REVISÃO DE LITERATURA

USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA PROFILAXIA DA ENXAQUECA EM ADULTOS

USE OF BOTULINUM TOXIN IN THE TREATMENT OF MIGRAINE IN ADULTS

Autores: Samanta Carolini Kumabe[1], Larissa Amanda Pestilho[1], Rômulo Tadeu Dias de Oliveira[2]
Afiliação: 1.Graduanda curso biomedicina Universidade de Sorocaba – UNISO, 2. Professor adjunto Universidade de Sorocaba - UNISO.

2º/2022

RESUMO

Introdução: A enxaqueca, também conhecida como migrânea, corresponde a um tipo de cefaleia frequente e que pode comprometer a qualidade de vida das pessoas. A *Clostridium botulinum* é uma bactéria gram-positiva produtora da toxina botulínica tipo A (TBA) que demonstra efeito terapêutico eficaz para diversas doenças ao longo da história. A TBA provoca o relaxamento muscular temporário evitando contrações indesejadas e possibilitando o tratamento de distúrbios musculares. **Objetivos:** Avaliar a eficácia e segurança da TBA para prevenir episódios de migrânea na população adulta. **Métodos:** Revisão narrativa da literatura com busca de artigos nas bases de dados Medlars Online International Literature (MEDLINE) via PubMed. **Resultados:** Os resultados apresentados pelos estudos clínicos analisados foram considerados satisfatórios para o controle da migrânea. **Conclusão:** Diante dos resultados benéficos obtidos, a toxina botulínica do tipo A mostrou-se eficaz e segura na profilaxia da enxaqueca em adultos, com possíveis efeitos adversos leves, de fácil resolução e com baixo risco de sequela ao paciente.

Palavras-chave: Botulinum Toxin; Migraine; Chronic; Adults; Prophylaxis.

ABSTRACT

Introduction: A headache type also known as migraine corresponds to a frequent type that can compromise people's quality of life. *Clostridium botulinum* is a gram-positive bacterium that produces botulinum toxin type A (TBA) that has demonstrated an effective therapeutic effect for several diseases throughout history. TBA causes temporary muscle relaxation, preventing unwanted contractions and making it possible to treat other muscle disorders. **Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of this neurotoxin to prevent migraine episodes in the adult population. **Methods:** The present narrative literature review obtained the articles addressed in Medlars Online International Literature (MEDLINE) databases via PubMed. **Results:** The results presented by the clinical studies analyzed were considered satisfactory for the control of migraine. **Conclusion:** Given the beneficial results obtained, botulinum toxin type A proved to be effective and safe in the prophylaxis of migraine in adults, with possible simple, easily resolved, mild and with low or no risk of sequelae adverse effects

Keywords: Botulinum Toxin; Migraine; Chronic; adults; Prophylaxis.

INTRODUÇÃO

As dores de cabeça, sejam elas do tipo cefaleia com aura, cefaleia sem aura, cefaleia em salvas, tensional, episódicas ou migrâneas, chegam a afetar metade da população mundial[1]. Dentre os mais diversos tipos de cefaleia, a migrânea, um distúrbio neurovascular popularmente conhecido como enxaqueca é muito frequente e pode acometer até 25% dos brasileiros, se tornando o segundo tipo mais comum de cefaleia[1]. A enxaqueca pode se apresentar em variações com ou sem áurea. A áurea é um fenômeno neurológico e causa o aparecimento de alterações visuais e sensoriais e pode aparecer antes ou durante a fase dolorosa da crise de enxaqueca[2].

A International Headache Society considera a enxaqueca uma das doenças mais incapacitantes do mundo pois pode gerar náuseas, sensibilidade à luz e sons e até vômito. A enxaqueca prejudica diretamente a qualidade de vida das pessoas afetadas, diminuindo a produtividade no trabalho, rendimento dos estudos e afetando o tempo de qualidade com a família e amigos[3].

Inúmeros fatores podem influenciar para que o indivíduo tenha ou não crises de enxaqueca, sejam eles fatores intrínsecos ou extrínsecos como condições genéticas e estilos de vida, respectivamente. Apesar de não esclarecidas as causas, diversos estudos apontam que mulheres apresentam quatro vezes mais enxaquecas que os homens e dentre os casos avaliados, mulheres que fazem o uso de anticoncepcional oral ou injetável costumam apresentar 1,3 vezes mais enxaqueca do que as que não utilizam[4]. Além disso, indivíduos caucasianos apresentaram 1,4 vezes mais enxaquecas[4]. Apesar da grande quantidade de indivíduos afetados pela enxaqueca, é baixo o número de pessoas que buscam tratamento com especialistas. Das pessoas que sofrem com os ataques, 49% pratica a automedicação com medicamentos de venda livre e em apenas 20% dos casos os pacientes usam medicação receitada por médicos[5].

