

Uso da toxina botulínica como potencial tratamento da enxaqueca crônica: Uma revisão da literatura

Use of botulinum toxin as a potential treatment of chronic migraine: A literature review

Uso de la toxina botulínica como potencial tratamiento de la migraña crônica: Una revisión de la literatura

Recebido: 27/04/2023 | Revisado: 09/05/2023 | Aceitado: 11/05/2023 | Publicado: 16/05/2023

Jéssica Cristine Lacerda Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3018-6478>
Centro Universitário Nobre de Feira de Santana, Brasil
E-mail: jeu_fsa@hotmail.com

Rosana de Queiroz Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4664-8895>
Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil
E-mail: studiobemstar_rosana@outlook.com

Taciane Almeida da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2450-9437>
Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil
E-mail: t.accy@hotmail.com

Wesley de Jesus Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5462-5805>
Universidade Estadual de Feira de Santana, Brasil
E-mail: wesley.santos,biomed@gmail.com

Felison Leonardo Oliveira Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5256-6768>
Universidade Estadual de Feira de Santana, Brasil
E-mail: felisonleonardo@hotmail.com

Resumo

A enxaqueca crônica é uma patologia neurológica complexa que causa incapacidade e impactos na qualidade de vida dos acometidos. O insucesso do tratamento profilático em um alto percentual de pacientes aumentou a necessidade de buscar tratamento adequado. Em 2010, o Food and Drug Administration aprovou o uso da toxina botulínica tipo A para o tratamento da enxaqueca crônica em pacientes que não responderam adequadamente ou que são intolerantes aos medicamentos comumente utilizados. Diante disso, o presente estudo objetivou descrever uma revisão da literatura, com abordagem integrativa, apresentando os principais benefícios do uso da toxina botulínica como potencial tratamento da enxaqueca crônica, além de apresentar o mecanismo de ação e aspectos relacionados à sua eficácia na diminuição dos níveis de dor promovidos pela enxaqueca. No que se referiu a busca de artigos, esta foi realizada a partir das bases de dados: PubMed, SciELO e Lilacs, por meio da aplicação de critérios de inclusão e exclusão, onde foram selecionados, 30 materiais publicados entre os anos de 2014 a 2022, redigidos em português, inglês ou espanhol. Os estudos revelaram que a toxina botulínica é eficaz na redução da frequência e gravidade das dores de cabeça em pacientes com enxaqueca crônica, tanto a curto quanto a longo prazo. Conclui-se que a toxina botulínica é um método seguro e eficaz para a profilaxia e tratamento da enxaqueca crônica e assim, comprovado o seu mecanismo de ação e aspectos relacionados à sua eficácia na diminuição dos níveis de dor promovidos pela enxaqueca, podendo melhorar significativamente o manejo desse distúrbio altamente incapacitante.

Palavras-chave: Cefaleia; Transtorno de enxaqueca; Toxina botulínica Tipo A.

Abstract

Chronic migraine is a complex neurological pathology that causes disability and impacts on the quality of life of those affected. The failure of prophylactic treatment in a high percentage of patients increased the need to seek adequate treatment. In 2010, the Food and Drug Administration approved the use of botulinum toxin type A for the treatment of chronic migraine in patients who have not responded adequately to or are intolerant of commonly used medications. Therefore, the present study aimed to describe a literature review, with an integrative approach, presenting the main benefits of using botulinum toxin as a potential treatment for chronic migraine, in addition to presenting the mechanism of action and aspects related to its effectiveness in reducing levels of pain promoted by migraine. With regard to the search for articles, this was carried out from the databases: PubMed, SciELO and Lilacs, through the application of inclusion and exclusion criteria, where 30 materials published between the years 2014 to 2022 were

selected, written in Portuguese, English or Spanish. The studies revealed that botulinum toxin is effective in reducing the frequency and severity of headaches in patients with chronic migraine, both in the short and long term. It is concluded that botulinum toxin is a safe and effective method for the prophylaxis and treatment of chronic migraine, thus proving its mechanism of action and aspects related to its effectiveness in reducing the levels of pain caused by migraine, which can significantly improve the outcome. management of this highly disabling disorder.

Keywords: Headache; Migraine disorders; Botulinum toxins type A.

Resumen

La migraña crónica es una patología neurológica compleja que provoca discapacidad e impacta en la calidad de vida de los afectados. El fracaso del tratamiento profiláctico en un alto porcentaje de pacientes aumentó la necesidad de buscar un tratamiento adecuado. En 2010, la Administración de Alimentos y Medicamentos aprobó el uso de la toxina botulínica tipo A para el tratamiento de la migraña crónica en pacientes que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a los medicamentos de uso común. Por lo tanto, el presente estudio tuvo como objetivo describir una revisión de la literatura, con un enfoque integrador, presentando los principales beneficios del uso de la toxina botulínica como potencial tratamiento para la migraña crónica, además de presentar el mecanismo de acción y aspectos relacionados con su efectividad en la reducción de los niveles de dolor promovido por la migraña. En cuanto a la búsqueda de artículos, esta se realizó a partir de las bases de datos: PubMed, SciELO y Lilacs, mediante la aplicación de criterios de inclusión y exclusión, donde se seleccionaron 30 materiales publicados entre los años 2014 a 2022, escritos en portugués, inglés o español. Los estudios revelaron que la toxina botulínica es eficaz para reducir la frecuencia y la gravedad de los dolores de cabeza en pacientes con migraña crónica, tanto a corto como a largo plazo. Se concluye que la toxina botulínica es un método seguro y efectivo para la profilaxis y tratamiento de la migraña crónica, comprobándose así su mecanismo de acción y aspectos relacionados con su efectividad en la reducción de los niveles de dolor causados por la migraña, lo que puede mejorar significativamente el desenlace. manejo de este trastorno altamente incapacitante.

