Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Uso terapêutico da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca

Use of botulinum toxin in the treatment of migraine

***Maria Isabelly Araújo Ferreira*[1]**
***Arthur Sarmento Sales*[2]**
***Romero Alves de Lima Segundo*[3]**
***Melânia Mayra Pereira Queiroga*[4]**
***Arthur Alves Alencar*[5]**
***Milena Nunes Alves de Sousa*[6]**

RESUMO: A presente revisão integrativa da literatura teve o objetivo de identificar as implicações e benefícios do uso da toxina botulínica tipo A como alternativa ao tratamento da enxaqueca, espécie muito incidente entre as dores crônicas. Na execução do presente estudo, foram seguidas seis etapas, utilizando-se os Descritores em Ciências da Saúde combinados da seguinte forma <<"Toxina Botulínica Tipo A" AND "Transtornos de Enxaqueca" AND "Dor Crônica" AND "Uso terapêutico">>. Foram fundamentais as bases de dados Medical Publisher, Scientific Electronic Library Online e a Biblioteca Virtual em Saúde. Realizou-se uma seleção de estudos de acordo com filtros relacionados aos idiomas português e inglês, autores, título, periódico, tipo de estudo e principais resultados dos trabalhos publicados no período compreendido entre os anos de 2018 e 2023, selecionando-se dentre estes, 18 artigos obtidos a partir da triagem realizada e que responderam à questão norteadora. Diante dos artigos selecionados foi percebido que a toxina botulínica tipo A encontra resultados positivos para o tratamento da enxaqueca, destacando-se dentre as demais terapias medicamentosas prescritas para o agravo pela sua segurança, eficácia, melhoria da qualidade de vida, redução da utilização de recursos de saúde, especialmente serviços de emergência e outras terapias medicamentosas e diminuição do comprometimento no trabalho para os pacientes que sofrem com a referida enfermidade.

Palavras-chave: Toxina botulínica tipo A; Usos terapêuticos; Transtornos de enxaqueca; Dor crônica.

ABSTRACT: This integrative literature review aimed to identify the implications and benefits of using botulinum toxin type A as an alternative to the treatment of migraine, a very common type of chronic pain. In carrying out the present study, six steps were followed, using the Health Sciences Descriptors combined as follows <<"Botulinum Toxin Type A" AND "Migraine Disorders" AND "Chronic Pain" AND "Therapeutic use">>. The databases Medical Publisher, Scientific Electronic Library Online and the Virtual Health Library were fundamental. A selection of studies was carried out according to filters related to the Portuguese and English languages, authors, title, journal, type of study and main results of the works published in the period between the years 2018 and 2023, selecting among these, 18 articles obtained from the screening performed and which answered the guiding question. In view of the selected articles, it was noticed that type A botulinum toxin has positive results for the treatment of migraine, standing out among the other drug therapies prescribed for the problem due to its safety, effectiveness, improvement in quality of life, reduction in the use of resources health services, especially emergency services and other drug therapies and decreased work commitment for patients suffering from said illness.

Key words: Botulinum toxin type A; Therapeutic uses; Migraine disorders; Chronic pain.

[1]Estudante de Medicina. Centro Universitário de Patos - UNIFIP. E-mail: mariaferreira@med.fiponline.edu.br
[2] Estudante de Medicina. Centro Universitário de Patos - UNIFIP. E-mail: arthursales@med.fiponline.edu.br
[3] Estudante de Medicina. Centro Universitário de Patos - UNIFIP. E-mail: romerosegundo@med.fiponline.edu.br
[4]Estudante de Medicina. Centro Universitário de Patos-UNIFIP. E-mail: melaniaqueiroga@med.fiponline.edu.br
[5] Estudante de Medicina. Centro Universitário de Patos – UNIFIP. E-mail: arthuralencar@med.fiponline.edu.br
[6] Doutora e Pós-Doutora em Promoção da Saúde. Pró-Reitora de Pós-graduação, Pesquisa e Extensão e Docente no Centro Universitário de Patos. E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br. ORCID: 0000-0001-8327-9147

INTRODUÇÃO

Segundo Machado e Haertel (2014), o corpo humano, ao estímulo de ameaças ou lesões, responde com sensações dolorosas, a fim de manter a integridade do organismo. Estas podem ser classificadas em dor aguda e crônica. As dores agudas geralmente são respostas instantâneas, rapidamente sentidas e de duração curta, que são percebidas pelo córtex cerebral através de mensagens nervosas que chegam por terminações livres altamente mielinizadas, o que justifica a condução rápida do impulso provocando dor imediata.

