

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

GISELLE CARDOSO ANGELO GOMES E THAIS DE ALMEIDA CATRINGUE

**A EFICÁCIA DO USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA
MIGRÂNEA**

RIO DE JANEIRO

2023

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

GISELLE CARDOSO ANGELO GOMES E THAIS DE ALMEIDA CATRINGUE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, como requisito parcial para a obtenção da eficácia da toxina botulínica no tratamento da migrânea de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Thaíza Carvalho da Silva

RIO DE JANEIRO

2023

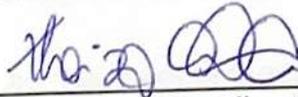
**A EFICÁCIA DO USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA
MIGRÂNEA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy", como requisito parcial para a obtenção da eficácia da toxina botulínica no tratamento da migrânea de Bacharel em Biomedicina.

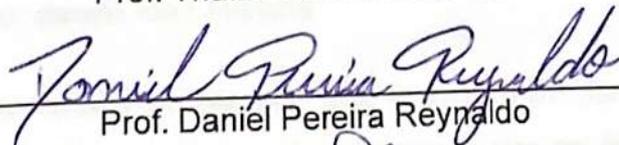
Orientador: Thaíza Carvalho da Silva

Aprovada em:
Barra da Tijuca, 23 de novembro de 2023.

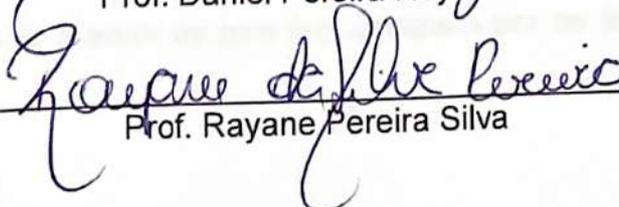
BANCA EXAMINADORA



Prof. Thaíza Carvalho da Silva



Prof. Daniel Pereira Reynaldo



Prof. Rayane Pereira Silva

AGRADECIMENTOS

Giselle Cardoso Angelo Gomes

Enfim, chegou o meu momento. E não cheguei sozinha. Pra conseguir caminhar durante esses últimos 4 anos, foi preciso andar em conjunto com algumas pessoas que foram de extrema importância nesta minha trajetória.

Deus, o senhor é responsável por tudo isso. Mesmo cansada, em prantos, tendo que enfrentar um desafio pessoal, onde pensei por muitas vezes em desistir, o senhor me manteve de pé, pois sabia do meu propósito. Em ti eu me entrego, confio e agradeço.

Meu pai, seu João Batista, meu maior incentivador. Esse sim, é o grande homem da minha vida. Ele me apoiou, me deu forças, orou, chorou e sempre confiou em mim. É por você que devo a minha vida, e tudo que eu sou. Obrigada por jamais soltar a minha mão. Tendo você, eu sou capaz de conquistar o mundo. Te amo!

Minha dupla nesta grande Jornada, Thaís Catringue. É por você, que consigo aqui concluir este trabalho. Talvez sozinha, eu não teria forças para continuar. Você me estendeu as mãos quando mais precisei e juntas criamos forças para chegar até aqui. Obrigada por todo incentivo e confiança.

Aos meus colegas de turma que ficaram na outra instituição, Suellen Venâncio, aos irmãos Gabriel e Lucas Andrade. Junto comigo rumo a uma nova instituição, vieram Anielle Tomaz, Bárbara Teixeira e Ana Ruth. Obrigada por esse grupo de amizade que criamos. Sem vocês com certeza seria muito difícil. Que grupo maravilhoso que criamos. Vocês são responsáveis por tudo isso. Boa sorte e sucesso. Seremos agora eternos colegas de profissão.

Agradeço também ao meu coordenador Daniel, por ter me recebido tão bem e me acolhido, dando total suporte.

Professora Natália de Moraes, que é uma mãe para todas nós. Com toda a sua paciência e amor ao que faz. Obrigada por ter feito parte da minha trajetória.

Obrigada a todas as preceptoras de estágio, que estiveram com a gente nos ensinando. A orientadora Thaíza Carvalho por ter escrito junto com a gente a nossa história, e confiado no nosso trabalho. Muito obrigada a cada um de vocês.

Thaís de Almeida Catringue

Gostaria de agradecer primeiramente à Deus, que me sustentou desde o início com força e garra para seguir a graduação em meio a um processo difícil e doloroso de pandemia de COVID-19.

Aos meus pais, Raquel de Almeida Catringue e Ricardo Gomes Catringue, responsáveis pelo investimento em todas as áreas. Vocês foram e são meu alicerce e porto seguro quando eu achei que não ia dar conta.

À minha irmã gêmea, Beatriz Marinho de Almeida Catringue que sempre esteve ao meu lado, me apoiou e incentivou quando me achei fraca e inferior.

Ao meu cunhado, Ronald Marinho Catringue pelo incentivo e confiança.

Agradeço aos meus amigos, antigos e novos por compartilharem momentos incríveis comigo e serem incentivadores.

À equipe da clínica Israele Machado pelo voto de confiança para fazer parte do corpo da equipe como monitora e conseqüentemente alavancar meu nível profissional, tenho dias extremamente felizes e edificantes com vocês.

À minha dupla de jornada, Giselle Cardoso que embarcou comigo nessa onde “caímos de paraquedas” em uma nova universidade já no final da graduação, em que mesmo aos trancos e barrancos conseguimos finalizar o curso com êxito.

Por fim, sou grata a todos que direta ou indiretamente participaram da realização desse projeto. Família, amigos, professores, examinadores, coordenador Daniel Pereira Reynaldo e orientadora Thaíza Carvalho da Silva: Muito obrigada!

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Semiologia da dor.....	11
Figura 2: Anatomia e patogênese da dor.....	11
Figura 3: Fases da enxaqueca.....	14
Figura 4: Mecanismo de ação da Toxina Botulínica.....	19
Figura 5: Pacientes submetidos à toxina botulínica.....	24
Figura 6: Número de dias/mês de cefaleia de pacientes com R e PR.....	25
Figura 7: Comparação entre a toxina botulínica e topiramato no impacto geral da dor de cabeça.....	26
Figura 8: Variação mensal do número de dias de dor e ingestão de analgésicos.....	27
Figura 9: Intensidade de dor após uso da toxina botulínica.....	29
Figura 10: Frequência de dia de dor por mês em pacientes pediátricos.....	29
Figura 11: Comparação da medicação oral em relação a toxina botulínica.....	30
Figura 12: Locais de injeção de toxina botulínica para enxaqueca crônica.....	31
Figura 13: Comparação das características da cefaleia entre os dois grupos.....	32
Figura 14: Mecanismo da Toxina Botulínica na migrânea.....	34

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1 Caracterização da migrânea.....	10
1.2 Diagnóstico e sintomas da migrânea.....	12
1.3 Tratamentos adotados.....	14
1.4 Novo panorama: Toxina Botulínica.....	17
1.5 Mecanismo de ação da Toxina Botulínica na junção neuromuscular..	18
1.6 Marcas de Toxina Botulínica.....	19
1.7 Reconstituição da Toxina Botulínica.....	20
1.8 Protocolo de aplicação de Toxina Botulínica para migrânea.....	20
2. METODOLOGIA.....	23
3. RESULTADOS.....	23
3.1 Resposta ao tratamento com toxina botulínica em pacientes com MC.....	23
3.2 Diminuição da dor e seu impacto na qualidade de vida.....	25
3.3 Redução da ingestão de analgésicos e dias de dor.....	26
3.4 Uso da toxina botulínica para enxaqueca crônica pediátrica.....	27
3.5 Estudo sobre nova técnica de injeção.....	30
4. DISCUSSÃO.....	32
5. CONCLUSÃO.....	34
6. REFERÊNCIAS.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BoNT-A	Toxina botulínica A
BoNT-B	Toxina botulínica B
FDA	Food and Drug Administration
MC	Migrânea crônica
PR	Parcialmente responsivos
PREEMPT	PHASE III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy
R	Responsivos
TB	Toxina Botulínica

