

USO DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO “A” NO TRATAMENTO DE MIGRÂNEA CRÔNICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

BOTULINUM TOXIN TYPE "A" FOR TREATMENT OF CHRONIC MIGRAN: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

KAMILLA MARCELLI PEIXER DE OLIVEIRA^{1*}, VALERIA FERREIRA²

1. Acadêmica do curso de graduação em Biomedicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná – UniSL/JP; 2. Professora Especialista em Hematologia Clínica e Banco de Sangue do curso de Biomedicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná – UniSL/JP.

* Av. Edson Lima do Nascimento, 3401, apto 4, Bairro Jorge Teixeira, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. CEP: 76.912-895. kamillapeixer@hotmail.com

Recebido em 19/04/2021. Aceito para publicação em 09/06/2021

RESUMO

A migrânea crônica, também conhecida como hemialgia ou enxaqueca, é uma dor de forte intensidade que interfere diretamente no dia a dia do paciente, impossibilitando-o de realizar suas atividades diárias. Atualmente o uso da Toxina Botulínica no tratamento da migrânea vem ganhando popularidade no meio neuro científico e clínico devido ao destaque dos resultados positivos. As crises de migrânea crônica são de forte intensidade e podem surgir diariamente perdurando por meses e anos. Devido ao grande incômodo gerado, portadores buscam cada vez mais um tratamento eficaz contra a doença. A possibilidade de receber doses de Toxina Botulínica em músculos do pescoço e cabeça com o objetivo de aliviar o quadro crônico da dor vem sendo cada vez mais bem aceitas pelos portadores da doença, tendo em vista a diminuição da frequência das crises e do nível de dor nos meses subsequentes à aplicação, além de melhorar a qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: migrânea; migrânea crônica; cefaleia; enxaqueca; toxina botulínica.

ABSTRACT

Chronic migraine, popularly known as migraine, is a pain of strong intensity that directly interferes with the patient's day-to-day, making it impossible for him to perform his daily activities. Currently, the use of Botulinum Toxin in the treatment of Migraine is gaining popularity in the scientific and clinical neuro environment due to the highlight of the positive results. The crises of chronic migraine are of strong intensity and can appear daily lasting for months and years. Due to the great discomfort generated, carriers increasingly seek an effective treatment against the disease. There is possibility of receiving doses of Botulinum Toxin in the muscles of the neck and head, to relieving the chronic pain. It has been increasingly accepted by the carriers of the disease, with a view to reducing the frequency of crises and the level of pain in the months following implementation, as well as improving the quality of life.

KEYWORDS: migraine; chronic migraine; headache; botulinum toxin.

1. INTRODUÇÃO

A enxaqueca (migrânea) é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, ocupando o 6º lugar no ranking da Organização Mundial de Saúde (WHO)¹. Segundo a International Headache Society (IHS), o diagnóstico da migrânea é essencialmente clínico, sendo classificada como uma cefaleia primária e incapacitante de alta prevalência².

É caracterizada por cefaleias recorrentes tipicamente descritas como unilaterais, pulsantes, moderadas ou graves, sendo a forma grave definida como migrânea crônica (MC)³.

Por ser uma doença incapacitante e potencialmente grave, com grande influência na vida do paciente, suscita-se num impacto socioeconômico importante, bem como na sua qualidade de vida⁴. O mecanismo fisiopatológico da doença ainda não está completamente esclarecido, contudo, a sensibilização central e periférica apresenta-se como fatores importantes no desenvolvimento da MC⁵.

Uma vez estabelecido o diagnóstico, faz-se necessário a escolha de um tratamento apropriado para o paciente. Primeiramente, deve-se identificar e fazer o controle de fatores predisponentes, principalmente o abuso de medicamentos analgésicos⁶. Com efeito, um dos principais objetivos do tratamento é a prevenção. As opções de tratamento farmacológico profilático são limitadas e estima-se que apenas um terço dos doentes tenha tratamento adequado⁷.

Em 2010, a Toxina Botulínica (TxB) foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA), como tratamento profilático da MC em adultos. Os estudos demonstraram reduções significativas do número de dias e episódios das crises⁸.

