observacional. Além disso, as informações foram obtidas através de um único centro, considerando um tamanho amostral reduzido.
Nível de evidência/ Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B

DASS-21: *Depression, Anxiety, and Stress Scale-21*; HIT-6: *Headache Impact Test*; IHS: *International Headache Society*.

**Tabela 32. Estudos observacionais incluídos para análise (continuação).**

Autor, data	Khalil 2014 (82)	Santoro 2017 (83)	Maasumi 2015 (84)
Países onde estudo foi realizado	Reino Unido.	Itália.	Estados Unidos.
Desenho	Estudo observacional, prospectivo.	Estudo observacional, retrospectivo.	Estudo observacional, retrospectivo.
População	Pacientes adultos com migrânea crônica, de acordo com o critério da IHS de 2004, que realizaram tratamento com toxina onabotulínica A na clínica no período entre 1 de julho de 2010 e 31 de maio de 2013.	Pacientes adultos diagnosticados com migrânea crônica, com ou sem uso excessivo de medicação. Os participantes deveriam ter realizado pelo menos seis ciclos de tratamento com a toxina onabotulínica A e não terem respondido a outras terapias profiláticas anteriores.	Pacientes com migrânea crônica com depressão.
Intervenção e comparadores	Injeções intramusculares de 155 U de toxina onabotulínica A, conforme descrito para o estudo PREEMPT.	Tratamento com toxina onabotulínica A a cada três meses, de acordo com protocolo do estudo PREEMPT.	Duas rodadas com injeções de toxina onabotulínica A em visitas de acompanhamento entre 6 meses e 1 ano após receber o tratamento.
Desfechos	Dias com cefaleia, dias com migrânea e dias sem cefaleia. Além disso, avaliou-se o uso de medicação analgésica, uso de triptanos, eventos adversos e dias de ausência no trabalho (se aplicável). A qualidade de vida também foi medida através do teste HIT-6.	Dias e horas cumulativas com cefaleia (em dias com cefaleia), consumo de medicação para cefaleia e tempo de latência (em horas), além do questionário MIDAS.	Questionários HIT-6 e PHQ-9 antes ou depois da primeira injeção e após a segunda injeção.
Resultados	<b><u>Eficácia:</u></b> <b><u>Redução ≥50%:</u></b>	<b><u>Eficácia:</u></b> <b><u>Redução ≥50%:</u></b>	<b><u>Eficácia:</u></b> <b><u>HIT-6 e PHQ-9:</u></b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Observou-se que 80 (32%) pacientes relataram uma redução ≥50% nos dias com cefaleia;</li> <li>128 (50%) relataram uma redução ≥50% nos dias com migrânea;</li> <li>128 (50%) relataram pelo menos um aumento de duas vezes nos dias sem cefaleia, considerando o valor do baseline;</li> <li>66 (26%) pacientes relataram uma melhora em todos os três parâmetros;</li> <li>106 (42%) em pelo menos dois dos três parâmetros;</li> <li>167 (65,7%) em pelo menos um dos três parâmetros;</li> <li>53% dos pacientes alcançaram uma redução ≥50% nos dias de ausência no trabalho.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Foi observada uma variação positiva no consumo de analgésicos ao longo do tempo, com diminuição significativa da utilização de analgésicos para cada classe de medicamentos estudada (p para tendência &lt;0,001).</li> <li>Para os dias com cefaleia observou-se um aumento significativo na proporção de pacientes altamente respondedores de T12 (34,1%) para T18 (57,4%) (p=0,009). Comparando-se a proporção geral entre os períodos, houve também um aumento significativo de pacientes respondedores (redução entre 50 e 75%; p=0,024) e de bons respondedores (redução &gt;75%; p=0,012).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dos 359 pacientes, 108 (30,1%) melhoraram em sua pontuação HIT-6 em 6 ou mais pontos após a segunda rodada do tratamento com toxina onabotulínica A. Neste grupo, 38,0% (41/108) dos pacientes melhoraram em 5 ou mais pontos na pontuação do PHQ-9.</li> <li>No grupo de pacientes que não tiveram melhora significativa na pontuação do HIT-6, apenas 9,6% (24/251) melhoraram em 5 ou mais pontos no PHQ-9. Essas porcentagens foram significativamente diferentes tanto antes (P &lt;0,0001) quanto</li> </ul>
	<b><u>Redução ≥75%:</u></b>		

Autor, data	Khalil 2014 (82)	Santoro 2017 (83)	Maasumi 2015 (84)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>36 (14%) pacientes relataram uma redução <math>\geq 75\%</math> nos dias com cefaleia;</li> <li>58 (24%) relataram uma redução <math>\geq 75\%</math> nos dias com migrânea;</li> <li>79 (31%) relataram pelo menos um aumento em dias sem cefaleia três vezes maior do que o baseline;</li> <li>20 (7,8%) pacientes relataram melhora em todos os três parâmetros;</li> <li>47 (18,5%) em pelo menos dois dos três parâmetros;</li> <li>107 (42%) em pelo menos um dos três parâmetros.</li> <li>29% dos pacientes alcançaram uma redução <math>\geq 75\%</math> nos dias de ausência no trabalho.</li> </ul> <p><b>Segurança:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Foram relatados os seguintes EAs: dor no local da injeção por pelo menos 24 horas (14,9%), rigidez no pescoço (14,56%), ptose (11%), incapacidade de franzir a testa (relatado, porém sem reclamações; 5,9%), exacerbação dos dias com cefaleia por cinco dias (4,3%), dificuldade na deglutição (1,96%) e desmaio durante a injeção (1,2%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para o número de horas com cefaleia por mês observou-se aumento significativo da proporção geral de bons respondedores (redução <math>&gt;75\%</math>; <math>p&lt;0,001</math>), na comparação entre T6 e T12 (de 53,2% para 76,6%; <math>p=0,009</math>) e entre T12 e T18 (de 76,6% para 89,4%; <math>p&lt;0,001</math>), além de uma tendência significativa de aumento da proporção de pacientes classificados desta forma ao longo do período de observação (<math>p&lt;0,001</math>).</li> </ul> <p><b>Segurança:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>O único evento adverso relacionado ao tratamento relatado foi dor no pescoço.</li> </ul>	<p>após (<math>P&lt;0,0001</math>) ajuste para características do paciente.</p> <p><b>Segurança:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um total de 26 pacientes relataram eventos adversos.</li> <li>Os eventos incluíram dor no pescoço (<math>N=3</math>), fraqueza muscular (<math>N=3</math>), rigidez muscular (<math>N=4</math>), ptose palpebral (<math>N=5</math>), cefaleia (<math>N=5</math>), diplopia (<math>N=1</math>), sintomas <i>flu-like</i> (<math>N=3</math>), náusea (<math>N=1</math>), dificuldade para engolir (<math>N=1</math>) e outros sintomas não especificados (<math>N=3</math>).</li> </ul>
Limitações	Os autores apontam como principal limitação do estudo, a ausência de um grupo de comparação.	As principais limitações do estudo estão relacionadas à característica retrospectiva da análise.	As principais limitações do estudo estão relacionadas à característica retrospectiva da análise.
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B

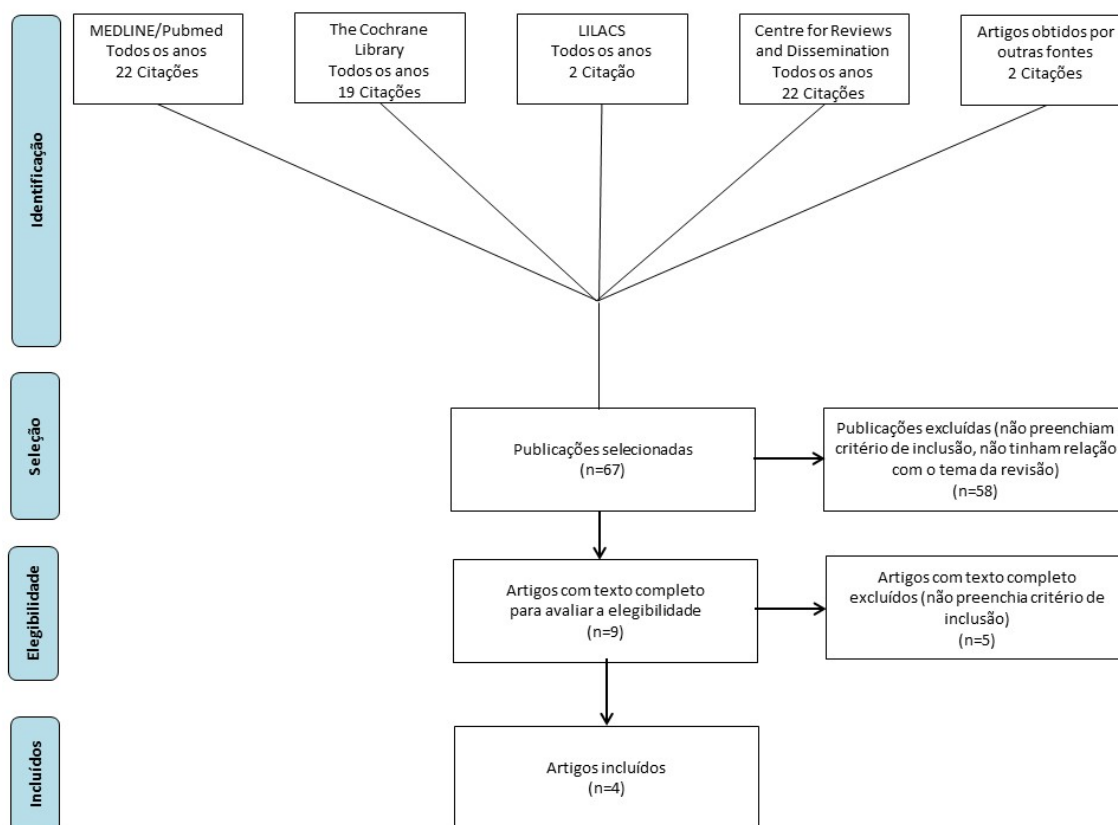
HIT-6: *Headache Impact Test*; IHS: *International Headache Society*; PHQ-9: *Patient Health Questionnaire*.