De acordo com os supracitados autores, as dores crônicas, por sua vez, são percebidas pelo córtex cerebral, porém por fibras nervosas do tipo C, não mielinizadas, que conduzem a informação de forma gradual, ocasionando dores lentas e, por consequência, crônicas. Ainda, além do cérebro, este tipo de dor é percebido especialmente pelo sistema límbico, o qual é responsável por avaliar as circunstâncias da vida e promover reações emocionais e comportamentos instintivos, o que justifica sua correlação com pacientes em quadros depressivos. Até por isso, conforme relatado em Bo e Rocha (2022), que se tem apontado como principal transtorno mental relacionado à dor crônica como sendo a depressão, vez que, segundo algumas revisões, a ocorrência concomitante entre dor e depressão chegaria a oscilar entre 30% e 60%.

No contexto das dores crônicas, porém, também se verifica considerável a incidência da enxaqueca. Esta, segundo descrito em Pak *et al.* (2020), consiste em um distúrbio neurológico primário, marcado por fortes cefaleias do tipo pulsante, acompanhadas de sintomas como vômitos, náuseas, fotofobia (grande sensibilidade à luz), fonofobia, omosfobia (intolerância a certos odores), tonturas e evitação das atividades físicas de rotina.

Além disso, conforme constado em Ornello *et al.* (2020), a enxaqueca crônica (EC) é caracterizada por uma dor de cabeça que ocorre ≥15 dias por mês por ≥3 meses, exibindo características de enxaqueca em ≥ 8 dias por mês.

As cefaleias primárias são entendidas como a doença em si, sem uma causa subjacente clara, como um tumor, infecção ou trauma. De acordo com Bo e Rocha (2022), dentre as cefaleias primárias, as mais prevalentes são migrânea e a cefaleia do tipo tensional. No Brasil, a ocorrência de migrânea fica em torno de 15,8%, enquanto a cefaleia do tipo tensional pode chegar a 22,9%. Todavia, a migrânea causa um forte impacto na qualidade de vida do indivíduo, o que o incentiva a maior busca por tratamento. Além disso, sua crise pode durar até 72h se não

tratada adequadamente. Logo, é de suma importância que o diagnóstico e tratamento sejam bem avaliados e bem direcionados.

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2001), a enxaqueca pode interferir substancialmente na qualidade de vida e capacidade de trabalho. As cefaleias estão entre as 10 condições mais incapacitantes tanto para o sexo feminino quanto para o masculino, embora esteja entre as cinco piores para as mulheres, as quais são as mais acometidas pelo transtorno. Ademais, a enxaqueca é a sexta doença mais prevalente a nível mundial, afetando cerca de 1 a 1,09 bilhões de pessoas.

O tratamento medicamentoso mais realizado pelos pacientes é a utilização de drogas como triptanos, ergotamina e anti-inflamatórios, as quais promovem o alívio da dor, contudo, de forma não satisfatória a longo prazo pois, consoante verifica-se em Parreira *et al*. (2020), tais tratamentos podem causar muitos efeitos adversos, tais como complicações cardiovasculares, por exemplo. Outrossim, o uso excessivo de tais medicamentos pode ainda ocasionar a cefaleia por uso excessivo de medicação (CEM), caracterizadas por ocorrerem em 15 ou mais dias por mês em pacientes com cefaleia primária pré-existente.

Consoante Bo e Rocha (2022), a toxina botulínica é um agente produzido a partir da fermentação do *Clostridium Botulinum*, uma bactéria anaeróbica gram-positiva em forma de esporo, comum no solo e em ambientes marinhos. Na sua composição, são identificados oito sorotipos imunologicamente distintos, sendo um deles a neurotoxina A, sendo a mais estudada e aplicada na clínica. Sob esse viés, a contribuição da toxina botulínica tipo A ocorre devido ao seu mecanismo de ação impedindo que neurotransmissores sejam liberados na fenda sináptica da junção neuromuscular (JNM), através da sua interação com o complexo SNARE, acarretando o relaxamento da musculatura atingida pela substância, bem como auxilia nos sintomas disfóricos relacionados a depressão.

Destarte, conforme Kepczynska e Dominitriz (2022), as enxaquecas geralmente são refratárias à terapia médica e podem responder bem a toxina onabotulínica. A BoNTA é usada, na neurologia, para o tratamento de distonia e blefaroespasmo e atualmente as injeções da BoNTA são aprovadas para o uso na prevenção de enxaquecas crônicas.

Portanto, objetivou-se com o presente trabalho a identificação das implicações e dos benefícios do uso alternativo da toxina botulínica tipo A no tratamento dos transtornos de enxaqueca crônica, comparando-a com outros tratamentos comumente adotados, bem como a sua segurança e eficácia no alívio sintomático do agravo.