A EFICÁCIA DO USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA MIGRÂNEA

Giselle Cardoso Angelo Gomes¹

Thaís de Almeida Catringue¹

Thaíza Carvalho da Silva²

RESUMO

A migrânea é popularmente conhecida como enxaqueca, um distúrbio neurológico complexo e incapacitante que afeta milhões de pessoas mundialmente. É uma doença crônica, caracterizada por crises recorrentes de dores de cabeça, que vai de moderada a intensa. Dentre os tratamentos disponíveis, está a toxina botulínica, aprovada desde 2010. Essa toxina é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, conhecida pelo seu nome comercial de BOTOX®. O objetivo deste trabalho é analisar a eficácia da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca devido a sua capacidade de paralisar a musculatura, enfraquecendo a sua força muscular e consequentemente promovendo alívio da dor com mínimos efeitos colaterais. A pesquisa foi realizada através de uma revisão bibliográfica de literatura nacional e internacional. A busca de artigos foi realizada na base de dados SCIELO e Pubmed.

Palavras-chave: Toxina botulínica. Enxaqueca crônica. Profilaxia da enxaqueca

ABSTRACT

Migraine is popularly known as migraine, it's a complex and disabling neurological disorder that affects millions of people worldwide. It's a chronic disease, characterized by recurrent attacks of headaches, ranging from moderate to intense. Among the available treatments is botulinum toxin, approved since 2010. This toxin is produced by the bacteria *Clostridium botulinum*, known by BOTOX®. The objective of this study is analyze the effectiveness of botulinum toxin in the treatment of migraines due to its ability to paralyze muscles, thus weakening muscle strength and consequently providing pain relief with minimal side effects. The research was carried out through a bibliographic review of national and international literature. The search for articles was carried out in the SCIELO and Pubmed databases.

Keywords: Botulinum toxin. Chronic migraine. Migraine prophylaxis

¹ Graduanda do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

² Biomédica esteta pela Universidade Federal Fluminense - UFF, habilitada em análises clínicas e mestranda em biotecnologia (PPBI UFF)

1. INTRODUÇÃO

1.1 Caracterização da migrânea

A migrânea ou enxaqueca é uma doença neurológica caracterizada por crises recorrentes que duram de 4h a 72h. É um distúrbio sensorial familiar, episódico e complexo, que associa vários sintomas, sendo a cefaléia sua principal marca. Sintomas como fotofobia, fonofobia e náuseas, são constantes quando atingem o topo mais forte da dor (Aguilar-Shea; Membrilla Md; Diaz-De-Teran, 2022).

De acordo com os resultados do último estudo Global Burden Disease, a enxaqueca é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo. É a segunda doença mais prevalente a nível mundial e afeta cerca de 15% da população do mundo inteiro. Os afetados mundialmente é de 1 bilhão de pessoas. (Eigenbrodt *et al.*, 2021).

A enxaqueca é uma doença que afeta cerca de 18% das mulheres e 6% dos homens. É uma condição extremamente dolorosa para os pacientes. (Aguilar-Shea; Membrilla Md; Díaz-De-Teran, 2022).

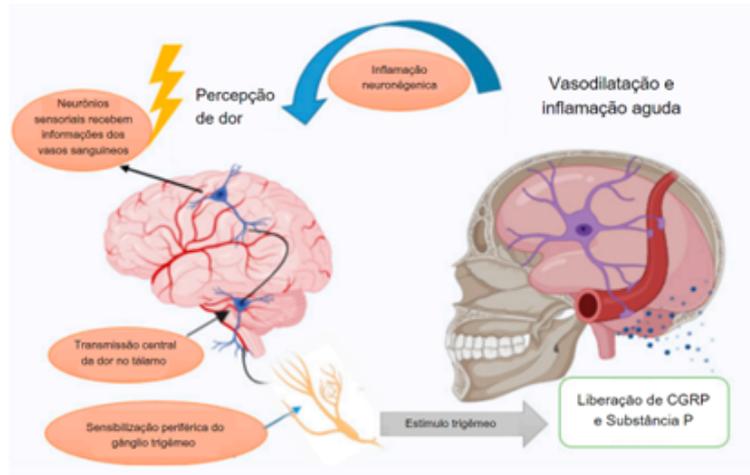
A enxaqueca afeta principalmente as pessoas com menos de 50 anos de idade. No Brasil, a cefaléia do tipo tensional em 13%, e crônica em 6,9% da população. (Peres *et al.*, 2019)

Esses episódios dolorosos interferem diretamente na qualidade de vida do indivíduo acometido por esta doença onde ter um tratamento preventivo efetivo ou profilático teria um grande impacto na sua produtividade (Araújo; Lima, 2017).

No mecanismo de ação, existem três protagonistas: os vasos sanguíneos cranianos, a inervação trigeminal dos vasos e as conexões reflexas do sistema trigêmeo com o fluxo parassimpático cranial (Goadsby, Lipton, e Ferrari 2002). De forma geral, as crises de enxaqueca representam uma manifestação de sensibilização central e periférica. Os neurônios sensoriais recebem informações dos vasos sanguíneos e é gerada uma transmissão central de dor no tálamo, expressando sensibilização periférica do

gânglio trigêmeo expressa pela hipersensibilidade. Quando o gânglio trigêmeo é ativado, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e a substância P são liberados. Esses neuropeptídeos são considerados gatilhos para vasodilatação, inflamação e dor (Dima *et al.*, 2019).

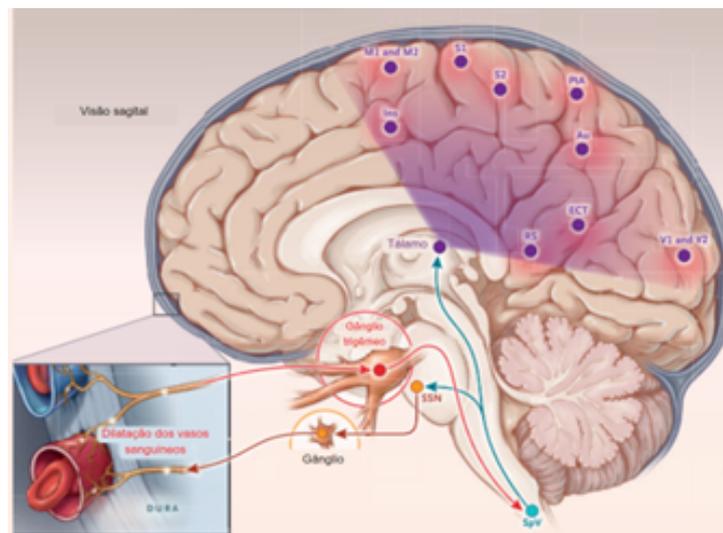
Figura 1: Semiologia da dor



Fonte: Adaptado de Dima *et al.*, 2019

De forma mais ampliada, é possível visualizar a ativação do sistema trigeminovascular que resulta em fluxo para as artérias intracranianas e por sua vez, leva à dilatação dos vasos sanguíneos (Al-karagholi: Hakbilen; Ashina., 2022).

Figura 2: Anatomia e patogênese da dor



Fonte: Adaptado de Ashina, 2020

1.2 Diagnóstico e sintomas da migrânea

Segundo Aguilar-shea e colaboradores, para se diagnosticar enxaqueca, o paciente deve ter tido pelo menos 5 ataques que envolvem características de enxaqueca, como dor unilateral, pulsátil/latejante, dor moderada ou intensa e agravamento por atividade física. O número de dias de dor de cabeça também determina se o paciente tem enxaqueca episódica (15 ou menos dias de dor de cabeça por mês) ou enxaqueca crônica (mais de 15 dias ou mais de dor por mês, durante 3 meses consecutivos) (Aguilar-Shea; Membrilla Md; Dias-De-Teran, 2022).