## 4.6 Resultados da busca econômica realizada

### 4.6.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 67 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 9 estudos para leitura na íntegra. Desses, 4 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 29; Tabela 33).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão, são apresentados no Anexo 4.



**Figura 29. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.**

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 33. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.**

	<b>Autores</b>	<b>Publicação</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>
1.	<b>Hepp et al.</b>	<i>Cephalalgia</i>	2015	(88)
2.	<b>Rothrock et al.</b>	<i>Headache</i>	2014	(89)
3.	<b>Batty et al.</b>	<i>Journal of Medical Economics</i>	2013	(90)
4.	<b>Piovesan et al.</b>	Jornal Brasileiro de Economia da Saúde	2017	(91)

#### 4.6.2 Descrição dos estudos selecionados

##### **Piovesan 2017 (91)**

Piovesan *et al.*, 2017 (91), realizaram uma análise do custo-efetividade do uso da toxina onabotulínica A *versus* nenhum tratamento como tratamento profilático de pacientes com migrânea crônica que foram refratários a pelo menos outros dois medicamentos, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) do Brasil.

Foi utilizado um horizonte temporal de 24 semanas, baseado no protocolo dos estudos PREEMPT. A análise também foi extrapolada para horizontes temporais de 48 e 96 semanas. Também foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos.

Os desfechos clínicos considerados foram dias com cefaleia, dias com cefaleia moderada ou grave, episódios de cefaleia, dias com migrânea e episódios de migrânea. Para o braço não tratar considerou-se os valores basais do placebo, enquanto que para o braço da toxina onabotulínica A foram utilizados os valores basais aplicando as reduções relacionadas ao uso do tratamento (com base em uma análise agrupada do estudo PREEMPT (87)).

Com relação aos custos foram considerados custos médicos diretos. O custo de aquisição foi obtido por meio de preços de lista publicados pela CMED. Foram consideradas duas aplicações a cada 24 semanas, com um limite de quatro aplicações por ano.

Análises de sensibilidade probabilística e univariada foram realizadas para o desfecho de dias com migrânea.

Os resultados demonstraram reduções da ocorrência de dias e episódios de cefaleia ou migrânea favoráveis à toxina onabotulínica A, variando de 44% a 49% em comparação ao grupo não tratado. Houve redução de 54% a 60% nos custos médicos, também a favor da toxina onabotulínica A.

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) calculada para cada desfecho está apresentada na Tabela 34. Os resultados observados indicam que o custo adicional proporcionado pelo uso da toxina onabotulínica A justifica o ganho clínico proporcionado para o paciente (redução de um dia ou um episódio de cefaleia ou migrânea), em todos os horizontes de tempo avaliados.

**Tabela 34. Razão de custo-efetividade incremental de acordo com cada desfecho. Piovesan, 2017. (91)**

Custo por cada tipo de desfecho reduzido	RCEI		
	24 semanas	48 semanas	96 semanas
Dias com cefaleia	R\$ 142,16	R\$ 139,02	R\$ 137,46
Dias com cefaleia moderada/grave	R\$ 155,35	R\$ 151,92	R\$ 150,21
Episódios de cefaleia	R\$ 198,22	R\$ 193,85	R\$ 191,66
Dias com migrânea	R\$ 147,61	R\$ 144,36	R\$ 142,73
Episódios de migrânea	R\$ 208,85	R\$ 204,25	R\$ 201,95

RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

A análise de sensibilidade probabilística considerou o horizonte temporal de 24 semanas e o desfecho de redução de dias de migrânea, e demonstrou que, das 1.000 iterações realizadas, todas apresentaram incremento de custo, sendo que 93,7% foram associadas à redução de dias de migrânea favoráveis à toxina onabotulínica A. Na análise de sensibilidade univariada (considerando os mesmos parâmetros) foram observadas alterações da RCEI de R\$ 99,65 a R\$ 284,60, corroborando com os resultados encontrados no caso base.

O estudo concluiu que a mesma maior RCEI encontrada foi considerada baixa, indicando que a toxina onabotulínica A como tratamento profilático foi custo-efetiva para pacientes com migrânea crônica em relação ao não tratamento profilático sob a perspectiva do SSS.

#### **Hepp 2015 (88)**

Hepp *et al.*, 2015 (88), conduziram um estudo para avaliar a utilização de recursos em saúde de pacientes com migrânea crônica tratados profilaticamente com toxina onabotulínica A, a

partir de informações provenientes de uma base de dados de registros médicos dos Estados Unidos (Truven MarketScan®). As comparações foram feitas antes e depois da utilização da toxina onabotulínica A ou de outros medicamentos orais para o tratamento profilático da migrânea.

O período observado foi de 1 de janeiro de 2008 a 30 de setembro de 2013. A utilização de recursos em saúde relacionados à cefaleia foi avaliada em três períodos de tempo diferentes, envolvendo pacientes que possuíam registros de seis, nove e 12 meses antes e seis, nove e 12 meses depois do tratamento com a toxina onabotulínica A ou outro medicamento profilático oral após o diagnóstico de migrânea crônica.

A avaliação em seis meses incluiu 3.840 pacientes tratados com toxina onabotulínica A e 12.170 indivíduos que receberam tratamento profilático oral. As coortes de nove e 12 meses incluíram 1.831 e 936 pacientes com toxina onabotulínica A, respectivamente, e 6.989 e 4.057 pacientes com tratamento profilático oral, respectivamente.

Em relação às visitas à unidade de emergência devido à cefaleia, houve redução de visitas por pacientes que receberam a toxina onabotulínica A após o início do tratamento, enquanto indivíduos que receberam outras terapias profiláticas orais registraram mais visitas à unidade de emergência em comparação com o período *pré-index* (Figura 30). No grupo toxina onabotulínica A, 542 (14,1%) pacientes realizaram visitas à unidade de emergência durante o período *pré-index* de seis meses, enquanto 369 (9,6%) pacientes realizaram tais visitas durante o período *pós-index* de seis meses (variação absoluta de -4,5% [IC 95%: -3,4 a -5,6;  $p < 0,001$ ]; redução relativa de -31,9% [4,5%/14,1%]). Para os pacientes com uso de medicamentos profiláticos orais, os resultados observados foram de 892 e 1.064 pacientes, respectivamente (variação absoluta de +1,4% [IC 95%: 0,8 a 2,0;  $p < 0,001$ ] e um aumento relativo de +19,0%). Variações similares entre os períodos *pré* e *pós-index* ocorreram em nove e 12 meses e permaneceram significativos em todos os períodos de tempo (Figura 30).

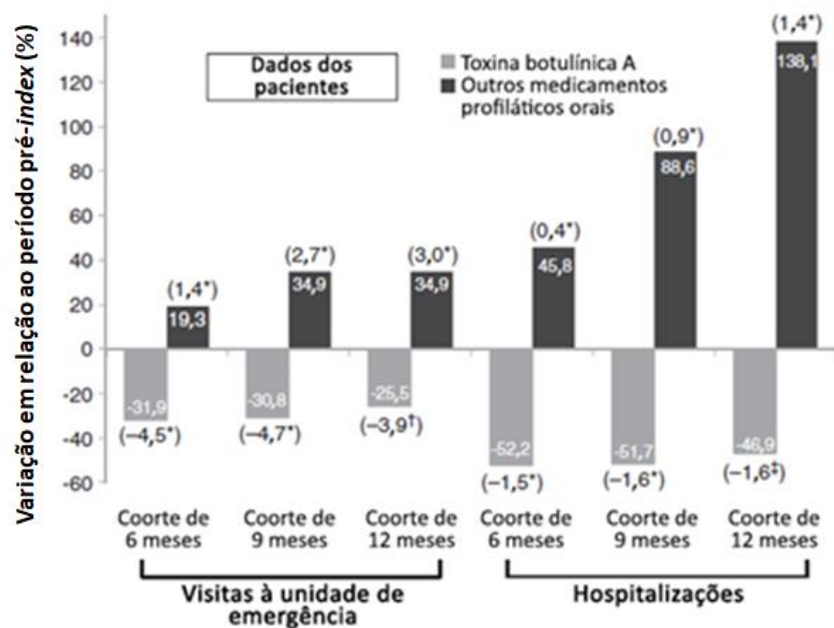
A análise de regressão ajustada demonstrou que a chance de ocorrência de uma visita à unidade de emergência devido à cefaleia foi significativamente menor para pacientes tratados com toxina onabotulínica A *versus* outros medicamentos profiláticos orais. As chances foram 21% (*odds ratio* [OR]: 0,79; IC 95%: 0,67 a 0,94), 20% (OR: 0,80; IC 95%: 0,64 a 1,00) e 19% (OR: 0,81; IC 95%: 0,61 a 1,09) menores para o tratamento com toxina onabotulínica A *versus* outros medicamentos profiláticos orais para os períodos *pós-index* de seis, nove e 12 meses, respectivamente.

