

Toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica

Alessandra Yutani Kuroiwa ¹

Bárbara Lo Visco Oliveira ²

Giovanna Morais Daibes Rachid ³

Luana Loewe Costella ¹

Luiza Marins Gobato ⁴

Luiza Vieira Ahouagi Cunha ³

Resumo: O presente trabalho visa analisar a eficácia do tratamento da enxaqueca crônica com a administração da toxina botulínica do tipo A através de uma revisão bibliográfica. A enxaqueca crônica é uma doença neurológica incapacitante de grande prevalência a nível mundial. Devido a sua grande complexidade, a fisiopatologia da enxaqueca ainda não foi completamente esclarecida, contudo acredita-se que ela está relacionada com alguns fatores genéticos e ambientais. A toxina botulínica do tipo A como tratamento para enxaqueca crônica apresenta resultados satisfatórios na profilaxia e no tratamento, no entanto, pode incluir alguns efeitos colaterais como dor no pescoço, fraqueza muscular, ptose palpebral, astenia, dor, hematomas ou equimoses nos locais de aplicação.

Abstract: The present work aims to analyze the efficiency of botulinum toxin type A in the treatment of chronic migraine through a literature review. Chronic migraine is a disabling neurological disease that is highly prevalent worldwide. Due to its great complexity, the pathophysiology of migraine has not been completely clarified, however it is believed that it is

¹Graduanda do 6º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques

²Graduanda do 2º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques

³Graduanda do 4º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques

⁴Graduanda do 5º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques

related to both genetic and environmental factors. Botulinum toxin type A as a treatment for chronic migraine has satisfactory results in prophylaxis and treatment, however, it may include some side effects such as neck pain, muscle weakness, eyelid ptosis, asthenia, pain, bruising or bruising at the application sites.

Introdução

A enxaqueca crônica é uma doença neurológica incapacitante e de grande prevalência a nível mundial, porém é comumente subdiagnosticada e conseqüentemente subtratada. Estima-se que cerca de 1.4-2.2% da população mundial sofre dessa doença (NATOLI et al, 2009), sendo mais predominante no sexo feminino. Esta gera impactos não só na qualidade de vida dos portadores, mas também no âmbito socioeconômico pela diminuição da produtividade. De acordo com Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3, 2018) a enxaqueca crônica é definida por episódios de cefaleias que ocorrem em quinze ou mais dias por mês por mais de três meses, sendo que, em, pelo menos, oito dias por mês a dor deve ser característica de enxaqueca. Após o diagnóstico de enxaqueca crônica torna-se necessário a realização de um tratamento adequado, no qual seja eficaz e ao mesmo tempo tenha menos efeitos colaterais tanto a curto e longo prazo (ARAÚJO et al, 2017).

O tratamento da enxaqueca pode ser sintomático com o objetivo de impedir a progressão e interromper a crise. São usados principalmente analgésicos, triptanos, alcaloides de ergot e outros fármacos que auxiliam no alívio das dores. Entretanto, o uso crônico dessas medicações pode levar a uma cefaleia de rebote, tornando-se necessário uma terapia profilática relativamente duradoura (ARAÚJO et al, 2017).

O tratamento profilático ajuda a reduzir a frequência e a gravidade das crises, porém não necessariamente cessa por completo. A profilaxia é indicada para pacientes com frequência de crises maior que duas ou três

vezes ao mês, enxaqueca crônica refratária a terapia medicamentosa ou quando a dor interfira na qualidade de vida do paciente (ARAÚJO et al, 2017).

Em 2010, o FDA (Food and Drug Administration) aprovou nos Estados Unidos o uso da OnabotulinumtoxinA no tratamento profilático da enxaqueca crônica após ser comprovado a sua eficácia na redução significativa na frequência das crises. Um ano depois a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou também o uso com o mesmo objetivo (ARAÚJO et al, 2017).

A toxina botulínica é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* que é gram negativa e anaeróbica. Existem sete sorotipos distintos de neurotoxinas que se diferenciam tanto na sua função quanto na imunogenicidade. Esses foram classificadas em A, B, C1, D, E, F e G. Entretanto, somente os tipos A e B são utilizados com objetivo terapêutico. Esta se popularizou principalmente pelo seu efeito no rejuvenescimento e em outras questões estéticas. Entretanto, o tratamento com a toxina botulínica tem sido estudada em outras finalidades terapêuticas. Estudos sugerem que a administração da toxina do tipo A (BOTOX[®] ou OnabotulinumtoxinA) é efetiva no tratamento da enxaqueca crônica profilática (KAYE et al, 2018).

