

Uso terapêutico da toxina botulínica para o tratamento da enxaqueca crônica

Therapeutic use of botulinum toxin for chronic migraine treatment

Uso terapéutico de la toxina botulínica para el tratamiento de la migraña crónica

Damara Zayane Barros Freitas¹, Raquel Bezerra de Sá de Sousa Nogueira¹, Milena Nunes Alves de Sousa¹, Tiago Bezerra de Sá de Sousa Nogueira¹.

RESUMO

Objetivo: Identificar o benefício do uso da toxina botulínica na diminuição dos sintomas da enxaqueca. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, de caráter descritivo e qualitativo, a partir de estudos minuciosos encontrados nas bases de dados *U.S. National Library of Medicine and the National Institute of Health* (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e Google Acadêmico, após aplicação das palavras de pesquisa “toxina botulínica and enxaqueca” com os filtros: espaço temporal de 2017 a 2022, artigos publicados em inglês e português. **Resultados:** De acordo com o estudo, observou-se que existem vários fatores que contribuem para a toxina botulínica agir na diminuição da enxaqueca nos pacientes, tendo como mais frequente a aplicação no couro cabeludo (43,75%), seguida da administração em vários ciclos (25%) e, por fim, o uso nas vias subcutânea e intramuscular associado aos números de aplicação de analgésicos representaram 18,75%. Esses resultados foram a base de um tratamento qualificado após diagnóstico correto, na tentativa de minimizar as consequências da doença. **Considerações finais:** Para a enxaqueca crônica, que impacta a vida dos pacientes, foi demonstrada a eficácia da toxina botulínica na terapêutica dessa doença a partir de resultados satisfatórios e seguros quanto à utilização.

Palavras-chave: Toxina botulínica, Enxaqueca crônica, Terapêutica, Enxaqueca.

ABSTRACT

Objective: To identify the benefit of using botulinum toxin in reducing migraine symptoms. **Methods:** This is an integrative literature review, of a descriptive and qualitative nature, based on detailed studies found in the U.S. databases. National Library of Medicine and the National Institute of Health (PUBMED), Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and Google Scholar, after applying the search words “*Botulinum toxin* and migraine” with the filters: space temporal from 2017 to 2022, articles published in English and Portuguese. **Results:** According to the study, it was observed that there are several factors that contribute to botulinum toxin acting in the reduction of migraine in patients, with the most frequent application on the scalp (43.75%), followed by administration in several cycles (25%) and, finally, the use in the subcutaneous and intramuscular routes associated with the number of analgesics application represented 18.75%. These results were the basis for a qualified treatment after correct diagnosis, in an attempt to minimize the consequences of the disease. **Final considerations:** For chronic migraine, which impacts the lives of patients, the effectiveness of botulinum toxin in the treatment of this disease has been demonstrated, based on satisfactory and safe results in terms of use.

Keywords: Botulinum toxin, Chronic migraine, Therapeutics, Migraine.

RESUMEN

Objetivo: Identificar el beneficio del uso de la toxina botulínica en la reducción de los síntomas de la migraña. **Métodos:** Esta es una revisión integradora de la literatura, de naturaleza descriptiva y cualitativa, basada en estudios detallados encontrados en las bases de datos de los Estados Unidos. Biblioteca Nacional de Medicina e Instituto Nacional de Salud (PUBMED), Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) y Google Scholar, luego de aplicar las palabras de búsqueda “toxina botulínica y migraña” con los filtros: espacio temporal de 2017 a 2022, artículos publicados en inglés y portugués.

¹ Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos – PB.

Resultados: Según el estudio, se observó que existen varios factores que contribuyen a que la toxina botulínica actúe en la reducción de la migraña en los pacientes, siendo la aplicación más frecuente en el cuero cabelludo (43,75%), seguida de la administración en varios ciclos (25 %) y, por último, el uso por vía subcutánea e intramuscular junto con las cifras de aplicación de analgésicos representó el 18,75%. Éstos se utilizaron como tratamiento calificado después del diagnóstico correcto, en un intento de minimizar las consecuencias de la enfermedad. **Consideraciones finales:** Para la migraña crónica, que impacta en la vida de los pacientes, se ha demostrado la efectividad de la toxina botulínica en el tratamiento de esta enfermedad, con base en resultados satisfactorios y seguros en cuanto a su uso.

Palabras clave: Toxina botulínica, Migraña crónica, Terapéutica, Migraña.