O mesmo padrão foi observado para a proporção de indivíduos que foram hospitalizados. No grupo tratado com toxina onabotulínica A, 113 pacientes haviam sido hospitalizados devido à cefaleia antes no período *pré-index*, e 54 foram hospitalizados no período *pós-index*, o que correspondeu a uma variação absoluta de -1,5% (IC 95%: -0,9 a -2,1;  $p < 0,001$ ) e redução relativa de -52,2%. No grupo tratado com outros medicamentos profiláticos orais, houve aumento de 120 para 175 pacientes, respectivamente, correspondendo a uma variação absoluta de +0,4% (IC 95%: 0,2 a 0,7;  $p < 0,001$ ) e aumento relativo de +46%. Mudanças similares foram observadas nas coortes de nove e 12 meses, mantendo-se estatisticamente significativas em todos os períodos de tempo (Figura 30).

A análise de regressão ajustada demonstrou redução significativa na probabilidade de se ter uma hospitalização devido à cefaleia, a qual também foi favorável ao tratamento com a toxina onabotulínica A *versus* outros medicamentos profiláticos orais. As chances foram 47% (OR: 0,53; IC 95%: 0,36 a 0,78), 48% (OR: 0,52; IC 95%: 0,32 a 0,85) e 56% (OR: 0,44; IC 95%: 0,24 a 0,80) menores para o tratamento com toxina onabotulínica A *versus* outros medicamentos profiláticos orais nas coortes de seis, nove e 12 meses, respectivamente.

Embora os resultados a nível do evento tenham sido geralmente similares aos resultados observados a nível do paciente para o tratamento com a toxina onabotulínica A, houve diferenças no grupo tratado com outros medicamentos profiláticos orais em relação às hospitalizações (Figura 31).

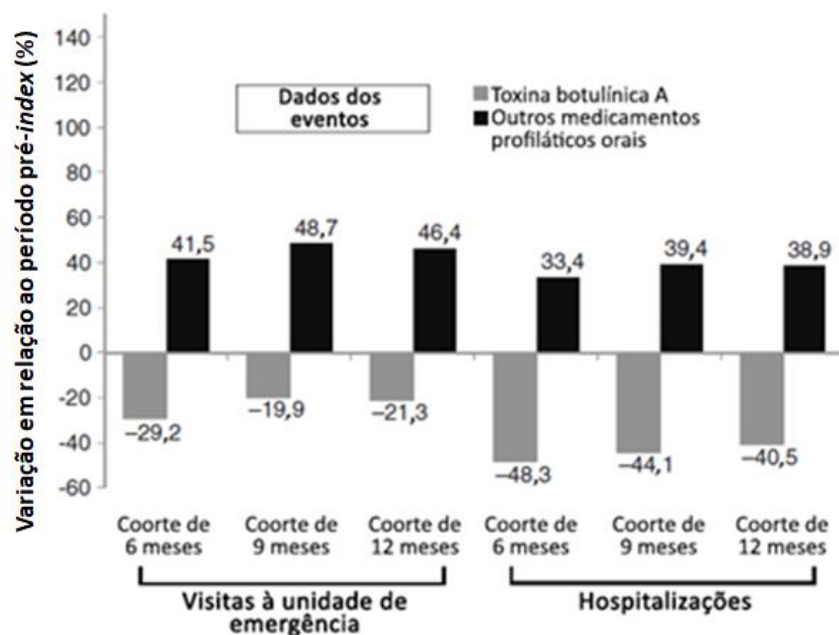




**Figura 30. Variação relativa na proporção dos pacientes com utilização de recursos relacionada à cefaleia após o início do tratamento. Hepp, 2015. (88)**

A variação absoluta está expressa dentro dos parênteses.

\*  $p < 0,001$ ; †  $p = 0,003$ ; ‡  $p = 0,020$ .



**Figura 31. Variação relativa em eventos associados à utilização de recursos relacionada à cefaleia após o início do tratamento. Hepp, 2015. (88)**

O estudo concluiu que as visitas à unidade de emergência ou hospitalizações devido à cefaleia foram significativamente reduzidas depois de seis, nove ou 12 meses após o tratamento profilático com a toxina onabotulínica A em pacientes com migrânea crônica. Adicionalmente, observou-se que quando comparado com pacientes em uso de medicamentos profiláticos orais, a toxina onabotulínica A foi associada com probabilidade significativamente menor de visitas à unidade de emergência ou hospitalizações devido à cefaleia.

#### **Rothrock 2014 (89)**

Rothrock *et al.*, 2014 (89), realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a utilização de recursos em saúde devido à migrânea crônica, bem como os custos médicos diretos antes e após o início do tratamento com toxina onabotulínica A para pacientes refratários a pelo menos dois tratamentos orais.

O nível de incapacidade relacionada à migrânea no *baseline* foi medido através da escala MIDAS, sendo classificado em quatro graus de severidade: grau I (escores de 0 a 5; incapacidade mínima ou pouco frequente), grau II (escores de 6 a 10; incapacidade leve ou pouco frequente), grau III (escores de 11 a 20; incapacidade moderada) e graus IVa (escores de 21 a 40; incapacidade severa) e IVb (escores de 41 a 270; incapacidade muito severa).

Foram incluídos pacientes que atendessem aos critérios da ICHD-II para migrânea crônica, relataram falha na resposta a pelo menos dois agentes profiláticos (dos quais um deveria obrigatoriamente ser divalproato de sódio, topiramato ou zonisamida), não tinham histórico de tratamento prévio com uma neurotoxina para qualquer indicação, e estavam disponíveis para acompanhamento em longo prazo. Os pacientes que realizaram uso excessivo de medicamentos para tratamento de cefaleia aguda não foram excluídos.

Durante um período pré-tratamento de 30 dias, os pacientes que consentiram com o uso da terapia com toxina onabotulínica A mantiveram um diário em papel. Neste foram registrados os dias de cefaleia apresentados por eles, a intensidade máxima de cefaleia nestes dias, qualquer medicação sintomática administrada e qualquer atendimento em um centro de urgência, departamento de emergência ou qualquer hospitalização relacionada à migrânea.

Na conclusão do período de *baseline*, todos os pacientes cujos diários estavam condizentes com o diagnóstico de migrânea crônica foram tratados com a toxina onabotulínica A,

empregando a mesma técnica e dosagem do estudo PREEMPT. O tratamento foi repetido em três meses e, novamente, após seis meses. Após o tratamento inicial, os pacientes foram solicitados a manter um diário idêntico ao do *baseline*.

Foram avaliados 237 pacientes para inclusão no estudo, de forma que 230 (97%) receberam o tratamento. Dentro do período inicial de tratamento de seis meses, um total de 226 pacientes (98,3%) recebeu ambas as aplicações. Quatro pacientes (1,7%) recusaram a segunda aplicação, mas todos os 230 pacientes retornaram para a visita de acompanhamento de 6 meses.

A Tabela 35 mostra as variações na utilização de recursos em saúde após a adição de toxina onabotulínica A ao regime de tratamento. A proporção de pacientes com uma ou mais consultas ao departamento de emergência foi de 54,3% no período pré-tratamento *versus* 31,7% no pós-tratamento ( $p<0,001$ ). Já a proporção de pacientes com uma ou mais visitas para cuidados urgentes foi de 20,0% *versus* 9,6% ( $p=0,061$ ), e a proporção de pacientes com uma ou mais hospitalizações foi de 15,7% *versus* 7,4% ( $p=0,013$ ), respectivamente.

**Tabela 35. Resumo das contagens totais de utilização de recursos e custo durante o período de observação. Rothrock, 2014. (89)**

Recurso em saúde	Pré-tratamento†	Pós-tratamento	Variação	P Valor
<b>Visitas ao departamento de emergência</b>				
Proporção de pacientes com uma ou mais visitas	54,3%	31,7%	-22,6%	<0,001
Contagem total	385	174	-211	-
Média (variação) do número de visitas	1,67 (0 a 18)	0,76 (0 a 17)	-0,92 ± 2,04‡	<0,001
Custo estimado por paciente	\$791,28	\$360,10	-\$431,18§	-
<b>Visitas de urgência</b>				
Proporção de pacientes com uma ou mais visitas	20,2%	9,6%	-10,6%	0,061
Contagem total	150	61	-89	-
Média (variação) do número de visitas	0,65 (0 a 12)	0,27 (0 a 8)	-0,39 ± 1,46‡	<0,001
Custo estimado por	\$84,68	\$35,18	-\$49,50§	-

**paciente**

<b>Hospitalizações</b>				
<b>Proporção de pacientes com uma ou mais hospitalizações</b>	15,7%	7,4%	8,3%	0,013
<b>Contagem total</b>	45	19	-26	-
<b>Média (variação) do número de visitas</b>	0,20 (0 a 5)	0,08 (0 a 2)	-0,11 ± 0,55‡	0,002
<b>Custo estimado por paciente</b>	\$1.231,08	\$492,43	-\$738,65§	-
<b>Toxina onabotulínica A</b>				
<b>Custo estimado por paciente</b>	\$0	\$2.451,02	+\$2.451,02	-
<b>Custo líquido por paciente</b>				
<b>Custo líquido</b>	-	-	+\$1.219,33	-
<b>% diferença de custo</b>	-	-	49,7%	-

†Valores pré-tratamento foram obtidos através da recordação do paciente quanto aos 6 meses anteriores. A utilização de recursos em saúde nos 6 meses anteriores ao início do tratamento com toxina onabotulínica A foi comparada com os 6 meses subsequentes através do cálculo da média de redução por paciente assim como a razão de taxa de incidência de evento para cada tipo de recurso.

‡Redução média de visitas arredondada para o centésimo mais próximo ± desvio padrão.

§Calculado através da multiplicação entre a redução média de visitas e os custos unitários de cada recurso.

- = não aplicável.

