

USO DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA

USE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN THE TREATMENT OF MIGRAINE

Maykon Hayak Pereira Lopes¹

Resumo: Pacientes que possuem enxaqueca vivenciam, frequentemente, impactos na vida pessoal, social e profissional. A doença reflete não só na qualidade de vida do indivíduo, como também resulta em custos para o sistema de saúde e para a sociedade. Apesar do impacto na qualidade de vida e nos custos gerados para a sociedade, a doença permanece subestimada, com tratamentos antigos, inespecíficos, de eficácia mediana, com frequentes efeitos adversos, o que limita a adesão do paciente (NACAZUME, 2019). Recentemente, a administração da toxina botulínica do tipo A (TBA) tem sido estudada como uma alternativa para reduzir os efeitos adversos de longo prazo, que são observados com outros agentes profiláticos (PIOVESAN et al, 2017). Portanto, o objetivo desse estudo é analisar a eficácia do tratamento de enxaqueca por meio do uso da toxina botulínica do tipo A. Para isso, realizou-se uma revisão sistemática de literatura relativa ao uso de TBA na profilaxia da enxaqueca. Observou-se que os pacientes tratados com toxina botulínica tipo A obtiveram significativamente menos ataques de enxaqueca por mês, uma gravidade reduzida, um número reduzido de dias usando medicamentos agudos e uma incidência reduzida de vômitos associados à enxaqueca.

Palavras-chave: Toxina botulínica tipo A. enxaqueca. dor.

¹ Médico anesthesiologista titulado pela Sociedade Brasileira de Anesthesiologia, formado em Medicina pelo Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC) e com Residência Médica em Anesthesiologia. Atua também como professor de Residência Médica em Anesthesiologia no HMSJ.



Abstract: Patients with migraine often experience impacts on their personal, social, and professional lives. The disease not only impacts the individual's quality of life but also results in costs for the healthcare system and society. Despite the impact on quality of life and the costs generated for society, the disease remains underestimated, with old, nonspecific treatments of moderate efficacy and frequent adverse effects, which limits patient adherence (NACAZUME, 2019). Recently, the administration of botulinum toxin type A (BTA) has been studied as an alternative to reduce long-term adverse effects observed with other prophylactic agents (PIOVESAN et al, 2017). Therefore, the objective of this study is to analyze the efficacy of migraine treatment with BTA. To this end, a systematic review of the literature on the use of BTA in migraine prophylaxis was conducted. Patients treated with botulinum toxin type A were observed to have significantly fewer migraine attacks per month, reduced severity, fewer days using acute medications, and a reduced incidence of migraine-associated vomiting.

Keywords: Botulinum toxin type A, migraine, pain.

INTRODUÇÃO

A enxaqueca é um distúrbio neurológico primário, no qual episódios de cefaleia debilitante são acompanhados de alterações sensoriais, que podem ocorrer de forma episódica ou crônica. As crises de enxaqueca são incapacitantes e limitantes, causando grande impacto na vida das pessoas que sofrem com a doença. Pacientes que possuem enxaqueca vivenciam, frequentemente, impactos na vida pessoal, social e profissional. A doença reflete não só na qualidade de vida do indivíduo, como também resulta em custos para o sistema de saúde e para a sociedade, tanto diretos como indiretos (NACAZUME, 2019). Estima-se que o impacto econômico da enxaqueca no Brasil possa somar, anualmente, até 23,3 bilhões de reais somente com custos indiretos (OLIVEIRA et al, 2019).

Apesar do impacto na qualidade de vida e nos custos gerados para a sociedade, a doença



permanece subestimada, com tratamentos antigos, inespecíficos, de eficácia mediana, com frequentes efeitos adversos, o que limita a adesão do paciente (NACAZUME, 2019). Recentemente, a administração da toxina botulínica do tipo A (TBA) tem sido estudada como uma alternativa para reduzir os efeitos adversos de longo prazo, que são observados com outros agentes profiláticos (PIOVESAN et al, 2017). Acredita-se que o seu mecanismo de ação consista no bloqueio da liberação de neurotransmissores associados com a origem da dor e consequente ação do sistema nervoso central para inibir e reverter a sensibilização central existente na enxaqueca crônica..