Palabras clave: Cafalea; Trastornos migrañosos; Toxinas botulínicas tipo A.

1. Introdução

A Toxina Botulínica (TB) é uma proteína neurotóxica produzida por meio da fermentação da bactéria *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbica gram-positiva que foi isolada pela primeira vez em meados de 1895 por Emile Pierre-Marie van Emengem (Xavier et al., 2021). Embora existam aproximadamente 40 subtipos dessa toxina, apenas sete sorotipos são utilizados com base na individualidade do antígeno presente em cada um deles, sendo classificados de A a G (De Carvalho & Glagliane, 2014).

Em 2010, o uso da TB foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), tornando possível utilizá-la não apenas para fins estéticos, mas também para fins terapêuticos, incluindo distonias focais, estrabismo, distúrbios de suor, salivares, dor crônica, entre outras (Sanz et al., 2018). Atualmente, a TB é conhecida pelo nome comercial "Botox" e pode ser usada para o tratamento de doenças (Choma et al., 2019).

Essas toxinas possuem a propriedade de atuar nas terminações nervosas entre os neurônios motores e as fibras musculares, bloqueando assim a transmissão da dor (Li et al., 2014). O uso da TB tipo A em doses fixas de 155-195U, aplicadas por via intramuscular bilateralmente, nas zonas frontal, nuca e músculo temporal, teve êxito no tratamento preventivo da Enxaqueca Crônica (EC) em adultos (Caetano & Silva, 2021).

A enxaqueca é uma doença neurovascular complexa que se caracteriza pela ocorrência frequente de crises de cefaleia de intensidade variada, desde moderada até severa, associadas a sintomas neurológicos e autonômicos reversíveis (Araújo, 2020). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é a sexta doença mais incapacitante do mundo e afeta 15% da população mundial (Araújo, 2017). No Brasil, cerca de 31 milhões de brasileiros sofrem com enxaqueca, sendo a maioria com idade entre 25 e 45 anos. As mulheres representam 25% das pessoas que convivem com a patologia, o dobro da prevalência entre os homens, segundo uma pesquisa realizada pela Novartis e a European Migraine and Headache Alliance (EMHA) (Oh & Chung, 2015).

O tratamento da EC utilizando a TB consiste na administração do sorotipo A, que atua na sensibilização periférica e inibe a substância P, composta por nervos sensoriais, Glutamato, neuropeptídios e outros neurotransmissores (Kraemer &

Lazzaretti, 2021). Essas substâncias são responsáveis por causar excitação das células nervosas e desencadear processos inflamatórios, reduzindo indiretamente a sensibilização central e levando ao alívio da dor (Da Silva et al., 2021).

Neste contexto, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os benefícios do uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica. Ademais, serão apresentados os mecanismos de ação e aspectos relacionados à sua eficácia na redução dos níveis de dor causados pela enxaqueca.