Como já citado, a incapacidade provocada pelas crises resulta em sofrimento, perdas econômicas e sociais. Destaca-se que as mulheres são mais acometidas pela doença, com percentual de 18 a 20 por cento, principalmente na sua fase reprodutiva; sua prevalência na população geral é de 12%, enquanto no Brasil, sua prevalência é de 15%⁹.

Diante dessas condições, comprova-se a

necessidade de estudos voltados ao assunto e ao desenvolvimento de terapias apropriadas, tendo em vista as adversidades sofridas pelos pacientes acometidos pela patologia.

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo notabilizar a eficácia comprovada do tratamento com a TxB do tipo A em pacientes acometidos por MC e apontar quais são os benefícios trazidos à saúde destes; discorrer sobre a TxB, os atuais benefícios da sua aplicação em pontos corporais estratégicos, relatar a importância de um tratamento eficaz para os indivíduos acometidos; e descrever de que forma a toxina age no alívio da dor e de outros sintomas da doença.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa concerne em um estudo de revisão narrativa de literatura considerando que se trata de dados a serem identificados através de artigos científicos e narradas suas conclusões. Objetiva-se assim, ampliar o conhecimento sobre o problema a ser investigado através da análise e correlação de dados para demonstrar a ocorrência do tema proposto e suas finalizações. Pesquisa baseada em artigos científicos e publicações disponíveis em português e inglês nas principais bases de dados eletrônicas. A busca para estruturação da base teórica foi realizada nas fontes de dados online Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), Pubmed (*National Center for Biotechnology Information*), Google Acadêmico, de forma completa e gratuita. Para seleção dos títulos de interesse foram utilizados os termos: migrânea, migrânea crônica, cefaleia, enxaqueca e toxina botulínica, obtidos pelo (DeCS) Descritores em Ciências da Saúde encontrados nos bancos de dados. Determinou-se como critérios de inclusão os artigos publicados entre os anos de 2000/2020, artigos, periódicos e teses que abordaram o tema migrânea e enxaqueca. e foram excluídos artigos que não possuíam palavras-chave relacionadas e artigos publicados em anos anteriores a 2000. Na etapa da seleção, foi realizada a leitura de títulos e posteriormente dos resumos, e os selecionados foram lidos na totalidade e incluídos na revisão. No total foram localizados 87 artigos, em língua portuguesa e inglesa dos quais 29 foram utilizados neste estudo que ocorreu no período de agosto de 2020 a março de 2021.

3. DESENVOLVIMENTO

A MC tem um impacto substancial no funcionamento do dia-a-dia e na qualidade de vida geral¹⁸. Afeta fortemente o meio pessoal, social e econômico do paciente, sendo caracterizada por dor de cabeça por um período de quinze dias ou mais durante o mês, se estendendo em média por três meses, com no mínimo oito dias de cefaleia migranosa a cada mês¹⁰. Além disso, dados da WHO (2011)¹¹ revelam que uma em cada seis mulheres e um em cada doze homens são acometidos por essa patologia.

A enxaqueca pode ser dividida em dois subtipos,

sendo eles: Migrânea sem aura, a qual é uma síndrome cíclica caracterizada por cefaleia com características específicas e sintomas associados; e a Migrânea com aura, primariamente caracterizada pelos sintomas neurológicos focais que normalmente precedem as crises ou às vezes acompanham a cefaleia¹².

A MC possui características particulares, que são a fotofobia (hipersensibilidade à luz), fonofobia (hipersensibilidade aos sons), náusea e vômito, podendo a dor perdurar por até 72 horas⁸. Estudos comprovam que alguns fatores podem desencadear a crise de enxaqueca, como o estresse, a menstruação, o tabagismo, o uso de anticoncepcionais, a privação do sono, o jejum e a alimentação, entre diversos outros¹³.

Estudos de Buse & Lipton (2013)⁴ mostraram que tratamento de MC com TxB do tipo A está associado à reduções clinicamente significativas no impacto da cefaleia e melhorias na qualidade de vida dos pacientes, além de ser seguro e bem tolerado.