A tolerabilidade e a eficácia superiores foram demonstradas em vários desfechos de enxaqueca em muitos ensaios controlados e estudos da vida real. A TBA tem se demonstrado um tratamento seguro e eficaz para enxaqueca crônica e possivelmente enxaqueca episódica de alta frequência (YUAN et al, 2020). Os efeitos adversos são raros, transitórios e leves, sendo os mais frequentes: fraqueza muscular no pescoço e ombros, dor de cabeça pós-aplicação, assimetrias faciais e dor no local de aplicação da injeção. Quando comparada a outros fármacos utilizados no tratamento da enxaqueca, a toxina se mostrou equivalente em eficácia e promoveu melhor tolerabilidade e aderência. Além disso, demonstra uma atuação prolongada no organismo, e seus resultados podem se manter durante alguns meses (NACAZUME, 2019).

METODOLOGIA

Este artigo é uma revisão sistemática da literatura relativa ao uso da toxina botulínica do tipo A na profilaxia da enxaqueca. A revisão está baseada em artigos disponíveis em bases de dados como PubMed, Bvsalud e SciELO, usando palavras-chave específicas. Os estudos incluídos foram publicados em português ou inglês, e seguiram critérios de inclusão e exclusão específicos. O processo de revisão incluiu cinco etapas: delimitar objetivos, identificar estudos relevantes, selecionar estudos, mapear dados e interpretar resultados.



REFERENCIAL TEÓRICO

A ideia inicial para o uso de Botulinum na enxaqueca foi após observações de Binder WJ, que notou uma redução nos sintomas da dor da enxaqueca em pacientes que receberam injeções de Botox® nos músculos da cabeça e pescoço durante procedimentos estéticos. Em 2000, foram publicados os resultados de um estudo aberto e não controlado conduzido por Binder que demonstrou a eficácia e segurança do Botox® como agente terapêutico para a prevenção da enxaqueca. No mesmo ano, foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que confirmou a eficácia do botulínico na prevenção da enxaqueca. Desde então, vários ensaios clínicos e meta-análises mostraram que as injeções de toxina botulínica reduzem efetivamente a frequência, a gravidade e a duração das dores de cabeça em pacientes com enxaqueca crônica (AISHA et al, 2023).

A toxina botulínica (TB) é produzida pela bactéria gram-positiva e anaeróbica *Clostridium botulinum*, pertencente à família *Clostridiaceae*, desenvolvida em um meio amina e extrato de levedura. Atualmente oito sorotipos imunologicamente distintos de toxina botulínica foram identificados, destes, sete sorotipos (A, B, C1, D, E, F e G) são classificados como neurotoxinas que se diferenciam sorologicamente devido a suas características fenotípicas e genéticas. As neurotoxinas do tipo A e B têm sido muito utilizadas tanto na estética quanto em procedimentos terapêuticos. Entretanto, somente a neurotoxina tipo A, apresentada comercialmente como BOTOX® ou OnabotulinumtoxinA, é utilizada na profilaxia da enxaqueca (ARAUJO et al, 2017).

A toxina tipo A (TBA) é dividida em cinco subtipos (A1, A2, A3, A4, A5) que se diferenciam de acordo com as sequências de aminoácidos, podendo estas diferenças determinar propriedades imunológicas e biológicas da toxina. Dentre os cinco subtipos, apenas A1, A2 e A5 são formas purificadas que foram analisadas a um nível de sequenciação de aminoácidos (METELO et al, 2014). A purificação da toxina é de extrema importância para evitar qualquer tipo de reações adversas e impedir o aumento da antigenicidade, e para isso é fundamental deixar a toxina livre de ácidos



ribonucleicos e materiais contaminantes por meio da retirada desses resíduos. Esse processo ocorre por meio de precipitações da solução da cultura em meio ácido, até aquisição de um composto cristalino formado por uma proteína de alto peso molecular associado à hemaglutina. O composto adquirido é redissolvido em solução salina integrando albumina e em sequência filtrado esterilmente antes do congelamento a vácuo (ARAUJO et al, 2017).