MÉTODO

Este estudo consiste em uma Revisão Integrativa de Literatura (RIL), que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de pesquisas no que concerne ao uso do *botox* em dores crônicas, como a enxaqueca.

Na execução desse estudo, foram seguidas seis etapas (HERMONT *et al.,* 2021), a saber: 1) Elaboração do tema e da questão norteadora, 2) Pesquisa realizada com base em determinados descritores e amostragem sistematizada em três bases de dados, 3) Identificação dos estudos selecionados e pré-selecionados, 4) Categorização dos estudos selecionados, 5) Discussão dos resultados e 6) Síntese da Revisão Integrativa de Literatura (RIL).

A primeira etapa foi respaldada na elaboração do tema e na escolha da questão norteadora "Quais os benefícios do uso alternativo da toxina botulínica tipo A no tratamento da dor crônica e transtornos de enxaqueca?". Na etapa seguinte, foi realizada a pesquisa com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês e a utilização de operadores booleanos (AND) e não-booleanos (") - *"Toxina botulínica tipo A"* AND *"Transtornos de enxaqueca" AND "Uso terapêutico" AND "Dor crônica"* - nas bases de dados *Medical Publisher* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A utilização dessas ferramentas proporcionou uma busca mais detalhada e assertiva do tema.

Na terceira etapa houve a seleção dos estudos que responderam à questão norteadora, sendo, inicialmente, analisados 550 artigos, dos quais 135 foram extraídos da base PubMed, 406 da BVS e 9 da SciELO. Foram excluídos os que não responderam à questão norteadora, não se enquadram adequadamente ao tema, foram publicados no período anterior ao ano de 2018 e os repetidos. Dos 48 artigos pré-selecionados, restaram 18 estudos que satisfizeram a especificidade requerida pela pesquisa (Quadro 1).

Quadro 1: Tabela de seleção dos estudos conforme estratégia de busca.

Estratégia de busca	BVS	PUBMED	SciELO
"Toxina botulínica tipo A" AND "transtornos de enxaqueca"	203	119	4
"Uso terapêutico" AND "Toxina botulínica tipo A" AND "Dor crônica"	78	13	0
"Toxina botulínica tipo A" AND "dor crônica"	125	3	5

Fonte: Dados de pesquisa de base de dados, 2023.

A quarta etapa da constituição desta revisão integrativa retrata a categorização dos artigos selecionados a partir da utilização de uma tabela desenvolvida no Microsoft Word. Foram avaliadas as seguintes variáveis: autores, ano, título, idioma, periódico, tipo de estudo e principais resultados. A partir da análise dos principais resultados, foram destacadas duas categorias: toxina botulínica tipo A e seus efeitos sobre os transtornos de enxaqueca e demais dores crônicas.

Na quinta e sexta etapa, foi realizada uma observação criteriosa buscando compreender a importância do tema em suas aplicações práticas e a avaliação dos resultados dos estudos.

RESULTADOS

No quadro 1, foram considerados 4 tipos de estudo: observacional (coorte), experimental (ensaios), descritivo e revisão da literatura. Quanto às bases de dados selecionadas, verificou-se que a maioria dos artigos selecionados foram encontrados na BVS (n=66,6%). No que se refere ao idioma, a maioria foi publicada em inglês (n=16, 88,8%). Foi evidenciado que a revista "Toxins (Basileia)" obteve destaque, pois 5 (n=27,8%) dos artigos selecionados foram publicados na mesma. Por fim, o ano de destaque foi 2022, tendo 7 (n=38,8%) dos artigos selecionados publicados nesse período.