O protocolo de aplicação da toxina é de 31 injeções por via intramuscular, sendo utilizados no total 155 unidades de Botox-A que devem ser divididas em sete áreas musculares específicas da cabeça e pescoço. O procedimento é realizado por um especialista que irá analisar a história clínica do paciente, direcionando melhor o local das aplicações para se obter um melhor resultado. O efeito pode demorar entre 10 a 14 dias após o procedimento para ser percebido pelo paciente e as aplicações podem ser repetidas a cada 3 meses (KAYE et al, 2018).

Apesar de ser considerado um procedimento seguro pode ocorrer alguns efeitos colaterais. O mais comum após a aplicação da toxina nos músculos do pescoço e dos ombros é a fraqueza parcial temporária desses, além de dor e rigidez. O desaparecimento desse sintoma costuma ocorrer em alguns dias ou semanas. O procedimento é contraindicado em grávidas, devido a falta de estudos nessa população e em pacientes com doenças

neuromusculares pois o Botox produz um efeito na junção neuromuscular (KAYE et al, 2018).

Para a obtenção de um resultado satisfatório da aplicação do Botox em pacientes com enxaqueca crônica é necessário que ocorra uma seleção eficaz desses pacientes para que além de um diagnóstico correto seja também a melhor opção para o paciente de acordo com o risco-benefício do procedimento. (KAYE et al, 2018).

Este artigo de revisão tem como objetivo analisar a eficácia do tratamento da enxaqueca crônica com a administração da toxina botulínica do tipo A.

Métodos

O presente trabalho constitui-se de uma revisão de literatura a respeito da relação entre botox e sua aplicação na enxaqueca crônica, baseada em artigos científicos com amostra temporal entre 2009 e 2020. A identificação dos artigos foi feita através de buscas nas bases de dados da Scielo, Lilacs e PubMed utilizando-se os descritores “botox”, “botox na enxaqueca”, “botox na dor”.

Discussão

A fisiopatologia da enxaqueca ainda não foi elucidada devido a sua grande complexidade. Atualmente, acredita-se que ela está intrinsecamente relacionada a genética, alimentos, alergias, alterações serotoninérgicas, vasoespasmos, desordens plaquetárias, desordens da barreira hematoencefálica, ou origem psicogênica. A enxaqueca crônica é atualmente pouco diagnosticada e pouco tratada no Brasil, entretanto, o uso da toxina botulínica apresenta resultados satisfatórios na profilaxia e no tratamento da mesma (OLIVEIRA et al, 2019).

Sua aplicação deve ser feita por um neurologista de forma intramuscular. A administração da toxina deve seguir as recomendações para o quadro do paciente, entretanto deve-se ressaltar a importância de utilizar a dose mínima necessária para obtenção do efeito, a fim de evitar a resistência à toxina. A dose depende da idade, do peso e da intensidade de acordo com o paciente (OLIVEIRA et al, 2019).

Mecanismo de ação do botox sugere que sua ação não é restrito ao local de injeção, tendo também conexão a anatomia do transporte axonal. Os mecanismos de ação por trás da toxina botulínica também inclui a modulação de neurotransmissores com alterações de superfície de receptores e citocinas, assim como aprimorar a transmissão serotoninérgica, sendo uma alternativa positiva para pacientes que não respondem a outros medicamentos (AGOSTONI et al, 2019).

A injeção afeta a sinalização neuromuscular, entrando nos terminais nervosos e interagindo com proteínas intracelulares, inibindo a liberação vesicular do neurotransmissor acetilcolina na junção neuromuscular, que paralisa os músculos estriados. Apesar desta paralisia, ainda não é elucidado o mecanismo de alívio da dor pela toxina, porém, estudos sugerem que a toxina pode interagir com outras vias de sinalização neuronal (CARVALHO e GAGLIANI, 2014).

Existem evidências que sugerem que a toxina botulínica altera o feedback sensorial, o que causa a diminuição da ativação de fusos musculares. Isso altera o sistema sensorial das vias aferentes. Por fim, a toxina botulínica diminui a liberação de glutamato das fibras nociceptivas primárias que reduz atividade de neurônios centrais - medida pela redução na expressão de genes imediatos (CARVALHO e GAGLIANI, 2014).

Seu uso em relação a profilaxia é desenvolvido através de anticorpos monoclonais, os quais têm o alvo a vida do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, na qual tem atuação na patogênese da enxaqueca crônica. Esses anticorpos demonstraram boa eficácia e boa tolerabilidade nos ensaios clínicos (AGOSTONI et al, 2019).