As neurotoxinas produzidas por *C. botulinum*, são sintetizadas na forma de uma cadeia polipeptídica de 150 kDa, composta por uma cadeia leve de 50 kDa e uma cadeia pesada de 100 kDa unidas por uma ligação dissulfureto, não covalente, associadas a um átomo de zinco. A cadeia pesada pode ser dividida funcionalmente em dois domínios, um domínio terminal amina, com função celular e homóloga nos vários tipos de toxina, e um domínio terminal carboxila, associado com a atividade de fusão da membrana e com a formação dos canais iônicos. A toxicidade da TB deve-se à atividade de uma metaloprotease dependente de zinco, localizada na cadeia leve. Essa cadeia possui uma atividade proteolítica que cliva as proteínas neuronais alvo, ou seja, cliva o complexo SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptor), constituído por proteínas complexas que são críticas para a liberação do neurotransmissor acetilcolina (ACh). Após a sua síntese, esta parte molecular associa-se a proteínas não tóxicas, que possuem, dentre outras propriedades, a hemaglutinina. Essas proteínas associam-se a fim de estabilizar e proteger as moléculas de mudanças de temperatura, diminuições de pH e degradação enzimática (METELO et al, 2014).

Acredita-se que um mecanismo do efeito analgésico da TBA seja a inibição da liberação de certos neurotransmissores da dor, como Substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e glutamato, que estão envolvidos na transmissão de sinais de dor durante uma crise de enxaqueca. Um segundo mecanismo proposto para o efeito analgésico da TB é controlar a expressão de receptores de dor na superfície dos neurônios. Por exemplo, alguns estudos discutiram o papel da toxina A no tratamento da enxaqueca por meio de um mecanismo de modulação da expressão de canais iônicos em nociceptores. Embora os efeitos da toxina botulínica A na expressão do canal iônico em nociceptores não tenham sido investigados diretamente em pessoas com enxaqueca,



estudos em pacientes com bexiga hiperativa sugerem que ela pode reduzir e normalizar os níveis dos receptores vanilóide 1 (TRPV1) e purinérgico (P2X3). A toxina botulínica pode possuir, ainda, um terceiro mecanismo antinociceptivo relacionado ao seu efeito no sistema nervoso central. Isso foi demonstrado em estudos com ratos, onde a toxina afetou a dor no lado oposto do corpo ao local da injeção. Acredita-se que a toxina seja transportada do local da injeção para o sistema nervoso central, mas o mecanismo dessa ação ainda precisa ser esclarecido (AISHA et al, 2023).

Alguns estudos clínicos demonstram que a TBA possui eficácia logo após a primeira aplicação. A duração de seus efeitos pode ser observada de quatro a seis meses após o tratamento, dependendo da dose, do metabolismo de cada paciente, gravidade do estado clínico, capacidade de regeneração neurológica e se há utilização ou não de outras terapias. As aplicações são feitas usualmente na zona frontal, nuca e músculo temporal, são administradas por via intramuscular, com doses fixas entre 155U e 195U, executadas bilateralmente, divididas da cabeça e pescoço no lado direito e esquerdo. É preciso haver um cuidado definido, o diagnóstico deve ser realizado por um especialista e a TBA deve ser administrada sempre com supervisão máxima. Em caso de superdosagem por aplicação no músculo errado ou via injetável, há a possibilidade de ministrar a antitoxina botulínica em até 21 horas após a aplicação, de forma a bloquear ou reduzir o efeito da TBA (ARAUJO et al, 2017).

Normalmente, a toxina botulínica é bem tolerada, os resultados adversos são raros e de curta duração, direcionados a uma fraqueza muscular e dor no sítio da injeção. O efeito desfalca com o aumento da distância do local da injeção, entretanto, quando injetados em grande volume, pode-se dispersar para músculos próximos. Eventualmente, podem ocorrer hematomas momentâneos no local da injeção ou a injeção é seguida de dor ou dor de cabeça rápida [6]. Outros efeitos secundários, menos comuns, incluem o aumento transitório da pressão intraocular e cólica biliar secundária. A maioria dos eventos está associado à região na qual se administra a injeção, sendo um dos pontos cruciais para a ocorrência da diminuição dos efeitos adversos (METELO et al, 2014).