A melhor forma de tratamento para enxaquecas é a prevenção, evitando assim o aparecimento das crises. A medida profilática mais utilizada é realizada por intermédio de fármacos neuromoduladores, betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio[6].

Em 1992 a Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou que a toxina botulínica fosse usada para fins terapêuticos no Brasil, possibilitando um método alternativo para o tratamento e prevenção da enxaqueca[2].

Os tipos de toxina botulínica podem variar de acordo com características genéticas, fenotípicas e sorológicas, e podem ser classificadas em tipo A, B, C, D, F e G. Para o tratamento e prevenção das crises de enxaqueca o tipo indicado é o “A”. O Brasil sendo o segundo país que mais comercializa a toxina botulínica, movimenta cerca de 100 milhões de reais por ano, ficando atrás apenas dos Estados Unidos da América (EUA). Das toxinas importadas que circulam no Brasil, apenas 20% é direcionada para fins não-estéticos[2].

A enxaqueca é considerada incapacitante em diversos âmbitos, como trabalho, família e amigos. Além dos prejuízos financeiros com tratamentos e ausências no trabalho, a enxaqueca interfere diretamente na qualidade de vida. O tratamento com injeções de toxina botulínica é considerado uma boa opção para os acometidos pela enxaqueca pois tem efeito duradouro e poucos efeitos adversos. Portanto, esse trabalho consiste na realização de uma revisão de literatura sobre o uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca

em adultos, analisando fatores como eficácia, segurança, mecanismos de ação e fatores de risco, com finalidade de disseminar informação de outra forma segura e eficaz no tratamento da enxaqueca.

MÉTODOS

Para elaboração desse estudo, foi realizada uma revisão narrativa da literatura. A busca dos artigos científicos foi realizada de forma não sistemática nas bases de dados Medlars Online International Literature (MEDLINE) via PubMed. Os descritores utilizados foram ‘’Botulinum Toxin’’, “Migraine’’, ‘’Chronic ‘’, “Adults” e “ Prophylaxis”.

DESENVOLVIMENTO

Enxaqueca

A enxaqueca é um distúrbio neurovascular com causas não completamente elucidadas[6], entretanto, existem suposições sobre sua origem. Além das hipóteses mais simples como origens devido ao tipo de alimentação, alergias e desordens plaquetárias, existem também outras explicações como a teoria da base genética, que defende que a enxaqueca possui uma predisposição genética baseada em mutações provavelmente no cromossomo 19. Há também a teoria vascular publicada por Graham e Wolff que diz que os sintomas que antecedem a fase dolorosa são causados por uma vasoconstrição e posteriormente a dor é decorrente da vasodilatação desses vasos e a teoria neuronal referente a aura que poderia ser consequência de uma redução geral do fluxo sanguíneo cerebral[1].

Sem causa definida, também não existem exames de diagnóstico específicos para enxaqueca, portanto, o diagnóstico deve ser feito com os critérios definidos pela International Headache Society (IHS). O International Classification of Headache Disorders (ICHD) define que, para o diagnóstico da enxaqueca sem aura, o paciente deve apresentar 5 episódios com duração entre 4 e 72 horas, não tratados ou tratados sem sucesso e apresentar pelo menos duas das seguintes características: agravamento da dor ao subir escadas ou fazer atividades físicas, dor moderada ou severa, sensação pulsante e localização unilateral. Para se enquadrar nesse diagnóstico o paciente também deve apresentar pelo menos um destes sintomas: náusea, vômito, fotofobia e/ou fonofobia[3].

Para o diagnóstico de enxaqueca com aura o ICHD determina que o paciente tenha ao menos duas crises de enxaqueca com os seguintes sintomas da aura: alterações visuais, sensoriais, motoras e de fala. Além dos critérios citados acima, outros fatores devem ser somados para a conclusão do diagnóstico como ao menos um sintoma de aura por 5 minutos, dois ou mais sintomas sucessivos, aura com duração de 5 minutos a 1 hora, ao menos uma aura unilateral, aura seguida de 1 hora de cefaleia e por fim, não se encaixar no diagnóstico de nenhuma outra doença ou distúrbio[3]. A enxaqueca é considerada crônica quando ocorrem durante 15 ou mais dias por mês por no mínimo 3 meses e que pelo menos em 8 dias a cefaleia tenha características de cefaleia migraneosa[3].

História da toxina botulínica

Em meados de 1700 a toxina foi notada devido à intoxicação letal que causava após a ingestão, normalmente de enlatados, tanto que, a toxina ficou conhecida como "sausage poison"[7].