A TxB é produto da fermentação do *Clostridium Botulinum*, uma bactéria classificada como anaerobia, gram-positiva em forma de esporo encontrada comumente no solo e em ambientes marinhos do mundo todo¹⁴.

Há, atualmente, duas formas da toxina que são comercializadas, a do tipo A (TxB-A) e a do tipo B (TxB-B), ambas produzidas laboratorialmente. O sorotipo mais estudado para o propósito terapêutico é o A, entretanto, estudos sobre os efeitos dos demais sorotipos estão em ascensão¹⁵.

A TxB é uma neurotoxina que possui alta afinidade pelas sinapses colinérgicas, ocasionando bloqueio na liberação de acetilcolina pelo terminal nervoso. É comprovado que a TxB pode enfraquecer seletivamente a musculatura dolorosa, interrompendo o ciclo espasmo-dor¹⁵.

Em circunstâncias normais, as vesículas sinápticas se fundem com a membrana celular neural e liberam seu conteúdo no espaço sináptico através de um processo dependente de cálcio, conhecido como exocitose. A contração muscular ocorre quando a acetilcolina atravessa a sinapse e liga-se a receptores das células musculares¹⁴.

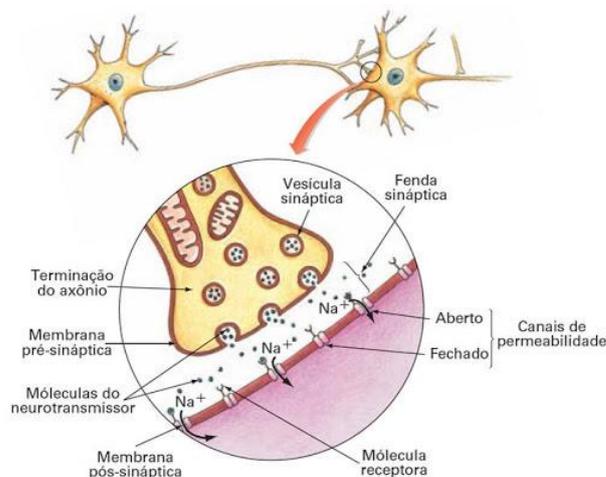


Figura 1. Transmissão do impulso nervoso através de uma sinapse química²⁷.

A toxina liga-se primeiramente aos receptores na membrana celular neural. A cadeia pesada da TxB é responsável por vincular o receptor e endocitose subsequente^{7,14}. A vesícula em seguida, libera a cadeia leve, uma endopeptidase dependente de zinco que cliva as proteínas, interferindo assim com corte de vesículas e exocitose^{6,7}. A atividade enzimática da cadeia leve depende do sorotipo, mas todos eles inibem a exocitose vesicular e contração muscular. Eles não afetam a síntese ou armazenamento de acetilcolina ou a condução de sinais elétricos ao longo da fibra nervosa¹⁴.

a inibição dos neurônios trigeminovasculares talâmicos pela administração local de agonistas¹⁷.

Os ataques de enxaqueca são caracterizados por dor fronto-temporal unilateral ou bilateral, podendo ter alternância de lados, de caráter pulsátil ou pressão, dor moderada a severa que dura de 4 a 72h caso não seja tratada adequadamente²⁰.

Para o tratamento das enxaquecas, geralmente utiliza-se medicamentos antidepressivos tricíclicos, bloqueadores de canais de cálcio, anticonvulsivantes e betabloqueadores, entretanto o uso da TxB-A tem se

