

A UTILIZAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA CRÔNICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Rafaela Pires Costa¹
Isadora Farias Sousa¹
Vitor Guimarães Lage²
vitorlage@outlook.com.br

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Ciências da Saúde

RESUMO

A migrânea, popularmente conhecida como enxaqueca, é uma cefaleia primária comum, caracterizada por crises recorrentes de intensidade moderada ou grave, de caráter pulsátil, sendo agravada por atividades física de rotina e acompanhada por sintomas como fotofobia, fonofobia, náuseas e vômito. Um dos tratamentos alternativos para essa patologia é a aplicação da Toxina Botulínica do Tipo A, que é capaz de suspender a contração muscular e atenuar os sintomas. O objetivo deste estudo é averiguar a eficácia da terapêutica que envolve o uso da TXB no tratamento da enxaqueca crônica. Para tanto, utilizou-se de uma revisão bibliográfica, de abordagem qualitativa, do tipo descritiva. A coleta dos dados foi realizada por meio das bases SciElo, Google Acadêmico e Biblioteca Virtual da Saúde, com os descritores “Toxina Botulínica Tipo A”; “Transtornos de Enxaqueca” e “Dor”, combinados pelo operador booleano “and”. Foi possível observar-se, em geral, que esse tratamento proporcionou uma redução significativa da frequência das crises de enxaqueca, atenuação da intensa dor, bem como no uso de analgésicos e procura pelos recursos de saúde. Conclui-se, portanto, que a terapêutica que envolve a aplicação da TXB é benéfica e eficaz na profilaxia da enxaqueca, visto que impacta positivamente na saúde física e psíquica do indivíduo, proporcionando uma melhoria em sua qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVES: Toxina Botulínica Tipo A; Transtornos de Enxaqueca; Dor.

INTRODUÇÃO

A migrânea, termo popularmente conhecido como enxaqueca, é uma cefaleia primária comum, caracterizada por crises recorrentes de intensidade moderada ou grave, de caráter pulsátil, sendo agravada por atividades física de rotina e

¹ Graduando do 4º Período do Curso de Medicina, Faculdade Vértice – UNIVÉRTIX – Matipó

² Graduado em Medicina - UFJF. Especialista em Medicina de Família e Comunidade. Professor da Faculdade Vértice – UNIVÉRTIX, Matipó-MG.

acompanhada por sintomas como fotofobia, fonofobia, náuseas e vômito (PAK *et al.*, 2021).

As crises de enxaqueca são consideradas incapacitantes, uma vez que geram impactos negativos não apenas na saúde, como também na vida social dos pacientes que vivenciam essa doença. Isso ocorre devido à alta frequência desses episódios que incapacita os indivíduos a seguirem normalmente com suas atividades laborais, causando o afastamento dos mesmos (KRAEMER e LAZZARETTI, 2021). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2018), a migrânea é a sexta causa de incapacidade tanto em homens, quanto em mulheres.

De acordo com a classificação realizada pela Sociedade Internacional de Cefaleia, a migrânea pode ser dividida em dois tipos principais, sendo eles a migrânea sem aura, caracterizada por uma cefaleia específica e com sintomas característicos associados e a migrânea com aura, caracterizada por sintomas neurológicos focais (*INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY*, 2018), isto é, manifestações visuais que podem ser evidenciados por luzes, pontos trêmulos e perda momentânea da visão (KRAEMER e LAZZARETTI, 2021).

No que tange ao tratamento farmacológico da enxaqueca, existem dois tipos: o sintomático e o profilático. A terapêutica sintomática busca o alívio imediato da dor e ocasiona quase ou nenhum efeito adverso, feito com analgésicos comuns, como a dipirona e antiinflamatórios não esteroidais (AINES). Já a terapêutica preventiva é recomendada aos pacientes que possuem crises com frequência maior do que duas ou três vezes por mês, aumentando a incapacidade do indivíduo e impactando na sua qualidade de vida (KRAEMER e LAZZARETTI, 2021). Normalmente, para esse tratamento, são utilizados medicamentos anticonvulsivantes, principalmente o topiramato, antidepressivos, como por exemplo a amitriptilina e betabloqueadores, como o propranolol (CHENG e AHMED, 2021). Entretanto, esses medicamentos geralmente estão associados a diversos efeitos colaterais, tais como vertigem, modificação no peso e problemas cognitivos (FARIA, 2019).