Durante o século XVII iniciaram-se pesquisas sobre a toxina e foram feitas algumas observações como que a bactéria gram-positiva, nomeada de *Clostridium botulinum* era a produtora dessa toxina, considerada letal mesmo em pequenas doses, pois interrompia a transmissão do sinal motor nos sistemas periféricos e autônomos[7].

No século XX a toxina botulínica foi utilizada como método de tratamento pela primeira vez na oftalmologia como opção para a correção de estrabismo[7]. Após bons resultados, outras áreas também se interessaram pelo uso clínico da toxina, como a neurologia no tratamento para blefaroespasmos, distonia e tremores[7]. Em 1991 após muitos testes e pesquisas, vários lotes de toxina botulínica tipo A começaram a ser comercializados pela companhia Allergan Inc. para uso clínico com o nome comercial BOTOX®[7]. Com a evolução da tecnologia é possível modificar as doses da toxina para que possa ser utilizada tanto para fins estéticos como terapêuticos, na medicina atual as doses utilizadas são 200 milhões de vezes menor que a dose letal[8].

Mecanismo de ação

O objetivo do tratamento da enxaqueca não é apenas aliviar a dor e reduzir a frequência dos ataques de enxaqueca, mas também evitar que a enxaqueca se torne crônica. Desta forma, existe algumas hipóteses para o mecanismo de atuação desta toxina. A molécula da toxina botulínica do tipo A é formada por uma cadeia leve e uma cadeia pesada. Esta última liga-se aos receptores das células nervosas sofrendo endocitose e permanecendo no interior do endossomo. Enquanto a cadeia leve é liberada para interagir com a proteína SNAP 25, realizando uma clivagem que impedirá a vesícula sináptica de aderir a membrana nervosa, portanto, a toxina botulínica em questão atua na fenda sináptica impossibilitando a liberação da acetilcolina. Sem a liberação deste neurotransmissor, não haverá a contração muscular, deixando a musculara relaxada, ou seja, causando paralisia muscular temporária na área tratada por cerca de 6 meses[9].

O efeito analgésico da toxina botulínica foi demonstrado na distonia cervical em que o alívio da dor precede a eficácia. Portanto, isso não é apenas por causa do relaxamento muscular. Mas também pode ser devido aos nervos sensoriais envolvidos. No entanto, o possível modo de ação da toxina botulínica na enxaqueca ainda não é totalmente compreendido. Existem vários mecanismos diferentes subjacentes a esse efeito, incluindo transporte axonal e transcitose, inibição da liberação de neurotransmissores-chave e modulação do receptor e inflamação crônica. O pré-tratamento de uma área da pele com uma injeção de toxina em um modelo de dor com capsaicina reduziu a intensidade da dor trigeminal, hiperalgesia secundária, fluxo sanguíneo e temperatura em comparação com solução salina normal[10]. O transporte retrógrado da toxina para o sistema nervoso central foi demonstrado, e a colchicina um inibidor do transporte axonal, é capaz de inibir esse efeito. No modelo de formalina, as administrações unilaterais e contralaterais apresentar efeitos de dessensibilização central e redução da dor. Assim, injeções periféricas no couro cabeludo podem resultar em

transmissão retrógrada através das junções (suturas cranianas) para as meninges, gânglio trigeminal de Gasser e nervos occipitais por intermédio das raízes dorsais para a coluna cervical. O protocolo para o tratamento da enxaqueca com administração de toxina botulínica aproveita a proximidade das terminações dos nervos trigêmeo e occipital[10].

Acredita-se que a aplicação da toxina na região crânio-facial-cervical inervada pelo trigêmeo inibe a liberação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) de neurônios nociceptivos periféricos e interfere nos canais do potencial receptor transitório (TRP), causando a diminuição da hiperexcitabilidade neuronal e a sensibilização periférica e central. Presume-se que os tratamentos de profilaxia direcionados ao trigêmeo neutralizam o impacto da entrada nociceptiva de neurônios trigêmeos potencialmente sensibilizados nos neurônios de segunda ordem do tronco cerebral, não permitindo que ocorra a sensibilização central, um dos principais mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca crônica[11].

O mecanismo de ação da toxina botulínica do tipo A na diminuição da dor causada pela enxaqueca pode ser compreendida pela maneira que a toxina age após sua aplicação na sensibilização periférica, impedindo a liberação de substância P pelos nervos sensitivos, de glutamato e outros neurotransmissores e neuropeptídeos, responsáveis por desencadear excitação das células nervosas e desencadear processos inflamatórios, diminuindo indiretamente a sensibilização central levando ao alivio da dor[12].