Estudos demonstram que a toxina botulínica enfraquece a musculatura dolorosa, causando o alívio da dor não apenas nas regiões dos efeitos neuromusculares. Sendo assim, os efeitos têm correlação direta sobre o mecanismo da dor, ocorrendo a interação com tecidos periféricos e no sistema central da dor (CARVALHO e GAGLIANI, 2014).

Apesar de boa resposta terapêutica, o tratamento não é isento de riscos. Sendo eles o desenvolvimento de anticorpos a toxina (10% dos pacientes), dor, astenia, hematomas ou equimoses nos locais de aplicação. Raramente podem acontecer reações sistêmicas como síndrome gripal e

fraqueza muscular em músculos distantes da injeção. Não existe contraindicação absoluta da utilização da toxina botulínica, apenas contra indicações relativas, como gravidez e lactação, uso de antibióticos, doença neuromusculares e hipersensibilidade à toxina botulínica (OLIVEIRA et al, 2019).

Resultados

De acordo com a literatura lida e selecionada, a toxina botulínica A mostra-se prevalentemente eficaz quanto ao uso profilático no tratamento de enxaqueca crônica. Ainda assim sugere-se a necessidade de mais estudos que demonstrem a ação da toxina e eficácia do tratamento (CARVALHO e GAGLIANI, 2014). Após serem realizados testes clínicos randomizados quanto ao uso de toxina botulínica A em diferentes tipos de dor de cabeça, foi aprovado somente em casos de enxaqueca crônica pois não foram apresentadas melhorias em enxaquecas episódicas (SZOK et al, 2015).

São necessárias no mínimo 31 aplicações via intramuscular, divididas em regiões da cabeça e pescoço e em doses e locais fixos. Esses locais e as unidades aplicadas são: músculo corrugador (5 unidades de cada lado), músculo prócero (5 unidades), músculo frontal (10 unidades de cada lado), músculo temporal (20 unidades de cada lado), músculo occipital (15 unidades de cada lado), músculo paraespinal cervical (10 unidades de cada lado) e músculo trapézio (15 unidades de cada lado). Nesse estudo, percebeu-se a eficácia devido a uma grande redução de número de dias de dor de cabeça em relação ao placebo na semana 24 dos testes. Como efeitos adversos, foram relatados dor no pescoço, fraqueza muscular, ptose palpebral e dor no local da injeção (SZOK et al, 2015).

Conclusão

Dado o exposto, conclui-se que a administração da toxina botulínica tipo A apresenta resultados satisfatórios na profilaxia e no tratamento da enxaqueca crônica, não denotando eficácia nas enxaquecas episódicas. Sendo assim, com o diagnóstico correto dos pacientes e utilizando a dose mínima necessária para alcance do efeito, pode ser uma alternativa terapêutica diante desta patologia.

Referências Bibliográficas

AGOSTONI, E. C.; BARBANTI, P.; CALABRESI, P.; COLOMBO, B.; CORTELLI, P.; FREDIANI, F.; GEPPEZZI, P.; GRAZZI, L.; LEONE, M.; MARTELLETTI, P.; PINI, L. A.; PRUDENZANO, M. A; SARCHIELLI, P.; TEDESCHI, G.; RUSSO, A.; THE ITALIAN CHRONIC MIGRAINE GROUP. **Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review**. The Journal of Headache and Pain. Volume 20, Article number: 92 (2019).

ARAÚJO, L. R. P.; LIMA, A. A. **O uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca**. Centro universitário de Brasília, faculdade de ciências da educação e saúde. 2017.

CARVALHO, A. V. C.; GAGLIANI, L. H. **Toxina botulínica: tratamento de enxaquecas**. Revista Unilus Ensino e Pesquisa, v.11, n. 22, p 63-76, 2014.

KAYE, R.; BINDER, W. J.; BLITZER, A. **Botox for Migraine Headaches and Facial Pain**. In: Diagnosis and Management of Head and Face Pain. Springer, Cham, 2018. p. 171-186.

NATOLI, J. L.; MANACK, A.; BUTLER, Q.; TURKEL, C. C.; STOVNER, L.; LIPTON, R. B. **Global prevalence of chronic migraine: a systematic review**. Cephalalgia, 2009.

OLIVEIRA, A. C. M. **Utilização da toxina botulínica associada ao tratamento ortodôntico**. Monografia (especialização) — FACSETE, 2019.

SZOK, D.; CSÁTI, A.; VÉCSEI, L.; TAJTI, J. **Treatment of chronic migraine with OnabotulinumtoxinA: mode of action, efficacy and safety**. 7(7), 2659-2673 - Toxins, 2015.