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores (Ano)	Título	Idioma e País	Periódico	Tipo de Estudo
Astraszkiewicz *et al.* (2021)	The efficacy of botulinum toxin type-A for intractable chronic migraine patients with no pain-free tim.	Língua inglesa, Reino Unido.	Jornal britânico da dor.	Estudo retrospectivo.
Baraldi *et al*. (2023)	OnabotulinumtoxinA: Still the Present for Chronic Migraine	Língua inglesa, Itália.	Toxins (Basileia).	Revisão narrativa – ensaio clínico controlado
Bo e Rocha (2022)	A comorbidade entre cefaleia crônica e depressão tratada com toxina botulínica: revisão da literatura	Língua portuguesa, Brasil.	BrJP - Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor.	Revisão da Literatura
Boudreau *et al*. (2022)	OnabotulinumtoxinA Improves Quality of Life in Chronic Migraine: The PREDICT Study.	Língua inglesa, Canadá.	Can J Neurol Sci.	Ensaio clínico controlado / Estudo observacional / Estudo prognóstico / Fatores de risco.
Dhanasekara *et al*. (2023)	The effectiveness of botulinum toxin for chronic tension-type headache prophylaxis: A systematic review and meta-analysis.	Língua inglesa, Estados Unidos.	Cephalalgia.	Revisão sistemática / Guia de prática clínica.
Giri *et al*. (2023)	Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mABs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis	Língua inglesa, Reino Unido.	Cephalalgia: an international journal of headache.	Revisão sistemática – ensaio clínico controlado
Grazzi *et al*. (2023)	A Single-Group Study on the Effect of OnabotulinumtoxinA in Patients with Chronic Migraine Associated with Medication Overuse Headache: Pain Catastrophizing Plays a Role	Língua inglesa, Itália.	Toxins (Basileia).	Estudo observacional/Estudo prognóstico / Pesquisa qualitativa / Fatores de risco
Karaoglan (2023)	Three men in a boat: The comparison of the combination therapy of botulinum toxin and greater occipital nerve block with bupivacaine, with botulinum toxin monotherapy in the management of chronic migraine	Língua inglesa.	Clin Neurol Neurosurg.	Estudo retrospectivo
Kepczynska e Domitriz (2022)	Botulinum Toxin – A Current Place in the Treatment of Chronic and Other Primary Headaches.	Língua inglesa, Polônia.	Toxins (Basileia).	Fatores de risco
Lanteri-Minet *et al*. (2022)	Efficacy of onabotulinumtoxinA (BOTOX) for the preventive treatment of chronic migraine: a meta-analysis of 10 years of real-world data	Língua inglesa, França.	Cephalalgia.	Estudo observacional / Estudo prognóstico / Revisão sistemática
Lee *et al*. (2023)	New migraine prophylactic drugs: Current evidence and practical suggestions for non-responders to prior therapy	Língua inglesa, Coréia do Sul.	Cephalalgia.	Revisão narrativa da literatura

Matak *et al*. (2019)	Mechanisms of botulinum toxin type A action on pain.	Língua inglesa.	Revista toxins (Basileia).	Estudo de revisão
Mimeh *et al*. (2018)	A Critical Review of Botulinum Toxin Type A in the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine in Adults.	Língua inglesa.	Aesthetic Surgery Journal.	Revisão da literatura.
Ornello *et al*. (2022)	Excellent Response to OnabotulinumtoxinA: Different Definitions, Different Predictors	Língua inglesa, Itália.	Int. J. Environ Res. Saúde Pública.	Ensaio clínico controlado / Estudo prognóstico / Fatores de risco
Pak *et al.* (2021)	Botulinum toxin type A wear-off phenomenon in chronic migraine patients: how long does the maximum efficiency last?	Língua inglesa, Brasil.	Arquivos de Neuro-psiquiatria.	Estudo de coorte prospectivo observacional
Parreira *et al*. (2020)	Enxaqueca Crônica e Refratária: Como Diagnosticar e Tratar	Língua Portuguesa, Portugal.	Acta Médica Portuguesa.	Revisão
Raciti *et al*. (2022)	Chronic migraine: a narrative review on the Use of botulinum toxin with clinical indications and future directions.	Língua inglesa, Itália.	J. Integr Neurosci.	Guia da prática clínica
Sebastianelli *et al*. (2023)	Effects of Botulinum Toxin Type A on the Nociceptive and Lemniscal Somatosensory Systems in Chronic Migraine: An Electrophysiological Study	Língua inglesa, Itália.	Toxins (Basileia).	Ensaio clínico controlado / Guia de prática clínica.

Fonte: Dados de pesquisa em base de dados, 2023.

De acordo com o quadro 2, destacou-se como principais características do uso alternativo da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica, de acordo com as publicações selecionadas, a melhora do quadro de cefaleia crônica (n=18, 100%) e da depressão (n=1, 5,5%), bem como a redução da necessidade de uso de medicamentos (n=5, 27,7%), sendo constatado ainda a pouca expressividade da incidência de efeitos adversos, sendo verificado apenas casos de ptose palpebral (n=2, 11,11%) e dor cervical (n=2, 11,11%).