INTRODUÇÃO

A enxaqueca é uma das principais causas mais incapacitantes em todo o mundo, ocupando o 6º lugar no ranking da Organização Mundial de Saúde (STEINER TJ, et al., 2015). Sua prevalência atinge o pico em ambos os sexos entre 30 e 39 anos, quando a prevalência chega a 7% em homens e 24% em mulheres (MARTINELLI D, et al., 2020). Essa é uma doença grave, subdiagnosticada e subtratada, com grande influência na vida do doente, acarretando um impacto socioeconômico importante, assim como uma grande intervenção na qualidade de vida do mesmo (BUSE DC, et al., 2012).

A enxaqueca crônica é caracterizada como uma doença neurovascular, que resulta em uma dilatação dos vasos sanguíneos do crânio. Suas crises são marcadas por uma dor de cabeça repetitiva e pulsátil que pode ser unilateral ou bilateral. Associado a isso, pode-se ter também a presença de sintomas inespecíficos, como náuseas, vômitos, sensibilidade à luz e sons altos. Em alguns dos casos a dor é acompanhada ou precedida de uma gama de sintomas visuais que são luzes e pontos tremulantes, manchas ou perda temporária de visão, formigamento e dormência da face. Sua intensidade pode atingir vários graus com duração variável de horas, dias ou semanas (KRAEMER GC e LAZZARETTI C, 2021).

Quando a periodicidade das crises de enxaqueca aumenta e os pacientes sofrem permanentemente por mais de 15 dias por mês, o diagnóstico é de enxaqueca crônica, que é extremamente incapacitante e que afeta 1 a 3% da população geral e responde mal à maioria dos medicamentos utilizados para o tratamento (MARTINELLI D, et al., 2020).

Quanto a sua etiologia, está associada a aspectos extrínsecos e intrínsecos conhecidos como as causas para o início das crises. Os extrínsecos são caracterizados como fatores desencadeantes ambientais, relacionados a diversos fatores como alimentos, bebidas e o estilo de vida. Com relação aos aspectos intrínsecos, as mulheres são as mais afetadas pela enxaqueca, isso ocorre devido às variações nos níveis hormonais que ocorrem durante o ciclo menstrual. Outros motivos como hereditariedade, etnia, idade, nível socioeconômico e uso de hormônios como anticoncepcionais também podem ser fatores que ajudam no agravamento ou no desenvolvimento da doença (KRAEMER GC e LAZZARETTI C, 2021).

O tratamento farmacológico pode ser realizado para alívio da dor em crises leves a moderadas com analgésicos comuns e anti-inflamatórios não esteroidais. Entretanto, o uso excessivo dos fármacos utilizados no controle dos sintomas das crises da enxaqueca induz uma resistência fisiológica no organismo do paciente (KOWACS F, et al., 2019). Segundo Frampton JE (2020), as deficiências dos preventivos orais em termos de eficácia, tolerabilidade e adesão ao tratamento levaram ao desenvolvimento e posterior aprovação de novas modalidades terapêuticas para o tratamento da enxaqueca crônica em forma da aplicação do uso da onabotulinumtoxinA (toxina botulínica).

A neurotoxina botulínica tipo A é um vigoroso inibidor da contração muscular que atua impedindo a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular. Isso levou ao desenvolvimento de uma formulação injetável, comumente referida como BOTOX (onabotulinumtoxinA) (BURSTEIN R, et al., 2020).

A aplicação intramuscular da toxina em local adequado causa uma desinervação química parcial e redução da contratatura sem causar paralisia completa. Entretanto, esse estudo relata que a toxina botulínica atua bloqueando outras substâncias, como o glutamato, a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da

calcitonina. Tais substâncias estão envolvidas em vários processos inflamatórios e causam sensibilização dos nervos, gerando condições dolorosas. Esses processos de bloqueio explicam os efeitos da toxina botulínica na redução ou erradicação de condições dolorosas (SILVA ML, et al., 2021).

Diante dos impactos causados na qualidade de vida do paciente, é imprescindível destacar os avanços significativos do uso da toxina botulínica no tratamento das síndromes dolorosas, principalmente, na enxaqueca crônica, além de examinar seu mecanismo de ação e apresentar os aspectos mais importantes e mais recentes sobre a epidemiologia, fatores de risco e fisiopatologia da enxaqueca, concentrando posteriormente na evidência que suporta o uso da toxina, sua eficácia e segurança. Por isso, o presente trabalho temo objetivo de identificar o benefício do uso da toxina botulínica na diminuição dos sintomas da enxaqueca.