As enxaquecas se diferenciam de outras dores de cabeça pelos seguintes sintomas:

- Duração de 4 a 72 horas;
- Localização unilateral;
- Dor pulsante;
- Intensidade moderada a grave;
- Associações com náuseas, vômitos, fonofobia ou fotofobia.

(Kumar; Kadian, 2022).

Ainda, a enxaqueca é classificada e dividida em 4 fases: 1ª – premonitória (pródromos); 2ª fase – aura; 3ª fase – dor de cabeça (cefaleia) e 4ª fase – pós-dromo. É importante saber que nem todas as pessoas que sofrem com enxaqueca manifestam todas estas fases ou, pelo menos, não percebem que as têm (Andreou, Edvinsson, 2019).

1ª Fase – Premonitória (Pródromo): Inicia-se a crise da enxaqueca com sintomas não dolorosos horas ou dias antes da crise. Previamente, ocorrem ativações na parte posterior e lateral do hipotálamo e em regiões adjacentes do tegmento ventral do mesencéfalo (Maniyar et al., 2014). Seus gatilhos são mudanças na rotina, como dormir mal ou perder refeições (Dodick, 2018). É composta por sintomas como: fadiga, náusea, bocejos, dificuldade de concentração, alterações de humor, perda de apetite e dor cervical. Esses

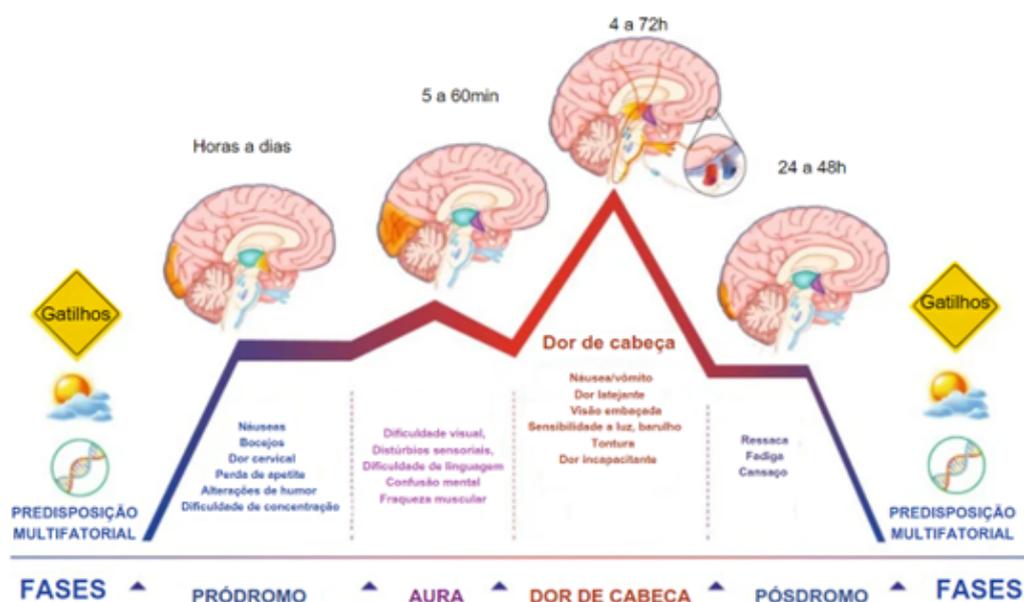
sintomas podem ocorrer até 72 horas (3 dias) antes da dor de cabeça na enxaqueca (Andreou, Edvinsson, 2019).

2ª Fase – Aura: há extrema despolarização das membranas celulares gliais e neuronais, que resulta em ruptura de gradientes iônicos, um aumento na concentração de potássio extracelular, liberação de glutamato e um transitório aumento seguido por uma diminuição no fluxo sanguíneo cerebral (Hadjikhani *et al*, 2001). A aura é definida como manifestação neurológica que surge de maneira gradual entre 16 e 60 minutos. A aura visual é a mais frequente, ocorrendo em cerca de 90% das pessoas que enxaqueca com aura. Suas formas de manifestações são: Dificuldade visual, distúrbios sensoriais, dificuldade de linguagem, confusão mental e fraqueza muscular. É comum que logo após o término da aura surja uma intensa dor de cabeça, podendo ser típica ou não de enxaqueca (Andreou, Edvinsson, 2019).

3ª Fase – Dor de Cabeça (Cefaleia): ocorre a ativação de vias sensoriais do trigêmeo que inervam as vias sensíveis à dor intracranianas, incluindo o olho, dura-máter, grandes vasos sanguíneos cerebrais e os seios da face (Burstein, 2015). Esses sensores trigêmeos periféricos aferentes convergem e fazem sinapses com neurônios de segunda ordem no complexo cervical trigêmeo. Este centro convergência explica a distribuição característica de dor de enxaqueca que inclui o olho e a região periorbital, regiões frontais e temporais da cabeça, e o encaminhamento da dor nas regiões nucais occipitais (Bartsch, Goadsby, 2003). A dor se caracteriza apenas de um lado, latejante de forte intensidade e pode durar de 4 até 72 horas (3 dias). Durante o momento da dor costuma-se sentir também enjoo e/ou vômitos, visão embaçada, sensibilidade a luz, sons, barulho e dor incapacitante (Andreou, Edvinsson, 2019).

4ª Fase – Resolução (Pós-dromo): a última fase, conhecida também como fase de “ressaca”. Normalmente a pessoa se queixa de sensação de cansaço, fadiga, sonolência, dificuldade de concentração ou até uma dor em toda a cabeça leve e residual, podendo durar até 48 horas (2 dias) (Andreou, Edvinsson, 2019).

Figura 3: Fases da enxaqueca



Fonte: Adaptado de Andreou, Edvinsson, 2019

1.3 Tratamentos adotados

A importância do tratamento da enxaqueca, tem como objetivo, prevenir ataques futuros com base em modificações no estilo de vida do indivíduo afetado, evitando assim, gatilhos que possam desencadear uma crise. O uso do medicamento preventivo, por exemplo, pode reduzir a frequência e gravidade dos ataques da enxaqueca (Silvestro *et al.*, 2023).

Devido ao impacto da enxaqueca na sociedade e nos pacientes, deve-se considerar as condutas e quais tratamentos adequados, dentre eles existem 3 principais tipos de tratamento, sendo eles: Não farmacológico, os farmacológicos e os profiláticos (Haghdoost; Togha., 2022).

Não farmacológico: São utilizadas diferentes abordagens tais como: Terapia comportamental, relaxamento, redução de peso, tratar causas hormonais, modificações no estilo de vida, como sono e exercícios físicos, refeições regulares e controle do estresse. Como muitos gatilhos fisiológicos e psicológicos podem provocar ataques de enxaqueca, é crucial considerá-los no tratamento da enxaqueca a longo prazo. Além disso, algumas intervenções, incluindo técnicas de acupuntura, são utilizadas para o tratamento da enxaqueca (Haghdoost; Togha., 2022).

Seus benefícios são:

- Evitar ou reduzir os eventos adversos dos medicamentos;
- Reduzir o gasto com medicamentos;
- Ajudar indivíduos com enxaqueca que não querem tomar medicamentos;
- Ajudar indivíduos com enxaqueca que não obtêm os resultados esperados com os medicamentos;
- Tratar enxaqueca durante a gravidez e lactação para evitar terapia medicamentosa;
- Tratar a enxaqueca quando há contraindicações para alguns medicamentos;
- Aumentar a eficácia dos tratamentos abortivos e preventivos.