O princípio do método baseado em toxina botulínica para a enxaqueca crônica (também chamada de migrânea crônica) é a realização de aplicações estereotáxicas de doses fixas padronizadas pelos ensaios clínicos randomizados efetuados pelos estudos de fase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT)-I e PREEMPT II demonstraram que os locais e doses fixas recomendadas são: 10 Unidades (U) no músculo corrugador, 5U no músculo prócero, 20U no músculo frontal, 40U no músculo temporal, 30U no músculo occipital, 20U músculo paraespinhal/cervical e 30U no músculo trapézio. Considerando que a dose total é de 155U-195U. Os alvos são os ramos orbitais superiores, os ramos auriculares e auriculares superiores do nervo trigémeo, os ramos maiores e menores do nervo occipital e os ramos sensoriais dos segmentos C3 a C5 da espinal medula cervical. O tamanho de agulha recomendado é de calibre 30, de 0,5 polegadas, e deve ser inserido num ângulo de 45° em relação ao plano da cabeça e pescoço. Já no músculo trapézio a aplicação pode ser feita em um ângulo de 90°. É importante respeitar o intervalo de tempo das injeções a serem repetidas de 12 em 12 semanas[13].

O método de administração da toxina botulínica deve ser feito por um médico de acordo com a lei nº 12.842, que diz que somente médicos podem executar procedimentos invasivos e é recomendado ter a especialização em neurologia para domínio das áreas a serem aplicadas. A importância do uso da neurotoxina deve ser enfatizada. Prescrever a dose mínima necessária para obter um efeito terapêutico, a fim de evitar tolerância à toxina. A dosagem depende da idade, peso e intensidade da doença dependendo do estado do paciente. Posteriormente foi aprovada também a aplicação da toxina botulínica pelo cirurgião-dentista para fins terapêuticos, a última normativa correspondente a resolução CFO-176 está em vigor[14].

Efeitos adversos

Os possíveis efeitos adversos do tratamento feito com a toxina botulínica, quando presentes, são leves e de simples resolução. Dos pacientes que apresentaram esses efeitos, as queixas foram de dores no pescoço, fraqueza muscular e dores no local de aplicação. Todos os efeitos apresentados são facilmente tratáveis e sem sequelas ao paciente[6].

Segundo a bula da marca de toxina botulínica tipo A mais conhecida (BOTOX®), fabricado pela Allergan Pharmaceuticals Ireland Westport, alguns dos possíveis efeitos adversos do uso da toxina para o tratamento de migrânea crônica são: dor na nuca, ptose palpebral (pálpebra caída), fraqueza muscular, dor no local da injeção, mialgia (dor muscular), paresia facial (paralisia incompleta), prurido (coceira), erupção cutânea e dor na nuca. Apesar de incomum (entre 0,1% a 1,0% dos casos), pode ocorrer também disfagia (dificuldade para engolir) e dor no maxilar[15].

Portanto, o tratamento com a toxina botulínica, se comparado ao tratamento feito com a aspirina, um dos principais medicamentos orais utilizados pelos acometidos pela enxaqueca, se mostra mais seguro, pois os efeitos da aspirina quando utilizada a longo prazo incluem desconforto intestinal, úlceras e até sangramentos, uma vez que a aspirina é um forte irritante gastrointestinal. Outro ponto a ser levado em consideração é que o uso da aspirina não é recomendado para jovens pela possibilidade de favorecer o aparecimento da Síndrome de Reye que apresenta inchaço do cérebro e danos ao fígado podendo agravar o quadro para coma e até morte[5]. Logo, o tratamento com a toxina botulínica é uma boa opção para os que sofrem com as crises de enxaqueca.

Estudos clínicos

A seguir, a apresentação da tabela 1 referente aos estudos clínicos que comprovam a ação benéfica do uso da toxina botulínica no tratamento e prevenção das crises de enxaqueca:

AUTOR/ANO	DOSE	PARTICIPANTES	TIPO DE ESTUDO	RESULTADOS
Menezes *et al* 2007	250U	Participantes: 15	Estudo aberto	Resultados significantes foram apresentados após 30 dias. Os dados apresentados mostram diminuição de 35% na frequência das dores, de 61% na necessidade de uso de outros medicamentos e de 62%na intensidade da dor.
Liu *et al* 2007	de 30U a 90U	Participantes: 30	Análise de casos	Dos 30 pacientes analisados, 14 relataram redução de 50% na frequência de dias de dores e na intensidade da dor
Dodick *et al* 2010	de 155U a 195U	Participantes: 1384 Grupo placebo: 696 Grupo toxina: 688	Estudo randomizado Primeira fase: duplo-cego Segunda fase: estudo aberto	O grupo da toxina apresentou menos episódios de dores de cabeça e menos episódios de enxaqueca, entretanto, nos dias que tiveram dores cabeça, as crises duraram mais tempo.