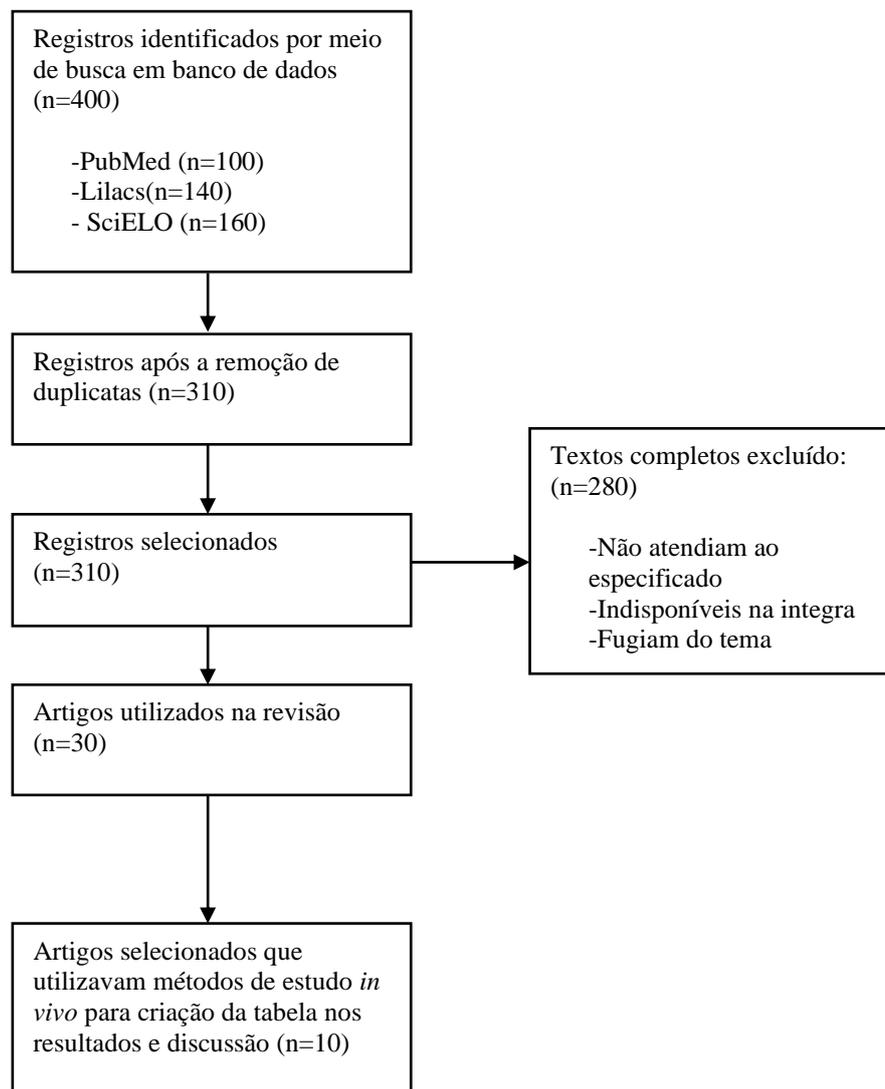
2. Metodologia

O presente estudo tratou-se de uma revisão da literatura, do tipo integrativa com abordagem qualitativa sobre o uso da toxina botulínica como tratamento potencial da enxaqueca crônica. Foram realizados os seguintes passos: definição do tema e elaboração da questão norteadora; busca na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa.

Para a busca de artigos, foram utilizadas as bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs, com os descritores "Cefaleia", "Transtornos de Enxaqueca" e "Toxinas Botulínicas Tipo A" em português, inglês e espanhol. Foram utilizados periódicos obtidos através da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Os critérios de inclusão dos estudos consistiram em artigos redigidos em português, inglês ou espanhol, publicados entre os anos de 2014 a 2022, disponibilizados na íntegra (versão online) e que abordassem especificamente o tema proposto. Os critérios de exclusão foram aplicados, aos estudos publicados em línguas diferentes das listadas, duplicados, com discrepância entre os objetivos e o conteúdo abordado, além de publicados fora do recorte temporal.

Inicialmente, foram encontrados 400 artigos, o que após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, resultaram em um total de 30 artigos, destes, 10 configuram-se como estudos com métodos *in vivo*, sendo então empregados para a formação da tabela 1, os demais artigos foram utilizados para a escrita do presente estudo, bem como da discussão das informações. A figura 1 explana detalhadamente o processo de seleção dos artigos utilizados.

Figura 1 - Processo de seleção dos artigos científicos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

3. Resultados e Discussão

A toxina botulínica tem sido pesquisada como uma medida preventiva para enxaqueca crônica, com diversos estudos indicando sua eficácia na redução da frequência e intensidade das crises, proporcionando alívio significativo aos pacientes. Vernieri et al. (2019) afirmam que a toxina botulínica pode até mesmo eliminar totalmente a dor em alguns casos. Neste estudo, avaliamos a eficácia da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica e discutimos nossos resultados com base em pesquisas anteriores. Além disso, o tratamento precoce com a toxina botulínica é recomendado para pacientes com enxaqueca crônica sem resposta, intolerância ou contraindicações para dois tratamentos preventivos orais, como sugerido por Gago-Veiga et al., (2019).

De acordo com Xavier et al., (2021), a ação da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca é de aproximadamente três meses. Dessa forma, os pacientes devem passar por um novo tratamento após esse período. Com o objetivo de avaliar a eficácia da aplicação da toxina botulínica como medida preventiva para enxaqueca crônica, foram selecionados 10 artigos categorizados como estudos originais e configurados na Tabela 1. Esses artigos contribuem para a confiabilidade dos dados expressos e indicam que a toxina botulínica pode ser uma alternativa eficaz para pacientes com enxaqueca crônica que não respondem ou não toleram tratamentos orais.

