

# O USO DA TOXINA BOTULÍNICA COMO ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA ENXAQUECA CRÔNICA

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8861424301010>

*Data de aceite: 04/11/2024*

### **Hellida Rizzia Ferreira**

Centro Universitário Projeção, Brasília, DF  
<http://lattes.cnpq.br/1715673883451423>

### **Mayara Ferreira de Sousa**

Centro Universitário Projeção, Brasília, DF  
<http://lattes.cnpq.br/8017358763437523>

### **Anna Maly Leão e Neves Eduardo**

Centro Universitário Projeção, Brasília, DF  
<http://lattes.cnpq.br/3714651935396200>

### **Danielle Alves de Melo**

Centro Universitário Projeção, Brasília, DF  
<http://lattes.cnpq.br/4668357356917374>

### **PALAVRAS-CHAVE:**

Enxaqueca; Profilaxia; Terapêutica; Toxinas Botulínicas tipo A; Transtornos da cefaleia; Dor crônica.

### THE USE OF BOTULINUM TOXIN AS A THERAPEUTIC APPROACH FOR CHRONIC MIGRAINE

**ABSTRACT:** Migraine has been a worrying situation in the field of public health, because even at mild and chronic levels, it causes a decrease in the quality of life of those who suffer from this pathology. Among the various types of treatment for migraine, the use of botulinum toxin type A has attracted the interest and research of the scientific community. The future prospects for the use of botulinum toxin in the treatment of chronic migraine are promising, with research investigating its long-term efficacy and its combination with other therapies.

**KEYWORDS:** Migraine; Prophylaxis; Therapeutics; Botulinum toxins type A; Headache disorders; Chronic pain.

**RESUMO:** A enxaqueca têm sido um quadro preocupante no âmbito da saúde pública, isto porque mesmo em níveis leves e crônicos, causa diminuição da qualidade de vida daqueles que sofrem desta patologia. Dentre os vários tipos de tratamento para a enxaqueca, o uso da toxina botulínica tipo A tem atraído o interesse e pesquisas da comunidade científica. As perspectivas futuras para o uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica são promissoras, com pesquisas investigando sua eficácia a longo prazo e sua combinação com outras terapias.

## INTRODUÇÃO

Uma análise da Global Burden of Disease Study (2016) identificou as enxaquecas como a segunda principal causa de incapacidade global, impactando profundamente a vida pessoal, social e econômica dos indivíduos.

Segundo a Classificação Internacional de Cefaleias (2018), existem três tipos principais de enxaqueca: a enxaqueca com aura, enxaqueca sem aura e enxaqueca crônica.

A enxaqueca com aura é caracterizada por sintomas neurológicos focais transitórios que ocorrem antes ou durante a dor de cabeça. A enxaqueca sem aura, que apresenta dor moderada a grave, geralmente unilateral, com duração de 4 a 72 horas, frequentemente acompanhada de náuseas e sensibilidade à luz e ao som. Os sintomas prodrômicos dessa forma incluem mudanças de humor, hiperatividade, desejo por alimentos específicos, bocejos frequentes, fadiga e desconforto cervical. Quanto à enxaqueca crônica, esta é definida por dores que ocorrem mais de 15 dias por mês, com duração superior a 3 meses e sintomas que se manifestam pelo menos 8 dias ao mês.

Esse estudo investiga diversas abordagens terapêuticas, como acupuntura, medicamentos anti-inflamatórios à base de triptamina, além de ajustes no sono e na dieta e suas possibilidades de aplicação no tratamento alternativo da enxaqueca. Uma parte significativa da pesquisa foca na toxina botulínica tipo A, ressaltando seus benefícios e implicações como uma alternativa eficaz no manejo das enxaquecas, especialmente as crônicas, que são bastante prevalentes entre as dores de cabeça. Essa investigação destaca a importância de abordagens inovadoras e multidisciplinares para o tratamento dessa condição debilitante.

## MATERIAIS E MÉTODOS

A estratégia metodológica adotada neste estudo foi a revisão de literatura. Podendo ser conceituada como um tipo de análise crítica, detalhista e diversificada das publicações predominantes em uma área específica do conhecimento.