Quadro 2: Categorização dos estudos selecionados na pesquisa

Categorias	**Subcategorias**	**Autores (Ano)**	**n**	**%**
Melhora do quadro	Cefaleia crônica	Astraszkiewicz *et al.* (2021) Baraldi *et al*. (2023) Bo e Rocha (2022) Boudreau *et al*. (2022) Dhanasekara *et al*. (2023) Giri *et al*. (2023) Grazzi *et al*. (2023) Karaoglan (2023) Kepczynska e Domitriz (2022) Lanteri-Minet *et al*. (2022) Lee *et al*. (2023) Matak *et al*. (2019) Mimeh *et al*. (2018)	18	100

Comentado [1]: Ajustar conforme orientações na introducao

Comentado [2]: Ajustem, não tem a vírgula após o autor

		Ornello *et al*. (2022) Pak *et al.* (2021) Parreira *et al*. (2020) Raciti *et al*. (2022) Sebastianelli *et al*. (2023)		
	Depressão	Bo e Rocha (2022)	1	5,5
Redução da necessidade de medicamentos		Baraldi *et al*. (2023) Bo e Rocha (2022) Grazzi *et al*. (2023) Pak *et al.* (2021) Parreira *et al.* (2020)	5	27,7
Efeitos Adversos	Ptose palpebral	Bo e Rocha (2022) Parreira *et al.* (2020)	2	11,11
	Dor cervical	Bo e Rocha (2022) Parreira *et al*. (2020)	2	11,11

Fonte: Dados de pesquisa em base de dados, 2023.

DISCUSSÃO

De acordo com o que consta em Baraldi *et al.* (2023), a enxaqueca crônica afeta cerca de 1 a 2% da população mundial e é considerada uma das principais deficiências neurológicas, pois afeta tremendamente a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, os pacientes com enxaqueca crônica estão mais propensos a ingerir grandes quantidades de analgésicos, o que pode agravar a própria enxaqueca, levando a uma cefaleia secundária chamada cefaleia por uso excessivo de medicamentos (CEM). A frequente associação com a CEM geralmente diminui a eficácia dos tratamentos preventivos, exigindo a suspensão do analgésico antes de iniciar o tratamento preventivo. De acordo com Grazzi *et al*. (2023), no que tange ao uso excessivo de drogas, 16,7% dos portadores de enxaqueca usam apenas analgésicos e 41,7% usam várias classes de fármacos.

No que se refere ao mecanismo de ação da BoNT/A, segundo Matak *et al*. (2019), a BoNT/A pode ser transportada axonalmente da periferia para aferentes primários durais que expressam o CGRP. Como a área orofacial periférica e a dura-máter não são inervadas pelos mesmos neurônios sensoriais, esses achados indicam transporte transsináptico da toxina botulínica tipo A entre neurônios sensoriais que inervam diferentes alvos intracranianos e extracranianos, assim, este mecanismo de tráfego da toxina botulínica tipo A fornece uma possível explicação para a eficácia da BoNT/A na dor da enxaqueca associada a aferentes meníngeos.

Os principais resultados desta revisão mostraram que, ao longo de 12 meses, os pacientes com enxaqueca crônica associada ao CEM que receberam Onabotulinumtoxin A como profilaxia de acordo com o estudo *PHASE III Research Evaluating Migrane Prophylaxis Therapy* (PREEMPT), sofreram uma redução significativa na frequência de cefaleia e na ingestão de medicamentos, bem como em um conjunto de resultados, como como intensidade da cefaleia, incapacidade, impacto e catastrofização da dor, mas não alodinia, conforme exposto em Grazzi *et al*. (2023). Dessa forma, nota-se o quão benéfica a toxina botulínica tipo A é para pacientes nessa condição. No entanto, conforme exposto em Astrasziewick *et al*. (2021), em um estudo controlado por placebo e randomizado, não houve diferenças entre pacientes submetidos ao botox e placebo no número de dias de dor de cabeça ou enxaqueca. Todavia, os autores afirmam que restam dados limitados sobre a resposta comparativa do botox com e sem uso excessivo de medicamentos.

Acerca do referido protocolo PREEMPT, consoante verifica-se em Parreira *et al*. (2020), a eficácia demonstrada nos dois ensaios clínicos, onde incluíram-se mais de 1300 (mil

e trezentos) pacientes e que levou à aprovação da Onabotulinumtoxin A pela *Food end Drug Administration* (FDA), estabelece o tratamento baseado na aplicação de injeções subcutâneas de 5U de toxina botulínica a cada 3 (três) meses em 31 (trinta e um) locais específicos do couro cabeludo definidos conforme o protocolo.

Tal processo tem boa aceitação e poucos efeitos adversos, destacando-se dentre eles a ptose palpebral e a dor ou rigidez cervical, os quais, comparados ao benefício da redução dos sintomas da enxaqueca, limitação do consumo exacerbado de analgésicos e diminuição dos fatores de incapacidade, representam configurado custo benefício positivo para uma efetiva melhoria na qualidade de vida do paciente acometido pelo agravo. Conforme exposto em Mimeh et al. (2019), os efeitos menos comuns são dor no local da injeção, dor musculoesquelética, espasmos musculares, rigidez muscular, mialgia, enxaqueca e ptose palpebral.