MÉTODOS

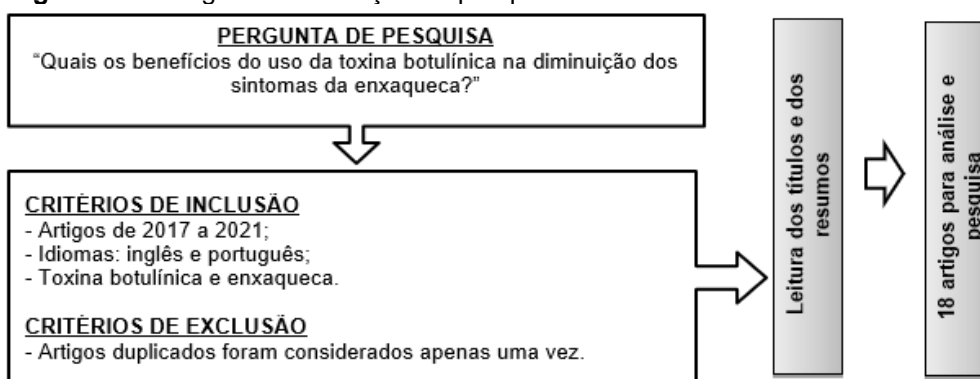
O presente estudo é uma revisão integrativa de literatura, que consiste em um método de análise que permite a procura, a avaliação crítica e a síntese de evidências acessíveis acerca do tema que está sendo pesquisado e desenvolvido, sendo seu produto o estado atual do conhecimento do termo discutido. O conhecimento abordado sobre esse estudo baseado em evidências é uma abordagem que estimula a elevação e a utilização dos resultados da pesquisa na prática (SOUSA MNA, 2016; DUARTE LC, et al., 2021).

Sua efetivação é composta por seis fases. A primeira etapa abrange a elaboração de um tema e uma questão norteadora da pesquisa. Na segunda, realiza-se a determinação dos fatores de inclusão e exclusão dos estudos. Consecutivamente, é feito a síntese das informações a serem retiradas dos estudos selecionados. Já na quarta etapa, faz-se a análise dos estudos inseridos na revisão integrativa. Sucessivamente, na quinta etapa, desenvolvem-se os resultados. E por último, faz-se a exposição da síntese do conhecimento (DUARTE LC, et al., 2021).

Contemplando suas etapas, inicialmente foi escolhido o tema e posteriormente estabelecida à questão base: “Quais os benefícios do uso da toxina botulínica na diminuição dos sintomas da enxaqueca?”. Sequencialmente foram determinados os Descritores Controlados em Ciências da Saúde (DeCS). Selecionaram-se termos em português (toxina botulínica na enxaqueca crônica) e em inglês (*toxina botulinica and migraine*). As bases de dados (BD) para busca foram: *U.S. National Library of Medicine and the National Institute of Health (PUBMED)*, *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*, *Scientific Eletronic Library Online (SCIELO)* e *Google Acadêmico*.

A filtragem procedeu aplicando-se os seguintes critérios de inclusão: publicações dos últimos cinco anos, estudos em humanos, texto completo e artigos em inglês e português. Ademais, utilizou-se de critérios de exclusão, quando foram retirados os artigos repetidos, considerando-os apenas uma vez, e os que não respondiam à questão norteadora do estudo. Desta forma, identificaram-se os estudos pré-selecionados e selecionados (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma de seleção da pesquisa.



Fonte: Freitas DZB, et al., 2022.

A quarta etapa demandou uma análise minuciosa dos estudos, buscando responder o que havia de diferente e conflitante nos artigos selecionados. Os 18 artigos selecionados para a pesquisa foram categorizados em título, ano, nome do autor, desenho do estudo e resultados referentes ao uso da toxina botulínica no tratamento de pacientes com enxaqueca crônica. A quinta fase contemplou a discussão dos achados encontrados e, concluiu-se, com a apresentação desta RIL.

RESULTADOS

De acordo com o **Quadro 2**, nota-se que o ano de maior número de publicação foi 2021 (37,5%, n=6), quanto à revista, a mais recorrente foi a *Toxins* (12,5%, n=2), tendo como os idiomas mais utilizados inglês e português (50%, n=8), sendo que a maioria com realização do estudo no país Brasil (37,5%, n=6).

Quadro 2 - Caracterização geral dos artigos.