(Haghdoost; Togha., 2022).

Farmacológico: O manejo farmacológico da enxaqueca inclui tratamento agudo, que visa aliviar a dor e a incapacidade. Os medicamentos comumente usados para o tratamento agudo da enxaqueca incluem anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e outros analgésicos, que não foram desenvolvidos especificamente para tratar a enxaqueca. Dentre os medicamentos específicos estão os ergóticos e os triptanos que há muito tempo são o padrão ouro no tratamento da enxaqueca (Blair, 2023).

Os ergóticos são eficazes em reverter a sensibilização central, o que poderia explicar por que não parece induzir dor de cabeça por uso excessivo de medicamentos. Sua utilidade clínica na redução da recorrência de dor de cabeça favorece seu uso como opção de medicação aguda para aqueles que não têm tolerância aos triptanos ou fazem uso excessivo de analgésicos (Saper *et al.* 2006). No entanto, seu uso frequente pode causar náusea (Marmura, 2015).

Os triptanos são agonistas dos receptores de serotonina, especificamente dos 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} e 5-HT_{1F}. Esses receptores estão localizados nas terminações nervosas sensoriais trigêmeas periféricas e em neurônios do complexo cervical trigêmeo, tronco cerebral rostral e tálamo. Os triptanos também se ligam aos receptores 5-HT_{1B} localizados em vasos

sanguíneos sistêmicos intracranianos, extracranianos e tem como efeito a vasoconstrição (Dodick, 2018). Foi relatado pelo FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) alguns efeitos adversos inesperados frente aos usos dos triptanos, como isquemia cerebrovascular, aneurismas, e doenças vasculares relacionadas à gravidez. Deste modo, o seu uso é vetado em inúmeros pacientes, principalmente portadores de hipertensão (Tzankova, 2023).

Profilático: O tratamento profilático da enxaqueca é promissor para reduzir o número de dias com enxaqueca e incapacidades associadas em pacientes com enxaqueca episódica de alta frequência (EM) ou enxaqueca crônica (MC), naqueles com crises altamente incapacitantes apesar do tratamento agudo, ou naqueles que são intoleráveis ou contraindicados à medicação para enxaqueca aguda (Lee; Al-kagholi; Reuter, 2013). Podem ser usados betabloqueadores, anticonvulsivantes, antidepressivos e bloqueadores dos canais de cálcio.

Anticonvulsivantes: Depakote, Valproato de sódio e Topamax são medicamentos anticonvulsivantes usados na profilaxia da enxaqueca. Eles estão entre os agentes de primeira linha usados na prevenção da enxaqueca. São particularmente úteis para enxaquecas prolongadas e atípicas. Os efeitos colaterais comuns incluem náusea, sonolência, queda de cabelo e tremores, problemas de memória e concentração, fadiga. A Gabapentina tem pouca eficácia na prevenção da enxaqueca. A dose recomendada é de 1.200 a 2.400 mg por dia. Os efeitos colaterais comuns incluem sonolência e tontura (Kumar, Kadian, 2022).

Antidepressivos: Amitriptilina demonstrou ser benéfica na prevenção da enxaqueca. A resposta ao tratamento pode ser observada em até 4 semanas e é mais rápida do que com betabloqueadores. A dosagem diária é de 25 a 150mg por dia. Outro antidepressivo que provavelmente é eficaz na prevenção da enxaqueca é a venlafaxina. É provavelmente tão eficaz quanto a amitriptilina. A dose utilizada é de 150 mg ao dia. A fluoxetina também tem sido usada para profilaxia da enxaqueca. Os efeitos colaterais comuns incluem ganho de peso, sonolência, boca seca e retenção urinária (Kumar, Kadian, 2022).

Betabloqueadores: O propranolol é o medicamento de primeira linha mais comum e um dos mais eficazes usados na profilaxia da enxaqueca. A dose inicial é de 40 mg e pode ir até 320 mg por dia. Pode levar até 12 semanas com uma dose adequada para que os benefícios terapêuticos se tornem aparentes. Outros betabloqueadores que podem ser usados são timolol, atenolol e metoprolol. Os efeitos colaterais comuns deste grupo de medicamentos são fadiga, náusea, tontura, diminuição da tolerância ao exercício e depressão (Kumar, Kadian, 2022).

Bloqueadores dos canais de cálcio: A eficácia dos bloqueadores dos canais de cálcio no tratamento preventivo da enxaqueca é fraca (Kumar, Kadian, 2022).

1.4 Novo panorama: Toxina Botulínica

A história científica da TB começou em 1820, quando Justinus Kerner publicou uma descrição do botulismo (Becker, 2020). No século XIX, o microbiologista Emilie Pierre Van Ermengem, em resposta a um surto na Bélgica em dezembro de 1895, investigou a bactéria *Clostridium botulinum* causadora do botulismo (Lonati *et al.*, 2020).

Hoje sabe-se que existem sete neurotoxinas botulínicas (sorotipos de A a G) (Szok *et al.*, 2023). A toxina botulínica tipo A (BoNT-A) está entre as toxinas biológicas mais potentes da natureza e, junto com os sorotipos B, E e F, é uma causa de botulismo natural em humanos. Tal doença é caracterizada por paralisia dos músculos esqueléticos. Com base nas observações do início do século XIX de que uma toxina ainda desconhecida proveniente de alimentos contaminados induzia os sintomas do botulismo, surgiu a ideia de que uma dose baixa do agente poderia ser usada para o tratamento de distúrbios nervosos (Matak *et al.*, 2019).

O desenvolvimento do Botox (onabotulinumtoxinA) começou na década de 1970, quando o Dr. Scott tentava identificar uma substância injetável que enfraqueceria os músculos extra oculares em pacientes com estrabismo como alternativa à cirurgia muscular. Essa busca levou à toxina botulínica tipo A, que

foi testada e desenvolvida ao longo dos 15 anos seguintes. Em 1989, houve a aprovação da FDA em 1989 para o BoNT-A para tratar estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial (Scott; Honeychurch; Brin, 2023).

Em 2010, foi aprovado pela FDA dos EUA, a utilização da toxina botulínica para tratamento da Migrânea. Tanto a toxina botulínica A (BoNT-A) quanto a toxina botulínica B (BoNT-B) demonstraram ser eficazes no tratamento da dor crônica (Dodick, 2018). A BoNT-A é mais amplamente utilizada devido ao seu efeito colateral menos perceptível e a durabilidade prolongada do tratamento. A toxina botulínica é geralmente usada na forma de injeções, sendo bem tolerável e tem poucos ou relativamente mínimos efeitos colaterais.

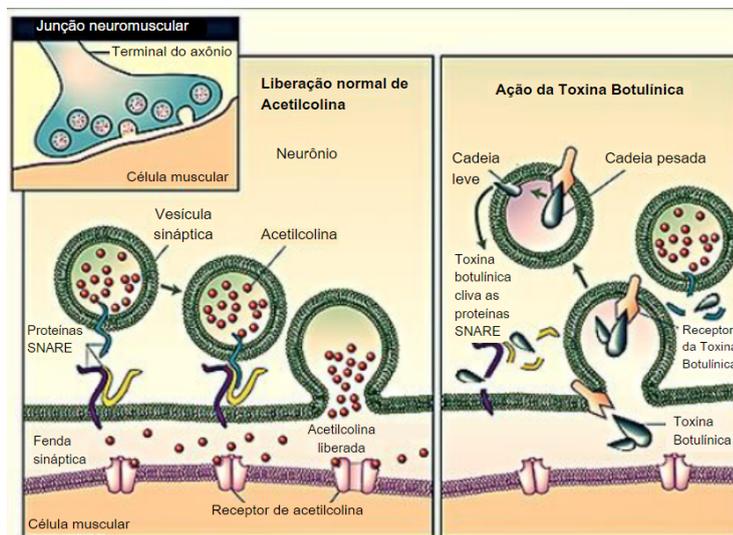
A toxina, não só ajuda na enxaqueca, mas também é benéfico para tratar uma ampla gama de doenças de contração muscular involuntária, como distonia cervical, espasmo hemifacial, blefaroespasma, etc. Evidências clínicas indicam que a BoNT-A pode reduzir a dor relacionada à enxaqueca e outras dores de cabeça (Dhengare; Fulmali; 2022). Logo, a toxina botulínica tem a capacidade de enfraquecer a musculatura dolorosa e promover um alívio da dor e mínimos efeitos colaterais, como dor local, hematoma, edema e eritema (Araújo; Lima., 2017).