Outrossim, conforme Raciti *et al*. (2022), a melhora estabelecida com o tratamento com onabotulinumtoxinA em pacientes com EC teve um impacto positivo não apenas na redução dos dias mensais de dor de cabeça, mas também na melhoria da qualidade de vida, com redução tanto na utilização de recursos de saúde (HRU) quanto no comprometimento do trabalho.

Importante destacar, consoante Bo e Rocha (2022), que dentre os pacientes acometidos por enxaqueca, também há grande incidência de quadros de transtorno de humor associado quando comparados à população em geral, havendo estimativas de que até 40% destes pacientes possam apresentar um quadro de depressão maior e que pacientes acometidos com depressão tem duas vezes mais chances de desenvolver enxaqueca que os demais. Ou seja, a concomitância dos quadros retroalimenta seus principais sintomas.

Tal constatação evidencia um aspecto peculiar do tratamento com a toxina botulínica, revelando uma correlação positiva de crescimento entre a melhora dos quadros álgicos e uma tendência de atenuação da incapacidade do indivíduo com a melhora da sua qualidade de vida.

Outrossim, em termos de efeitos do tratamento de longo prazo no mundo real em comparação com aqueles observados no estudo clínico aberto de onabotulinumtoxinA, achados em Lanteri-Minet *et al*. (2022) foram variáveis. Por exemplo, houve redução média no *número* de dias de dor de cabeça por mês em 108 semanas para onabotulinumtoxinA. No entanto, dados do mundo real sugeriram menor efeito do tratamento sobre esse resultado, que também diminuiu ligeiramente ao longo do tempo entre os 11 estudos que variaram de quatro semanas a 105 semanas.

Ainda, segundo Sebastianelli *et al*. (2023), uma única sessão de injeções do BOTOX para pacientes com enxaqueca crônica, seguindo o protocolo de PREEMPT, é suficiente para

melhora clínica, e após três meses "resulta em alterações registráveis da excitabilidade do sistema nociceptivo trigeminal ao nível do tronco encefálico e do córtex", reduzindo a entrada de nociceptores meníngeos, normalizando o sistema de modulação da dor no tronco cerebral e reduzindo a atividade do córtex em processamento da dor.

Kepczynska e Dominitriz (2022) descrevem que o protocolo PREEMPT foi baseado no estudo realizado com 1.384 pessoas que receberam uma dose intramuscular mínima de 155 unidades ou máxima de 195 unidades de ONA-BoNTA, administradas em 31 diferentes locais, sendo sete músculos da cabeça e pescoço, e que os principais resultados do programa clínico PREEMPT estabeleceram que ONA-BoNTA é um tratamento profilático de cefaleia seguro, bem tolerado e eficaz para EC.

Comentado [3]: Citação direta demanda página, colocar

Raciti *et al.* (2022) explanaram os principais locais para aplicação da toxina botulínica, são parte da musculatura pericraniana. Composto por sete grupos musculares divididos de forma ambilateral cada um necessitando de uma dosagem específica de ONA-BoNTA, são eles: M. Corrugador (10-15 UI), M. Prócero (5-10 UI), M. Frontal (10-30 UI), M. Temporal (40-50 UI), M. Occipital (20-50 UI), M. Cervical Paraespinal (20-40 UI), M. Trapézio (20-40 UI). Dessa maneira, resultando em um valor entre 155 a 195 unidades a cada 3 meses.

Segundo Raciti *et al*. (2022) A toxina após ser injetada no espaço extracelular, se liga à receptores da do terminal nervoso da Fibra C, assim desativa a proteína SNAP-25 por meio de endocitose, inibindo a liberação de acetilcolina, desse modo agindo também em outros neurotransmissores que são responsáveis pela transdução da dor, assim, reduzindo a sinalização de dores que são enviados ao córtex cerebral.

Conforme Ornello *et al*. (2022), muitos pacientes em tratamento com a toxina botulínica tipo A podem se beneficiar de tratamentos combinados para a prevenção de enxaqueca, sendo os tratamentos orais mais adequados, posto que a toxina botulínica tipo A tem ação local sem absorção sistêmica, logo não há interação com tratamentos sistêmicos.