Durante os seis meses anteriores ao tratamento, os pacientes tiveram uma média de 1,67 visitas à emergência, 0,65 consultas de urgência e 0,20 hospitalizações. Após o início do tratamento, observou-se uma redução média absoluta de 0,92 visitas à emergência, 0,39 consultas de urgência e 0,11 hospitalizações. Em comparação com as taxas antes do tratamento, a incidência de visitas ao departamento de emergência foi reduzida em 55% (IC 95%: 44 a 63); a incidência de visitas de urgência foi reduzida em 59% (IC 95%: 41 a 72); e a incidência de hospitalizações por migrânea foi reduzida em 57% (IC 95%: 26 a 75%).

A aplicação de estimativas nacionais conservadoras para os custos relacionados resultou em uma redução média de USD1.219,33 por paciente, com um custo adicional de USD2.451,02 para dois ciclos de terapia com a toxina onabotulínica A. Assim, essa redução na utilização de recursos em saúde compensou 49,7% do custo estimado para seis meses de tratamento com toxina onabotulínica A.

Os autores concluíram que houve diferença significativa de custos pela redução de visitas ao departamento de emergência, visitas de urgência e hospitalizações por migrânea nos seis meses após o início do tratamento com toxina onabotulínica A em pacientes com migrânea crônica.

### **Batty 2013 (90)**

Batty *et al.*, 2013 (90), realizaram um estudo econômico com o objetivo de avaliar a custo-efetividade da toxina onabotulínica A *versus* placebo como tratamento profilático para pacientes com migrânea crônica. A análise foi feita sob a perspectiva do sistema de saúde britânico (*UK National Health Service*).

Os autores desenvolveram um modelo de Markov para realizar estimativas acerca do custo incremental por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). Foi empregado um horizonte temporal de 2 anos, com duração de 12 semanas para cada ciclo, com o objetivo de refletir os intervalos entre os tratamentos com a toxina onabotulínica A dos estudos PREEMPT. Os dados de eficácia e QVRS foram baseados em análises dos estudos PREEMPT.

Foram considerados três grupos populacionais: (1) todos os pacientes com migrânea crônica, (2) pacientes que receberam previamente um ou mais tratamentos profiláticos orais, e (3) pacientes que foram tratados anteriormente com três ou mais terapias profiláticas, conforme a indicação considerada pelo NICE.

Treze estados de saúde foram considerados no modelo, incluindo morte. As estimativas de utilização de recursos foram retirados do *International Burden of Migraine Study* (IBMS) e as regras de parada foram consideradas conforme *guidelines* e estudos clínicos. Foi aplicada uma taxa de desconto para custos e benefícios de 3,5%. Foram conduzidas análises de sensibilidade para testar a robustez dos resultados.

De acordo com os resultados, em dois anos, o tratamento com a toxina onabotulínica A foi associado com um aumento nos custos de £1.367 (£3.077 a £1.680) e um aumento em QALYs ganhos de 0,1 na comparação com o placebo, resultando em uma RCEI de £15.028 por QALY ganho. Adicionalmente, o tratamento com a toxina onabotulínica A foi associado a uma redução de dias com cefaleia de 38 dias por ano, sob um custo de aproximadamente £18 por dia de cefaleia evitado. No horizonte temporal de 108 semanas, houve aumento do custo do

medicamento e das administrações de £1.488 em relação ao placebo, o que foi parcialmente contrabalanceado pela redução de custos de hospitalização e utilização de recursos.

Para os outros grupos populacionais considerados – de pacientes que haviam recebido um ou mais tratamentos e pacientes que receberam três ou mais tratamentos – a toxina onabotulínica A se manteve custo-efetiva, com RCEIs de £14.273 e £17.212.

Os resultados da análise de sensibilidade indicaram que os valores de utilidade apresentaram a maior influência nos resultados do modelo. A RCEI manteve-se custo-efetiva considerando um limiar de disposição a pagar de £20.000 a £30.000/QALY na maioria dos cenários. A análise de sensibilidade probabilística indicou que a toxina onabotulínica A foi custo efetiva em 96% dos casos considerando um limiar de £20.000/QALY e em 98% considerando um limiar de £30.000/QALY.

O estudo concluiu que a toxina onabotulínica A foi considerada custo-efetiva sob a perspectiva do sistema de saúde britânico no tratamento profilático de pacientes com migrânea crônica, mesmo considerando diferentes populações em diferentes cenários.

## 4.7 Outras evidências

### DADOS UTILIZADOS POR OUTRAS AGÊNCIAS

Dados combinados das populações dos estudos PREEMPT, considerando indivíduos que receberam previamente três ou mais medicamentos como estratégia de prevenção da cefaleia, utilizados por outras agências, porém não publicados, estão demonstrados neste relatório. (55,92)

A Tabela 36 demonstra a variação a partir do *baseline* nas características da cefaleia, impacto e qualidade de vida após 24 semanas de tratamento com toxina onabotulínica A ou placebo. O uso da toxina onabotulínica A se mostrou superior ao placebo para todos os desfechos analisados, exceto para frequência de episódios de cefaleia e frequência de episódios de migrânea.

**Tabela 36. Variação a partir do *baseline* nas características da cefaleia, impacto e QVRS na semana 24 para pacientes com migrânea crônica e que receberam pelo menos três medicamentos profiláticos antes do estudo. Dados não publicados, utilizados por outras**

agências. (55,93)

Variação média a partir do <i>baseline</i> , variável	Pacientes com uso excessivo de medicação			
	Toxina onabotulínica A (n=231)	Placebo (n=248)	Diferença (IC 95%)	P valor <sup>a</sup>
Frequência de dias com cefaleia (DP)	-7,4 (6,60)	-4,7 (6,40)	-2,65 (-3,815, -1,477)	<0,001
Frequência de dias com migrânea <sup>b</sup> (DP)	-7,1 (6,59)	-4,4 (6,49)	-2,75 (-3,924, -1,571)	<0,001
Frequência de dias com cefaleia moderada/grave (DP)	-6,8 (6,46)	-4,0 (6,29)	-2,87 (-4,018, -1,726)	<0,001
Total de horas cumulativas de cefaleia em dias de cefaleia (DP)	-96,9 (121,67)	-41,7 (127,28)	-54,39 (-76,653, -32,130)	<0,001
Frequência de consumo de medicamento para tratamento de cefaleia aguda (DP) <sup>e</sup>	-9,2 (16,99)	-5,8 (17,36)	-3,57 (-6,569, -0,571)	0,020
Frequência de dias com uso de medicamento para tratamento de cefaleia aguda (DP) <sup>e</sup>	-5,1 (6,37)	-3,9 (5,7)	-1,29 (-2,440, -0,135)	0,029
Frequência de episódios de cefaleia (DP)	-4,9 (5,56)	-4,5 (5,24)	-0,84 (-1,733, 0,061)	0,068
Frequência de episódios de migrânea <sup>b</sup> (DP)	-4,6 (5,40)	-4,1 (5,01)	-0,84 (-1,701, 0,031)	0,059
Escore de impacto da cefaleia <sup>d</sup> (DP)	-3,8 (6,17)	-1,7 (6,00)	-2,08 (-3,176, -0,990)	<0,001
Escore HIT-6 total <sup>c</sup> (DP)	-3,8 (6,17)	-1,7 (6,00)	-2,08 (-3,176, -0,990)	<0,001
Escore MSQ <sup>f</sup> : restrição de função (DP)	-14,0 (21,64)	-4,9 (17,31)	-9,18 (-12,853, -5,502)	<0,001
Escore MSQ <sup>f</sup> : prevenção de função (DP)	-10,7 (21,13)	-4,2 (17,50)	-6,51 (-10,148, -2,866)	0,001
Escore MSQ <sup>f</sup> : função emocional (DP)	-15,9 (27,92)	-7,0 (22,45)	-8,91 (-13-667, -4,154)	<0,001

DP: desvio padrão; HIT: *Headache Impact Test*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; ICHD: *International Classification of Headache Disorders*; MSQ: *Migraine-Specific Quality of Life questionnaire*.

<sup>a</sup>p≤0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Os valores p foram ajustados para o *baseline*.

<sup>b</sup>ICH<sub>D</sub>-II 1.1 (migrânea sem aura), 1.2 (migrânea com aura), 1.6 (provável migrânea).

<sup>c</sup>Escore de Impacto da Cefaleia: 1= sem impacto; 2= pouco impacto; 3=impacto moderado; 4=impacto grave; 5=incapaz de fazer nada.

<sup>d</sup>HIT-6: escores de 36 a 49 = pouco ou sem impacto; 50 a 55=impacto moderado; 56 a 59=impacto substancial; 60 a 78=impacto grave.

<sup>f</sup>Escore do MSQ variam do 0 (baixa QVRS) a 100 (alta QVRS).

Posteriormente, a incidência de uma redução maior ou igual a 50% nos dias de cefaleia e episódios de cefaleia desde o *baseline* até a semana 24 foi comparada entre os grupos toxina onabotulínica A e placebo. Para o desfecho dias com cefaleia, a incidência de redução foi de 40,2% no grupo toxina onabotulínica A e 24,6% no grupo placebo, representando uma diferença de 15,57% (IC 95% 6,446% a 24,702%) com significância estatística (p=0,001). Já para o desfecho episódios de cefaleia, a incidência de redução foi de 44,4% no grupo toxina onabotulínica A e 33,3% no grupo placebo, representando uma diferença de 11,11% (IC 95% 1,549% a 20,673%) com significância estatística (p=0,030). Além disso, a incidência de indivíduos classificados como grave através do instrumento HIT-6, na semana 24, foi avaliada, e 75,3% dos indivíduos alocados no grupo toxina onabotulínica A e 81,5% no grupo placebo foram classificados como grave, com uma diferença estimada entre os grupos de -6,13% (IC 95% -13,497% a 1,243%) não apresentando significância estatística (p=0,119). Desta forma, é possível concluir que o uso da toxina onabotulínica A na população de sujeitos tratados previamente com três ou mais medicamentos como estratégia de prevenção da cefaleia após 24 semanas de seguimento apresenta um claro benefício, especialmente para a redução de dias com episódios de cefaleia/migrânea e do impacto da doença para os indivíduos.