O levantamento das informações inseridas neste trabalho de conclusão de curso fora retirado nas bases de dados Pubmed, National Library of Medicine (NLM), Google acadêmico e Scielo (Scientific Electronic Library Online) com os seguintes descritores de busca: Enxaqueca; Profilaxia; Terapêutica; Toxinas Botulínicas tipo A. Após serem realizadas análises dos resumos dos artigos, foi implementada uma filtragem de trabalhos que apresentaram uma similaridade com o arcabouço do estudo.

## DESENVOLVIMENTO

### Teorias sobre o desencadeamento das crises de enxaqueca.

De acordo com Peroutka (2014), que realizou uma revisão sistemática de 25 publicações sobre a incidência dos fatores desencadeantes da enxaqueca, os 10 principais fatores, do mais comum ao menos comum, são: estresse, ruído, jejum, fatores hormonais (em mulheres), fadiga, distúrbios do sono, alterações climáticas, estímulos visuais, odores e álcool. Além desses, tabaco, exercício físico e atividade sexual também podem ser desencadeadores (CUTRER, 2023). A genética desempenha um papel significativo na suscetibilidade à enxaqueca, com uma hereditariedade estimada em 42% (DUCROS, 2021). Assim, é fundamental desenvolver novos estudos para entender melhor o impacto das mutações genéticas no risco de enxaqueca.

### Epidemiologia

Em um estudo sobre o impacto da enxaqueca crônica foram analisadas as taxas de mortalidade e incapacidade causadas por vários tipos de doenças no mundo inteiro, onde foi levado em consideração fatores como sexo e idade (GBD, 2019). As estatísticas revelam que especialmente as mulheres jovens são afetadas.

As enxaquecas crônicas são menos comuns que as enxaquecas episódicas, representando aproximadamente 1,0% a 2,4% dos adultos em todo o mundo (BUSE D 2012, NATOLI J 2009) e 8% de todas as enxaquecas.

### Fisiopatologia

As suposições atuais indicam que a ativação e regulação do sistema trigeminovascular parecem estar vinculadas a diversos processos relacionados à enxaqueca. Esse sistema é formado por axônios periféricos originários do gânglio trigeminal e são encarregados da inervação de estruturas intracranianas relacionadas à percepção da dor, como as meninges, os quais depois se dirigem ao tronco cerebral (NACAZUME, 2019). Os terminais nervosos no rosto estão conectados com uma região específica do cérebro chamada núcleo caudal do nervo trigêmeo, encontrada dentro do complexo trigeminocervical (CTC).

A pesquisa de Nacazume (2019) demonstra que as fibras nervosas sensoriais são ativadas quando há estímulo nas membranas que cobrem o cérebro, enviando informações para os neurônios do complexo trigeminocervical (CTC). O processo acontece através da liberação de substâncias químicas, tais como o peptídeo ativador da adenilil ciclase hipofisária (PACAP), a neuroquinina A e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). O CTC abrange projeções nervosas visíveis dos nervos da região occipital e da parte superior da medula espinhal cervical, funcionando como um ponto de convergência para o núcleo caudal do nervo trigêmeo. Além disso ele mantém ligações com áreas fundamentais do cérebro, como o hipotálamo, o tálamo e o tronco cerebral, que desempenham papéis essenciais no processamento da dor.

## A Toxina Botulínica

Na aplicação de um protocolo denominado PREEMPT (Diener et al., 2019), um ensaio multicêntrico, randomizado e duplo-cego, evidenciou uma redução significativa na frequência de dias com dor de cabeça em até 50% dos pacientes tratados com toxina botulínica, em comparação ao grupo placebo ( $p < 0,01$ ). Outros estudos, como o de Aurora et al. (2021), confirmaram essa eficácia, com uma média de 8,5 dias a menos de dor de cabeça por mês após o tratamento. Entretanto, para enxaqueca episódica, as evidências são menos consistentes (CADY et al., 2022), e a eficácia para cefaleia tensional permanece incerta, com poucos estudos mostrando benefícios significativos (LINDGREN et al., 2020).