De acordo com Lee *et al*. (2023), anticorpos monoclonais do receptor ao gene anticalcitonina (mAb anti-CGRP(-R) são novos medicamentos profiláticos para enxaqueca e sua combinação toxina botulínica tipo A tem sido frequentemente relatada em estudos do mundo real. A eficácia combinada parece ser um efeito aditivo dos ganhos terapêuticos de cada terapia. Quando classificados em respostas anteriores ao BTA, os respondedores parciais podem se beneficiar da terapia combinada com mAbs anti-CGRP(-R), enquanto os não respondedores não apresentam uma resposta superior ao tratamento à terapia combinada em comparação com a monoterapia com mAb anti-CGRP(-R). Com base nos dados atuais, nenhuma nova preocupação de segurança foi levantada devido ao uso combinado de BTA e

mAbs anti-CGRP(-R). Assim, tem-se uma alternativa viável para o tratamento de enxaqueca de difícil manejo.

Consoante relatado em Pak *et al.* (2021), em estudo realizado com 80 (oitenta) pacientes, foi possível verificar que houve um decréscimo da medida de dias/mês de cefaleia em pacientes cuja média de idade foi de 37,59 anos e que 87,5% eram do sexo feminino, sendo obtidos resultados com redução de 18,95 para 10,55 dias/mês no primeiro mês de tratamento com BoNTA, 9,31 no segundo mês e aumento para 11,97 no terceiro mês de estudo, consoante protocolo do estudo (155U em 31 locais fixos e injeções de 40U aplicadas em 8 áreas musculares específicos da cabeça/pescoço em caso de dor).

Ademais, consoante mesmo estudo, houve ainda considerável redução na ingesta de analgésicos pelos pacientes submetidos ao referido protocolo de tratamento, sendo constado decréscimo de 11,48 para 6,53 comprimidos/mês no primeiro mês, caindo para 5,40 no segundo mês, havendo por fim acréscimo de 5,85 comprimidos analgésicos do segundo para o terceiro mês.

Cumpre ressaltar, por oportuno, que após redução considerável nos primeiros dois meses após a aplicação da toxina botulínica com resultados promissores tanto na média de dias/mês de cefaleia quanto na ingesta de analgésicos/mês pelos pacientes estudados, conforme esperado, razoável a constatação do estudo supramencionado de que tenha havido um aumento considerável dos referidos índices (médias) no terceiro mês do tratamento. O que aventa expectativa de maiores pesquisas sobre o período, intervalo e tolerância do tratamento.

No entanto, embora vários estudos tenham destacado resultados promissores, especialmente no tocante à redução na frequência de cefaleia comparado ao placebo, vale destacar que, conforme descrito em Giri *et al.* (2023), para obter uma taxa de resposta positiva acima de 50% (redução em pelo menos 50% nos dias com dor de cabeça desde o início do estudo), apenas dois estudos mostraram resultados positivos significativos, o que corresponde a uma amostra de estreita correspondência com a evidência de melhora, o que sugere cautela na interpretação dos resultados e implica na necessidade de realização de mais estudos acerca do tema.

Todavia, importa consignar que diante dos referidos estudos não foram constatados eventos adversos graves ou clinicamente significativos e que houve evidente progresso nas tendências de melhora, sendo observados, conforme disposto em Giri *et al.* (2023), avanços em direção a uma evolução na resposta ao tratamento com a toxina botulínica em todos os parâmetros secundários considerados, incluindo qualidade de vida relacionada à saúde e alterações em estado de uso excessivo de medicamento.

Além do mais, segundo Dhanasekara *et al.* (2023), a onabotulinumtoxinA diminui significativamente a duração da cefaleia, exibindo taxas de respostas superiores ao tratamento com placebos. Entretanto, esses efeitos positivos parecem diminuir de acordo com o aumento da idade dos pacientes e com o uso de altas doses. Sob essa óptica, consoante a Karaoglan (2023), o procedimento de bloqueio do nervo occipital maior (NOM) é eficaz, confiável e fácil de aplicar, além de ser bem tolerado pela maioria dos pacientes, sendo uma alternativa adequada para o tratamento profilático da EC, além disso, apresenta efeitos colaterais mínimos. Desse modo, o autor ainda afirmou que pacientes submetidos ao tratamento com a toxina botulínica tipo A ficaram em desvantagem em detrimento aos pacientes submetidos ao bloqueio do NOM.

Destarte, Boudreau *et al.* (2022) ainda relataram que o tratamento com onabotulinumtoxinA por até dois anos, o que equivale a sete ciclos de tratamento, reduziu a frequência e a gravidade da dor de cabeça, além de elevar a qualidade de vida do paciente. Ademais, a maioria dos participantes revelaram estarem "satisfeitos" ou "muito satisfeitos" com sua medicação injetável ao longo do tratamento.