Em abril de 2011, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aprovou a utilização da Toxina Botulínica para o tratamento profilático da migrânea (BRASIL, 2011). Essa toxina é produzida por uma bactéria anaeróbia gram-positiva chamada *Clostridium botulinum* que apresenta pelo menos sete tipos de sorotipos distintos, e apenas o chamado sorotipo A é utilizado para o tratamento preventivo da enxaqueca e é apresentado com o nome comercial BOTOX[®] ou OnabotulinumtoxinA (KAYE *et al.*, 2018).

Os benefícios desta terapêutica estão relacionados ao mecanismo de ação da neurotoxina, uma vez que envolve a inibição da acetilcolina nas terminações nervosas pré-sinápticas da junção neuromuscular e, dessa forma, é capaz de suspender a contração muscular (DUARTE e DE MELO LEITE, 2021). Dessa forma, é possível verificar a melhora nos sintomas, permitindo um alívio da dor e diminuição da dilatação dos vasos sanguíneos do crânio, ocasionado pela enxaqueca (KRAEMER e LAZZARETTI, 2021).

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo averiguar a eficácia da terapêutica que envolve o uso da Toxina Botulínica do Tipo A no tratamento da enxaqueca crônica, a partir de uma revisão da literatura. Dessa maneira, essa revisão visa encontrar respostas acerca da problematização que relaciona os benefícios desta terapêutica com a melhoria da qualidade de vida dos pacientes que enfrentam essa patologia.

Estudos como este são relevantes, posto que essa patologia causa impactos negativos à saúde física e social dos indivíduos e, por isso, é considerada uma das principais causas de incapacidade, levando os pacientes a se afastarem frequentemente de suas atividades laborais. Dessa forma, levando em conta que essa é uma problemática que interfere diretamente na saúde pública e na qualidade de vida dos indivíduos, é indubitável que terapêuticas alternativas, como o uso da toxina botulínica, devem ser discutidas, a fim de minimizar os efeitos negativos da enxaqueca crônica e de seus tratamentos convencionais, e, portanto, maximizar o bem-estar dos indivíduos que sofrem com a mesma.

METODOLOGIA

Para a realização do presente estudo, foi realizada uma revisão bibliográfica, a qual, segundo Lakatos (2021), compreende um acervo de toda a bibliografia anteriormente publicada sobre o tema da pesquisa, com o objetivo de colocar o pesquisador em contato com todos esses estudos, possibilitando uma análise distinta e inovadora acerca da temática proposta.

Trata-se de uma abordagem qualitativa do tipo descritiva. Segundo Matias-Pereira (2016), a pesquisa qualitativa é baseada na interpretação e na concessão de significados e não demanda a utilização de parâmetros estatísticos. O tipo descritivo é fundamentado na análise de um fato, a fim de descrevê-lo integralmente.

O respaldo científico foi realizado através das bases de dados de grande relevância e referência no conhecimento da área da saúde: *Scientific Electronic Library Online* (SciElo), Google Acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), onde foi selecionada as bases indexadores *Medline* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Além disso, a busca dos descritores ocorreu por meio do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), os quais foram encontrados e utilizados os seguintes descritores: “Toxina Botulínica Tipo A”, “Transtornos de Enxaqueca” e “Dor”, combinados pelo operador booleano “and”. Este estudo foi iniciado no período de julho e finalizado em agosto de 2022.

Foram utilizados como critérios de inclusão os aspectos cronológicos, selecionando os artigos publicados nos últimos cinco anos, bem como a linguagem que abrange as publicações em português, inglês e espanhol. Ademais, foram aplicados como critério de exclusão as pesquisas que estavam fora do período estabelecido, artigos que não foram disponibilizados integralmente e gratuitamente e pesquisas que não atendiam ao objetivo e problematização deste estudo.

No que tange aos procedimentos e etapas, primeiramente foi feita a definição do tema, objetivos e questão norteadora da pesquisa. Posteriormente, foram definidos os descritores utilizados para a busca dos materiais bibliográficos nas

bases de dados escolhidas, bem como traçada a estratégia de busca, baseada nos critérios de inclusão e exclusão supracitados. Após realizada a coleta dos dados, foi feita a análise dos estudos escolhidos e, por fim, a apresentação dos dados.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

De acordo com Kraemer e Lazzaretti (2021), o uso da toxina botulínica é uma vantagem, visto que seu mecanismo de atuação não é momentâneo e seus resultados podem ser mantidos por até quatro meses, sem provocar os efeitos colaterais que estão presentes nos medicamentos de uso oral utilizados para tratar essa patologia. As aplicações são feitas por via intramuscular, realizadas na região da cabeça e do pescoço.