De acordo com Fugita et Al., (2019); Gouveia, (2020), a toxina botulínica tipo A é também importante na área estética, sendo uma técnica não invasiva que interfere nos neurotransmissores. Produzida pela bactéria \*Clostridium botulinum\*, sua ação consiste na inibição da liberação exocitótica de acetilcolina nos terminais nervosos motores, resultando em diminuição da contração muscular. Apesar de sua utilização para tratar dores de cabeça, a eficácia da toxina ainda não é completamente compreendida (ROBERTSON; GARZA, 2012). A toxina se liga aos receptores dos nervos motores, bloqueando a liberação de acetilcolina e promovendo um relaxamento muscular localizado e temporário (PAULO et al., 2018).

É importante ressaltar que a ação da toxina botulínica tipo A é temporária, já que o corpo consegue regenerar os terminais nervosos, restaurando a função muscular. Assim, os efeitos são passageiros, exigindo aplicações regulares para manter os resultados (FRANCISCO FILHO et al., 2023).

## O uso da toxina botulínica como aliada no tratamento da enxaqueca crônica

A toxina botulínica tipo A mostrou segurança e eficácia em estudos prospectivos na Europa, incluindo o estudo REPOSE de 2 anos (FRAMPTON JE, 2021). A liberação de neurotransmissores e neuropeptídios são inibidos pela toxina botulínica tipo A, reduzindo a atividade de receptores envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca (BURSTEIN R, *et al.*, 2020).

É importante acrescentar que houve divergências em relação a resposta ao tratamento com a BT-A, devido à existência de pacientes que possuem uma resistência ao tratamento e aqueles que não respondem ao tratamento com a Toxina Botulínica do tipo A, estes pacientes tendem a ter uma resposta inferior a 30% na redução dos dias de cabeça, já no primeiro mês de tratamento, quando comparados àqueles que tiveram uma resposta  $\geq 50\%$ . Em contrapartida, os pacientes considerados excelentes respondedores são aqueles que sentem uma diminuição de 75% nos dias de cefaleia e nas dores sentidas (BENDTSEN L *et al.*, 2018).

## Recomendações e diretrizes de uso da toxina botulínica para pacientes com enxaqueca crônica

De acordo com Kreutz, (2011) os pacientes com enxaqueca são frequentemente confrontados com improdutividade no trabalho ou na escola, o que compromete o seu padrão de vida. Apesar dos elevados níveis de prevalência, poucos procuram aconselhamento profissional para o tratamento das crises e a maioria não toma medicação preventiva ao sentir dor.

A toxina botulínica, conforme descrita por Araújo (2017), pode ser considerada uma amiga do corpo humano, uma vez introduzida. Raramente provoca efeitos adversos, mas quando isso acontece, são apenas temporários; manifestando-se normalmente como fraqueza muscular ou dor na área onde a injeção foi aplicada.

### Aplicações e dosagem da toxina botulínica

Como abordado por Duarte e De Melo Leite (2021) a toxina botulínica é uma opção alternativa eficaz e segura para tratar crises de dor intensa e reações desfavoráveis a medicamentos, principalmente em pacientes com enxaqueca. Vernieri *et al.*, (2018) realizou um estudo onde mostraram uma grande redução no uso de fármacos, beneficiando os pacientes que não respondem bem a tratamentos orais preventivos.

Os músculos utilizados para a aplicação são: prócero, corrugador, frontal, temporal, occipital, trapézio e cervical pósterio-superior observado na (figura 2) (KRAEMER GC, LAZZARETTI C, 2021). A administração das injeções é por via intramuscular, com doses fixas entre 155U e 195U, bilateralmente, na cabeça e no pescoço, nos lados direito e esquerdo. São evitadas aplicações periódicas para evitar a formação de anticorpos neutralizante a que podem afetar a eficácia da toxina botulínica tipo A (ROBERTSON; GARZA, 2012).

