Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.13, 2023
ISSN 2178-6925

TOXINA BOTULÍNICA A COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA CEFALEIA CRÔNICA: Uma Revisão

BOTULINUM TOXIN A AS AN COADJUVANT IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEADACHE: A Review

Nayara Phatrícya Sousa Silva
Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE, Brasil.
ORCID: https://orcid.org/0009-0000-4541-9145

Fernanda Emanuelle Pereira de Lima Melo
Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE, Brasil.
ORCID: https://orcid.org/0009-0002-5795-0085

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos
Universidade Federal Rural de Pernambuco. Recife-PE, Brasil.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7177-0561

João Gomes Pontes Neto
Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE, Brasil.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9294-9448

RESUMO: A migrânea também conhecida popularmente como enxaqueca, é uma das cefaleias mais conhecidas em todo o mundo. Apesar de não possuir exame específico, o diagnóstico pode ser feito rapidamente durante consulta médica, com informações precisas repassadas pelo paciente. A toxina botulínica do tipo A vem ao longo dos anos sendo utilizada principalmente para tratamentos estéticos, mas pesquisas mostram sua eficácia quando usada como aliada no tratamento da migrânea. O objetivo desse trabalho é sintetizar em uma revisão de literatura as informações existentes relacionadas ao tratamento da enxaqueca a partir do uso da Toxina Botulínica A (TB-A). Revisão de literatura (2018 a 2021) utilizando às bases de dados Medline, PubMed, SciELO, ScienceDirect e Portland Press, com os descritores “toxina botulínica A, migrânea, distúrbios de dor de cabeça, enxaqueca” em português e inglês. Concluiu-se que o uso da toxina botulínica A no tratamento da enxaqueca diminuiu a frequência e intensidade da dor, sendo considerado o tratamento atual mais seguro e eficaz quando comparado aos demais métodos terapêuticos citados no presente estudo.
Palavras-chaves: Migrânea; Enxaqueca; Toxina Botulínica A; Distúrbios de dor de cabeça.

ABSTRACT: Migraine is one of the most well-known headaches in the world. Despite not having a specific test, the diagnosis can be made quickly during a medical consultation, with accurate information provided by the patient. Over the years, botulinum toxin has been used mainly for aesthetic treatments, but research shows its effectiveness when used as an ally in the treatment of migraines. The objective of this work is to synthesize in a literature review the existing information related to the treatment of migraine using Botulinum Toxin A (TB-A). Literature review (2018 to 2021) using databases Medline, PubMed, SciELO, ScienceDirect and Portland Press, with the descriptors “botulinum toxin A, headache disorders, migraine” in Portuguese and English.

It is concluded that the use of botulinum toxin A in the treatment of migraine affects the frequency and intensity of pain, being considered the safest and most effective current treatment when compared to the other therapeutic methods mentioned in the present study.
Keywords: Migraine; Botulinum toxin A; Headache disorders.

1. INTRODUÇÃO

A dor diminui consideravelmente a qualidade de vida do indivíduo, e está associada ao processo de cura em determinados momentos, podendo ser entendida como a resposta do organismo a um desequilíbrio biológico, mas em alguns casos a dor pode ser considerada uma doença em si (KUMAR *et al.*, 2018).

A enxaqueca, também chamada de migrânea, é uma das dores de cabeça mais comuns. Apesar de não receber muita atenção em termos de tratamento, ela está se tornando mais relevante. Seus principais sintomas incluem dor pulsante em áreas específicas da cabeça, náuseas e sensibilidade à luz e ao som, variando de sintomas leves à intensos. O diagnóstico da migrânea não envolve exames específicos, mas é feito em consultório com base nas informações fornecidas pelo paciente (BVS, 2014).

Em geral, o tratamento da migrânea crônica costuma ser feito por meio de antibióticos não-esteroidais (AINEs), antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes, mas quando não há melhora significativa do paciente por estes meios outras terapias podem ser utilizadas, como é o caso em específico das aplicações de toxina botulínica do tipo A (TB-A) nos pontos de dor (KIM *et al.*, 2021).