1.5 Mecanismo de ação da Toxina Botulínica na junção neuromuscular

A toxina botulínica é uma neurotoxina com 150kD e proteínas acessórias que estabilizam e protegem o componente, resultando em um peso molecular final que varia de 300.000 a 900.000 kD⁴. Esse peptídeo simples de 150 kD é composto por uma cadeia protéica leve e uma pesada, que se mantêm unidas por ponte dissulfeto e a toxina torna-se ativa no momento em que ocorre uma clivagem desse peptídeo. A cadeia pesada da toxina botulínica associa-se aos receptores extracelulares encontrados nos neurônios e realiza a internalização da toxina na parte interna das células pré-sinápticas e auxilia na entrada da cadeia leve para o citoplasma da célula enquanto a cadeia leve

impede a liberação dos neurotransmissores, que quebra as ligações peptídicas da proteína SNARE, o que impede de liberar a acetilcolina, causando a paralisia do músculo (Grace *et al.*, 2019).

Figura 4: Mecanismo de ação da Toxina Botulínica



Fonte: Adaptado de Dickerson *et al.*, 2006

1.6 Marcas de Toxina Botulínica

A toxina botulínica é administrada por injeção intramuscular nos músculos afetados ou em outros tecidos-alvo. Em questão de diferentes marcas, existe um processo de fabricação e preparação farmacêutica de cada formulação. A maioria das formulações é liofilizada ou seca a vácuo, portanto, precisam ser reconstituídas com solução salina 0,9% estéril. A quantidade de toxina também varia entre as formulações. Portanto, a unidade de injeção também é variável. (Adaptado de Santana; Liu., 2021)

Botox (Allergan): Está disponível em frascos de 50/100/200 U. O Botox tem o maior tamanho complexo de 900 kDa (Choudhury *et al.*, 2021).

Dysport (Ipsen): Está disponível em frascos de 300/500 U. A dose de dysport é geralmente 2,5 a 3 vezes a do botox. Diferente do botox, a dysport tem cerca de 500 kDa. No entanto, estudos experimentais mostraram que a difusividade não está relacionada ao tamanho do complexo da toxina. Dysport, têm uma duração de ação mais longa vide a bula (Choudhury *et al.*, 2021).

Xeomin (Merz): Tem vantagens sobre outras formulações. O Xeomin é a primeira toxina botulínica - TB que não precisa ser refrigerada antes do uso, o que pode simplificar a distribuição (Choudhury *et al.*, 2021).

Prosigne (LBPI): É um produto que é amplamente utilizado e aprovado na China. Os principais excipientes de Prosigne (por frasco para injetáveis) são gelatina 5 mg, dextrano 25 mg e sacarose 25 mg com uma carga proteica mínima de 4–5 ng/100 unidades. A potência do Prosigne é próxima à do Botox (Choudhury *et al.*, 2021).

1.7 Reconstituição da Toxina Botulínica

É utilizada toxina botulínica em pó de uso único, a unidade por frasco depende do fabricante, podendo ser frascos de 50, 100, 200, 300 e 500 unidades. Pode utilizar da forma seca ou a vácuo e reconstituída com solução salina 0,9% estéril (Santana; Liu., 2021).

1.8 Protocolo de aplicação de Toxina Botulínica para migrânea

Para tratar a enxaqueca crônica, foi estabelecido um protocolo específico, intitulado PREEMPT, em que são administrados 31 pontos de injeção padrão na área de 7 grupos musculares na dose de 5 unidades em cada ponto com intervalo de 12 semanas. Recomenda-se também administrar o medicamento em no máximo 8 pontos adicionais (seguindo a dor), o que aumentará a eficácia da terapia. Os pontos de injeção de toxina botulínica segundo o protocolo PREEMPT, sendo administrados nos seguintes músculos corrugadores, prócero, frontal, temporal, occipital, cervical e trapézio (Baraldi *et al.*, 2023).

Músculo corrugador: O músculo começa no osso na parte medial da margem supraorbital do osso frontal e segue lateralmente e ligeiramente para cima. Os ramos dos nervos supraorbital passam pela espessura do músculo. O músculo puxa as sobrancelhas para baixo e medialmente “enruga as sobrancelhas”. A injeção é realizada em um ângulo de 90°. O protocolo

PREEMPT envolve uma injeção em cada lado (Latysheva; Naprienko; Filatova., 2021).

Músculo prócero: O músculo está localizado entre os músculos corrugadores, que franzem a testa. Origina-se no osso nasal e na parte superior da cartilagem nasal lateral. Suas fibras musculares divergem superiormente, a maioria inserindo-se na derme da pele sobre a glabella (Marur, 2014). Quando o músculo se contrai, ele também puxa as sobrancelhas para baixo. A injeção é também realizada em um ângulo de 90° (Latysheva; Naprienko; Filatova., 2021).

Músculo occipitofrontal: O músculo occipitofrontal está ligado aos ossos do crânio. Suas fibras passam para os músculos que franzem a testa. Tem origem na aponeurose epicraniana e inserção na pele do supercílio e da raiz do nariz (Marur, 2014). Tem como objetivo levantar as sobrancelhas. No ventre frontal, as injeções são realizadas em ângulo de 45°, na região do terço superior da testa, sem tocar o periósteo (Latysheva; Naprienko; Filatova., 2021). Na região occipital do músculo, são feitas 3 injeções de cada lado. A agulha é inserida em ângulo de 45° e deve ser direcionada para cima, superficialmente sem tocar o periósteo (Latysheva; Naprienko; Filatova., 2021).

Músculos temporais: Tem origem na linha temporal superior por meio da sua fáscia e sua inserção no processo coronóide da mandíbula (Marur, 2014). Quatro injeções são realizadas na área do músculo temporal de cada lado. A primeira injeção é realizada ao longo de uma linha que parte do tragus da orelha, aproximadamente dois centímetros acima da orelha. O segundo ponto está localizado 1 a 2 dedos acima do primeiro e a área da terceira injeção é determinada por palpação. Para localizar a borda anterior do músculo temporal, é solicitado ao paciente para cerrar os dentes e injetar posterior a esse ponto, atrás da linha do cabelo. O quarto ponto de injeção está localizado aproximadamente 1 dedo atrás do segundo ponto de injeção, no nível do meio da orelha. Todas as injeções são realizadas a 45°, com a agulha na direção contrária a face (Latysheva; Naprienko; Filatova., 2021).