Aurora *et al* 2014	de 155U a 195U	Participantes: 1005 Grupo placebo-toxina: 492 Grupo toxina-toxina: 513	Estudo randomizado Primeira fase: duplo-cego Segunda fase: estudo aberto	O grupo que recebeu a toxina botulínica apresentou diminuição nos dias com dores de cabeça. Os pacientes com os 5 ciclos de toxina apresenaram melhores resultados dos tratados com 3 ciclos
Lipton *et al* 2016	de 155U a 195U	Participantes: 1236 Grupo placebo-toxina: 629 Grupo toxina-toxina: 607	Estudo randomizado Primeira fase: duplo-cego Segunda fase: estudo aberto	Os resultados apresentados pelos questionários aplicados concluem que as aplicações de toxina botulínica diminuem os impactos da enxaqueca e melhora a qualidade de vida dos indivíduos.
Blumenfeld *et al* 2018	155U	Participantes: 716	Estudo prospectivo internacional, multicêntrico, aberto e de longo prazo	A pesquisa conclui a eficácia e segurança da toxina para prevenção de dores de cabeça em adultos com MC por até 9 ciclos de tratamento (108 semanas), reduzindo a dor desde a primeira aplicação (semana 24).
Stark *et al* 2019	de 155U a 195U	Participantes: 211	Estudo em retrospectiva	O resultado da pesquisa demonstra que quase 3/4 dos pacientes tiveram o número de dias mensais de dores de cabeça diminuídos pelo menos pela metade nos primeiros 6 meses.

O teste Headache Impact Test (HIT-6) visa analisar os impactos da enxaqueca crônica em diferentes aspectos da vida do paciente, como nível de dor, vitalidade, funcionamento cognitivo, sofrimento psicológico e funcionamento social[16].

O Migraine-Specific Quality-of-life Questionnaire (MSQ) é um teste maior, se comparado ao HIT-6. O MSQ analisa a qualidade de vida relacionada à saúde, avaliando o impacto da enxaqueca crônica nas últimas 4 semanas em14 diferentes itens, entre eles, função restritiva, função preventiva, função emocional, entre outros. O questionário é respondido novamente nas semanas 12 e 24 do tratamento[16]

Em estudo aberto conduzido por Menezes *et al*[17], pacientes com diagnóstico de enxaqueca foram avaliados e submetidos a um questionário padronizado para relato de morbidades e medicamentos utilizados, além de exames neurológicos para a identificação de possíveis patologias. Foram selecionados para os estudos os indivíduos com enxaqueca crônica refratária. Após o consentimento informado, eles foram treinados para o preenchimento de um diário de cefaleia padronizado, com perguntas a respeito da frequência de dor e a utilização de analgésicos. A melhora mais significativa foi percebida em 30 dias, enquanto a intensidade da dor reduziu até o final do seguimento. A análise subjetiva da dor feita pelos pacientes foi coincidente com a efetuada pelo médico e demonstrou melhora em 9 pacientes. No período de observação houve redução na frequência da dor em 35%, a utilização de analgésicos reduzida em 61% e a intensidade da dor diminuiu em 62%[17].

O estudo conduzido por Yi-Chung Liu *et al*[18], em Taiwan, avaliou a utilização da toxina botulínica do tipo A no tratamento profilático da migrânea transformada (MT) na população taiwanesa, por meio da realização de uma revisão de 30 casos consecutivos. Vinte e sete dos 30 pacientes (90%) pesquisados informaram alívio efetivo de seus sintomas com o tratamento da toxina botulínica, pelo menos 50% de diminuição no número de dias de dor de cabeça ou na intensidade da dor de cabeça. Portanto, os resultados do presente estudo indicam que a toxina botulínica pode ser um tratamento profilático eficaz para MT na população taiwanesa[18].

Dodick *et al*[19], analisaram 1384 indivíduos adultos que foram submetidos a um ensaio randomizado duplo-cego por 24 semanas com 2 ciclos de injeções, seguido de 32 semanas de estudo aberto com 3 ciclos de injeções. Os participantes foram homens e mulheres entre 18 e 65 anos com diagnóstico de enxaqueca pelos critérios da International Classification of Headache Disorders (ICHD). Foram excluídos quem possuía dores de cabeça contínua, quem utilizou medicações de alívio até 4 semanas antes, quem já foi exposto à toxina e mulheres grávidas. As aplicações foram de 155U de toxina ou placebo em 31 lugares fixos e doses fixas distribuídas por áreas da cabeça e pescoço e com a estratégia de ‘’seguir a dor’’ do investigador poderia ser adicionado até 40U em outras áreas de acordo com as queixas dos pacientes. Dos indivíduos que receberam o tratamento com a toxina 29.4% apresentaram efeitos adversos relacionados com o tratamento, do grupo placebo a taxa foi de 12.7%. As queixas mais frequentes no grupo que utilizou a toxina foram: 8.7% apresentaram dores no pescoço e 5.5% apresentaram fraqueza muscular, no grupo placebo foi relatada uma porcentagem de 5.3% de infecções respiratórias no trato superior. Os efeitos são considerados leves ou moderados e foram tratados sem sequelas. Todos os efeitos adversos apresentados pelo grupo que utilizou a