RESULTADOS E DISCUSSÕES

As terapias preventivas de enxaqueca atuais são muitas vezes insatisfatórias devido à sua eficácia limitada, efeitos adversos e interações medicamentosas. Para avaliar a eficácia da toxina botulínica A no tratamento profilático da enxaqueca, Silberstein et al. (2001) realizaram um estudo duplo-cego, randomizado com 123 pacientes que apresentavam histórico de duas a oito crises de enxaqueca moderadas a grave por mês, com ou sem aura. Durante o estudo, os participantes foram randomizados para receber administrações únicas de placebo ou toxina botulínica tipo A, numa dosagem de 25 U e 75 U, injetados em vários locais dos músculos pericraniano. Ao longo de 3 meses após a aplicação das injeções, os participantes registraram a frequência, a gravidade e a ocorrência de sintomas associados à enxaqueca. Comparado ao grupo placebo, os indivíduos no grupo de tratamento com TBA de 25-U mostraram significativamente menos ataques de enxaqueca por mês, uma gravidade reduzida, um número reduzido de dias usando medicamentos agudos e uma incidência reduzida de vômitos associados à enxaqueca. Independentemente da dose, ambos os grupos que receberam o tratamento com a toxina obtiveram melhora significativa quando comparados ao grupo placebo. Além disso, o tratamento com TBA foi bem tolerado, apenas o grupo que recebeu a dosagem de 75 U exibiu uma taxa maior de eventos adversos relacionados ao tratamento em relação ao grupo placebo (SILBERSTEIN et al, 2001)

Semelhantemente, um estudo realizado por Anand et al. (2006) sugeriu alguns benefícios na utilização da TBA em pacientes com enxaqueca. O estudo randomizado, duplo-cego, controlado por veículo foi realizado em 32 pacientes com histórico de 2 a 8 episódios de crises de enxaqueca por mês, com ou sem aura. Os participantes foram randomizados para receber administrações únicas de 50-U ou placebo injetadas em vários locais dos músculos pericranianos. Os pacientes mantiveram diários nos quais registraram medidas de resultados, como frequência, gravidade e ocorrência de sintomas associados à enxaqueca. Cerca de 75% dos pacientes relataram alívio completo da dor de cabeça



após a administração da TBA e nenhuma melhora foi observada pelo grupo placebo. Parâmetros de qualidade de vida também foram avaliados, e demonstraram uma melhora considerável. Nenhum efeito adverso foi relatado em ambos os grupos durante o estudo. É evidente a partir do estudo que a injeção pericraniana de 50-U de TBA mostrou boa eficácia e tolerabilidade como agente profilático na enxaqueca (ANAND et al, 2006)

Nessa mesma perspectiva, um estudo realizado por Robertson e Garza (2012), também relatou a eficácia do uso da TBA. Durante quatro meses, 41 doentes com enxaqueca participaram da pesquisa com o intuito de se compreender a eficácia da TB para o tratamento da enxaqueca crônica. Esses pacientes receberam, aleatoriamente, um tratamento com 100U de OnabotulinumtoxinA ou placebo. As doses foram fixas e aplicadas nos músculos da glabella, temporal, frontal, suboccipital e trapézio. Foram excluídos os pacientes que faziam uso de cafeína e analgésicos. De acordo com a pesquisa, as dores de cabeça diminuíram significativamente após a injeção de TB-A, sendo a frequência de redução dos episódios de 13,8 para 10,1 episódios por mês. Comparativamente, os doentes que haviam sido tratados com o placebo tiveram um aumento na frequência da enxaqueca de 14,6 episódios para 15,4 por mês (ROBERTSON et al, 2012)

Resultados semelhantes foram demonstrados em um estudo prospectivo, efetuado por Burstein, Dodick e Silberstein. De modo a não influenciar os resultados pretendidos neste estudo, não foram incluídos doentes que manifestassem apenas dor de cabeça tensional, lesões do sistema nervoso periférico ou que tenham tomado opioides. O total de doentes neste estudo foi então de 82 indivíduos com enxaqueca, maioritariamente mulheres, cujas idades variavam entre os 21 e os 75 anos. Os participantes tinham um histórico de crises de enxaqueca, com início aos 19 e 21 anos de idade, 33% apresentavam uma enxaqueca episódica (cerca de 8 episódios por mês) e 67% tinham enxaqueca crônica (cerca de 26 episódios no mês). Após a administração de TBA, o número médio de dias de episódios de enxaqueca por mês diminuiu cerca de 43%. Maiores resultados foram observados nos pacientes que classificavam a sua dor como explosiva. Esses resultados sugerem que a eficácia da TB-A na terapia da enxaqueca também pode estar associada ao tipo de dor apresentada pelo paciente



(BURSTEIN et al, 2010).