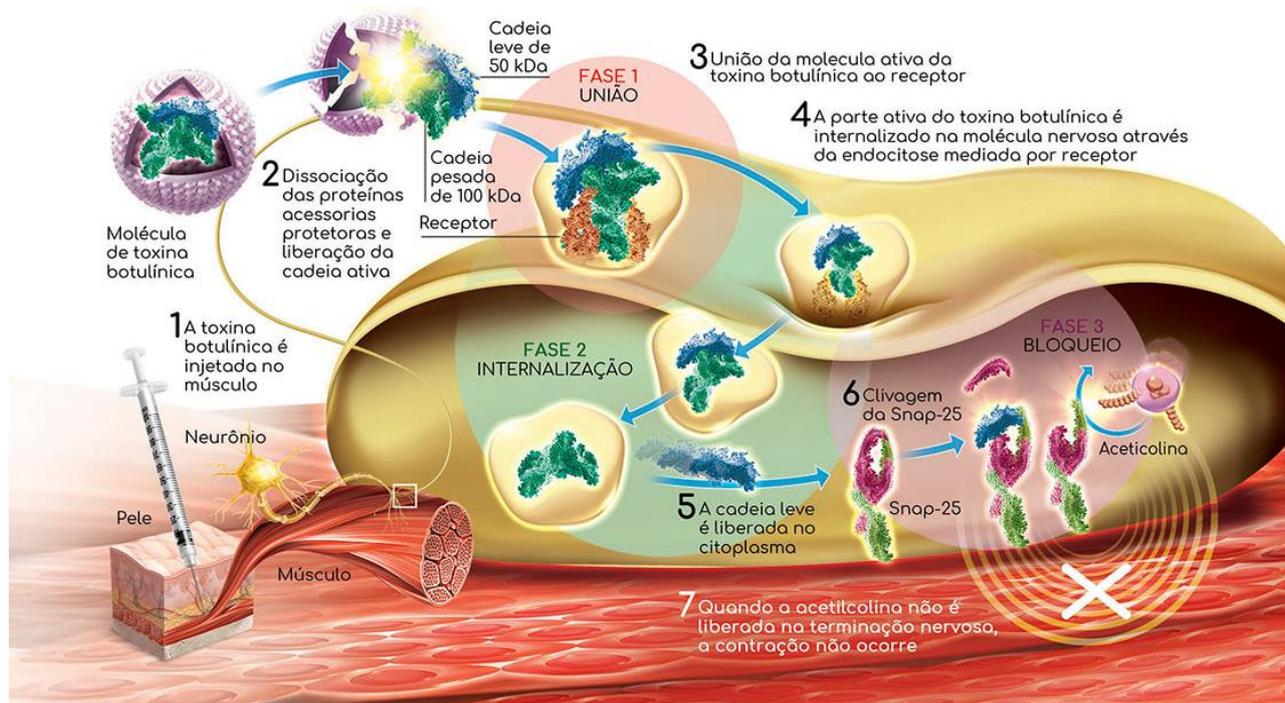


Figura 2. Mecanismo de ação da TxB²⁵.

Conforme demonstrado na Figura II, estruturalmente e quimicamente a TxB é dividida em: uma cadeia proteica pesada responsável pela ligação da toxina nos terminais colinérgicos pré-sinápticos e a cadeia leve, responsável pela ação tóxica. Essas duas cadeias são ligadas por uma ponte dissulfeto¹⁹.

Até o momento, o mecanismo preventivo de ação da TxB-A na enxaqueca não é completamente claro⁷. Entretanto, apresenta-se de forma efetiva na profilaxia de vários tipos de cefaleias, incluindo a migrânea. Acredita-se que o mecanismo de ação da TxB-A seja pelo relaxamento da musculatura infiltrada pela toxina e conseqüentemente ocorre a diminuição da pressão sobre as raízes do nervo trigêmeo¹⁶. Esta teoria se sustenta pelo fato de pacientes com MC apresentarem considerável hipertrofia do músculo corrugador, comprimindo ramos trigeminiais e também em região das têmporas^{14,15}.

Em geral, a inervação muito densa dos neurônios trigeminovasculares talâmicos pode fornecer um substrato anatômico para um efeito predominantemente inibitório da serotonina na transmissão da informação trigeminovascular entre o tálamo e o córtex, bem como

mostrado efetivo no tratamento da MC. Apesar de ser um tratamento invasivo, mais oneroso que os demais, e de possuir efeitos adversos como fraqueza muscular, dor no pescoço, tontura e ptose palpebral (queda da pálpebra superior), toxina tem se mostrado efetiva e mais segura no tratamento da MC²⁹.