A TB-A tornou-se uma importante aliada no tratamento de diversas doenças crônicas da dor devido sua relevante ação nos neurônios, pois inibe a liberação de acetilcolina dos terminais nervosos e consequentemente promove o relaxamento temporário do músculo (KUMAR *et al.*, 2018).

A finalidade desta revisão é analisar as literaturas mais atuais relacionadas ao tratamento da enxaqueca com a TB-A, seus mecanismos de ação, sua eficácia e segurança, a partir de artigos científicos, pesquisas clínicas e estudos duplo-cegos.

2. METODOLOGIA

A revisão de literatura foi conduzida por meio de pesquisa nas bases de dados de plataformas científicas, incluindo MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrievel System Online), PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA), SciELO (Scientific Electronic Library Online), ScienceDirect e Portland Press.

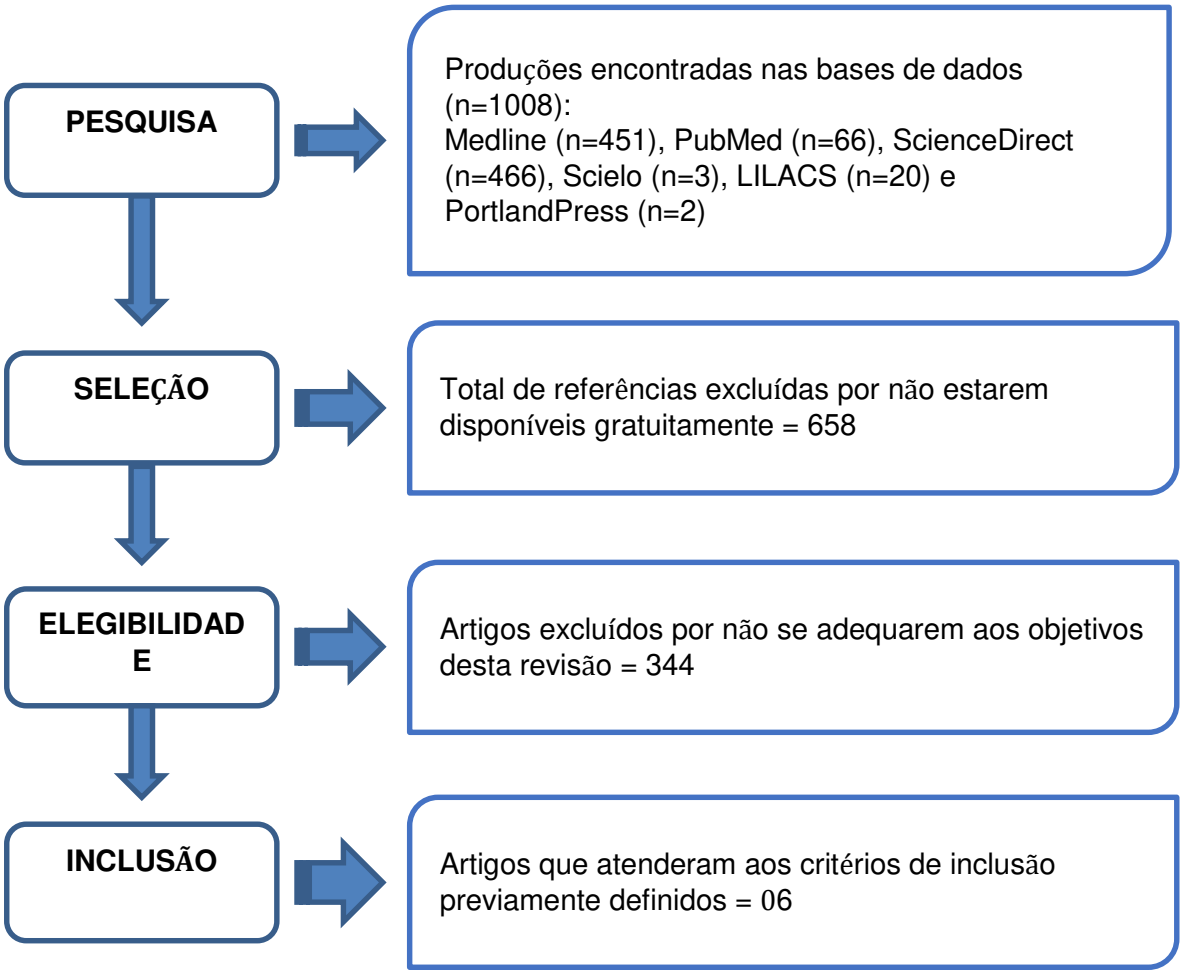
A coleta de dados possibilitou a seleção de artigos científicos disponíveis nas bases de pesquisa que se enquadrassem no tema desta revisão. Os descritores inseridos no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) foram, em português, “Toxina botulínica A”, “Migrânea”, “Enxaqueca”, e em inglês, “Botulinum toxin”, “Headache disorders”, “Migraine”, que possibilitou os cruzamentos (#) booleanos: A) Toxina botulínica A AND Enxaqueca AND Migrânea. B) Botulinum toxin AND Headache disorders AND Migraine.