Embora estudos randomizados com placebo tenham mostrado sua eficácia clínica, os mecanismos pelos quais exerce seu efeito terapêutico ainda são pouco compreendidos e debatidos. Nesse sentido, um estudo realizado por Sebastianelli et al. (2023) avaliou os sistemas sensoriais nociceptivos e lemniscais cefálicos e extracefálicos em 15 pacientes com enxaqueca crônica, usando técnicas eletrofisiológicas antes e depois de 3 meses após uma sessão de injeções pericranianas de OnabotulinumtoxinA (BoNT-A). Foram registrados o reflexo nociceptivo do piscar (nBR), o reflexo trigêmeo-cervical (nTCR), o potencial evocado cortical relacionado à dor (PREP) e o potencial evocado somatossensorial do membro superior (SSEP). Três meses após uma única sessão de terapia profilática com BoNT-A em pacientes com enxaqueca, foi encontrado um aumento na AUC nBR homolateral e contralateral, um aumento da inclinação de habituação nBR AUC contralateral e a inclinação de habituação nTCR, uma diminuição no 1º e 2º bloco de amplitude PREP NP e nenhum efeito nos SSEP. Esses resultados fornecem evidências eletrofisiológicas para a capacidade de uma única sessão de injeções de BoNT-A exercer um efeito neuromodulador no nível do sistema trigêmeo por meio de uma redução na entrada de nociceptores meníngeos e outros trigeminovasculares. Além disso, ao reduzir a atividade nas áreas corticais de processamento da dor, o BoNT-A restaura o funcionamento normal dos sistemas descendentes de modulação da dor (SEBASTIANELLI et al, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As terapias preventivas de enxaqueca atuais são muitas vezes insatisfatórias devido à sua eficácia limitada, efeitos adversos e interações medicamentosas. Observou-se que os pacientes tratados com toxina botulínica tipo A obtiveram significativamente menos ataques de enxaqueca por mês, uma gravidade reduzida, um número reduzido de dias usando medicamentos agudos e uma incidência reduzida de vômitos associados à enxaqueca. Além disso, os resultados demonstraram boa eficácia e tolerabilidade no uso da TBA como agente profilático na enxaqueca. Embora o uso da



toxina onabotulínica tenha demonstrado benefícios em pacientes com enxaqueca, possui um custo maior e, portanto, seu acesso é restrito a poucos pacientes, uma vez que ela não é disponibilizada no SUS ou no rol de cobertura mínima dos planos de saúde (NACAZUME, 2019).

REFERÊNCIAS

NACAZUME, J. Tratamento e profilaxia de enxaqueca no Brasil: cenário atual e novas perspectivas. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2019.

OLIVEIRA, A. B.; QUEIROZ, L. P.; PERES, M. F. P. Annual Indirect Costs Secondary to Headache Disability in Brazil. In IHC 2019 Abstracts. Cephalalgia, v. 39, n. 1_suppl, p. 1–337, 1 set. 2019.

PIOVESAN, E.; CADECARO, P.; PEPE, C. Análise de custo-efetividade da toxina onabotulínica A no tratamento preventivo da migrânea crônica sob a perspectiva do sistema privado de saúde do Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, v. 9, n. Suppl1, p. 71–80, 2017.

YUAN, H.; SILBERSTEIN, S. *The Use of Botulinum Toxin in the Management of Headache Disorders*. Springer, 2020.

AISHA, Z.; ALTYNAY, K.; BAZBEK, D. Além da estética: ampliando as aplicações das neurotoxinas botulínicas na medicina da enxaqueca crônica. *European Journal of Neuroscience*, 2023.

ARAÚJO, L. O uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca. Trabalho de Conclusão de Curso de Bacharelado em Biomedicina. Brasília, 2017.

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

SILBERSTEIN, S. et al. Botulinum Toxin Type A as a Migraine Preventive Treatment. *The Journal of Head and Face Pain*, 2001.

ANAND, K. et al. Botulinum Toxin Type A in Prophylactic Treatment of Migraine. *American Journal*



of Therapeutics, 2006.

ROBERTSON, E.; GARZA, I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2012.

BURSTEIN, R.; DODICK, D.; SILBERSTEIN, S. Migrain prophylaxis with Botulinum Toxin A is associated witch perception of headache. NIH, 2010.

SEBASTIANELLI, G. et al. Effects of Botulinum Toxin Type A on the Nociceptive and Lemniscal Somatosensory Systems in Chronic Migraine: An Electrophysiological Study. *Toxins*, 2023.