As aplicações da TxB-A são feitas usualmente na zona frontal, nuca e músculo temporal. As injeções são ministradas por via intramuscular, doses fixas entre 155U e 195U, executadas bilateralmente, divididas da cabeça e pescoço no lado direito e esquerdo. Para reduzir a formação de anticorpos neutralizantes que afetam a eficácia da TxB-A, as aplicações periódicas são evitadas^{3,21}.

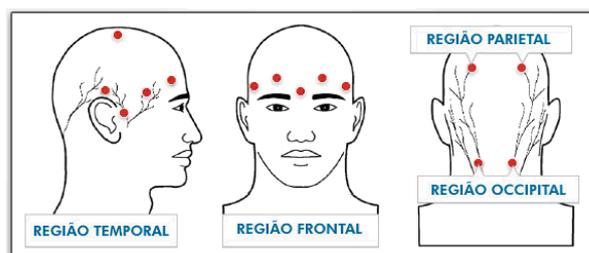


Figura 3. Pontos de aplicação da TxB-A²⁸.

Em decorrência desse mecanismo, decorre a inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, vindo-se o bloqueio dos impulsos nervosos, acarretando uma paralisia flácida que reduz, subsequentemente, a contração muscular, a secreção glandular e sinalização aferente. A inibição da liberação de neuropeptídeos partícipes na transmissão de sensações dolorosas, diminuindo a dor²⁴.

Estudos recentes, sugerem que a TxB-A injetada nos músculos pericranianos pode ter um benefício profilático na enxaqueca. Quando aplicada pode expandir-se numa área de 1,5 a 3 cm ao redor do local da injeção, manifestando entre três a cinco dias o efeito de paralisia muscular, tendo duração de quatro a seis meses dependendo da dose aplicada, no metabolismo de cada paciente, gravidade do estado clínico, capacidade de regeneração neurológica e se há utilização ou não de outras terapias²².

O efeito da TxB-A é apenas temporário porque os rebentos axonais de garantia se desenvolvem ao longo do tempo no terminal nervoso. Estes brotos podem liberar acetilcolina no espaço sináptico para que a atividade muscular retorne. A placa da extremidade do motor recupera eventualmente a função normal, e os brotos nervosos então regridem. Estes fenômenos explicam por que repetida administração da toxina pode ser necessária para manter um efeito terapêutico^{14,16}.

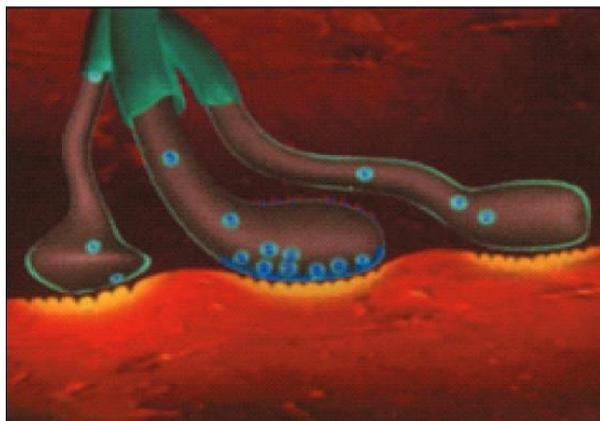


Figura 4. Rebrotamento e restabelecimento da junção neuromuscular²⁵.

A aplicação de mais de uma injeção de TxB-A depois de meses é substancial para obtenção de um efeito terapêutico duradouro. Isso devido à regeneração do axônio e da terminação nervosa que seguidamente estabelece novamente a ligação ao músculo provocando contrações musculares²³. A desnervação química ocasionada pela toxina impulsiona o desenvolvimento de brotamentos axonais laterais, restaurando parcialmente o tônus muscular²⁵.

4. DISCUSSÃO

Alguns estudos clínicos mostram que a TxB-A tem eficácia logo após uma única aplicação. Independentemente disso, é preciso haver um cuidado definido, o diagnóstico deve ser efetuado por neurologista especializado nesse tratamento e a toxina

administrada com supervisão máxima²³.