Os critérios de inclusão para esta pesquisa foram artigos disponíveis na literatura, publicados entre os anos de 2018 à 2023, escritos nos idiomas português, inglês e espanhol, e disponíveis na íntegra e gratuitamente. Foram priorizados estudo clínicos e estudo de caso. Já os critérios de exclusão foram artigos pagos, livros, resumos simples e estudos que não apresentassem dados estatísticos ou resultados objetivos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A inserção dos descritores nas bases de dados resultou na localização de 1008 produções científicas, sendo 451 na Medline, 66 na PubMed, 466 na ScienceDirect, 3 na SciELO, 20 na LILACS e 2 na Portland Press. Destes, um total de 658 foram previamente excluídas por não serem disponibilizados gratuitamente. Dos 350 artigos restantes, 344 foram excluídos por não se adequarem aos objetivos do presente estudo, e 06 foram selecionados para a revisão por se adequarem aos critérios de inclusão, conforme representado na figura 1.

Figura 1. Processo de seleção das produções para a revisão.



Fonte: Os autores, 2023.

Os artigos incluídos nesta revisão foram cuidadosamente analisados para que atendessem aos objetivos principais do estudo e estão ordenados no quadro 1.

Quadro 1. Caracterização dos artigos quanto a autor, objetivo e conclusão.

Autor	Objetivo	Principais Desfechos
RYU et al., 2019	O bloqueio do nervo occipital maior (NOM) guiado por ultrassom tem sido frequentemente usado para tratar vários tipos de dores de cabeça, e a toxina botulínica começou recentemente a ser usada em pacientes com cefaleia. O estudo apresenta o efeito a longo prazo da toxina botulínica A no bloqueio do NOM por meio de ultrassonografia em pacientes com cefaleia crônica na região occipital.	O bloqueio do NOM guiado por ultrassom com BTX é eficaz na redução da dor de curto e longo prazo em pacientes com cefaleia crônica na região occipital. Os pacientes que fizeram o uso da toxina botulínica A apresentaram melhora e diminuição nos episódios da dor.