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para avaliar a eficácia e a segurança, além do custo-efetividade, do uso de BOTOX® (toxina onabotulínica A) como estratégia de tratamento profilático em pacientes com diagnóstico de migrânea crônica, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida. Após realização de busca estruturada em diferentes bases de dados, foram selecionados para compor este relatório 24 evidências clínicas (61–84), além de quatro estudos econômicos (88–91). Além disso, foram incluídos dados não publicados, utilizados previamente por agências internacionais como NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) e *Scottish Medicines Consortium* com a mesma finalidade. (55,93)

Entre os desfechos clínicos relevantes avaliados pelos diversos estudos estavam a frequência de dias com cefaleia, frequência de dias com migrânea, horas acumuladas com cefaleia, episódios de cefaleia, episódios de migrânea, frequência de dias com cefaleia moderada a grave, frequência de ingestão de medicamentos, entre outros. (61–84) A análise dos dados combinados dos dois principais estudos que compararam a toxina onabotulínica A ao placebo (PREEMPT 1 e PREEMPT 2) demonstra uma superioridade da intervenção para todos os desfechos analisados após 56 semanas de acompanhamento. (71)

Posteriormente, foram conduzidas análises desta mesma população, oriunda dos estudos PREEMPT 1 e PREEMPT 2, considerando populações e/ou desfechos específicos. Entre sujeitos com uso excessivo de medicação, o uso da toxina onabotulínica A foi superior ao placebo para todos os desfechos exceto para a diminuição no consumo de medicamentos. (69) Já indivíduos não responsivos aos esquemas iniciais com toxina botulínica, apresentaram benefícios em esquemas subsequentes. (67) Da mesma forma, o uso da toxina onabotulínica A se mostrou superior ao uso do placebo entre indivíduos submetidos a todos os cinco ciclos propostos pelo protocolo do estudo e naqueles não responsivos quando o desfecho considerado foi a frequência de dias com cefaleia. (62,68)

Dados do estudo PREEMPT ainda não publicados fornecidos pelo fabricante, porém utilizados por agências internacionais para aprovação do uso da toxina onabotulínica A, considerando especificamente os indivíduos que falharam a três ou mais estratégias de prevenção de episódios de cefaleia em pacientes com migrânea crônica foram incluídos nesta revisão. Nesta população o uso da toxina onabotulínica A demonstrou eficácia superior ao placebo na redução da frequência de dias com cefaleia e também naquelas classificadas como moderada/grave, no total de horas cumulativas de cefaleia em dias com o quadro, e na

frequência de consumo e de dias de uso de medicamento para tratamento da cefaleia aguda, na frequência de dias com migrânea, além da diminuição do impacto da migrânea crônica na vida desses indivíduos. Quando os desfechos analisados consideraram o número de episódios de cefaleia ou migrânea, uma diferença também é observada, porém não significativa. Desta forma, os achados para este grupo (pacientes que falharam a três ou mais estratégias de prevenção de episódios de cefaleia) parecem ser os mais consistentes em demonstrar a eficácia da toxina onabotulínica A em indivíduos portadores de migrânea crônica. (55,93)

Outro estudo duplo-cego, comparando o uso da toxina onabotulínica A ao placebo, em indivíduos que não fizeram uso excessivo de medicação, também demonstrou superioridade da intervenção para desfechos como episódios de migrânea, número total de dias com cefaleia, índice de cefaleia e alterações na quantidade de medicamentos agudos utilizados. (74)

Quando a toxina onabotulínica A foi comparada ao topiramato, os estudos relatam um padrão de eficácia similar quando considerados desfechos como resposta global ao tratamento, número de dias com cefaleia, ausência de cefaleia, dias com medicação para cefaleia, dias com migrânea e gravidade dos episódios de migrânea. (72,73) No entanto, de acordo com dados do estudo conduzido por Mathew e colaboradores (2009) (73), a toxina onabotulínica A apresentou um padrão de segurança superior ao topiramato.

Estudos clínicos abertos descreveram o uso da toxina onabotulínica A em pacientes com migrânea crônica com a presença de comorbidades e, também, em longo prazo. Seu uso demonstrou resultados satisfatórios após um período de dois anos de seguimento e entre indivíduos com depressão e ansiedade como comorbidade. (64,66)

Quando o desfecho analisado foi a QVRS, a incapacidade e a funcionalidade de indivíduos com migrânea crônica, a toxina onabotulínica A demonstrou superioridade quando comparada ao placebo e um padrão similar quando comparada ao topiramato. (65,70,72,73)

O mesmo padrão satisfatório de eficácia e segurança observado em ensaios clínicos foi descrito em estudos observacionais, caracterizando um contexto de mundo real. (75–84) O uso da toxina onabotulínica A é recomendado pelo NICE, com base nos dados não publicados descritos neste relatório, para indivíduos com migrânea crônica que não responderam ou foram intolerantes a pelo menos três estratégias farmacológicas profiláticas. Considerando este contexto, em um estudo conduzido no Reino Unido após incorporação do NICE, 63,5% dos indivíduos tratados com dois ciclos da toxina onabotulínica A obtiveram, em estudo

observacional, redução de pelo menos 30% nos dias com cefaleia após seis meses de acompanhamento além de outros benefícios clínicos e padrão satisfatório de segurança. (75) Considerando os dados econômicos disponíveis na literatura, extraídos de estudos de mundo real, uma redução na utilização de recursos, especialmente relacionados a recursos hospitalares como internação e atendimento de emergência, relacionada ao uso da toxina onabotulínica A é observada em comparação a outros tratamentos, tanto em pacientes com migrânea crônica em geral, quanto naqueles que falharam a dois tratamentos prévios. (88,89)

Dessa forma, é possível concluir que o uso de BOTOX® (toxina onabotulínica A) como tratamento profilático em pacientes com diagnóstico de migrânea crônica apresenta evidências consistentes na literatura acerca de sua eficácia e segurança, especialmente em indivíduos que falharam a três ou mais estratégias de tratamento prévias. Além disso, seu uso é capaz de reduzir a utilização de recursos decorrentes de episódios de cefaleia ou migrânea.

## 6. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Atlas of headache disorders and resources in the world 2011 [Internet]. 2011. Available from: [http://www.who.int/mental\\_health/management/atlas\\_headache\\_disorders/en/](http://www.who.int/mental_health/management/atlas_headache_disorders/en/)
2. Robertson CE, Garza I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012 Jan;8:35–48.
3. Sociedade Brasileira de Medicina da Família e Comunidade, Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação, Academia Brasileira de Neurologia. Cefaleias em Adultos na Atenção Primária à Saúde : Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: AMB; 2009. 14 p.
4. Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2007 May 22;68(21):1851–61.
5. Tietjen GE, Peterlin BL, Brandes JL, Hafeez F, Hutchinson S, Martin VT, et al. Depression and anxiety: effect on the migraine-obesity relationship. *Headache*. 2007 Jun;47(6):866–75.
6. Krymchantowski AV, Moreira Filho PF. Atualização no tratamento profilático das enxaquecas. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(2-A):513–9.
7. Lipton RB. Tracing transformation: Chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology*. 2009 Feb 3;72(Issue 5, Supplement 1):S3–7.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211.
9. Weatherall MW. The diagnosis and treatment of chronic migraine. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(3):115–23.
10. Blumenfeld A, Varon S, Wilcox T, Buse D, Kawata A, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2010 Sep 2;31(3):301–15.
11. Giacomozzi ARE, Vindas AP, Junior AA da S, Bordini CA, Buonanotte CF, Roesler CA de P, et al. Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Jul;71(7):478–86.
12. Linsenmeyer TA. Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: State of the art review. *J Spinal Cord Med*. 2013 Sep;36(5):402–19.
13. Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci*. 2017;372:307–15.
14. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30(5):599–609.
15. Tepper SJ, Rapoport A, Sheftell F. The pathophysiology of migraine. *Neurologist*. 2001 Sep;7(5):279–86.
16. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553–622.
17. Hauge AW, Kirchmann M, Olesen J. Characterization of consistent triggers of migraine with aura. *Cephalalgia*. 2011 Mar;31(4):416–38.