O uso da TxB-A para o tratamento da MC é bem tolerado, os resultados adversos são usualmente de curta duração, direcionados a uma fraqueza muscular, dor no sítio da injeção²⁴. O efeito desfalca com o aumento da distância do local da injeção, entretanto, quando injetados em demasiado volume, pode-se dispersar para músculos próximo. Eventualmente, sucedem hematomas momentâneos no local da injeção seguida de dor e/ou dor de cabeça rápida²¹.

As possíveis complicações podem ser divididas entre raras, relativas e descritivas no qual as raras possuem incidência baixa, entretanto a produção de anticorpos é profundamente indesejável. As relativas são complicações que podem ser evitadas ou são fáceis de solucionar. As descritivas habitualmente estão relacionadas com erro de técnica, erro da dose ou na anamnese do paciente²⁵.

Pode-se considerar uma vantagem a aplicação da TxB-A pelo fato de sua atuação no organismo não ser momentânea e seu resultado manter até alguns meses. Dessa forma, não é preciso que ocorra aplicação frequentemente. Por mais que as aplicações sejam aprovadas pela FDA e que sejam seguras, há a probabilidade de ocorrer efeitos sistêmicos, como fraqueza muscular^{24,25}.

O uso dos medicamentos: aminoglicosídeos, ciclosporinas, sulfato de magnésio e entre outros, podem prejudicar na transmissão neuromuscular devido as interações medicamentosas, por isso é indicado que não realize a injeção de TxB-A enquanto estiver fazendo uso desses medicamentos^{24,25,26}.

Sugere-se que a eficácia da terapia com a aplicação da TxB-A depende do tipo de dor de cada indivíduo³. Entretanto, quando são necessárias repetidas injeções para o tratamento, os anticorpos desenvolvidos se ligam aos antígenos da toxina limitando sua eficácia, acionando as células de memória propiciando respostas imunes em aplicações subsequentes, induzindo a falha terapêutica. Os fatores associados a anticorpos, integram a dose do tratamento e o espaço entre as aplicações consecutivas²⁵.

Colhado, Boeing e Ortega¹⁵, afirmam que é uma grande vantagem a redução de medicamentos adjuvantes e tempo de ação, com duração de três a quatro meses por dose, diferentemente do uso contínuo de outras medicações. Corroborando a afirmativa, Sposito²⁵ expressa que, a TxB-A é um recurso terapêutico eficaz, seguro e consistente para abordagem de diferentes doenças, fundamentado em evidências clínicas. Traz uma significativa melhora em relação à qualidade de vida dos pacientes tratados. Apresenta alto impacto no tratamento das mais diferentes doenças, favorecendo os objetivos de tratamento e reabilitação.

5. CONCLUSÃO

Com base na literatura utilizada neste estudo, conclui-se que a TxB-A vem apresentando um avanço significativo no tratamento da MC. Entretanto, ainda