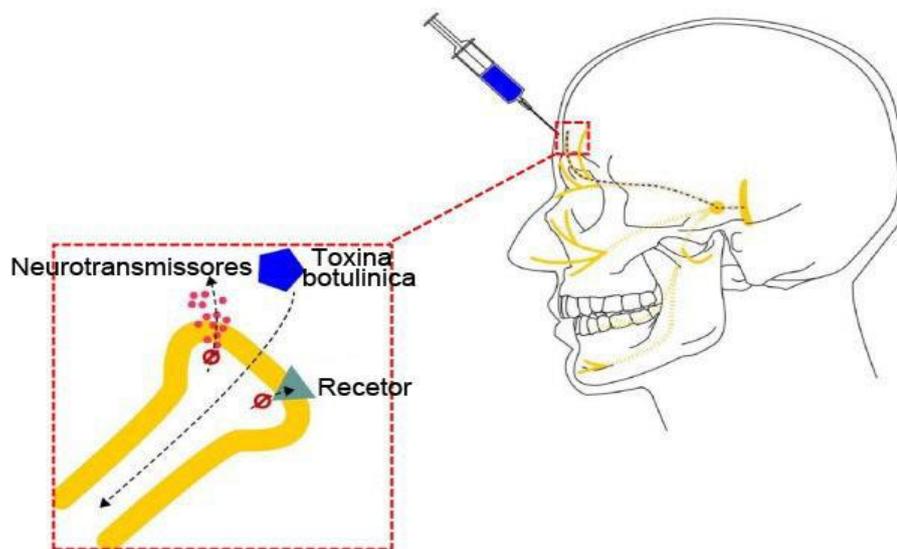
3.1 Mecanismos de Ação

O mecanismo de ação da toxina botulínica tem sido objeto de diversos estudos na busca por entender como essa substância pode aliviar os sintomas da enxaqueca crônica. Segundo Araújo (2020) e Metelo (2014), essa proteína age inibindo a liberação de neurotransmissores como CGRP, glutamato e substância P. Esses neurotransmissores estão envolvidos na transmissão nociceptiva da dor e na ativação dos neurônios sensitivos periféricos. A inibição da liberação desses neurotransmissores resulta na redução da sensibilização central, diminuição do fluxo sanguíneo e redução da resposta inflamatória local. Estudos indicam que a toxina botulínica é eficaz na diminuição da frequência e intensidade das crises de enxaqueca crônica.

A ação da TB no mecanismo de dor é mediada por sua capacidade de se ligar às proteínas SNARE (Soluble NSF Attachment Protein Receptor), impedindo a exocitose das vesículas sinápticas contendo os neurotransmissores (Araújo, 2020). Isso causa uma diminuição na disponibilidade desses neurotransmissores para se ligar aos seus receptores pós-sinápticos e, conseqüentemente, reduz a ativação dos neurônios sensitivos periféricos e a liberação de CGRP (Araújo, 2020).

Como visto na Figura 2, a inibição da liberação da CGRP pela toxina botulínica também pode levar à redução da inflamação neurogênica na trigêmeo-vascular, o que explica a eficácia da toxina botulínica na prevenção da enxaqueca. Portanto, o uso da toxina botulínica é uma opção promissora para o tratamento da enxaqueca, atuando na inibição da liberação de neurotransmissores envolvidos na transmissão nociceptiva da dor e na redução da inflamação neurogênica. A Figura 2 explana os efeitos neurofisiológicos da toxina botulínica tipo A (mecanismo de ação), onde a mesma irá inibir a liberação de neurotransmissores (CGRP, serotonina, substância P, noradrenalina), além de interferir a ligação destes aos seus receptores.

Figura 2 - Propagação da toxina botulínica A através das fibras nervosas trigeminiais e mecanismo de ação.

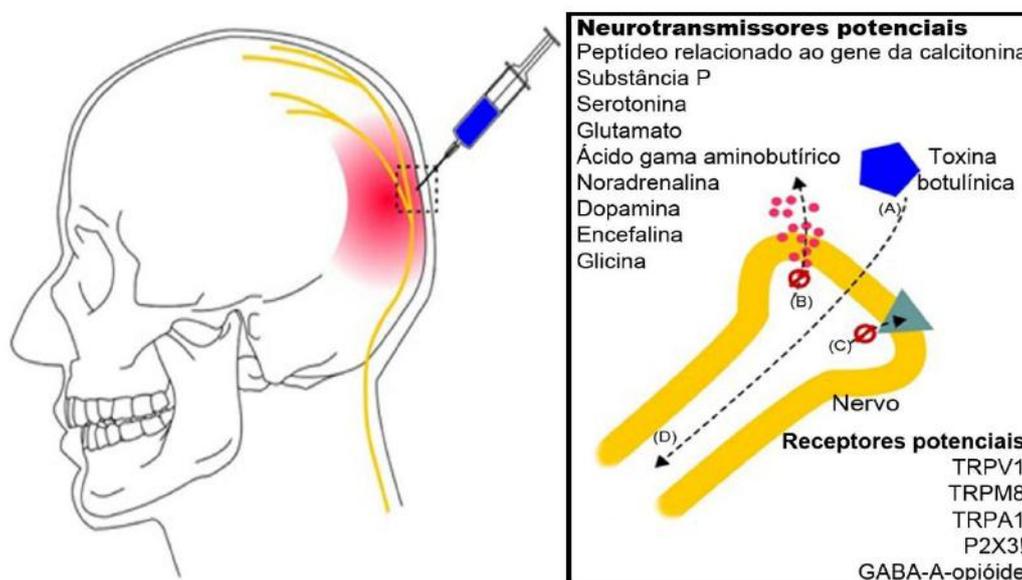


Fonte: Araújo (2020).

Da Silva et al., (2014) destacam que a principal ação da TB é a paralisia muscular, resultante do bloqueio da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular. No entanto, estudos mais recentes também indicam que a toxina atua bloqueando outros neurotransmissores, como o glutamato, a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (Antonio et al., 2014). Essas substâncias estão envolvidas em processos inflamatórios e podem causar sensibilização dos nervos, levando a condições dolorosas.

Esses mecanismos de bloqueio explicam os efeitos da TB na redução ou eliminação de condições dolorosas, como a enxaqueca e a dor crônica, por exemplo, (Figura 3). Além disso, a toxina também é capaz de modular a resposta inflamatória local, reduzindo o influxo de células inflamatórias e, conseqüentemente, diminuindo o processo inflamatório. Esses efeitos podem explicar os benefícios da TB em outras condições além da dor, como a hiperidrose e a espasticidade muscular. A figura 3 demonstra de forma esquemática a ação dessa substância na cefaleia, onde está, adentra no nervo através de um processo de quatro etapas. A toxina botulínica inibe a liberação de neurotransmissores e neuropeptídeos nociceptivos e pró-inflamatórios, resultando em atenuação da dor, inflamação e vasodilatação, ocorre uma dessensibilização local, a toxina também regula negativamente a expressão de superfície de receptores relevantes para dor, inflamação e vasodilatação. A TB sofre transporte axonal para locais anatomicamente conectados e devido à transcitose, também os neurônios adjacentes e as células gliais podem ser afetados pela toxina.