Segundo Da silva *et al* (2021), os músculos usados na aplicação são o prócero, corrugador, frontal, temporal, occipital, trapézio e cervical póstero-superior. Nessas regiões, a musculatura é altamente ativa, com acentuada atividade de contração. Dessa maneira, a TBA se ligará aos terminais nervosos, irá bloquear a liberação da acetilcolina na fenda sináptica, reduzindo, portanto, a contração do músculo. Essa neurotoxina também irá atuar evitando excitação de células nervosas e desencadeamento de mecanismos inflamatórios, ocasionando o alívio da dor.

Pak *et al* (2021), em um estudo de coorte prospectivo observacional realizado em 80 pacientes com enxaqueca crônica, admitidos no hospital universitário da Fundação Bezmialem na Turquia, avaliou a duração da eficiência da Toxina Botulínica do tipo A, ao longo de três meses. A partir desse estudo, observou-se que o tratamento com essa neurotoxina foi eficaz no manejo da dor e houve uma redução do uso de analgésicos utilizados por pacientes com migrânea crônica. Entretanto, observou-se também que a duração da eficiência da toxina botulínica não foi longa, uma vez que foi detectado um aumento da dor e do uso de analgésicos no terceiro mês após a aplicação, necessitando, dessa forma, estudos que contemplem doses adicionais ou métodos adicionais nessa terapêutica.

Em conformidade, um estudo realizado por Naprienko *et al* (2017), foi realizada a comparação da eficácia desse tratamento em relação às doses de TBA aplicadas. Para esse fim, foram utilizadas doses de 155 U e 196 U e o resultado demonstrou que a primeira e segunda aplicação não tiveram diferenças na eficácia, entretanto, na terceira aplicação, os indivíduos que receberam a dose de 195 U apresentaram poucas crises de enxaqueca em comparação aos que receberam a dose de 155 U. Portanto, esse estudo identificou que a eficácia da terapêutica depende do tempo e da dose na qual é aplicada essa toxina, indicando que a dose de 195 U apresentou maior eficiência.

Analogamente, ZANDIEH e CUTRER (2022), apresentou em seu estudo retrospectivo de comparação, realizado em uma clínica em Minnesota, que o aumento da dose da toxina botulínica A atenua cerca de 30% o número de dias com enxaqueca, concluindo que a aplicação de uma dose mais alta leva a uma melhora desse quadro clínico. Dessa forma, pacientes que não possuem uma resposta esperada à dose convencional, podem ser beneficiados com doses mais altas em busca de um resultado mais satisfatório.

Outrossim, no estudo *Chronic Migraine OnabotulinumtoxinA Prolonged Efficacy open-Label* (COMPEL), foram analisados os efeitos da toxina botulínica A em 715 pacientes que possuem enxaqueca crônica associada à depressão, ansiedade e insônia, em um período de 108 semanas. Essa pesquisa demonstrou resultados satisfatórios, os quais apresentaram uma redução de aproximadamente 50% na dor, 78% dos pacientes apresentaram melhora significativa na depressão e 81,5% apresentaram melhora na ansiedade. Além disso, observou-se também a melhora da qualidade do sono desses pacientes (BLUMENFELD et al., 2019).

Em consonância, uma pesquisa realizada por Bo e Rocha (2022), apontou que pacientes que possuem melhora na dor, têm aproximadamente 5,9 vezes mais chances de melhora no quadro da depressão, concluindo a maximização dos efeitos positivos que essa terapêutica pode causar, melhorando a qualidade de vida do indivíduo, sua saúde física e psíquica.

Duarte e de Melo Leite (2021) aborda uma análise financeira da aplicação desse tratamento, demonstrando que essa terapia é benéfica, visto que reduz cerca de 54% a 60% nos custos em visitas médicas e internações, diminui a frequência das crises, atenuando os impactos negativos que causam o afastamento do indivíduo no trabalho, na escola e em outros âmbitos sociais. Além disso, o tratamento com a TXB auxilia na diminuição da necessidade do consumo de analgésicos, fato este que impacta positivamente na saúde do indivíduo, bem como na diminuição dos gastos com esse tipo de medicamento.

Por sua vez, Kollewe *et al* (2021), realizou um estudo de resultados observados na prática em sete países: Alemanha, Reino Unido, Itália, Espanha, Noruega, Suécia e Rússia, com pacientes que submeteram à aplicação da toxina botulínica do tipo A para o tratamento de migrânea crônica. A pesquisa teve como objetivo comprovar que essa terapêutica reduz a utilização dos recursos de saúde em indivíduos que sofrem com tal problemática. Dessa forma, durante um período observacional de dois anos, foram constatadas reduções significativas nas internações com queixas de dores de cabeça, a porcentagem de pacientes que afirmam ter procurado um médico de família e comunidade diminuiu 68% e a procura por um médico especialista diminuiu 92%. Ademais, a porcentagem de pacientes que evidenciaram incapacidade no trabalho e na escola reduziu em aproximadamente 78%, bem como os impactos negativos no desempenho desses pacientes em tais âmbitos diminuíram significativamente em 68%.