são necessárias pesquisas e estudos futuros com a finalidade de investigar o mecanismo de ação exato em que a toxina age no alívio da dor, estabelecer a sua eficácia e qual a utilidade nos tratamentos. Importante salientar que, apesar de não existir evidências clínicas, pesquisadores veem um grande potencial para o uso da toxina na dor, principalmente na MC, desde que seguidos todos os protocolos a respeito da dosagem e dos intervalos de aplicações.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, Katsarava Z, Stovner LJ, Martelletti P. As cefaleias são a terceira causa de deficiência em todo o mundo. *J Dor de cabeça*. 2015; 16: 58.
- [2] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan; 38(1):1-211.
- [3] Robertson CE, Garza I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012; 8:35-48.
- [4] Buse DC, Lipton RB. Global perspectives on the burden of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2013 Aug; 33(11):885-90.
- [5] Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. *Headache*. 2011 Jul-Aug; 51 Suppl 2:84-92.
- [6] Andrea Negro, Martina Curto, Luana Lionetto, Maria Adele Giamberardino & Paolo Martelletti (2016) Tratamento da enxaqueca crônica: de OnabotulinumtoxinA em diante, Expert Review of Neurotherapeutics, 16:10, 1217-1227.
- [7] Negro, Andrea e Paolo Martelletti. “Enxaqueca crônica mais cefaleia por uso excessivo de medicamentos: duas entidades ou não?” *O diário de dor de cabeça e dor* vol. 12,6 (2011): 593-601. doi: 10.1007 / s10194-011-0388-3.
- [8] Tavares FC. A toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica [Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto; 2017.
- [9] Lau LM, Nugent JK, Zhao X, Irwin MS. O antagonista de HDM2, Nutlin-3, interrompe a ligação de p73-HDM2 e aumenta a função de p73. *Oncogene*. 7 de fevereiro de 2008; 27 (7): 997-1003.
- [10] Kowacs F, Roesler CAP, Piovesan ÉJ, et al. Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 Jul 29;77(7):509-520.
- [11] Organização Mundial de Saúde, Plataforma Mundial de Dados de Saúde [Internet]. 2020
- [12] Krymchantowski SV., Moreira FPF. Cefaléia diária: apresentação clínica. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. Junho de 2000; 58 (2B): 437-451.
- [13] Ierusalimschy R, Moreira FPF. Fatores desencadeantes de crises de migrânea em pacientes com migrânea sem aura. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2002, Sep; 60(3A): 609-613.
- [14] Wenzel RG. Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. *Am J Health Syst Pharm*. 2004 Nov 15;61(22 Suppl 6): S5-10.
- [15] Colhado, O. C. G.; Boeing, M.; Ortega, L. B. Toxina botulínica no tratamento da dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2009; 59(3): 366–381.
- [16] Smuts JA, Schultz D, Barnard A. Mecanismo de ação da toxina botulínica tipo A na prevenção da enxaqueca: um estudo piloto. *Dor de cabeça*. Set 2004; 44 (8): 801-5.
- [17] Messina A, Bitetti I, Precenzano F, et al. Movimento ocular não rápido, Parassonias do sono e enxaqueca: um papel das projeções orexínergicas. *Frontiers In Neurology, Itália*, Feb 20¹⁸. 95 (9): 1-8.
- [18] Gajria K, Lee LK, Flores NM, Aycardi E, Gandhi SK. Humanistic and economic burden of nausea and vomiting among migraine sufferers. *J Pain Res*. 2017 Mar 24; 10: 689-698.
- [19] Kreutz LM. O uso da toxina botulínica tipo A profilaxia da enxaqueca [Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011. 34 p.
- [20] Chaves ACP, Mello JM, Gomes CRG. Conhecendo sobre enxaquecas. *Saúde e Pesquisa*. 2009 mai/ago.; 2(2):265-271.
- [21] Marques JRS. A Toxina Botulínica: O seu uso clínico [Tese de Mestrado]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2014. 59 p. Ciências farmacêuticas.
- [22] Duarte, MJS. Toxina Botulínica para além da Cosmética. *Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Algarve, Portugal*, 2015. 87 p.
- [23] Metelo CS. Aplicações terapêuticas da toxina botulínica [Dissertação de Mestrado]. Portugal: Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz; 2014. 104 p. Ciências farmacêuticas.
- [24] Peng Chen Z, Morris JG Jr, Rodriguez RL, Wagle Shukla A, Tapia-Núñez J, Okun MS. Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. *Toxins (Basel)*. 2012 Nov 7; 4(11):1196-222.
- [25] Sposito MMM. Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. *Acta Fisiátrica*. 2004; 11(1):7-44.
- [26] Araujo LRP. O uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca [Trabalho de Conclusão de Curso]. Brasília: Centro Universitário de Brasília; 2017. 24 p. Biomedicina.
- [27] Assis JM. Medida de codificação de estímulos sonoros por potenciais pós-sinápticos e potencial de campo local usando teoria da informação [Dissertação de Mestrado]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2014. 103 p. Neurociência.
- [28] Toxina botulínica para combater a enxaqueca [Internet]. *Odontofacie*; 2021 Feb 12 [cited 2021 Mar 24]. Available from: <https://odontofacie.com.br/toxina-botulinica-para-combater-a-enxaqueca/>
- [29] Menezes Carla, Rodrigues Bernardo, Magalhães Elza, Melo Ailton. Botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: an open-label trial. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. [Internet]. 2007 Set; 65(3a):596-598.