Autores/Ano	Título do Artigo	Revista	Idioma	País
BECKER WJ (2020)	Botulinum Toxin in the Treatment of Headache	<i>Toxins</i>	Inglês	Canadá
BURSTEIN R, et al. (2020)	Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review	<i>Headache - The Journal of Head and Face Pain</i>	Inglês	EUA
CHENG F e AHMED F (2021)	OnabotulinumtoxinA for the prophylactic treatment of headaches in adult patients with chronic migraine: a safety evaluation	<i>Expert Opinion on Drug Safety</i>	Inglês	EUA
COLHADO OCG, et al. (2009)	Toxina Botulínica no Tratamento da Dor	Revista Brasileira de Anestesiologia	Português	Brasil
DUARTE LC e LEITE AKRM (2021)	Toxina botulínica como um método terapêutico alternativo no tratamento da enxaqueca crônica: uma revisão integrativa	Diálogos Acadêmicos	Português	Brasil
FRAMPTON JE (2021)	OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Profile of Its Use	Adis Drug Q&A	Inglês	Suíça
FREITAS A, et al. (2021)	Aplicação da toxina botulínica na terapêutica da enxaqueca	Revista Ibero-Americana de Humanidade, Ciências e Educação	Português	Brasil
KRAEMER GC e LAZZARETTI C (2021)	Enxaqueca crônica: aspectos gerais e a terapêutica com a toxina botulínica.	Perspectiva: Ciência e Saúde	Português	Brasil
MARTINELLI D, et al. (2020)	Chronic migraine and Botulinum Toxin Type A: Where do paths cross?	<i>Toxicon</i>	Inglês	Itália
ORNELLO R, et al. (2020)	Sustained response to onabotulinumtoxin A in patients with chronic migraine: real-life data	<i>The Journal of Headache and Pain</i>	Inglês	Itália
PARREIRA E, et al. (2020)	Enxaqueca Crônica e Refratária: Como Diagnosticar e Tratar	Acta Medica Portuguesa	Português	Portugal
ROMERO JGA, et al. (2020)	Toxina botulínica no tratamento da dor na neuralgia trigeminal: revisão de literatura	Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor	Português	Brasil
SANZ AC, et al. (2018)	Experiencia con toxina botulínica en la migrana crónica	<i>Sociedad Espanola de Neurologia</i>	Espanhol	Espanha
SILVA ML, et al. (2021)	Utilização da toxina botulínica tipo a para fins terapêuticos	<i>Research, Society and Development</i>	Português	Brasil
VALENTE M, et al. (2021)	Clinical and Neurophysiological Effects of Botulinum Neurotoxin Type A in Chronic Migraine	<i>Toxins</i>	Inglês	Itália

Fonte: Freitas DZB, et al., 2022.

No **Quadro 3**, verifica-se que a Revisão Narrativa foi o método mais utilizado nos estudos analisados (43,75%, n=7), seguido da Revisão Integrativa de Literatura (31,25%, n=5) e do Estudo de Coorte (25%, n=4).

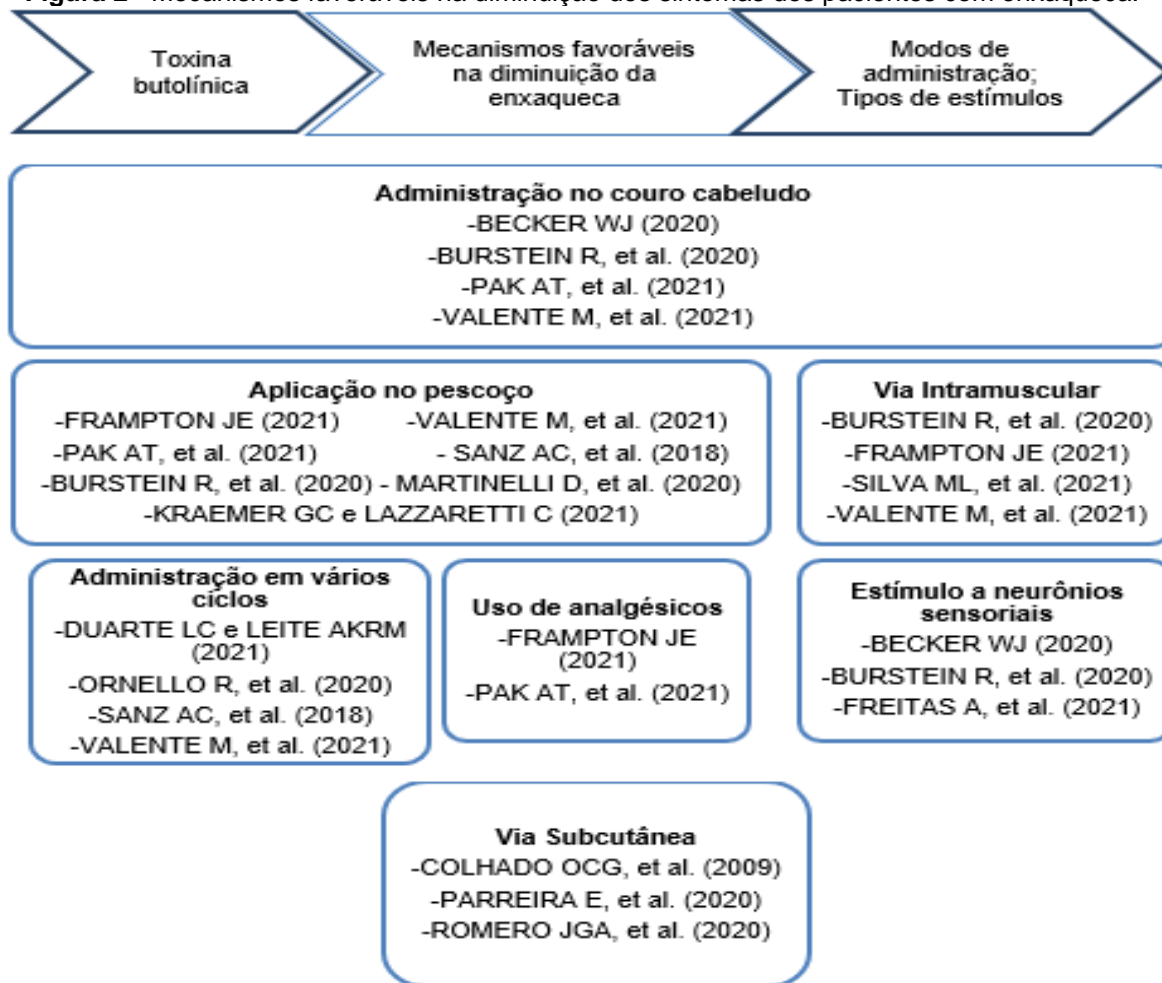
Quadro 3 - Caracterização geral dos artigos quanto ao método do estudo.