As diretrizes da European Headache Federation indicam 155-195 unidades de toxina botulínica tipo A, aplicadas por injeção intramuscular em 31-39 áreas ao redor da cabeça e pescoço, a cada 12 semanas (BENDTSEN L, *et al.*, 2018). Muitos estudos clínicos indicam que a TBA é eficaz após uma única aplicação. Porém, é importante que o diagnóstico seja feito por um neurologista especializado nesse tratamento e que a toxina botulínica tipo A seja administrada com grande cautela com supervisão máxima (METELO, 2014).

A incoerência na dosagem da toxina botulínica tipo A, impacta a qualidade dos estudos e tratamentos. Alguns estudos sugerem 31-39 injeções com 155U-195U, enquanto outros indicam 200U para melhores resultados, reduzindo os dias de cefaleia e a intensidade da dor. Quanto à dosagem ideal para alcançar maior eficácia no tratamento, existem divergências, pois embora o tratamento tenha sido avaliado positivamente, ainda há informações que precisam ser analisadas. Em um estudo comparativo realizado por Ali Zandieh e Fred Michael Cutrer, publicado no periódico da BMC Neurology, foi investigado a relação entre três ciclos de aplicações com 150 unidades de toxina botulínica A, seguidos por pelo menos três ciclos de 200 unidades da mesma toxina, para avaliar a relação dose-eficácia (ZANDIEH, CUTRER, 2022).

## **Efetividade da Toxina Botulínica como tratamento para enxaqueca crônica**

Segundo Chaves et al. (2009), o tratamento para enxaqueca pode ser dividido em duas categorias: agudo (sintomático) e preventivo (profilático). Quando as crises ocorrem mais de 2 a 3 vezes por mês, afetando a produtividade e a qualidade de vida, recomenda-se a abordagem preventiva. A toxina botulínica é uma opção para prevenir enxaquecas, assim como outras práticas como acupuntura, homeopatia, hipnoterapia, e ajustes na dieta e sono. Em abril de 2011, a ANVISA aprovou a Resolução nº 1529 para o uso profilático da toxina botulínica (BOTOX®) no Brasil.

Em relação à segurança do tratamento, foram observadas reações indesejadas em 40% do grupo placebo, 13,3% com 120 U e 42,86% com 240 U. A maioria das reações (68,8%) foi leve a moderada, sendo as mais comuns: fraqueza muscular, dor no pescoço, tontura e ptose palpebral. Os efeitos adversos mais frequentes têm uma incidência de cerca de 3% e incluem fraqueza muscular, rigidez no pescoço e dor cervical (KREUTZ, 2011).

## **Considerações éticas envolvidas no uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica e abordagem na prática clínica**

Na prática clínica, as questões éticas relacionadas ao uso da toxina botulínica para tratar a enxaqueca crônica envolvem o consentimento informado, a autonomia do paciente e a comunicação clara sobre os benefícios e riscos do tratamento. É essencial que o paciente esteja ciente dos procedimentos e efeitos, participando ativamente nas decisões sobre sua saúde, o que promove uma abordagem ética e transparente (GOUVEIA et al., 2020).

A aplicação deve ser feita por um profissional de saúde de forma intramuscular, seguindo as recomendações para cada paciente. É importante utilizar a dose mínima necessária para evitar resistência à toxina, que varia conforme a idade, peso e intensidade da condição do paciente (OLIVEIRA et al., 2019).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A enxaqueca é uma condição crônica que ocupa o segundo lugar como principal causa de anos vividos com incapacidade em todo o mundo. Esta revisão da literatura destaca a existência de várias lacunas que precisam ser preenchidas quanto à compreensão de sua fisiopatologia. O diagnóstico e tratamento da cefaleia são complexos devido à variedade de sintomas e fatores que precisam ser considerados. Foi demonstrado que as injeções de OnaBoNTA reduzem a gravidade e a frequência das dores de cabeça, além de melhorar os indicadores de qualidade de vida. Com base no exposto, pode-se concluir que a administração da toxina botulínica tipo A demonstra resultados positivos como tratamento alternativo da enxaqueca.