toxina eram esperados. A análise dos dados obtidos concluiu que o grupo da toxina, se comparado ao grupo placebo apresentou menos episódios de dores de cabeça e de enxaquecas. O grupo que recebeu a toxina apresentou melhoras significativas nos sintomas incapacitantes relacionados às dores de cabeça pelos critérios do Headache Impact Test – item 6 (HIT-6). O efeito durou cerca de 6 meses o que é mais vantajoso para os pacientes, visto que, alguns tomavam até 3 medicações por dia para manejo da dor[19].

No estudo conduzido por Aurora *et al*[20], foi realizado seguimento de 24 semanas, duplo-cego controlado por placebo, seguido de 32 semanas de estudo aberto para avaliar a eficácia e segurança do uso da toxina botulínica tipo A no tratamento profilático da enxaqueca. Os pacientes selecionados apresentaram enxaqueca crônica definida por mais de 15 dias por mês e mais de 4 horas de duração por episódio, critérios estabelecidos pela ICHD. Nesse ensaio 1005 pacientes receberam 5 ciclos de tratamento, 513 indivíduos receberam todos os 5 ciclos de toxina (grupo TB/TB) e 492 receberam 2 ciclos de placebo e depois 3 ciclos de toxina (grupo P/TB). Depois de cinco ciclos 28.5% do grupo TB/TB e 12.4% do grupo P/TB apresentaram efeitos adversos, ambos os grupos relataram os mesmos sintomas como dores no pescoço (4.3%), fraqueza muscular (1.6%), dores no local de aplicação (1.2%) e ptose palpebral (1.9%)[20].

Após 56 semanas foi percebida uma grande diferença entre os grupos que receberam as cinco doses de toxina botulínica e o grupo que recebeu três. O grupo que recebeu apenas toxina apresentou diminuição na frequência de dias de enxaqueca e diminuição nos dias de dores de cabeça moderada ou severa. Cerca de 70% dos pacientes tratados inicialmente com a toxina apresentaram uma redução de pelo menos 50% na frequência de dias de dores de cabeça e episódios de enxaqueca. Quanto ao HIT-6, o grupo que recebeu a toxina desde o início apresentou melhores pontuações no HIT-6 na semana 24 indicando uma melhora significativa na qualidade de vida, entretanto na semana 56 ambos os grupos melhoraram a pontuação, não havendo diferença entre o grupo que recebeu três ciclos da toxina e o que recebeu cinco. Ao fim dos cinco ciclos não foram identificados sinais de toxicidade. Analisando os efeitos benéficos e efeitos adversos, a eficácia, tolerabilidade e segurança do uso da toxina botulínica tipo A como medida profilática para enxaqueca foram consideradas satisfatórias[20].

O estudo realizado por Lipton *et al*[21], foi efetuado na América do Norte e na Europa, contou com 1236 participantes com idades entre 18 e 65 anos que foram randomizados e separados em grupos. O grupo toxina botulínica (TB/TB) recebeu de 155U a 195U de toxina botulínica enquanto o grupo placebo (P/TB) recebeu injeções de cerca de 2ml de solução salina. A fase duplo-cego teve duração de 24 semanas com dois ciclos de injeção de toxina ou placebo, seguido da fase de estudo aberto que durou 32 semanas com 3 ciclos de injeção todas contendo a toxina. As injeções eram 31 doses fixas em músculos específicos da cabeça e pescoço. As avaliações sobre os impactos das crises de enxaqueca foram medidas por meio do HIT-6 (6-item Headache Impact Test) e do HRQoL (Health-related quality of life) utilizando o MSQ (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire). Ao final de 24 semanas da primeira fase o grupo TB/TB apresentava melhores resultados no MSQ, se comparado ao grupo P/TB. De acordo com o HIT-6 ambos os grupos apresentaram melhora após 4 semanas, entretanto, o grupo que recebeu todas as doses de toxina apresentou melhora mais significativa do que os que receberam o placebo inicialmente. Os pacientes que receberam a toxina após as

24 semanas de placebo apresentaram melhoras similares às que receberam a toxina no início, apresentando eficácia mesmo com o início tardio do tratamento. Entretanto, ao final do estudo as estatísticas apresentadas apontam resultados favoráveis ao grupo que recebeu injeções de toxina botulínica desde a primeira fase. Concluindo-se que a toxina botulínica tipo A é eficaz na redução das crises de enxaqueca crônica, reduzindo impactos na vida dos pacientes.