CONCLUSÃO

Diante desta revisão foi identificado que a Toxina Botulínica se mostrou útil no tratamento da enxaqueca crônica, doença incapacitante de larga incidência na população, tendo como destaque não apenas a sua segurança, relacionada aos poucos efeitos adversos encontrados, mas principalmente ante os resultados positivos verificados nas pesquisas, especialmente quanto à sua eficácia na redução da cefaleia, limitação do consumo exacerbado de analgésicos e atenuação dos fatores de incapacidade associada a transtornos de humor, com redução tanto na utilização de recursos de saúde (HRU) quanto no comprometimento do trabalho representam configurado custo benefício positivo para uma efetiva melhoria na qualidade de vida dos pacientes acometidos pelo agravo.

REFERÊNCIAS

Comentado [4]: Só para citar - a da OMS não está aqui - acrescentar

ATRASZKIEWICZ, D.; ITO, R.; BAHRA, A. The efficacy of botulinum toxin type-A for intractable chronic migraine patients with no pain-free time. **British journal of pain**, v. 16, n. 1, p. 41–49, 2022.

BARALDI, Carlo *et al.* OnabotulinumtoxinA: Still the Present for Chronic Migraine. **Toxins**, vol. 15, n. 1, p. 59. 10 Jan. 2023.

BO, D. E. B.; ROCHA, E. DE M. C. A comorbidade entre cefaleia crônica e depressão tratada com toxina botulínica: revisão da literatura. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 5, n. 2, p.154-60, 2022.

BOUDREAU, G. *et al.* OnabotulinumtoxinA improves quality of life in chronic migraine: The PREDICT study. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, v. 49, n. 4, p. 540–552, 2022.

DHANASEKARA, C. S. et al. The effectiveness of botulinum toxin for chronic tension-type headache prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. **Cephalalgia: an international journal of headache**, v. 43, n. 3, p. 1-12, 2023.

GIRI, S. *et al.* Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mABs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis. **Cephalalgia: an international journal of headache**, v. 43, n. 4, p. 1-16, 2023.

GRAZZI, L. *et al.* A Single-Group Study on the Effect of OnabotulinumtoxinA in Patients with Chronic Migraine Associated with Medication Overuse Headache: Pain Catastrophizing Plays a Role. **Toxins**, v. 15, n. 2, p. 86, 1 fev. 2023.

HERMONT, A. P. *et al.* Revisões integrativas em Odontologia : conceitos, planejamento e execução. **Arquivos Em Odontologia**, v. 57, p. 3–7, 2021.

KARAOGLAN, M. Three men in a boat: The comparison of the combination therapy of botulinum toxin and greater occipital nerve block with bupivacaine, with botulinum toxin monotherapy in the management of chronic migraine. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 226. Mar. 2023.

KĘPCZYŃSKA, K.; DOMITRZ, I. Botulinum toxin-A current place in the treatment of chronic migraine and other primary headaches. **Toxins**, v. 14, n. 9, p. 619, 2022.

LANTERI-MINET, M. *et al.* Effectiveness of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) for the preventive treatment of chronic migraine: A meta-analysis on 10 years of real-world data. **Cephalalgia: an international journal of headache**, v. 42, n. 14, p. 1543–1564, 2022.

LEE, M. J.; AL-KARAGHOLI, M. A. M; REUTER, U. New Migraine prophylactic drugs: Current evidence and practical suggestions for n-n-responders to prior therapy. **Cephalalgia**, v. 43, n. 2, p. 1-15, fev. 2023.

MACHADO, A. B. M.; HAERTEL, L. M. **Neuroanatomia funcional (Functionalneuroanatomy).** Editora Atheneu, São Paulo, 2014.

MATAK, I. *et al.* Mechanisms of botulinum toxin type A action on pain. **Toxins**, v. 11, n. 8, p. 459, 2019.

MIMEH, H. *et al.* A critical review of botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic migraine in adults. **Aesthetic surgery journal**, v. 39, n. 8, p. 898–907, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Relatório sobre a saúde no mundo.** Saúde mental: nova concepção, nova esperança. Genebra: World Health Organization, 2001.

ORNELLO, R. *et al.* Excellent response to OnabotulinumtoxinA: Different definitions, different predictors. **International journal of environmental research and public health**, v. 19, n. 17, p. 10975, 2022.

PAK, A. T.; ÜSTÜN, İ.; SENGUL, Y. 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. 10, p. 886–890, 2021.

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

RACITI, L. *et al.* Chronic migraine: A narrative review on the use of botulinum toxin with clinical indications and future directions. **Journal of integrative neuroscience**, v. 21, n. 5, p. 141, 2022.

SEBASTIANELLI, G. *et al.* Effects of botulinum toxin type A on the nociceptive and lemniscal somatosensory systems in chronic migraine: An electrophysiological study. **Toxins**, v. 15, n. 1, p. 76, 2023.