MATAK et al., 2019	Definir os efeitos que contribuem para as propriedades vantajosas da toxina botulínica A na terapia da dor, ações específicas ao longo da via nociceptiva, consequências de suas atividades centrais, os mecanismos moleculares de ações nos neurônios e parâmetros farmacocinéticos gerais.	O sucesso da terapia com toxina botulínica A no tratamento de certas condições de dor crônica e de pacientes individuais pode ser influenciado por uma variedade de fatores relacionados aos seus principais mecanismos de ação. No sistema sensorial, a ação da TB-A pode estar restrita a certas populações neuronais que medeiam a hipersensibilidade à dor, o que poderia explicar a sua eficácia apenas em alguns tipos de dor crônica ou subpopulações de pacientes. A longevidade de ação da TB-A está provavelmente relacionada à sua localização celular, que permite um efeito de longo prazo após uma única aplicação.
ZIROVICH et al., 2021	Este estudo investigou se a toxina botulínica A foi eficaz no tratamento da cefaleia pós-traumática (PTH), considerada uma cefaleia secundária semelhante a enxaqueca, e seus sintomas associados, incluindo uma diminuição na frequência da dor de cabeça, no número de dias de dor de cabeça por semana e na intensidade da dor de cabeça.	O tratamento com toxina botulínica A melhorou clínica e significativamente a frequência e a gravidade da dor do PTH em comparação com o placebo em veteranos militares. Os pontos fortes incluem o desenho do estudo cruzado, que demonstrou que a TB-A era eficaz independentemente da ordem do tratamento. Este conjunto de dados é o primeiro estudo prospectivo a avaliar a TB-A como uma intervenção para sintomas de PTH e fornece evidências de que estudos de tratamento em larga escala que avaliam o uso da TB-A para dor de cabeça é justificado.
KIM et al., 2021	Este estudo teve como objetivo determinar a eficácia e a segurança dos tratamentos de injeção de toxina botulínica tipo A (TB-A), onde oito pacientes com ON crônica unilateral receberam injeções de TB-A nos locais de dor.	Este estudo determinou que a injeção de TB-A poderia ser considerada uma opção de tratamento alternativa para pacientes crônicos ON (neuralgia occipital) que não responderam ao tratamento medicamentosos oral. Os efeitos analgésicos do tratamento foram observados 2 semanas após a injeção e sustentados por até 12 semanas. Com base nas limitações do estudo.

SANZ *et al*., 2018	Descrever a experiência com a administração de toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica (MC) em Segóvia durante 16 meses, avaliar seu benefício e buscar marcadores clínicos que sirvam para prever uma melhor resposta ao tratamento. Pacientes e métodos: Estudo prospectivo de pacientes com migrânea crônica que receberam infiltrações com TB-A durante 16 meses.	O efeito benéfico da toxina botulínica A na migrânea crônica (MC) mantém-se ao longo do tempo, sendo um tratamento seguro e bem tolerado. Seu uso não deve ser postergado na MC refratário, pois seu benefício poderá ser maior quanto mais precoce for administrado.
STARK *et al*., 2019	Este estudo revisou os registros médicos de adultos com CM inadequadamente controlada de 7 práticas privadas de neurologia na Austrália que, a partir de março de 2014, receberam toxina botulínica A subsidiada pela PBS por rotulagem de produto pela primeira vez. Esta foi uma revisão de gráfico multicêntrico e retrospectiva de adultos com CM na prática clínica australiana tratados com TB-A para profilaxia da dor de cabeça para avaliar os resultados do tratamento no mundo real. Pelo menos 2 ciclos de tratamento foram necessários para permitir a extração de dados por um período de aproximadamente 28 semanas.	Este estudo fornece evidências clínicas adicionais para a eficácia consistente da toxina botulínica A no tratamento da migrânea crônica na Austrália. Esta eficácia foi evidenciada pelas reduções nos dias de enxaqueca, dias de dor de cabeça intensa e pontuações do teste de impacto de dor de cabeça (HIT-6) em relação ao valor basal.

Quando comparada a outros medicamentos utilizados para o tratamento da enxaqueca crônica a toxina botulínica possui vantagem, se levado em consideração que seu efeito é mais prolongado e seguro. Este efeito duradouro da toxina está ligado a capacidade da protease (enzima responsável pela quebra de ligações peptídicas entre os aminoácidos das proteínas) da TB-A de impossibilitar o mecanismo de degradação celular e assim, sobreviver no citoplasma celular por mais tempo (MATAK *et al*., 2019).

Associado ao tratamento da dor a toxina botulínica é utilizada na forma de injeção subcutânea, intramuscular e intradérmica, mas a potência/eficácia da aplicação das diferentes formas farmacêuticas ainda não foi investigada mais profundamente. A injeção intramuscular é aprovada e utilizada no tratamento da enxaqueca, e sua aplicação é feita em pontos da cabeça e do pescoço (MATAK

et al., 2019).