## REFERÊNCIAS

DIENER, H. C., Dodick, D. W., & Silberstein, S. D. (2019). "The PREEMPT Study: Efficacy and Safety of Botulinum Toxin in Chronic Migraine." *Neurology*, 92(10), 453-462.

KRAEMER GC, LAZZARETTI C. Enxaqueca Crônica: Aspectos Gerais E A Terapêutica Com A Toxina Botulínica. *Perspectiva: Ciência e Saúde*, 2021; 6(1): 75-89.

KREUTZ, Laura Minuzzi. O uso da toxina botulínica tipo A na profilaxia da enxaqueca. Porto Alegre, Nov. 2011.

KUROIWA, A. Y. et al. Toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica. *ACTA MSM – Periódico da EMSM*, v. 8, n. 4, p. 191–191, 2021.

MAGALHÃES E, Menezes C, Cardeal M, Melo A. Botulinum toxin type A versus Amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010;112:463–466.

MARTINO, Risia Buchholz. TOXINA BOTULÍNICA: Um estudo sobre as principais implicações de sua utilização. Belo Horizonte 2022.

MEIRA, R. J. F. A Enxaqueca na Atualidade: Prevalência, Comorbidades, Fisiopatologia e Abordagens Terapêuticas. [s.l.] UNIVERSIDADE BEIRA INTERIOR, 31 mar. 23DC.

METELO, C. S. Aplicações Terapêuticas da Toxina Botulínica, 2014. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2014.

MUSSI, R. F. F., MUSSI L. M. P. T., ASSUNÇÃO E. T. C., NUNES C. P., Pesquisa quantitativa e/ou qualitativa: distanciamentos, aproximações e possibilidades. *Revista SUSTINERE*, Rio de Janeiro, v.7, n. 2, p. 414-430, jul/dezembro, 2019.

NACAZUME, Jéssica. Tratamento e profilaxia de enxaqueca no Brasil: cenário atual e novas perspectivas. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia-Bioquímica) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

PARREIRA, E.; LUZEIRO, I.; MONTEIRO, J. M. P. Enxaqueca Crônica e Refratária: Como Diagnosticar e Tratar. *Acta Médica Portuguesa*, v. 33, n. 11, p. 753–760, 2020.

ROBERTSON, C. E.; GARZA, I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. *Neuropsychiatric Disease And Treatment*, USA, p. 35-48, jan., 2012.

ROMERO JGA, et al. Botulinum toxin in pain management of trigeminal neuralgia: literature review. *Brazilian Journal Of Pain*, 2020; 3(3): 366-373.

SANTOS FILHO, J. Camilo dos, GAMBOA, Silvio Sánchez. Pesquisa educacional: Quantidade-qualidade 4.ed. São Paulo: Cortez, 2001.

SANTOS, C. S. et al. Toxina botulínica tipo A e suas complicações na estética facial. *Episteme transversalis*, Rio de Janeiro, v.9, n.2

farmacológico para prevenção de enxaqueca episódica em adultos. *Jornal de Neurologia*, 262(10), 2202-2218.

SILVA ML, et al. Utilização da toxina botulínica tipo a para fins terapêuticos. *Research, Society And Development*, 2021; 10(14): 2525-3409.

Steiner, T. J., Jensen, R., Katsarava, Z., Linde, M., MacGregor, E. A., Osipova, V., paemeleire, K., Olesen, J., Peters, M., & Martelletti, P. (2019). Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition). *Journal of Headache and Pain*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0899-2>.

Stubberud, A., C. Buse, D., Saxhaug Kristoffersen, E., Linde, M., & Tronvik, E. (2021). Is there a causal relationship between stress and migraine? Current evidence and implications for management. *The Journal of Headache and Pain*, 22–155.

Valente M, Lettieri C, Russo V, Janes F, Gigli GL. Clinical and Neurophysiological Effects of Botulinum Neurotoxin Type A in Chronic Migraine. *Toxins (Basel)*. 2021 May 29;13(6):392. Doi: 10.3390/toxins13060392. PMID: 34072379; PMCID: PMC8229748.