Blumenfeld *et al*[22], conduziu um estudo de longo prazo para avaliar a eficácia e segurança da toxina botulínica do tipo A na profilaxia da enxaqueca crônica, chamado de COMPEL. Na população em 24 locais nos Estados Unidos, 5 na Austrália e 6 na Coréia do Sul, totalizando 35 locais. O estudo teve duração de 112 semanas, em adultos com idade entre 18 e 73 anos, com diagnóstico de enxaqueca com cefaleias em ≥15 dias por mês com duração ≥4 h-dia. Contando com a utilização da toxina botulínica tipo A a cada 12 semanas, no período de 2 anos, portanto, 9 ciclos de tratamento. Estes 9 tratamentos do estudo foram recebidos por 402 pacientes. Através do método de injeção com dose total de 155 U de toxina botulínica tipo A. Caso fosse necessário, o paciente poderia tomar um único medicamento oral para dor de cabeça aguda, mas precisava obrigatoriamente registrar o uso da medicação em seu diário. O desfecho primário foi uma redução nos dias de cefaleia em 108 semanas; os resultados secundários foram redução nos dias de dor de cabeça em 60 semanas e alteração da pontuação de teste de impacto de dor de cabeça de 6 itens. A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas examinando a frequência e a natureza dos eventos adversos. Os EAs (eventos adversos) foram determinados em cada visita por meio de relatos do paciente. Os eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) que ocorreram foram os seguintes: dor no pescoço, ptose palpebral, fraqueza muscular, dor no local da injeção e rigidez muscular. A permissão da utilização de tratamento preventivo oral demonstra que os dados do estudo COMPEL fornecem alguma garantia da segurança e tolerabilidade da toxina botulínica tipo A na prática clínica. Os resultados do atual estudo sugerem que a adição de tratamento preventivo oral não obteve impacto negativo no perfil de segurança da toxina botulínica tipo A. Portanto, o presente estudo confirma a eficácia e segurança da toxina botulínica do tipo A para a profilaxia das dores de cabeça em adultos com MC, reduzindo a dor desde a primeira aplicação (semana 24).

O estudo restrospectivo de Stark et al[23], utilizou dados de 211 adultos com migrânea crônica que utilizaram toxina botulínica pela primeira vez e foi observado que após 2 ciclos de tratamento as crises tiveram redução de pelo menos 50% na intensidade e frequência. Os benefícios do tratamento foram atestados pelo HIT-6.

CONCLUSÃO

Apesar dos mecanismos da enxaqueca não serem completamente elucidados, por meio dos ensaios clínicos e estudos analisados é possível comprovar a eficácia e segurança da toxina botulínica do tipo A na profilaxia e tratamento de cefaleias, tendo melhor desempenho nos casos de enxaqueca crônica. As doses de 30U a 195U se mostraram seguras apresentando efeitos adversos leves ou moderados, quando existentes. A durabilidade de 6 meses do efeito também se mostrou vantajosa se comparados com os métodos de manejo de dor utilizados pelos pacientes anteriormente.

A diminuição das crises impactou positivamente na qualidade de vida dos participantes dos estudos, essa melhora foi comprovada pela avaliação de resultados e pelas pontuações obtidas no HIT-6 (6-item Headache Impact Test) e pelo MSQ (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire).

Ainda é preciso que mais estudos acerca do tema sejam desenvolvidos para esclarecer as causas das crises de enxaqueca e para melhor explicar a ação da toxina botulínica na redução da dor.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às nossas famílias por todo apoio e incentivo e aos professores do curso de Biomedicina da Universidade de Sorocaba – UNISO por compartilhar conosco todo o conhecimento necessário para a conclusão do curso e realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mendonça G de S, Araujo LV de, Pacheco RC, Bastos APS de, Costa LA, Lopes PCS, et al. Visão multidimensional da enxaqueca: revisão bibliográfica. Res Soc Dev [Internet]. 2022;11(4):e47111427529. Disponível em: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i4.27529

2. de Carvalho AVC, Gagliani LH. Toxina botulínica: tratamento de enxaquecas. RUEP - Revista UNILUS Ensino e Pesquisa [Internet]. 2014;11(22). Disponível em: http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/153