Figura 3 - Ação da toxina botulínica na cefaleia.



Fonte: DO et al. (2018).

Patil et al., (2016) explicaram que a toxina botulínica é internalizada após se ligar ao receptor, permitindo que a cadeia leve se mova para o citoplasma e interrompa a capacidade das vesículas cheias de acetilcolina de se fundirem no axônio terminal. Como resultado, a denervação química induzida pela toxina botulínica resulta em relaxamento muscular prolongado. Além disso, a dosagem apropriada é essencial para evitar efeitos colaterais indesejados.

Em outro estudo, Freitas et al., (2021) destacaram que a aplicação da TB tipo A afeta diretamente o mecanismo de ação das junções neuromusculares. A toxina entra nos terminais nervosos por endocitose e reage com as proteínas intracelulares, gerando uma paralisação na liberação de acetilcolina, sem prejudicar a condução de sinais elétricos ou a síntese e armazenamento de acetilcolina. Esse mecanismo de ação explica os efeitos terapêuticos da toxina botulínica em várias condições, incluindo espasmos musculares e certas dores de cabeça. No entanto, a dosagem precisa e a escolha do tipo de toxina botulínica são fatores críticos para o sucesso do tratamento.

3.2 Benefícios

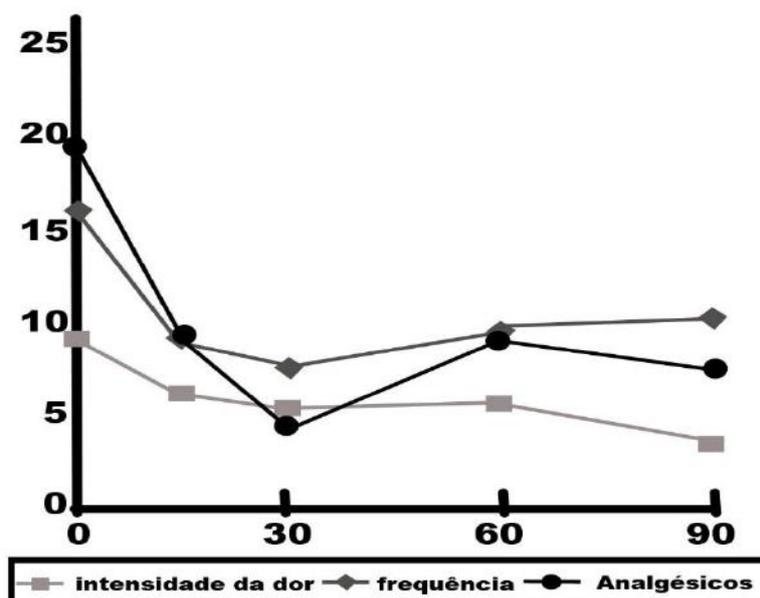
A toxina botulínica tipo A é um tratamento promissor para pacientes que sofrem de enxaqueca crônica e outras condições de dor crônica. Como mencionado por Pardo (2017), após a aplicação da TB tipo A, há uma inibição da liberação de

neurotransmissores responsáveis por desencadear a dor e a inflamação periférica, reduzindo indiretamente a sensibilização central e, portanto, a dor. Além disso, Araújo (2020) destaca que a TB tipo A tem efeitos não só periféricos, mas também centrais, sugerindo que a toxina se propaga pelas fibras nervosas do trigêmeo.

A utilização dessa substância surge como método alternativo de tratamento devido à gravidade das crises de dor e às reações adversas aos medicamentos, conforme explicado por Duarte e De Melo Leite (2021). Um estudo conduzido por Vernieri e colaboradores (2018) relatou que o tratamento com TB tipo A para enxaqueca resultou em uma redução significativa do uso de medicamentos e em pacientes que falharam ou não toleram tratamentos profiláticos orais. De Carvalho et al., (2014) confirmaram que a toxina botulínica é segura no tratamento profilático da enxaqueca. No estudo, a TB provou ser segura, com efeitos colaterais passageiros que não interferiram nas atividades dos pacientes. A melhora na maioria dos pacientes foi observada devido à diminuição do consumo de analgésicos.

O estudo de De Carvalho et al., (2014) também mencionou uma figura (Figura 4) que mostrou a redução significativa do consumo de analgésicos após o tratamento com TB tipo A para enxaqueca crônica. Isso indica que a toxina botulínica tipo A não apenas reduz a dor, mas também reduz a necessidade de medicamentos para aliviar a dor. Como resultado, a TB tipo A é uma opção terapêutica promissora para pacientes com enxaqueca crônica e outras condições de dor crônica. Com a redução do uso de medicamentos, há também a possibilidade de redução dos efeitos colaterais associados ao uso crônico de analgésicos, como a dependência e a tolerância aos medicamentos.

Figura 4 - Efeitos da toxina ao decorrer do tempo e verificação da sua eficácia de acordo com a intensidade da dor, frequência e analgésicos consumidos.