Diversos estudos associados ao uso da TB-A no tratamento da cefaleia crônica mostram resultados favoráveis ao paciente. Desde 2010 o FDA, órgão federal americano que regulamenta o uso de medicamentos, cosméticos e alimentos, aprovou o uso da TB-A como coadjuvante no tratamento das cefaleias crônicas. Tal uso havia sido relatado antes das pesquisas realizadas por Ryu *et al*. (2019). Mas levando em consideração que apenas delimitam pontos para a aplicação sem uma maior precisão, devido à ausência de observação óptica na aplicação da toxina no nervo, levantaram-se dúvidas relacionadas a verdadeira eficácia da toxina botulínica no tratamento das cefaleias crônicas (RYU *et al.*, 2019).

Segundo estudo clínico estudo duplo-cego realizado no Departamento de Anestesiologia e Medicina da Dor do Hospital Guri e Faculdade de Medicina da Universidade Hanyang da Coréia, em 2019, o Nervo Occipital Maior (NOM) é o principal nervo sensitivo da área occipital. A pesquisa baseou-se no uso de ultrassonografia como aliada na aplicação da toxina botulínica A no NOM, possibilitando uma maior certeza e precisão quanto a aplicação da TB-A pontualmente no nervo, utilizou-se também uma segunda profilaxia denominada levobupivacaína (anestésico local de longa duração). De um total de 54 pacientes, 27 foram injetados com a TB-A, e o segundo grupo com 27 indivíduos receberam a levobupivacaína associada a dexametasona. Observa-se ao final do estudo que após 24 semanas de tratamento, no grupo dos que receberam a levobupivacaína com dexametasona houve desistência de 16 pacientes e apenas 11 participaram das avaliações, enquanto no grupo que recebeu a TB-A apenas 6 desistiram, esses dados revelam que o tratamento teve melhor aceitação dos indivíduos do primeiro grupo (tratados com TB-A), sendo representada como a melhor opção em termos de terapêutica e segurança (RYU *et al.*, 2019).

Um segundo estudo duplo-cego randomizado com 40 pacientes, realizado nos Estados Unidos com veteranos que apresentavam dores de cabeça relacionadas a traumatismo, com dores tensionais e enxaquecas, também foi feito de objeto de estudo para este artigo de revisão. Um grupo com 20 pacientes recebeu aplicações com TB-A e os demais com placebo. O uso de TB-A no primeiro grupo reduziu em cerca de 30% a intensidade dos sintomas e resultou em 2 dias a

menos de dor em comparação com o segundo grupo que recebeu placebo. O autor defende que a ação da toxina botulínica A na enxaqueca age inibindo a sensibilização periférica (ZIROVICH *et al.*, 2021).

Um estudo piloto mais recente realizado por Kim *et al*. (2021), com um número reduzido de pacientes, mostra a eficácia da TB-A. Em total, 8 indivíduos, sendo três homens e cinco mulheres, participaram da análise. Segundo os pesquisadores a quantidade utilizada da toxina foi de 20U, e as observações feitas mostraram os seguintes resultados: na primeira avaliação feita após 2 semanas da aplicação foram observadas mudanças significativas no perfil da dor dos pacientes, apenas 2 pacientes fizeram uso de analgésicos quando apresentavam dor até a segunda avaliação feita na 4ª semana após a aplicação da TB-A, e os 6 pacientes restantes apresentaram melhora da dor e consequentemente não fizeram uso de medicamentos. Na última observação feita após 12 semanas os pacientes apresentaram alívio da dor sem a necessidade do uso de medicamentos analgésicos. Durante a pesquisa os pacientes não apresentaram reações adversas e nenhuma alteração hematológica foi relatada.

Uma pesquisa clínica realizada em Segóvia na Espanha, com 69 pacientes que apresentavam uma média de 20 dias mensais de cefaleia, relatou que após as aplicações de TB-A houve uma redução de 48,5% de dias de cefaleia e ainda uma diminuição de 20,7% na intensidade da dor destes pacientes. Segundo o estudo os indivíduos participantes receberam no mínimo 2 e no máximo 5 aplicações (obedecendo o intervalo mínimo de tempo entre as aplicações) da toxina botulínica A, a depender do histórico clínico do paciente. O autor defende que melhores benefícios podem ser alcançados com tratamentos preventivos e contínuos (SANZ *et al.*, 2018).