Músculos paraespinhais cervicais: Tem como origem o músculo trapézio, os músculos esplênios da cabeça e pescoço e o músculo

semiespinhal da cabeça. No grupo dos músculos cervicais, duas injeções são feitas de cada lado. A primeira injeção é feita aproximadamente 1 cm da linha central da coluna cervical e aproximadamente 3 cm abaixo da protuberância nugal. A segunda injeção é realizada aproximadamente 1,5 cm acima e lateralmente à primeira. A agulha deve estar apontada para cima em um ângulo de 45°. Importante salientar que as injeções devem ser aplicadas acima de uma linha 3 cm abaixo das protuberâncias nucais e sempre dentro da zona de crescimento do cabelo (Latysheva; Naprienko; Filatova., 2021). Neles se incluem o músculo esternocleidomastóideo, que origina-se do manúbrio esternal e da face medial da clavícula e se insere no processo mastóideo do osso temporal e na linha nugal superior. Já o platisma é um músculo fino em forma de lâmina que se origina na fáscia sobre o peitoral e no deltóide abaixo da clavícula. Insere-se na base da mandíbula, orbicular e ângulo da boca (Kohan, Wirth, 2014)

Músculos trapézio: Tem como origem a base do osso occipital, ligamento nugal superior e processos espinhosos, desde a 7ª cervical até a décima segunda vértebra torácica. A inserção é no terço lateral da clavícula, acrômio e espinha da escápula (Camargo, 2019). Na região dos músculos trapézios, são realizadas 3 injeções de cada lado. A primeira injeção é realizada a meio caminho da junção do pescoço com o ombro e assim por diante até a linha do colar. A agulha é colocada em um ângulo de 45° (Latysheva; Naprienko; Filatova., 2021).

Pontos adicionais (seguir o paradigma da dor): Além dos 31 pontos de injeção padrão, é possível realizar até 8 injeções adicionais em 3 grupos musculares (temporal, occipital e/ou trapézio) a critério clínico. A localização dos pontos de injeção pode depender da área de dor muscular máxima ou da localização predominante da dor de cabeça. É possível realizar até 2 injeções adicionais no músculo temporal de cada lado, 2 injeções no músculo occipital de um lado ou uma injeção de cada lado e até 2 injeções nos músculos trapézios de cada lado. O uso máximo de injeções é em 8 pontos de 5 unidades cada, bem como 155 unidades de Botox injetadas em pontos padrão, ou seja, são utilizadas 195 unidades do medicamento no total (Latysheva; Naprienko; Filatova., 2021).

Dado ao seu alto impacto no cotidiano do indivíduo acometido por migrânea, justifica a importância deste trabalho, que visa demonstrar a eficácia da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica; assim demonstrar seu mecanismo de ação e comparar suas vantagens em relação com os tratamentos convencionais.

2. METODOLOGIA

Nesta Revisão da literatura foram realizadas buscas através das bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), PUBMED (U.S. National Library of Medicine) para a obtenção de artigos científicos, teses e dissertações disponíveis publicados na literatura no período de 2013 a 2023. A busca teve como critérios de inclusão, textos em português e inglês, no período de 2014 a 2022 cuja busca foi através dos descritores: Migrânea, toxina botulínica, migraine, vasodilatação, tratamentos, eficácia. Artigos incompletos, que não atendem aos critérios de inclusão ou não respondem aos objetivos dos trabalhos foram desconsiderados.

3. RESULTADOS

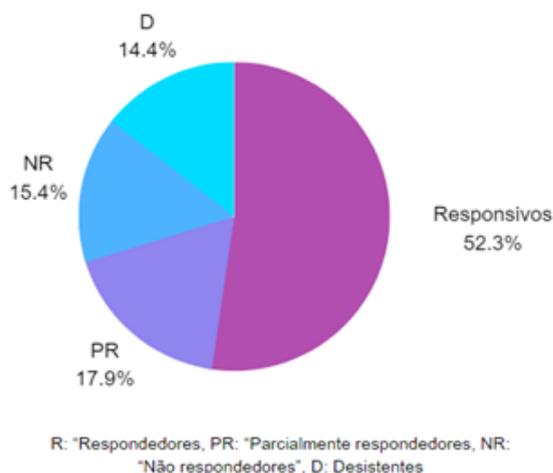
3.1 Resposta ao tratamento com toxina botulínica em pacientes com MC

Um estudo realizado por Corbelli em 2023, com 195 pacientes, com idades entre 12 e 47 anos. Estes pacientes receberam 155 U distribuídos por 31 locais de injeção em um intervalo de dosagem de 12 semanas no primeiro ano de tratamento. No segundo ano, 8 pacientes foram submetidos a 40 U adicionais em 8 locais de injeção de acordo com a estratégia de acompanhamento da dor até uma dose total máxima de 195 U.

Os pacientes foram divididos em “respondedores” (R), “respondedores parciais” (PR) e “não respondedores” (NR). Dos 195 pacientes incluídos, 52,3% (n 102) dos pacientes foram responsivos (R) ao tratamento com toxina botulínica, 17,9% (n 30) foram parcialmente responsivos (PR) ao tratamento, 15,4% (n 30) não responsivos (NR) ao tratamento. Nesta fase houve a

desistência de cerca de 14,4% (n 28) dos participantes do estudo, como demonstra a figura 4 (Corbelli *et al.*, 2022).

Figura 5: Pacientes submetidos à toxina botulínica

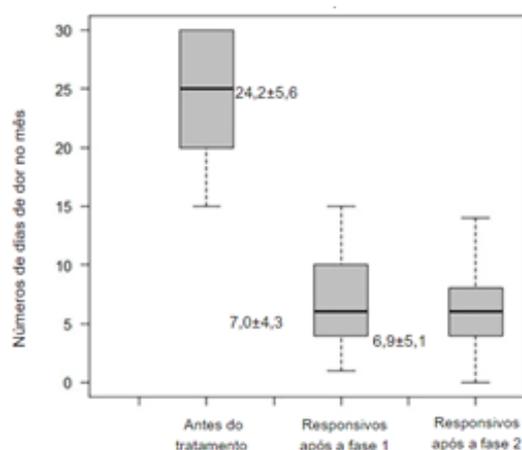


Fonte: Adaptado de Corbelli *et al.*, 2022

Durante o tratamento, os pacientes responsivos mantiveram a melhora durante o primeiro ano de tratamento (de $24,2 \pm 5,6$ dias/mês de dor de cabeça antes do início da Fase 1 para $7,0 \pm 4,2$ após a Fase 1 e para $6,9 \pm 5,1$ no final da Fase 2).

Os pacientes parcialmente responsivos apresentaram uma tendência de melhora, embora não tenha sido estatisticamente significativa (de $23,8 \pm 5,8$ dias/mês de dor de cabeça antes do início da Fase 1, para $17,4 \pm 5,3$ após a Fase 1, e para $15,3 \pm 7,6$ no final da Fase 2). Essa resposta satisfatória supõe-se que seja pelos mecanismos de ação da toxina botulínica que consegue limitar diretamente a sensibilização periférica e consequentemente a sensibilização central levando ao alívio da dor (Corbelli *et al.*, 2022).

Figura 6: Número de dias/mês de cefaleia de pacientes com R e PR



Fonte: Adaptado de Corbelli *et al.*, 2022

3.2 Diminuição da dor e seu impacto na qualidade de vida

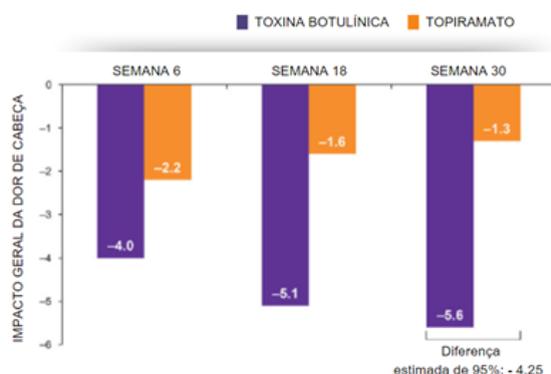
Um outro estudo realizado por Blumenfeld e colaboradores, compara sua vantagem em relação à medicação oral. Este reuniu um total de 282 pacientes que foram selecionados para tratamento com toxina botulínica (n=140) ou medicação oral de topiramato (n=142) comparando a toxina botulínica de 155 unidades (a cada 12 semanas) com topiramato 50 a 100 mg/dia.