Fonte: De Carvalho & Gagliani (2014).

Conforme os dados apresentados na Figura 4, é possível observar a eficácia da toxina botulínica na redução da dor em pacientes com enxaqueca crônica ao longo de 15, 30, 60 e 90 dias de observação. A partir da análise dos resultados, foi constatado que a melhora significativa ocorreu em um período de 30 dias.

Durante o período de observação, foi constatado que a frequência da dor reduziu em 35%, o uso de analgésicos diminuiu em 61% e a intensidade da dor reduziu em 62%. É importante destacar que todos os efeitos colaterais apresentados pelos pacientes foram passageiros e não interferiram nas atividades diárias.

Diante desses resultados, a TB tipo A tem se mostrado uma opção terapêutica promissora para o tratamento da

enxaqueca crônica, com efeitos positivos tanto na redução da dor quanto na diminuição do uso de analgésicos. Além disso, os efeitos colaterais apresentados pelos pacientes foram considerados leves e não prejudicaram a qualidade de vida dos mesmos.

3.3 Eficácia

Diversos estudos têm demonstrado a eficácia da toxina botulínica tipo A (TBA) no tratamento da enxaqueca crônica (EC) e outras condições de dor crônica. Pardo (2017) destaca que a aplicação cosmética da toxina em indivíduos com enxaqueca produziu uma melhora significativa no distúrbio. Bo e Rocha (2022) argumentam que a TB atua relaxando a musculatura afetada pela substância, reduzindo a pressão sobre as raízes do nervo trigêmeo. Antonio e colaboradores (2014) explicam que a aplicação da TB nos dermatômos é eficaz para o tratamento da enxaqueca crônica e para a prevenção em pacientes que não respondem à farmacoterapia.

Tabela 1 - Eficácia da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica.

Autor/ano	Título	Metodologia	Principais resultados
Aurora et al., (2014)	OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program	A análise examina os efeitos de uma TBA no subconjunto de pacientes com EC no programa clínico PREEMPT que receberam todos os cinco ciclos de tratamento de TBA.	O estudo desenhado e controlado por placebo demonstrou que a TBA foi eficaz, segura e bem tolerada no tratamento em pacientes com EC. Os resultados de todo o estudo demonstraram que os pacientes tratados com TBA tiveram melhor resultados.
Li et al., (2014)	Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with Trigeminal Neuralgia with 14-month follow-up	Estudo aberto. Com oitenta e oito indivíduos com NT tratados com TBA foram recrutados como pacientes ambulatoriais ou internados do Departamento de Neurologia de janeiro de 2009 a junho de 2012.	A TBA para o tratamento teve efeitos benéficos consideráveis com duração de vários meses e foi seguro para uso nessa indicação. Um quarto dos pacientes conseguiu atingir o controle completo da dor por 14 meses.
Lin et al., (2014)	Efficacy, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: A retrospective study	Revisão retrospectiva aprovada pelo Institutional Review Board do Taipei Veterans General Hospital. O protocolo usado de junho de 2008 a julho de 2010 foi de 100U ou 75U TBA em 21 locais, enquanto o protocolo FSFD seguiu o paradigma de injeção da PREEMPT.	A TBA para EC é proposto para envolver a inibição da sensibilização da fibra sensorial trigeminal periférica, que por sua vez modula atividade dos neurônios trigeminal central, levando à inibição da enxaqueca. Afirmando que 100U de TBA é mais provável de ser eficaz.
Loeb et al., (2018)	Botulinum toxin A (BT-A) versus low-level laser therapy (LLLT) in chronic migraine treatment: a comparison	Os pacientes foram randomizados em dois grupos: Grupo TBA e Grupo LLLT. Cada paciente preencheu três diários de dor, sendo um antes do início do tratamento, durante o tratamento e um após tratamento (30 dias).	Ambos os tratamentos foram capazes de reduzir os dias de dor e a ingestão aguda de medicação. Os resultados mostraram que ambos os tratamentos são eficientes contra EC, sem diferença entre eles.
Sanz et al., (2018)	Experiencia con toxina botulínica enlamigraña crónica	Foi realizado um estudo prospectivo com uma amostra de pacientes pertencentes ao ambulatório de neurologia geral da Complexo de Assistência Segóvia (maiores de 18 anos) no período entre outubro de 2013 e dezembro de 2015, que atenderam aos critérios do EC de acordo com as últimas classificação internacional de cefaleias.	A seleção de pacientes é a chave para o sucesso do tratamento com TBA no manejo do EC. O efeito benéfico do TBA na EC é mantido ao longo do tempo, sendo também um tratamento seguro e bem tolerado. Seu uso não deve ser retardado no EC, pois seu benefício pode ser maior quanto mais precoce for administrado.
Vernieri et al., (2018)	OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a real-life Italian multicenter experience	Revisaram retrospectivamente os prontuários de pacientes consecutivos atendidos nesses centros de novembro de 2013 a novembro de 2017. À análise	Análise confirma que o tratamento TBA seguindo o protocolo PREEMPT é um tratamento eficaz para EC. Os resultados da vida real apresentam consistência com a