Autores/Ano	Método
BECKER WJ (2020)	Revisão Narrativa
BURSTEIN R, et al. (2020)	Revisão Narrativa
CHENG F e AHMED F (2021)	Revisão Narrativa
COLHADO OCG, et al. (2009)	Revisão Narrativa
DUARTE LC e LEITE AKRM (2021)	Revisão Integrativa
FRAMPTON JE (2021)	Revisão Integrativa
FREITAS A, et al. (2021)	Revisão Integrativa
KRAEMER GC e LAZZARETTI C (2021)	Revisão Narrativa
MARTINELLI D, et al. (2020)	Revisão Narrativa
ORNELLO R, et al. (2020)	Estudo de coorte
PAK AT, et al. (2021)	Estudo de coorte
PARREIRA E, et al. (2020)	Revisão Narrativa
ROMERO JGA, et al. (2020)	Revisão Integrativa
SANZ AC, et al. (2018)	Estudo de coorte
SILVA ML, et al. (2021)	Revisão Integrativa
VALENTE M, et al. (2021)	Estudo de coorte

Fonte: Freitas DZB, et al., 2022.

O **Figura 2** explana as principais vias de aplicação e os estímulos que favorecem a ação da toxina botulínica para amenizar a enxaqueca dos pacientes segundo os resultados encontrados nos artigos analisados. Dentre eles estão: a aplicação no couro cabeludo em um só ciclo, citado por 7 (43,75%) dos 16 estudos selecionados, a administração em vários ciclos no couro cabeludo por 4 (25%) cada um e o uso das vias subcutânea e intramuscular, o uso de analgésicos e os estímulos sensoriais representaram 3 (18,75%) artigos cada.

Figura 2 - Mecanismos favoráveis na diminuição dos sintomas dos pacientes com enxaqueca.



Fonte: Freitas DZB, et al., 2022.

DISCUSSÃO

A enxaqueca ou migrânea é uma cefaleia primária determinada por alterações neurológicas, autonômicas e gastrointestinais em diferentes combinações. Esse distúrbio pode ser dividido em vários subtipos, sendo as principais migrânea com aura e sem aura. Somado a isso, a aura é definida por sintomas neurológicos que, na maioria das vezes precedem, por algumas horas ou até dois dias, a dor de cabeça. Entre esses sintomas pode-se citar fadiga, dificuldade de concentração, rigidez no pescoço, sensibilidade à luz ou som, náuseas, visão turva, bocejo e palidez (KRAEMER GC e LAZZARETTI C, 2021).

Representa um transtorno complexo e é considerado, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2019), como uma das patologias que produzem maior incapacidade nos indivíduos. Além disso, é um problema definido por dor persistente e refratariedade aos tratamentos preventivos, o que causa grande incapacidade e impacto na qualidade vida dos pacientes que apresentam esse distúrbio (SANZ A, et al., 2016). Ademais, de acordo com o estudo de Peres MFP, et al. (2019) a enxaqueca fica em segundo lugar na prevalência entre as doenças não transmissíveis com a maior causa de incapacidade no Brasil.