O estudo incluiu o Teste de Impacto de Dor de Cabeça (HIT-6 - Questionário de Saúde do Paciente de 6 itens). Do início do estudo até a semana 30, os resultados do teste HIT-6 melhoraram significativamente o impacto geral da dor de cabeça em pacientes que foram submetidos a toxina botulínica em comparação com topiramato. No geral, 120 (85,7%) pacientes tratados com toxina botulínica completaram o estudo. Dos pacientes selecionados para topiramato, 28 (19,7%) completaram o tratamento inicial e 80 (56,3%) descontinuaram o topiramato e mudaram para toxina botulínica (Blumenfeld *et al.*, 2020).

Os resultados demonstraram que a diminuição na pontuação média do HIT-6 desde o início até a semana 30 foi significativamente maior com toxina botulínica do que com topiramato (diferença estimada: 95%: -4,25), sugerindo eficácia mais favorável do que o topiramato e proporcionando maior

tolerabilidade e adesão em relação às medicações preventivas orais, devido também a seu custo-efetividade (Blumenfeld *et al.*, 2020).

Figura 7: Comparação entre a toxina botulínica e topiramato no impacto geral da dor de cabeça



Fonte: Blumenfeld *et al.*, 2020

3.3 Redução da ingestão de analgésicos e dias de dor

Um estudo feito no Hospital Universitário da Fundação Bezmialem, entre 2017 e 2018 reuniu 80 pacientes que sofrem de enxaqueca crônica, com idade média entre $37,59 \pm 7,60$ anos, sendo 87,5% (n=70) dos pacientes do sexo feminino e 12,5% (n=10) do sexo masculino. Pacientes com uso de diversas medicações e analgésicos foram incluídos no estudo a fim de avaliar a comparação de eficácia entre medicação oral e tratamento com toxina botulínica logo, não foram alterados durante o estudo (Pak; Ustun; Sengul, 2021).

O protocolo utilizado foi de 31 pontos específicos, com mínimo de 155 unidades e máximo de 195 unidades (Protocolo PREEMPT). Se por acaso o paciente ainda sim apresentasse dor, foram administradas doses adicionais de 40 unidades em 8 áreas musculares da cabeça/pescoço. Após o procedimento de injeção da toxina botulínica, o número de dias de dor de cabeça e a ingestão de analgésicos foram avaliados mensalmente durante 3 meses e foram obtidos os seguintes resultados: O número médio de cefaleias dias/mês antes de iniciar o tratamento com BoNT-A foi de 18.95 dias/mês, diminuindo para 10.55 dias/mês no primeiro mês, de 10.55 para 9.31 dias/mês no segundo mês, e aumentou de 9.31 para 11.97 dias/mês no terceiro e último mês.

A ingestão média de analgésicos antes de iniciar o tratamento com BoNTA foi de 11.47 comprimidos/mês, diminuindo para 6.52 comprimidos/mês no primeiro mês, de 6.52 para 5.40 comprimidos/mês no segundo mês e aumentou de 5.40 para 5.85 comprimidos/mês no terceiro e último mês (Pak; Ustun; Sengul, 2021).

Tabela 1: Variação mensal do número de dias de dor de cabeça e ingestão de analgésicos com tratamento com toxina botulínica tipo A

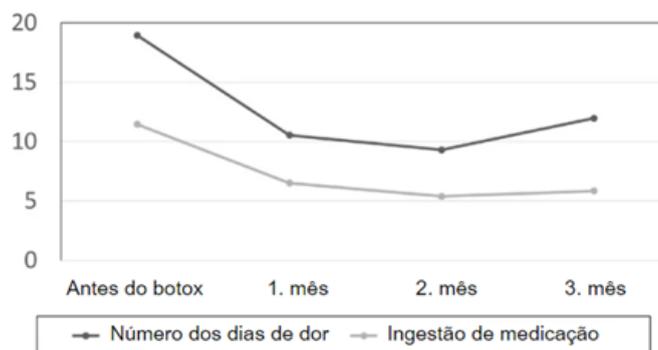
	Número de dias de dor de cabeça			
	Antes da BoNT	1 mês	2 meses	3 meses
Dias/meses	18.95	10.55	9.31	11.97

	Ingestão de medicação			
	Antes da BoNT	1 mês	2 meses	3 meses
Comprimidos/mês	11.47	6.52	5.40	5.85

Fonte: Pak; Ustun; Sengul, 2021

Quando comparados o segundo e o terceiro mês, pode-se observar um aumento significativo do uso de analgésicos, mas ainda significativamente menor que a ingestão de analgésicos antes e no primeiro mês após BoNT-A (Pak; Ustun; Sengul, 2021).

Figura 8: Variação mensal do número de dias de dor e ingestão de analgésicos



Fonte: Pak; Ustun; Sengul, 2021

3.4 Uso da toxina botulínica para enxaqueca crônica pediátrica

Embora a enxaqueca esteja presente em crianças, são poucos estudos sobre o tratamento com injeções de toxina botulínica nesse público, onde seu resultado benéfico já é descrito em pacientes adultos. Uma doença que pode

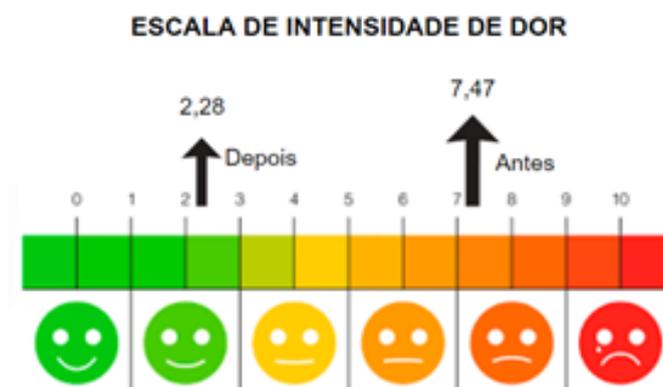
causar muitas incapacidades, afetando no desempenho escolar, sono e na qualidade de vida em geral (Santana *et al.*, 2021).

Com objetivo de estudar o efeito da toxina botulínica em pacientes pediátricos com queixa de enxaquecas, Santana e seu grupo em 2021 realizaram (entre 2013 e 2018) um estudo através de um protuário eletrônico, que reuniu 65 pacientes com idades entre 11 e 18 anos, onde foram submetidos à administração cerca de 175 unidades de toxina botulínica distribuídas em 31 pontos nas áreas do trapézio, paraespinhal cervical, frontal, occipital, temporal, corrugador e prócero.

Apenas 2 pacientes relataram efeitos colaterais. Um deles apresentou leve tontura durante o último segmento após a injeção do músculo na cervical. Em 15 minutos o paciente já havia relatado melhora. O outro paciente desenvolveu dor cervical, febre baixa e mal-estar, associados a um linfonodo submandibular inchado e resolvidos em 1 semana (Santana; Liu, 2021).

Foi utilizado o protocolo PREEMPT - 31 locais de injeção predefinidos nos quais 5 unidades de toxina botulínica são injetadas no músculo (por local). Existem até 8 locais adicionais que podem ser adicionados conforme a necessidade da dor do paciente. A gravidade da enxaqueca antes das injeções, variou de 5 a 10 na escala de dor com média de $7,47 \pm 1,2$ e mediana de 7. Após o uso das injeções, os pacientes obtiveram uma diminuição da dor, com variação de 0 a 10, média de $2,28 \pm 2,59$ e mediana de 2. O procedimento apresentou uma redução significativa na intensidade da dor, com uma diminuição média do grau de dor de $5,2 \pm 2,2$ na escala dor de 10 pontos, após 6 semanas do tratamento (Santana; Liu, 2021).

Figura 9: Intensidade de dor após uso da toxina botulínica



Fonte: Adaptado de Santana; Liu, 2021

Após o procedimento, o número de dores de cabeça por mês diminuiu de 16 para 4 dias ao mês, resultado final após 6 semanas do tratamento (Santana; Liu, 2021).