Em suma, nos estudos clínicos apresentados nessa pesquisa de revisão bibliográfica, foram verificados efeitos benéficos da terapêutica que utiliza a toxina botulínica A para o tratamento da enxaqueca crônica. À vista disso, observou-se em geral, uma redução significativa da frequência das crises de enxaqueca, bem como atenuação da intensa dor. Além disso, verificou-se que esses efeitos impactaram positivamente em outras condições clínicas, como a depressão, ansiedade e melhora na qualidade do sono. Por fim, concluiu-se que essa terapia é benéfica financeiramente, uma vez que houve uma diminuição da utilização dos recursos de

saúde, tais como internação, visitas ao médico e uso de medicamentos para o alívio da dor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A enxaqueca crônica é um quadro clínico de extrema relevância socioeconômica e que impacta diretamente na vida social dos indivíduos e na saúde pública em geral. Com essa revisão de literatura, objetivou-se analisar a eficácia do tratamento realizado com a Toxina Botulínica do Tipo A, bem como os benefícios e vantagens que essa terapêutica oferece.

A partir dessa pesquisa, conclui-se que a terapêutica em pauta é indubitavelmente benéfica, uma vez que é realizada por uma neurotoxina de aplicação segura, existem poucos efeitos adversos se comparados aos medicamentos normalmente utilizados para o tratamento da enxaqueca, além de ser vantajoso devido ao seu mecanismo de ação prolongado, no qual uma aplicação pode fazer efeito por meses. Ademais, essa terapêutica causou efeitos positivos no que tange à produtividade no trabalho e na escola, visto que a eficácia da TXB diminuiu a frequência e intensidade das crises de enxaqueca, além de atenuar o uso de fármacos para o controle da dor, procura por recursos de saúde e impactou positivamente na melhoria do bem-estar e qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

BLUMENFELD, Andrew M. et al. Effects of onabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine on common comorbidities including depression and anxiety. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 90, n. 3, p. 353-360, 2019.

BO, Denis Eduardo Bertini; ROCHA, Eduardo de Melo Carvalho. A comorbidade entre cefaléia crônica e depressão tratada com toxina botulínica: revisão da literatura. **BrJP**, 2022.

DA SILVA, Maressa Lima et al. Utilização da toxina botulínica tipo a para fins terapêuticos. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e535101422385-e535101422385, 2021.

DE CASTRO KRAEMER, Gabriela; LAZZARETTI, Camilla. ENXAQUECA CRÔNICA: ASPECTOS GERAIS E A TERAPÊUTICA COM A TOXINA BOTULÍNICA. **Revista Perspectiva: Ciência e Saúde**, v. 6, n. 1, 2021

DUARTE, Lorena Cavalcante; DE MELO LEITE, Ana Karine Rocha. Toxina botulínica como um método terapêutico alternativo no tratamento da enxaqueca crônica: uma revisão integrativa. **Revista Diálogos Acadêmicos**, v. 10, n. 1, 2021

Faria AN. Princípios Físico-Químicos em Farmácia. Atena Editora, 2019
BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Nº 1.529, de 08 de Abril de 2011. Diário Oficial da União, Brasília, Suplemento Nº 69, p. 51, abr. 2011.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. **Cephalalgia**; v. 38, n.3, p 1–211, 2018.

KAYE, Rachel; BINDER, William J.; BLITZER, Andrew. Botox for migraine headaches and facial pain. In: **Diagnosis and Management of Head and Face Pain**. Springer, Cham, 2018. p. 171-186.

KOLLEWE, Katja *et al.* Real-life use of onabotulinumtoxinA reduces healthcare resource utilization in individuals with chronic migraine: the REPOSE study. **The journal of headache and pain**, v. 22, n. 1, p. 1-12, 2021.

LAKATOS, Eva M. **Fundamentos de Metodologia Científica**. São Paulo: Grupo GEN, 2021.

MATIAS-PEREIRA, José. **Manual de Metodologia da Pesquisa Científica**. São Paulo: Grupo GEN, 2016.

PAK, Aygul Tantik; ÜSTÜN, İsmet; SENGUL, Yildizhan. Botulinum toxin type A wear-off phenomenon in chronic migraine patients: how long does the maximum efficiency last?. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, n.1, p. 886-890, 2021.

ZANDIEH, Ali; CUTRER, Fred Michael. OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: Is the Response Dose Dependent?. 2022.