O diagnóstico diferencial da enxaqueca crônica deve ser feito em conjunto com outras dores diárias. O paciente tem uma história evolutiva de vários anos e deterioração progressiva. No entanto, caso esse progresso não seja claro e as configurações estejam atualizadas. Primeiro, precisamos distinguir causas secundárias, como infecção. A causa mais comum são dores de cabeça secundárias devido ao uso excessivo de analgésicos para enxaqueca. Além disso, outras causas devem ser consideradas, como cefaléia secundária à doença da coluna cervical, disfunções temporomandibulares e síndrome da apneia obstrutiva

do sono (SAOS). A enxaqueca crônica também faz um diagnóstico diferencial da cefaleia crônica primária, especialmente a cefaleia do tipo tensional crônica, que é difícil de diferenciar porque a enxaqueca crônica pode ser semelhante à cefaleia do tipo tensional e experimentada como uma dor repentina, aguda, bifacial e semelhante, não acompanhada de outros sintomas, exceto fonofobia ou fotofobia e náuseas, não agravada por esforço físico e não dificultando as atividades diárias. (PARREIRA, et al., 2020).

Os mecanismos fisiopatológicos da enxaqueca crônica funcionam através dos estímulos nociceptivos da via do nervo trigêmeo, em seguida ocorre uma ativação dos nociceptores meníngeos e vasculares, tendo como resultado alterações na modulação central da dor. Esta ativação dos nociceptores se dá através da liberação de substância P e neuroquinina originando a dor e uma possível ação inflamatória na dura-máter. Além disso, ocorre uma sequência de sensibilização de fibras nervosas, com exacerbação do estresse oxidativo, inflamatório neural e meníngeo, e consequentemente apresentando uma redução do limiar para o desenvolvimento de novas cefaleias (KRAEMER GC e LAZZARETTI C, 2021).

Pacientes com enxaqueca crônica não respondem adequadamente as terapias tradicionais disponíveis e todas as modalidades de tratamento atuais e as vindouras são extremamente necessárias para reduzir a incapacidade relacionada à enxaqueca (BECKER WJ, 2020).

A enxaqueca crônica é caracterizada por uma alteração de estímulos nociceptivos, apresentando sinais de dor da periferia que são transmitidos para o sistema nervoso central, onde pode induzir a sensibilização central. Sendo assim, a toxina botulínica tornou-se um tratamento profilático eficaz, pois sabia-se que a toxina botulínica poderia funcionar apenas em terminais nervosos periféricos, inibindo a liberação neurotransmissores e mediadores inflamatórios. Agora acredita-se que a toxina botulínica (BoNT/A) pode chegar ao sistema nervoso central a partir dos nervos periféricos por transporte axonal, de forma que pode inibir a liberação de mediadores da dor na medula espinhal, tronco cerebral e cérebro. Desta forma, a toxina botulínica (BoNT/A) altera a transmissão nociceptiva do sistema nervoso central, reduzindo a sensibilização central (VALENTE M et al., 2021).

A segurança e a eficácia BoNT/A foram confirmadas em vários grandes estudos prospectivos do mundo real realizados na Europa, incluindo o estudo REPOSE de 2 anos (FRAMPTON JE, 2021). Isso porque a toxina botulínica tipo A inibe neurotransmissor e a liberação de neuropeptídeos. Na fenda sináptica, a toxina atenua a liberação de neuropeptídeos e neurotransmissores que ativam e modulam receptores que foram envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca (BURSTEIN R, et al., 2020).

A toxina vai agir de forma que o paciente não tenha os estímulos para o aparecimento das crises e também tem a função de ajudar a liberar substâncias analgésicas para alívio da dor. O tratamento tem trazido bons resultados aos pacientes tem tido redução na intensidade e frequência dos episódios de dor (FREITAS A et al., 2021).

Dentre as cefaleias, a enxaqueca crônica é de grande destaque, devido ao impacto na qualidade de vida e o comprometimento nas atividades diárias em diversos âmbitos seja ele social, emocional, trabalho, estudo e formação acadêmica. É muito difícil o tratamento de pacientes com enxaqueca crônica por uso excessivo de fármacos, isso porque as medicações profiláticas devem ser diárias. Isso ocorre devido à gravidade das crises de dor e reações adversas aos medicamentos, sendo assim, a utilização da toxina botulínica surge como método alternativo de tratamento, com o objetivo de minimizar as crises desse distúrbio (DUARTE LC e LEITE AKRM, 2021).

O diagnóstico da enxaqueca crônica é feito quando a cefaleia ocorre em 15 dias ou mais, durante mais de três meses, na ausência do uso abusivo de analgésico. Quando a frequência das crises é menor, então se denomina cefaleia episódica. Na maioria dos casos, a enxaqueca crônica inicia-se sem aura e, por isso, a cronicidade pode ser considerada uma complicação do tipo episódico. Uma crise clássica desse tipo de enxaqueca pode apresentar características como localização unilateral, caráter pulsátil, intensidade moderada ou alta, que em alguns casos limita ou impede atividades cotidianas, respectivamente. As crises podem ser acompanhadas ainda de sintomas como náuseas, vômitos, fotofobia e/ou fonofobia (KRAEMER GC e LAZZARETTI C, 2021).