		prosseguiu para responder a três perguntas da prática clínica da vida real por três centros italianos de cefaleia de terceiro nível, a fim de ajudar a encontrar o melhor manejo da TBA em pacientes com EC.	literatura. A avaliação dos pacientes no tratamento pode ser útil para discriminar aqueles que se beneficiarão com a continuação do tratamento dos que não irão.
Gago-Veiga et al., (2019)	Evidence and experience with onabotulinumtoxinA in chronic migraine: Recommendations for daily clinical practice	Um grupo de neurologistas especializados no manejo e tratamento da EC trabalhou colaborativamente para responder à 12 questões consideradas mais importantes sobre o uso da TBA para tratar EC, com respostas baseadas em sua própria experiência e nas evidências publicadas. As questões abordadas estão agrupadas em 6 áreas.	Os preditores de resposta à droga estão relacionados ao seu mecanismo de ação e parâmetros potencialmente relacionada à redução da capacidade de descronificação da enxaqueca. O tratamento precoce é recomendado para todos os pacientes com EC sem resposta, intolerância ou contra-indicações para 2 tratamentos preventivos.
Vernieri et al., (2019)	Onabotulinumtoxin-A in Chronic Migraine: Should Timing and Definition of Non-Responder Status Be Revised? Suggestions From a Real-Life Italian Multicenter Experience	O estudo foi uma análise retrospectiva, longitudinal, de dados oriundos de prontuários de 115 pacientes com diagnóstico de EC de acordo com os critérios diagnósticos ICHD 3-beta tratados com TBA em 2 centros italianos de cefaleia (de set/ 2015 a nov/2017).	Em conclusão, devem considerar a TBA como um bom tratamento em pacientes com EC, devido à sua eficácia e bom perfil relacionado a eventos adversos. Mesmo que a maioria os pacientes têm benefício após 2 ciclos de TBA e 6 meses do início do tratamento.
Wei et al., (2019)	The efficacy and safety of botulinum toxin type A in treatment of trigeminal neuralgia and peripheral neuropathic pain: A meta-analysis of randomized controlled trials	Dados de ensaios clínicos randomizados (ECRs) incluídos sobre a eficácia e segurança da TBA no tratamento de NT e PNP foram extraídos para meta-análise.	Dados agrupados de nossa meta-análise sugerem que a TBA é eficaz e segura no tratamento de NT e PNP. No entanto, devido ao tamanho limitado da amostra e à heterogeneidade.
Pak et al., (2021)	Botulinum toxin type A wear-off phenomenon in chronic migraine patients: how long does the maximum efficiency last?	Este estudo foi concebido como um estudo de coorte prospectivo observacional. Um total de 80 pacientes (70 mulheres, 10 homens) com enxaqueca crônica que foram admitidos no ambulatório de neurologia do Hospital Universitário da Fundação Bezmialem foram incluídos no estudo entre 2017 e 2018.	Em conclusão, o tratamento com TBA foi eficaz no controle da dor e redução do uso de analgésicos em pacientes com enxaqueca crônica. No entanto, a duração da eficiência não foi tão longa quanto se pensa na prática clínica. A partir do 3º mês, observou-se aumento da dor e do uso de analgésicos.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Além disso, Caetano et al., (2021) relataram que uma meta-análise de estudos randomizados com aplicação de TB e placebo em músculos da cabeça e pescoço demonstrou uma taxa de sucesso evidenciada no segundo e terceiro mês. Xavier e colaboradores (2021) concluíram que a toxina botulínica é eficaz e segura no tratamento da cefaleia tipo tensão, migrânea, dor lombar crônica e dor miofascial. Metelo (2014) comparou a eficácia da TB com outros fármacos usados no tratamento de enxaquecas e constatou que a TB apresentou alta eficácia. Segundo Tavares (2017), a aplicação preventiva dessa substância apresenta grande eficácia, resultando em uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes com enxaqueca crônica.

Em resumo, a toxina tem sido amplamente estudada e comprovada como uma opção terapêutica eficaz para o tratamento da enxaqueca crônica e outras condições de dor crônica, com efeitos benéficos a longo prazo e baixos efeitos colaterais.

4. Considerações Finais

Com base na análise dos estudos, a toxina botulínica apresenta-se como um tratamento promissor para a enxaqueca crônica. Além de diminuir a intensidade e duração da dor, é uma terapia que proporciona alívio duradouro e com poucos

efeitos adversos. Sua eficácia é superior a outras terapias farmacológicas, trazendo melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes.

No entanto, é importante ressaltar a necessidade de estudos mais aprofundados para compreender melhor o mecanismo de ação da toxina no tratamento da enxaqueca crônica e identificar possíveis efeitos colaterais a longo prazo. Além disso, é fundamental que haja um maior incentivo à utilização dessa terapia por outros profissionais da saúde, de forma a oferecer um tratamento mais amplo e preciso para essa patologia.

Em resumo, a toxina botulínica tem se mostrado um importante aliado no manejo da enxaqueca crônica, proporcionando alívio significativo para os pacientes. No entanto, é necessário continuar investindo em pesquisas para aprimorar o conhecimento sobre o uso dessa terapia, garantindo sua eficácia e segurança para um número cada vez maior de pessoas que sofrem com essa condição.