18. Tekatas A, Mungen B. Migraine Headache Triggered Specifically by Sunlight: Report of 16 Cases. *Eur Neurol*. 2013 Sep 17;70(5–6):263–6.
19. Giacomozzi AR, Vindas AP, da Silva Junior AA, Bordini CA, Buonanotte CF, Roesler CA, et al. Consenso latino-americano para as diretrizes de tratamento da migrânea crônica. *Headache Med*. 2012;3(4):150–61.
20. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):788–90.
21. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):252–7.
22. Falavigna A, Teles AR, Braga GL, Conzatti LP, Ruschel LG, Silva PG Da. Association between primary headaches and depression in young adults in southern Brazil. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(6):589–93.
23. Goulart AC, Santos IS, Brunoni AR, Nunes MA, Passos VM, Griep RH, et al. Migraine headaches and Mood/Anxiety disorders in the ELSA Brazil. *Headache*. 2014;54(8):1310–9.
24. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton R, Welch KM. Headache types and panic disorder: directionality and specificity. *Neurology*. 2001;56(3):350–4.
25. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(9):849–53.
26. Terwindt GM, Ferrari MD, Tijhuis M, Groenen SM, Picavet HS, Launer LJ. The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology*. 2000;55(5):624–9.
27. Silva M, Teixeira A. Neuropsicologia das cefaléias. *Migrêneas cefaléias*. 2008;11(2):114–7.
28. Peres MFP, Zukerman E, Young WB, Silberstein SD. Fatigue in chronic migraine patients. *Cephalalgia*. 2002;22(9):720–4.
29. Peres MFP, Young WB, Kaup AO, Zukerman E, Silberstein SD. Fibromyalgia is common in patients with transformed migraine. *Neurology*. 2001;57(7):1326–8.
30. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: Examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache*. 2005;45(7):904–10.
31. Ferrari A, Leone S, Vergoni AV, Bertolini A, Sances G, Coccia CPR, et al. Similarities and differences between chronic migraine and episodic migraine. *Headache*. 2007;47(1):65–72.
32. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KMA. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003 Apr;60(8):1308–12.
33. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology*. 2000;55(5):629–35.
34. Minen MT, De Dhaem OB, Van Diest AK, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(7):741–9.
35. Bigal ME, Fernandes LC, Moraes FA, Bordini CA, Speciali JG. Prevalência e impacto da migrânea em funcionários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina Ribeirão Preto - USP. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2–B):431–6.
36. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, et al. Migraine and

- the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open*. 2018;8(3):e020498.
37. Leonardi M, Raggi A. Burden of migraine: International perspectives. *Neurol Sci*. 2013;34(Suppl. 1):117–8.
  38. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59.
  39. Bigal ME, Rapoport AM, Bordini CA, Tepper SJ, Sheftell FD, Speciali JG. Burden of migraine in Brazil: Estimate of cost of migraine to the public health system and an analytical study of the cost-effectiveness of a stratified model of care. *Headache*. 2003;43(7):742–54.
  40. Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, Goadsby PJ, Buse DC, Varon SF, et al. Direct and Indirect Costs of Chronic and Episodic Migraine in the United States: A Web-Based Survey. *Headache*. 2016;56(2):306–22.
  41. Sociedade Brasileira de Medicina da Família e Comunidade Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação Academia Brasileira de Neurologia. Cefaleias em Adultos na Atenção Primária à Saúde : Diagnóstico e Tratamento Projeto Diretrizes. Rio de Janeiro: AMB; 2009. 1-14 p.
  42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Management of migraine (with or without aura). 2018;(April):1–12.
  43. Al-Hashel JY, Ahmed SF, Alroughani R. Burden of migraine in a Kuwaiti population: a door-to-door survey. *J Headache Pain*. 2017;18(1):4–9.
  44. Falavigna A, Teles AR, Velho MC, Vedana VM, Silva RC Da, Mazzocchin T, et al. Prevalence and impact of headache in undergraduate students in Southern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(6):873–7.
  45. Stuginski-Barbosa J, Speciali JG. Frequency of headache among the employees of a rubber company in the state of São Paulo , Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(2):66–72.
  46. Bigal ME, Lipton RB. The prognosis of migraine. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(3):301–8.
  47. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478–88.
  48. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017 Apr 12;37(5):470–85.
  49. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic Review of Migraine Prophylaxis Adherence and Persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014 Jan;20(1):22–33.
  50. Hepp Z, Dodick D, Varon S, Gillard P, Mathew N, Chia J, et al. Persistence and switching characteristics among chronic migraine patient population: a retrospective claims analysis. *J Headache Pain*. 2014 Dec 18;15(S1):G8.
  51. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017 Apr;37(5):470–85.
  52. Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda. Botox (toxina botulínica A) [Bula]. São Paulo;

2018.

53. Mazzocchio R, Caleo M. More than at the neuromuscular synapse: Actions of botulinum neurotoxin A in the central nervous system. *Neuroscientist*. 2015;21(1):44–61.
54. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Approval Package for Botox Injection (onabotulinumtoxinA). FDA; 2010.
55. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. Technology appraisal guidance TA260. Geneva: NICE; 2012.
56. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-rosich P, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2018;19:91.
57. Simpson D, Hallett M, Ashman E, Comella C, Green M, Gronseth G, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;86(19):1818–26.
58. Robertson CE, Garza I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:35–48.
59. Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda. Botox (toxina botulínica A) [Bula]. São Paulo; 2016.
60. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
61. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Manack Adams A. 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.
62. Matharu M, Halker R, Pozo-Rosich P, DeGryse R, Manack Adams A, Aurora SK. The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. *J Headache Pain*. 2017;18(1):1–8.
63. Vikelis M, Argyriou AA, Dermitzakis E V., Spingos KC, Mitsikostas DD. Onabotulinumtoxin-A treatment in Greek patients with chronic migraine. *J Headache Pain*. 2016;17(1):84.
64. Demiryurek BE, Ertem DH, Tekin A, Ceylan M, Aras YG, Gungen BD. Effects of onabotulinumtoxinA treatment on efficacy, depression, anxiety, and disability in Turkish patients with chronic migraine. *Neurol Sci*. 2016;37(11):1779–84.
65. 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.
66. Boudreau GP, Grosberg BM, McAllister PJ, Lipton RB, Buse DC. Prophylactic onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine and comorbid depression: An open-label, multicenter, pilot study of efficacy, safety and effect on headache-related disability, depression, and anxiety. *Int J Gen Med*. 2015;8:79–86.
67. 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.

68. 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.
69. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci.* 2013;331(1–2):48–56.
70. Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, McAllister PJ, Freitag F, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology.* 2011;77(15):1465–72.
71. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache.* 2011 Oct;51(9):1358–73.
72. Cady RK, Schreiber CP, Porter JAH, Blumenfeld AM, Farmer KU. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache.* 2011 Jan;51(1):21–32.
73. Mathew NT, Jaffri SF a. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache.* 2009;49(10):1466–78.
74. Freitag FG, Diamond S, Diamond M, Urban G. Botulinum Toxin Type A in the treatment of chronic migraine without medication overuse. *Headache.* 2008 Feb;48(2):201–9.
75. Andreou AP, Trimboli M, Al-Kaisy A, Murphy M, Palmisani S, Fenech C, et al. Prospective real-world analysis of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine post-National Institute for Health and Care Excellence UK technology appraisal. *Eur J Neurol.* 2018;25(8):1069-e83.
76. Matharu M, Pascual J, Nilsson Remahl I, Straube A, Lum A, Davar G, et al. Utilization and safety of onabotulinumtoxinA for the prophylactic treatment of chronic migraine from an observational study in Europe. *Cephalalgia.* 2017;37(14):1384–97.
77. Aydinlar EI, Dikmen PY, Kosak S, Kocaman AS. OnabotulinumtoxinA effectiveness on chronic migraine, negative emotional states and sleep quality: a single-center prospective cohort study. *J Headache Pain.* 2017;18(1):14–6.
78. Aicua-Rapun I, Martínez-Velasco E, Rojo A, Hernando A, Ruiz M, Carreres A, et al. Real-life data in 115 chronic migraine patients treated with Onabotulinumtoxin A during more than one year. *J Headache Pain.* 2016;17(1):10–3.
79. Negro A, Curto M, Lionetto L, Martelletti P. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195 U in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain.* 2015;17(1):1–9.
80. Negro A, Curto M, Lionetto L, Cialesi D, Martelletti P. OnabotulinumtoxinA 155 U in medication overuse headache: a two years prospective study. *Springerplus.* 2015;4(1):1–8.
81. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Larrosa D, Alvarez R, Riesco N, Pascual J. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year? *Cephalalgia.* 2015;35(10):864–8.
82. Khalil M, Zafar HW, Quarshie V, Ahmed F. Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 254



- patients from Hull, UK. *J Headache Pain*. 2014;15(1):1–9.
83. Santoro A, Fontana A, Miscio AM, Zarrelli MM, Copetti M, Leone MA. Quarterly repeat cycles of onabotulinumtoxinA in chronic migraine patients: the benefits of the prolonged treatment on the continuous responders and quality-of-life conversion rate in a real-life setting. *Neurol Sci*. 2017;38(10):1779–89.
  84. Maasumi K, Thompson NR, Kriegler JS, Tepper SJ. Effect of onabotulinumtoxinA injection on depression in chronic migraine. *Headache*. 2015;55(9):1218–24.
  85. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul;30(7):793–803.
  86. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804–14.
  87. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010 Jun;50(6):921–36.
  88. Hepp Z, Rosen NL, Gillard PG, Varon SF, Mathew N, Dodick DW. Comparative effectiveness of onabotulinumtoxinA versus oral migraine prophylactic medications on headache-related resource utilization in the management of chronic migraine: Retrospective analysis of a US-based insurance claims database. *Cephalalgia*. 2015;36(9):862–74.
  89. Rothrock JF, Bloudek LM, Houle TT, Andress-Rothrock D, Varon SF. Real-world economic impact of onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine. *Headache*. 2014;54(10):1565–73.
  90. Batty AJ, Hansen RN, Bloudek LM, Varon SF, Hayward EJ, Pennington BW, et al. The cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headache in adults with chronic migraine in the UK. *J Med Econ*. 2013 Jul;16(7):877–87.
  91. Piovesan E, Cadecaro P, Pepe C. Análise de custo-efetividade da toxina onabotulínica A no tratamento preventivo da migrânea crônica sob a perspectiva do sistema privado de saúde do Brasil. *J Bras Econ da Saúde*. 2017;9(Suppl1):71–80.
  92. Scottish Medicines Consortium (SMC). New Product Assessment Form. SMC; 2016. p. 164.
  93. Scottish Medicines Consortium. New Product Assessment Form: onabotulinumtoxinA. 2016. p. 166.
  94. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
  95. Silva EN, Galvão TF, Gomes M, Tolentino M. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;35(3):219–27.
  96. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(16):1736–45.

97. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(6).
98. Tassorelli C, Tedeschi G, Sarchielli P, Pini LA, Grazzi L, Geppetti P, et al. Optimizing the long-term management of chronic migraine with onabotulinumtoxinA in real life. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(2):167–76.
99. Sarchielli P, Romoli M, Corbelli I, Bernetti L, Verzina A, Brahimi E, et al. Stopping onabotulinum treatment after the first two cycles might not be justified: Results of a real-life monocentric prospective study in chronic migraine. *Front Neurol*. 2017;8(DEC).
100. Barbanti P, Ferroni P. Onabotulinum toxin A in the treatment of chronic migraine: Patient selection and special considerations. *J Pain Res*. 2017;10:2319–29.
101. Davies B, Gaul C, Martelletti P, García-Moncó JC, Brown S. Real-life use of onabotulinumtoxinA for symptom relief in patients with chronic migraine: REPOSE study methodology and baseline data. *J Headache Pain*. 2017;18(1).
102. Russo M, Manzoni GC, Taga A, Genovese A, Veronesi L, Pasquarella C, et al. The use of onabotulinum toxin A (Botox®) in the treatment of chronic migraine at the Parma Headache Centre: a prospective observational study. *Neurol Sci*. 2016;37(7):1127–31.
103. Grazzi L, Usai S. Onabotulinum toxin A (Botox) for chronic migraine treatment: an Italian experience. *Neurol Sci*. 2015;36:33–5.
104. Diener H-C, 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.
105. Ranoux D, Martiné G, Espagne-Dubreuilh G, Amilhaud-Bordier M, Caire F, Magy L. OnabotulinumtoxinA injections in chronic migraine, targeted to sites of pericranial myofascial pain: an observational, open label, real-life cohort study. *J Headache Pain*. 2017;18(1).
106. Butera C, Colombo B, Bianchi F, Corsi M, Messina R, Amadio S, et al. Refractory chronic migraine: is drug withdrawal necessary before starting a therapy with onabotulinum toxin type A? *Neurol Sci*. 2016;37(10):1701–6.
107. Kollewe K, Escher CM, Wulff DU, Fathi D, Paracka L, Mohammadi B, et al. Long-term treatment of chronic migraine with OnabotulinumtoxinA: efficacy, quality of life and tolerability in a real-life setting. *J Neural Transm*. 2016;123(5):533–40.
108. Lin KH, Chen SP, Fuh JL, Wang YF, Wang SJ. Efficacy, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: A retrospective study. *J Chinese Med Assoc*. 2014;77(1):10–5.
109. Christie SN, Giammarco R, Gawel M, MacKie G, Gladstone J, Becker WJ. Botulinum toxin type A and acute drug costs in migraine with triptan overuse. *Can J Neurol Sci*. 2010;37(5):588–94.
110. Turner IM, Newman SM, Entin EJ, Agrillo T. Prophylactic treatment of migraine with botulinum toxin type A: a pharmacoeconomic analysis in a community setting. *J Med Econ*. 2007;10:355–66.
111. Binder WJ, Brin MF, Blitzler A, Schoenrock LD, Pogoda JM. Botulinum toxin type a (BOTOX) for treatment of migraine headaches: An open-label study. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2000;123(6):669–76.
112. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache*. 1999;40(6):445–50.

113. Young WB, Lopez JI, Rothrock JF, Adams AM, Blumenfeld AM. Effects of OnabotulinumtoxinA Treatment on Disability and Quality of Life in Patients with Chronic Migraine with Baseline Allodynia: A COMPEL Subanalysis. In: International Headache Congress (IHC). 2017.
114. Lopez JI, Blumenfeld AM, Young WB, Adams AM, Rothrock JF. Effects of OnabotulinumtoxinA Treatment on Disability and Quality of Life in Patients with Chronic Migraine with Baseline Headache Every Day: A COMPEL Subanalysis. Int Headache Congr. 2017;PO-01-074:329161.
115. Blumenfeld AM, Tepper SJ, Robbins LD, Adams AM, Silberstein SD. Effects of OnabotulinumtoxinA Treatment on the Chronic Migraine Comorbidities of Depression and Anxiety. Int Headache Congr. 2017;PO-02-028:376458.
116. Winner PK, Blumenfeld AM, Eross EJ, Orejudos A, Adams AM, Brin MF. Long-Term Safety and Tolerability of OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine Patients: COMPEL Analysis by Treatment Cycle. Int Headache Congr. 2017;PO-01-065.
117. Ahmed F, Gaul C, Martelletti P, Garcia-Monco JC, Adams AM. Real-Life Use of OnabotulinumtoxinA for the symptomatic Treatment of Chronic Migraine: The REPOSE Study. In: International Headache Congress (IHC). 2017. p. PO-01-066.
118. Ruggeri M. The cost effectiveness of Botox in Italian patients with chronic migraine. Neurol Sci. 2014;35(SUPPL. 1):45–7.
119. Rothrock JF, Andress-Rothrock D, Scanlon C, Weibelt S. OnabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: Long-term outcome. Headache. 2011;51(Suppl 1):60.
120. Bloudek LM, Hansen RN, Sanderson JC, Kan L, Petrovic G, Varon SF, et al. Cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine in Canada. Value Heal. 2013;16(3):A105.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
<b>PubMed</b>	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
<b>LILACS</b>	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
<b>CRD</b>	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE  
OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

### ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (60)

#### Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Estudos PREEMPT (85,86)	Estudo COMPEL (61)	Boudreau, 2015 (66)	Demiryurek, 2016 (64)
<b>1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
<b>2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica
<b>3. Houve sigilo da alocação?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica
<b>4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica
<b>5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?</b>	( ) Sim (x) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica
<b>6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica
<b>7. Todos os resultados relevantes</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações

Parâmetros	Estudos PREEMPT (85,86)	Estudo COMPEL (61)	Boudreau, 2015 (66)	Demiryurek, 2016 (64)
<b>cl clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validade e confiável?</b>	que permitam avaliação	que permitam avaliação	que permitam avaliação	que permitam avaliação
<b>8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?</b>	Toxina onabotulínica A: 45 (13,2%) Placebo: 13 (12,7%)	Toxina onabotulínica A: 343 (47,9%)	Toxina onabotulínica A: 8 (25%)	Não informado.
<b>9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica
<b>10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?</b>	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (94)

## Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Mathew 2009 (73)	Cady, 2011 (72)	Vikelis, 2016 (63)	Freitag, 2007 (74)
<b>1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
<b>2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
<b>3. Houve sigilo da alocação?</b>	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
<b>4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
<b>5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
<b>6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
<b>7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
<b>8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes</b>	Toxina onabotulínica A: 12 (40,0%) Topiramato: 15 (50,0%)	Toxina onabotulínica A: 21 (72,4%) Topiramato: 26 (86,7%)	Toxina onabotulínica A: 38 (31,9%)	Toxina onabotulínica A: 2 (10%) Placebo: 3 (14,3%)



Parâmetros	Mathew 2009 (73)	Cady, 2011 (72)	Vikelis, 2016 (63)	Freitag, 2007 (74)
<b>que o estudo fosse concluído?</b>				
<b>9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
<b>10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input checked="" type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input checked="" type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (94)

**Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte.**

Parâmetros	Aicua-Rapun, 2016 (78)		Andreou, 2018 (75)		Aydinlar, 2017 (77)		Cernuda-Morollón, 2014 (81)	
<b>The study addresses an appropriate and clearly focused question.</b>	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
<b>The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.</b>	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
<b>The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.</b>	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)
<b>The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.</b>	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
<b>What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.</b>	0%		Does not apply.		At least 1 FU visit: 46,8% Visit 2: 48,4% Visit 3: 69,5% Visit 4: 82,1% Visit 5: 89,5%		Does not apply.	
<b>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</b>	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
<b>The outcomes are clearly defined.</b>	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
<b>The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.</b>	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
<b>Where blinding was not possible, there is some recognition</b>	Yes ( ) Can't	No (x)	Yes (x) Can't	No ( )	Yes ( ) Can't	No (x)	Yes ( ) Can't	No (x)

that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	say ( )		say ( )		say ( )		say ( )	
The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
Have confidence intervals been provided?	Yes ( )	No (x)	Yes ( )	No (x)	Yes (x)	No ( )	Yes ( )	No (x)
How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )		High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )		High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )		High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )	
Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes ( )	No (x)	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )
Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ( )	Yes(x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )
Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on	A eficácia da toxina onabotulínica A em pacientes com migrânea crônica é		A toxina onabotulínica A foi eficaz no tratamento profilático de		O tratamento profilático com a toxina onabotulínica A foi associado a		Cerca de 80% dos pacientes com migrânea crônica responderam ao	

<b>your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</b>	consistente ao longo do primeiro ano de tratamento.	pacientes com migrânea crônica, apresentando reduzindo em 30% os dias com cefaleia, tanto para pacientes que faziam uso excessivo de medicação aguda como para os que não faziam.	uma melhora significativa da frequência e gravidade dos episódios de cefaleia, redução do número de analgésicos utilizados e do escore MIDAS.	tratamento profilático com a toxina onabotulínica A durante o primeiro ano de tratamento.
--	---	---	---	--

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> >(94)

**Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte.**

Parâmetros	Negro, 2015 (79)		Khalil, 2014 (82)		Maasumi, 2016 (84)		Matharu, 2018 (76)	
<b>The study addresses an appropriate and clearly focused question.</b>	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
<b>The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.</b>	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
<b>The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.</b>	Yes ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes (x)	No ( ) Does not apply ( )	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)
<b>The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.</b>	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
<b>What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.</b>	OnabotulinumtoxinA 195 U: 16,9%		10,6%		68,5%		29,8%	
<b>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</b>	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
<b>The outcomes are clearly defined.</b>	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
<b>The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.</b>	Yes ( ) Can't say (x)	No ( ) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
<b>Where blinding was not possible, there is some recognition</b>	Yes ( ) Can't	No ( )	Yes ( ) Can't	No (x)	Yes ( ) Can't	No (x)	Yes ( ) Can't	No (x)

that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	say (x)		say ( )		say ( )		say ( )	
The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
Have confidence intervals been provided?	Yes ( )	No (x)	Yes (x)	No ( )	Yes ( )	No (x)	Yes (x)	No ( )
How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )		High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )		High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )		High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )	
Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes ( )	No (x)	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )
Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ( )	Yes(x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )
Notes. Summarise the authors conclusions. Add	A toxina onabotulínica A foi eficaz e segura no		A toxina onabotulínica A reduziu o número e		O uso profilático da toxina onabotulínica A para pacientes		A utilização do tratamento com a toxina onabotulínica	

<b>any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</b>	tratamento profilático de pacientes com migrânea crônica e a dose de 195 U apresentou melhores resultados em comparação com a dose de 155 U.	dias com cefaleia e migrânea, além de aumentar os dias sem cefaleia, aprimorando, ainda, a qualidade de vida dos pacientes com migrânea crônica refratária ou intolerante a terapias profiláticas orais.	com migrânea crônica contribuiu para a redução da depressão de modo associado à melhora da gravidade da cefaleia.	A foi associado a um perfil de segurança similar ao observado em estudos anteriores e os pacientes se mostraram satisfeitos com o tratamento.
--	--	--	---	---

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> >(94)

## Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte.

Parâmetros	Negro, 2015 (80)		Santoro, 2017 (83)	
The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)
The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.		14,8%		77,3%
Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes ( ) Can't say (x)	No ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
Have confidence intervals been provided?	Yes ( )	No (x)	Yes (x)	No ( )



How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )		High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )	
Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )
Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ( )	Yes(x)	No ( )
Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	O tratamento profilático com a toxina onabotulínica A de pacientes com migrânea crônica na dose de 155 U foi eficaz e seguro, mesmo após um longo período de acompanhamento.		O tratamento profilático com a toxina onabotulínica A para pacientes com migrânea crônica, com ou sem uso excessivo de medicamentos, se mostrou eficaz e seguro. Além disso, o tratamento prolongado (18 meses) foi capaz de sustentar e melhorar ainda mais a redução da cefaleia e aumentar a qualidade de vida.	
Fonte: SIGN – < <a href="http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html">http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html</a> >(94)				

**Formulário de avaliação de qualidade de estudos de avaliações econômicas.**

	<b>Batty, 2013 (90)</b>	<b>Piovesan, 2017 (91)</b>
<b>a. Delineamento do estudo</b>		
1. A pergunta do estudo foi feita de forma adequada, clara e passível de ser respondida?	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro
2. A população-alvo do estudo foi descrita de forma clara?	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro	( ) Sim ( ) Não (X) Não está claro
3. As principais alternativas foram incluídas no estudo, bem como foi fornecida uma descrição abrangente das alternativas analisadas?	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro
4. O horizonte temporal do modelo foi longo o suficiente para refletir as principais diferenças - de custo e de desfecho em saúde - entre as estratégias analisadas?	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro
5. A perspectiva do estudo foi informada?	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro
6. O estudo analisa tanto custos quanto desfechos em saúde?	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro	( ) Sim (X) Não ( ) Não está claro
7. O tipo de avaliação econômica foi informado?	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro
<b>b. Mensuração dos desfechos em saúde e dos custos</b>		
<b>Desfechos em saúde</b>		
9. As medidas de desfecho em saúde foram descritas de forma clara e são pertinentes à pergunta do estudo?	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro
10. As fontes das estimativas dos desfechos em saúde foram descritas e justificadas e estão em consonância com a população alvo?	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro
11. Foram utilizados métodos e suposições para extrapolar resultados de curto prazo em resultados finais (de médio ou longo prazos), sendo eles descritos e justificados?	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro ( ) Não aplicável	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro ( ) Não aplicável
12. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de ensaio clínico, o protocolo de pesquisa reflete o que ocorreria regularmente na prática clínica?	( ) Sim ( ) Não (X) Não está claro ( ) Não aplicável	( ) Sim ( ) Não (X) Não está claro ( ) Não aplicável
13. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de revisão sistemática, a qualidade da evidência foi informada?	( ) Sim ( ) Não ( ) Não está claro (x) Não aplicável	( ) Sim ( ) Não ( ) Não está claro (X) Não aplicável
14. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de estudos observacionais ou de suposições, o uso dessas informações deveu-se pela ausência de evidência de melhor qualidade?	( ) Sim ( ) Não ( ) Não está claro (x) Não aplicável	( ) Sim ( ) Não ( ) Não está claro (x) Não aplicável
<b>Custos</b>		
15. Os custos foram descritos de forma clara?	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro	(X) Sim ( ) Não ( ) Não está claro
16. A mensuração dos custos está de acordo com a	(X) Sim	(X) Sim ( ) Não

perspectiva adotada no estudo?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input type="radio"/> Não está claro
17. O método adotado para apuração dos custos foi descrito e adequado?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
18. Houve informação sobre a moeda e o período em que os custos foram coletados?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro
19. Se os custos foram coletados em diferentes períodos, houve ajuste pela inflação?	Não se aplica	Não se aplica
20. Custos e desfechos futuros foram ajustados pela mesma taxa de desconto, e esta foi adequada?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável
<b>c. Análise e interpretação dos resultados</b>		
<b>Modelo analítico</b>		
21. Foi utilizado um modelo analítico e este é adequado aos objetivos propostos no estudo?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável
22. Os estados de saúde representados no modelo analítico refletem o processo biológico da doença e as consequências do uso das tecnologias em investigação?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável
23. A incerteza metodológica foi contornada?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável
24. A incerteza estrutural foi contornada?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro <input type="radio"/> Não aplicável
25. A incerteza quanto à heterogeneidade foi contornada?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
26. A incerteza quanto aos parâmetros foi contornada?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
<b>Resultados</b>		
27. A apresentação dos resultados do estudo foi baseada em algum tipo de razão entre custos e desfechos em saúde?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
28. A discussão dos resultados do estudo foi ampla o suficiente, incluindo os principais aspectos relevantes aos pacientes e ao tomador de decisão?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
29. Houve informação sobre a consistência interna do modelo?	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
30. Houve informação sobre a consistência externa do modelo?	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro
<b>d. Informações gerais</b>		
31. A fonte de financiamento do estudo foi descrita de forma adequada?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não está claro

32. Os autores declararam seus potenciais conflitos de interesse?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
33. O estudo foi aprovado por alguma instituição habilitada em ética em pesquisa?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro

Fonte: Silva *et al.*, 2014. (95)

## ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Primeiro autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Jackson	2012	(96)	Estudos de interesse serão descritos individualmente.
2. Herd	2018	(97)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
3. Tassorelli	2018	(98)	Desenho de estudo não está de acordo com a PICO (revisão narrativa).
4. Sarchielli	2017	(99)	Estudo observacional com tamanho amostral <100.
5. Barbanti	2017	(100)	Desenho de estudo não está de acordo com a PICO (revisão narrativa).
6. Davies	2017	(101)	Desfecho não está de acordo com a PICO.
7. Russo	2016	(102)	Estudo observacional com tamanho amostral <100.
8. Grazzi	2015	(103)	Estudo observacional com tamanho amostral <100.
9. Diener	2014	(104)	Análise agrupada de estudos que foram descritos individualmente (PREEMPT) e ensaios de fase II, os quais foram excluídos da revisão sistemática.
10. Ranoux	2017	(105)	Estudo observacional com tamanho amostral <100.
11. Butera	2016	(106)	Estudo observacional com tamanho amostral <100.
12. Kollewe	2016	(107)	Estudo observacional com tamanho amostral <100.
13. Lin	2014	(108)	Estudo observacional com tamanho amostral <100.
14. Diener	2010	(86)	Estudo incluído na análise agrupada de Aurora <i>et al.</i> , 2011 (71), descrito na revisão sistemática.
15. Aurora	2010	(85)	Estudo incluído na análise agrupada de Aurora <i>et al.</i> , 2011 (71), descrito na revisão sistemática.
16. Dodick	2010	(87)	Resultados mais completos foram incluídos em Aurora <i>et al.</i> 2011 (71), descrito na revisão sistemática.
17. Christie	2010	(109)	Intervenção não está de acordo com PICO.
18. Turner	2007	(110)	Intervenção não está de acordo com PICO.
19. Binder	2000	(111)	População e intervenção não estão de acordo com a PICO.

<b>20. Silberstein</b>	2000	(112)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
<b>21. Young</b>	2017	(113)	Mídia não recomendada (pôster de congresso) pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (60)
<b>22. Lopez</b>	2017	(114)	Mídia não recomendada (pôster de congresso) pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (60)
<b>23. Blumenfeld</b>	2017	(115)	Mídia não recomendada (pôster de congresso) pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (60)
<b>24. Winner</b>	2017	(116)	Mídia não recomendada (pôster de congresso) pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (60)
<b>25. Ahmed</b>	2017	(117)	Mídia não recomendada (pôster de congresso) pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (60)
<b>26. Ruggeri</b>	2014	(118)	Mídia não recomendada (pôster de congresso) pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (60)
<b>27. Rothrock</b>	2011	(119)	Mídia não recomendada (pôster de congresso) pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (60)
<b>28. Bloudek</b>	2013	(120)	Mídia não recomendada (pôster de congresso) pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (60)