A toxina botulínica é efetiva na profilaxia de vários tipos de cefaleias, e principalmente, a migrânea. Na cefaleia migrânea, acredita-se que o mecanismo de ação da toxina seja pelo relaxamento da musculatura infiltrada e em consequência, há diminuição da pressão sobre as raízes do nervo trigêmeo. Esta teoria se confirma pelo fato de pacientes com migrânea apresentarem hipertrofia do músculo corrugador, o qual comprime os ramos trigeminais (COLHADO OCG, et al., 2009). O papel principal no tratamento com a toxina é o bloqueio da liberação de peptídeos vasoativos das terminações trigeminovasculares, assim como outros mecanismos que afetam as terminações trigeminais periféricas e/ou neurônios localizados centralmente (MARTINELLI D, et al., 2020).

A ação da toxina botulínica do tipo A (BoNT/A) ocorre pela inibição da acetilcolina (ACh) nas terminações nervosas colinérgicas dos nervos motores, fazendo com que as vesículas de acetilcolina sejam impedidas de se ligarem à membrana para que ocorra a liberação do conteúdo e posteriormente ligação aos receptores na membrana pós-sináptica. Esse tipo de bloqueio leva ao efeito estético e terapêutico desejado, pois ocorre um enfraquecimento dos músculos por um período de três a quatro meses. Atualmente, o uso do tratamento terapêutico vem se expandindo de maneira exponencial, inclusive em tratamentos de condições dolorosas crônicas, com intuito de melhorar a compreensão de seus mecanismos de ação, pela eficácia e segurança do tratamento. A toxina botulínica (BoNT) é segura e bem tolerada quando comparada às terapias farmacológicas convencionais para dor crônica, principalmente devido aos efeitos adversos produzidos pelos fármacos (ROMERO JGA, et al., 2020).

A frequência e intensidade da enxaqueca, assim como a resposta a tratamentos, sofrem de uma instabilidade em resposta a fatores desencadeantes internos e externos. A flutuação entre respostas satisfatórias e insatisfatórias para o tratamento pode ser frustrante para pacientes com enxaqueca crônica. Uma forma de melhorar o tratamento de pacientes com enxaqueca é avaliar não apenas a resposta aos tratamentos em um determinado momento, mas também o benefício sustentado (ORNELLO R, et al., 2020).

Com relação à via de administração, utiliza-se a via subcutânea, enquanto outros preferem pela via intradérmica ou submucosa. Apesar de terem sido observados resultados positivos em estudos que utilizaram a via subcutânea, recomenda-se que a via de administração mais indicada seria a intradérmica por permitir o contato direto com as terminações nervosas sensitivas não mielinizadas. Já comparado com a dosagem da toxina botulínica utilizada no tratamento observou-se que as variações de doses utilizadas por cada autor apresentaram benefícios semelhantes, independentemente da dosagem utilizada. De maneira semelhante, mais de uma aplicação também não apresentou vantagem sobre a aplicação única. Vale enfatizar, portanto, que o uso de dosagens menores, assim como o menor número de aplicações, deve ser priorizado com o propósito de minimizar possíveis efeitos adversos e a possibilidade de desenvolvimento de tolerabilidade à toxina (ROMERO JGA, et al., 2020).

Estudos em pacientes virgens de tratamento e refratários a vários tratamentos validam sua eficácia em ambas as coortes em melhorar significativamente a dor de cabeça e os dias de enxaqueca, episódios de dor de cabeça, uso de tratamento agudo, ausência de dor de cabeça e qualidade de vida, e sua alta segurança e tolerabilidade (CHENG F e AHMED F, 2021). Outros benefícios implicam a redução do número de dias com enxaqueca, a gravidade das crises e o consumo de analgésicos. Sendo assim o tratamento com a toxina além de ter um elevado grau de satisfação também tem um índice baixo em relação as complicações ou efeitos colaterais (SILVA ML, et al., 2021).