Referências

- Antonio, C. R. et al. (2014). Toxina botulínica: revisão de sua aplicabilidade em doenças ao alcance do dermatologista. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 6(3), 668-676.
- Araújo, L. R. P. (2017). *O uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca*. Tese. Centro Universitário De Brasília.
- Araújo, N. C. (2020). *Inovações Terapêuticas no âmbito da Profilaxia e Tratamento das Crises Agudas de Enxaqueca*. Doctoral dissertation. Universidade do Algarve (Portugal).
- Aurora, S. K. et al. (2014). OnabotulinumtoxinA para enxaqueca crônica: eficácia, segurança e tolerabilidade em pacientes que receberam todos os cinco ciclos de tratamento no programa clínico PREEMPT. *Acta Neurologica Scandinavica*, 129(1), 61-70.
- Bo, D. E. B., & Rocha, E. D. M. C. (2022). A comorbidade entre cefaleia crônica e depressão tratada com toxina botulínica: revisão da literatura. *Brazilian Journal of Pain – BrJP*, 5(1), 1-7.
- Caetano, B. M., & Silva, G. V. S. (2021). *Uso de toxina botulínica tipo a no tratamento da enxaqueca*. Dissertação de graduação.
- Choma, D. C. P. (2019). *Toxina Botulínica: Avaliação sobre conhecimentos prévios e históricos de uso*. Dissertação de graduação.
- Da Silva, ML, Ferreira, L. R., Peixoto, A. C., Neres, L. L. F. G., & Cabral, M. R. L. (2021). Utilização da toxina botulínica tipo a para fins terapêuticos. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 10(14), e535101422385-e535101422385.
- De Carvalho, A. V. C., & Gagliani, L. H. (2013). Toxina Botulínica: tratamento de enxaquecas. *UNILUS Ensino e Pesquisa*, 11(22), 64-76.
- Do, T. P., Hvedstrup, J., & Schytz, H. W. (2018). Toxina botulínica: uma revisão do modo de ação na enxaqueca. *Acta Neurologica Scandinavica*, 137(5), 442-451.
- Duarte, L. C., & de Melo Leite, A. K. R. (2021). Toxina botulínica como um método terapêutico alternativo no tratamento da enxaqueca crônica: uma revisão integrativa. *Revista Diálogos Acadêmicos*, 10(1), 60-65.
- Freitas, A. P. et al. (2021). Aplicação Da Toxina Botulínica Na Terapêutica da Enxaqueca. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 7(11), 444-451.
- Gago-Veiga, A. B. et al. (2019). Evidência e experiência com onabotulinumtoxinA na enxaqueca crônica: recomendações para a prática clínica diária. *Neurología (edição em inglês)*, 34(6), 408-417.
- Kraemer, G. C., & Lazzaretti, C. (2021). Enxaqueca Crônica: Aspectos Gerais E A Terapêutica Com A Toxina Botulínica. *Revista Perspectiva: Ciência e Saúde*, 6(1).
- Li, S. et al. (2014). Efeito terapêutico da toxina botulínica-A em 88 pacientes com neuralgia do trigêmeo com seguimento de 14 meses. *The Journal of Headache and Pain*, 15(1), 1-6.
- Lin, K. H. et al. (2014). Eficácia, segurança e preditores de resposta à toxina botulínica tipo A na enxaqueca crônica refratária: um estudo retrospectivo. *Jornal da Associação Médica Chinesa*, 77(1), 10-15.
- Loeb, L. M. et al. (2018). Toxina botulínica A (BT-A) versus terapia a laser de baixa potência (LLLT) em crônica: Uma triagem comparativa. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 76, 663-667.
- Metelo, C. D. S. (2014). *Aplicações terapêuticas da toxina botulínica* (Doctoral dissertation).
- Oh, HM e Chung, ME (2015). Toxina botulínica para dor neuropática: uma revisão da literatura. *Toxinas*, 7(8), 3127-3154.
- Pak, A. T., Üstün, I., & Sengul, Y. (2021). Fenômeno de desgaste da toxina botulínica tipo A em pacientes com enxaqueca crônica: quanto tempo dura a máxima eficiência? *Arquivos de neuropsiquiatria*, 79(1), 886-890.

- Pardo, A. B. A. (2017). *Toxina Botulínica En El Tratamiento De La Migraña Crónica* (Doctoral dissertation, Universidad Complutense).
- Patil, S. et al. (2016). Toxina botulínica: farmacologia e papéis terapêuticos em estados de dor. *Relatórios atuais de dor e cefaléia*, 20(3), 1-8.
- Sanz, A. C. et al. (2018). Experiencia con toxina botulínica en la migraña crónica. *Neurología*, 33(8), 499-504.
- Tavares, F. C. (2017). *A toxina Botulínica no Tratamento da Enxaqueca Crónica*. Dissertação mestrado, U. Porto.
- Vernieri, F. et al. (2018). OnabotulinumtoxinA para enxaqueca crônica: uma experiência multicêntrica italiana da vida real. *Neurological Sciences*, 39(1), 171-172.
- Vernieri, F. et al. (2019). Onabotulinumtoxin-A na enxaqueca crônica: o tempo e a definição do status de não-responsivo devem ser revisados? Sugestões de uma experiência multicêntrica italiana da vida real. *Dor de cabeça: The Journal of Head and Face Pain*, 59 (8), 1300-1309.
- Wei, J. et al. (2019). A eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A no tratamento da neuralgia do trigêmeo e dor neuropática periférica: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Cérebro e comportamento*, 9(10), e01409.
- Xavier, E. C., de Andrade, L. G., & Lobo, L. C. (2021). Toxina botulínica aplicada para fins terapêuticos. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 7(9), 513-532.