3. Kowacs F, Dantas D, De Macedo P, Pereira Da Silva-Néto R. CLASSIFICAÇÃO CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DAS INTERNACIONAL DAS CEFALEIAS CEFALEIAS 3a EDIÇÃO 3a EDIÇÃO Tradução da Sociedade Brasileira de Cefaleia com autorização da Sociedade Internacional de Cefaleia. Disponível em: https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2021/03/ICHD-3-Brazilian-Portuguese.pdf

4. Pahim LS, Menezes AMB, Lima R. Prevalência e fatores associados à enxaqueca na população adulta de Pelotas, RS. Rev Saude Publica [Internet]. 2006;40(4):692–8. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102006000500020

5. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2010;(4):CD008041. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008041.pub2

6. Do TP, Hvedstrup J, Schytz HW. Botulinum toxin: A review of the mode of action in migraine. Acta Neurol Scand [Internet]. 2018;137(5):442–51. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1111/ane.12906

7. Ting PT, Freiman A. The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox. Clin Med [Internet]. 2004;4(3):258–61. Disponível em: http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.4-3-258

8. Neto PGDS. Toxina Botulínica tipo A: Ações farmacológicas e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais [Internet]. 2016. Disponível em: https://www.ccecursos.com.br/img/resumos/2-toxina-botul-nica-tipo-a-a--es-farmacol-gicas-e-riscos-do-uso-nos-procedimentos-est-ticos-faciais.pdf

9. Mimeh H, Fenech Magrin AM, Myers S, Ghanem AM. A critical review of botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic migraine in adults. Aesthet Surg J [Internet]. 2019;39(8):898–907. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1093/asj/sjy224

10. Domitrz I, Sławek J, Słowik A, Boczarska-Jedynak M, Stępień A, Rejdak K, et al. Onabotulinumtoxin A (ONA-BoNT/A) in the treatment of chronic migraine. Neurol Neurochir Pol [Internet]. 2022;56(1):39–47. Disponível em: http://dx.doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0061

11. Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, Colombo B, Cortelli P, Frediani F, et al. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. J Headache Pain [Internet]. 2019;20(1):92. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1186/s10194-019-1038-4

12. Xavier EC, Lobo LC. TOXINA BOTULÍNICA APLICADA PARA FINS TERAPÊUTICOS. Rease [Internet]. 2021;7(9):513–32. Disponível em: http://dx.doi.org/10.51891/rease.v7i9.2233

13. Szok D, Csáti A, Vécsei L, Tajti J. Treatment of chronic migraine with OnabotulinumtoxinA: Mode of action, efficacy and safety. Toxins (Basel) [Internet]. 2015;7(7):2659–73. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/toxins7072659

14. Gondim FML, Souza BES de, Aguiar JPD, Gadelha MN, Silva AJ da. A utilização da Toxina Botulínica por cirurgiões-dentistas: aspectos legais. Res Soc Dev [Internet]. 2022;11(3):e37811325395. Disponível em: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i3.25395

15. Bula para o paciente. BOTOX ® ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA Pó congelado a vácuo estéril Frasco-ampola contendo 50 U, 100 U ou 200 U de toxina botulínica A [Internet]. Available from: https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbvie-dotcom/br/documents/Botox.pdf

16. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2014;12(1):117. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1186/s12955-014-0117-0

17. Menezes C, Rodrigues B, Magalhães E, Melo A. Botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: an open-label trial. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2007 [citado 5 de outubro de 2022];65(3A):596–8. Disponível em: https://www.scielo.br/j/anp/a/QwMmbbCmXrrMNdR6cmXnZjB/?lang=en

18. Liu Y-C, Fuh J-L, Chen R-C, Lin K-P, Wang S-J. Botulinum toxin type a in the prophylactic treatment of transformed migraine in Taiwanese patients: a review of 30 consecutive cases. J Chin Med Assoc [Internet]. 2007;70(12):535–40. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/S1726-4901(08)70056-X

19. 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 [Internet]. 2010;50(6):921–36. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x

20. Aurora SK, Dodick DW, Diener H-C, 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 [Internet]. 2014;129(1):61–70. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1111/ane.12171

21. 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 [Internet]. 2016;36(9):899–908. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1177/0333102416652092

22. 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 [Internet]. 2018;19(1). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1186/s10194-018-0840-8

23. Stark C, Stark R, Limberg N, Rodrigues J, Cordato D, Schwartz R, et al. Real-world effectiveness of onabotulinumtoxinA treatment for the prevention of headaches in adults with chronic migraine in

Australia: a retrospective study. J Headache Pain [Internet]. 2019;20(1):81. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1186/s10194-019-1030-z