Portanto, na ausência de efeitos adversos sistêmicos é considerado um aspecto muito considerável o uso da toxina botulínica no alívio da dor na enxaqueca, tendo como importantes benefícios, principalmente, para aqueles pacientes que fazem uso de muitos fármacos ou apresentam comorbidades associadas. Além disso, são necessários uma dosagem determinada da toxina botulínica do tipo A (BoNT/A) e uma via de administração mais indicada que traga confortos para os pacientes, ou seja, que estabeleça um protocolo de tratamento baseado em evidências mais robustas. Somado a isso, o maior tempo de seguimento pós-tratamento também é extremamente fundamental, pois permitirá a avaliação da toxina botulínica do tipo A (BoNT/A) ao longo prazo e o estabelecimento de um protocolo de aplicações subsequentes para manutenção dos efeitos terapêuticos desejados (ORNELLO R, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que a enxaqueca crônica é considerada um problema importante na saúde dos indivíduos, causando um grande impacto na vida destes, interferindo em vários aspectos como exemplo socioeconômico, interferindo na maioria das vezes de exercer suas atividades diárias, dependendo assim de um diagnóstico correto e do tratamento qualificado. Com isso, vale ressaltar que é uma doença que necessita de um maior reconhecimento por parte dos médicos. Dentro dos estudos clínicos avaliados demonstraram a eficácia da toxina botulínica tipo A, no tratamento da enxaqueca crônica e relataram à segurança do medicamento, considerando poucos efeitos adversos nos indivíduos. Além disso, os estudos mostraram as evidências em que a toxina se apresenta interessante e promissora como terapia de associação ao tratamento farmacológico convencional dos pacientes com enxaqueca crônica, uma vez que a maioria dos trabalhos demonstrou resultados satisfatórios quanto ao controle da intensidade da dor, diminuição dos episódios paroxísticos e melhoria na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. BECKER WJ. Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. *Toxins*, 2020; 12(12): 803.
2. BURSTEIN R, et al. Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: a narrative review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2020; 60(7): 1259-1272.
3. BUSE DC, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *Journal Of Neurology*, 2012; 260(8): 1960-1969.
4. CHENG F, AHMED F. OnabotulinumtoxinA for the prophylactic treatment of headaches in adult patients with chronic migraine: a safety evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2021; 20(11): 1275-1289.
5. COLHADO OCG, et al. Toxina Botulínica no Tratamento da Dor. *Revista Brasileira Militar de Ciências*, 2009; 3(59): 366-381.
6. DUARTE LC, LEITE AKRM. Toxina botulínica como um método terapêutico alternativo no tratamento da enxaqueca crônica; uma revisão integrative. *Revista Diálogos Acadêmicos*, 2021;10(1): 60-65.
7. FRAMPTON JE. OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: a profile of its use. *Cns Drugs*, 2020; 34(12): 1287-1298.
8. FREITAS A, et al. Aplicação Da Toxina Botulínica Na Terapêutica da Enxaqueca. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 2021; 7(11): 444-451.
9. KOWACS F, et al. Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine. *Arq Neuropsiquiatr*, 2019; 77(7): 509-520.
10. KRAEMER GC, LAZZARETTI C. Enxaqueca Crônica: Aspectos Gerais E A Terapêutica Com A Toxina Botulínica. *Perspectiva: Ciência e Saúde*, 2021; 6(1): 75-89.
11. MARTINELLI D, et al. Chronic migraine and Botulinum Toxin Type A: where do paths cross? *Toxicon*, 2020; 178: 69-76.
12. ORNELLO R, et al. Sustained response to onabotulinumtoxin A in patients with chronic migraine: real-life data. *The Journal Of Headache And Pain*, 2020; 25: 1-10.
13. PAK AT, et al. Botulinum toxin type A wear-off phenomenon in chronic migraine patients: how long does the maximum efficiency last? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2021, 79(10): 886-890.
14. PARREIRA E, et al. Enxaqueca Crônica e Refratária: como diagnosticar e tratar. *Acta Médica Portuguesa*, 2020; 33(11): 753-760.
15. PERES MFP, et al. Enxaqueca: uma das principais doenças crônicas não transmissíveis debilitantes no Brasil, evidências de duas pesquisas nacionais. *O jornal de dor de cabeça e dor*, 2019; 20(1): 1-6.
16. ROMERO JGA, et al. Botulinum toxin in pain management of trigeminal neuralgia: literature review. *Brazilian Journal Of Pain*, 2020; 3(3): 366-373.
17. SANZ AC, et al. Experiencia con toxina botulínica en la migraña crónica. *Neurología*, 2018; 33(8): 499-504.
18. SILVA ML, et al. Utilização da toxina botulínica tipo a para fins terapêuticos. *Research, Society And Development*, 2021; 10(14): 2525-3409.
19. SOUSA MNA. Revisão integrativa da literatura: esclarecendo o método. In: SOUSA MNA, SANTOSE VL. *Medicina e Pesquisa: um elo possível*. Curitiba: Editora Prismas, 2016. p. 345-358.
20. STEINER TJ, et al. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain*, 2015; 16(58).
21. VALENTE M, et al. Clinical and Neurophysiological Effects of Botulinum Neurotoxin Type A in Chronic Migraine. *Toxins*, 2021; 13: 392.