STARK *et al.*, (2019) realizou um estudo com 211 pacientes que apresentavam uma média mensal de 25,2 dias de dor de cabeça. A dose média de TB-A utilizada para cada paciente durante aplicação foi de 155U. Segundo o autor cerca de 74% dos pacientes apresentaram uma redução de 50% ou mais nos dias mensais de dor em apenas 2 ciclos de tratamento (cerca de 24 semanas ou 6 meses a partir do início do estudo), além deste dado o mesmo ainda relata informações sobre a diminuição do escore HIT-6, menor número de dias perdidos nas atividades diárias do paciente, seja trabalho ou estudo, tendo em

vista que a migrânea crônica é caracterizada como dor incapacitante, e redução no uso dos medicamentos preventivos orais e de analgésicos. Ainda de acordo com a pesquisa não houve acontecimento de eventos adversos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A toxina botulínica A se mostrou um método seguro e eficaz quando comparado ao uso de medicamentos analgésicos ou outras substâncias. O uso da TB-A é um excelente coadjuvante no tratamento das cefaleias crônicas, independente da distinta média de quantidade de indivíduos participantes de cada estudo, levando em consideração que segundo os autores houve redução na intensidade e no número de dias de dor em uma considerável quantidade de pacientes. Vale ressaltar que este tratamento deve ser feito por profissional da área após anamnese completa e quando comprovada indicação de uso da TB-A no paciente, pois fatores individuais devem ser analisados, e o acompanhamento pré e pós aplicação é imprescindível.

REFERÊNCIAS

RAJ KUMAR; Therapeutic use of botulinum toxin in pain treatment. **Neuronal Signaling,** 28 set. 2018. Disponível em: https:/doi.org/10.1042/NS20180058 Acesso em: 15 out. 2023.

Biblioteca Virtual de Saúde, Enxaqueca. 2014. Fonte: Sociedade Brasileira de Cefaleia. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/enxaqueca/. Acesso em: 08 abr. 2023.

MATAK *et al*. Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. **Toxins**, Croácia, v. 11, n. 8, p. 459-482, 5 ago. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.3390/toxins11080459. Acesso em: 16 out. 2023.

RYU, Jae Hyung *et al*. Ultrasound-guided greater occipital nerve block with chronic headache in the occipital area: a randomized controlled trial. **Korean Journal Of Anesthesiology**. Korea, p. 479-485. out. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.4097/kja.19145. Acesso em: 10 abr. 2023.

ZIROVICH, Milena D. *et al*. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Post-traumatic Headache: a randomized, placebo-controlled, cross-over study. **Military Medicine.** United States, p. 493-499. maio 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1093/milmed/usaa391. Acesso em: 20 abr. 2023.

KIM, Hyeyun *et al*. Botulinum Toxin Type-A (Botulax®) Treatment in Patients with Intractable Chronic Occipital Neuralgia: a pilot study. **Toxins**, Korea, v. 13, n. 5, p. 332-337, 4 maio 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3390/toxins13050332. Acesso em: 15 out. 2023.

SANZ, A. Castrillo *et al*. Experiencia con toxina botulínica en la migraña crónica. **Neurología**, Segovia, v. 33, n. 8, p. 499-504, out. 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.09.004. Acesso em: 16 out. 2023.

STARK, Catherine *et al*. Real-world effectiveness of onabotulinumtoxinA treatment for the prevention of headaches in adults with chronic migraine in Australia: a retrospective study. **The Journal Of Headache And Pain**, Australia, v. 20, n. 1, p. 1-10, 15 jul. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s10194-019-1030-z. Acesso em: 16 out. 2023.

Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Integrative literature review: a research method to incorporate evidence in health care and nursing. **Texto & Contexto - Enfermagem**, 17(4), 758-764.