Figura 10: Frequência de dia de dor por mês em pacientes pediátricos



Fonte: Adaptado de Santana; Liu, 2021

Setenta e três por cento dos pacientes tentaram mais de seis medicamentos para aliviar a enxaqueca antes de optarem pelas injeções de toxina botulínica e não obtiveram sucesso (Santana; Liu, 2021).

Figura 11: Comparação da medicação oral em relação a toxina botulínica



Fonte: Santana; Liu, 2021

As injeções de toxina botulínica são eficazes, seguras e bem toleradas em pacientes pediátricos para alívio da dor de cabeça e com efeitos colaterais mínimos. Foi descoberto que uma dose eficaz e considerada segura é de 2,6 unidades/kg até no máximo de 200 unidades nos pacientes pediátricos. Foi constatado uma diminuição significativa de $5,2 \pm 2,2$ pontos no grau de dor dos pacientes neste estudo (Santana; Liu, 2021).

3.5 Estudo sobre nova técnica de injeção

Um estudo feito no Irã reuniu 60 pacientes com enxaqueca crônica, com idades entre 18 e 60 anos, incluindo 20 (33,3%) homens e 40 (66,6%) mulheres. A dor dos pacientes foi determinada por meio do questionário do teste de impacto da dor de cabeça (HIT). Este teste, composto por seis itens, foi criado com a intenção de fornecer uma medida abrangente das dores de cabeça e seu impacto nos pacientes e foi desenvolvido para uso na triagem e monitoramento de pacientes que têm dor de cabeça. O HIT-6 mede o impacto das dores de cabeça na dor, desempenho de funções, interação social, vitalidade, função cognitiva e sofrimento psicológico. Os critérios de inclusão têm base nas dores de cabeça que ocorrem em 15 ou mais dias/mês por mais de 3 meses e que não respondem a pelo menos 6 meses de profilaxia a outros tratamentos, como o uso de antiepilépticos, antidepressivos e betabloqueadores. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o Grupo 1 foi submetido à injeção da toxina botulínica Xeomin em 31 pontos e o Grupo 2

recebeu 1 frasco de injeção de Dysport em 15 pontos do crânio (ambos submetidos à solução de 200 unidades). (Khorvash *et al.*, 2022).

Os locais de injeção de Dysport nas suturas do crânio foram os seguintes:

- 6 pontos na sutura escamosa (3 de cada lado)
- 4 pontos na sutura lambdoide (2 de cada lado)
- 2 pontos na sutura sagital.
- 3 pontos na testa (1 ponto entre as sobrancelhas e 2 pontos no lado súpero-medial de cada órbita)
-

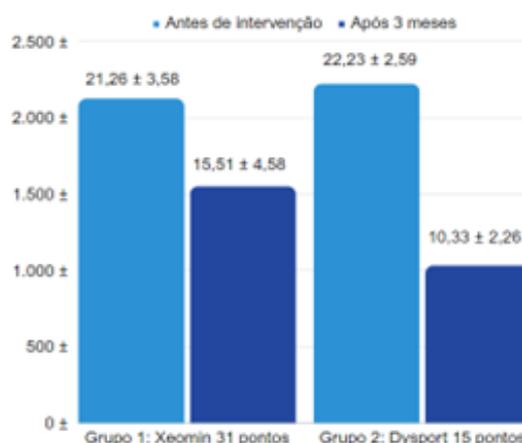
Figura 12: Locais de injeção de toxina botulínica para enxaqueca crônica



Fonte: Adaptado de Khorvash *et al.*, 2022

O estudo revelou que a frequência, duração, intensidade das dores de cabeça e a pontuação média do HIT de todos os pacientes melhoraram significativamente dentro de 3 meses após as injeções. Embora não tenha tido diferenças significativas entre elas, a pontuação de HIT diminuiu de $21,26 \pm 3,58$ antes da intervenção para $15,51 \pm 4,58$ após 3 meses no Grupo 1 e de $22,23 \pm 2,59$ para $10,33 \pm 2,26$ no Grupo 2 (uma comparação de $10,33 \pm 2,26$ vs. $15,51 \pm 4,58$) (Khorvash *et al.*, 2022).

Figura 13: Comparação das características da cefaleia entre os dois grupos



Fonte: Adaptado de Khorvash *et al.*, 2022

Apesar das injeções de Xeomin e Dysport tenham se mostrado eficazes e reduzam a dor em pacientes que sofrem com enxaqueca crônica, o estudo demonstra que uma nova técnica é tão eficaz quanto, uma vez que os pontos de injeção são reduzidos pela metade, aumentando o conforto dos pacientes e o custo sendo reduzido para o tratamento (Khorvash *et al.*, 2022).

4. DISCUSSÃO

Já foi comprovado através de estudos de Baraldi e colaboradores, que a BoNT-A leva à diminuição da quantidade de dias de dores de cabeça durante o mês. Através desta melhora, os serviços de saúde passaram a ser menos usados em casos de emergência, tendo menos pacientes com relatos de crises de enxaqueca. Com isso, o estilo e a qualidade de vida desses indivíduos melhoraram significativamente. Além disso, a BoNT-A é um medicamento seguro e os pacientes ficam mais confortáveis aplicando as injeções do que usando os medicamentos tradicionais (Baraldi *et al.*, 2023).

Poderia ser também indicado, o uso da BT-A com anti-CGR, (substância liberada durante a dor) pois isso reduziria o efeito de desgaste da BoNT-A, que é responsável pela redução do efeito BoNT-A na parte final do período de 3 meses (Baraldi *et al.*, 2023).

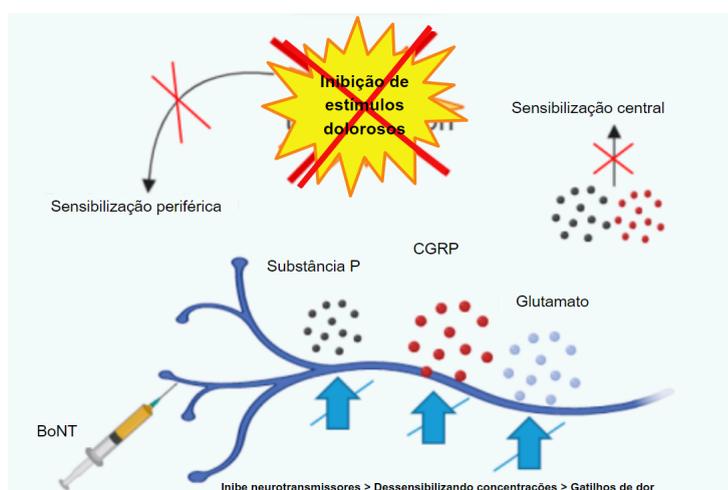
Embora a enxaqueca seja geralmente considerada uma doença de adultos, elas atingem uma proporção significativa em crianças e

adolescentes. Na população pediátrica, os efeitos das dores de cabeça crônica podem ser devastadores, afetando inclusive a saúde mental, atraso no desempenho escolar, afetando inclusive seu convívio social. Por mais que se acredite que a fisiopatologia seja semelhante ao de adulto, a apresentação é mais variável e pode incluir sintomas gastrointestinais e inespecíficos, além de dor de cabeça. (Peck *et al.*, 2023)

Ainda, de acordo com Peck e colaboradores, a terapia tradicional usada em adultos é menos eficaz quando usada em crianças e falha com mais frequência. No caso da BoNT-A, pode proporcionar alívio eficaz, nos pacientes que os tratamentos tradicionais não fizeram efeito. Assim como foi comprovado sua segurança e eficácia no tratamento de enxaqueca para adultos, resultados encorajadores demonstraram a mesma eficiência na população pediátrica. Como ainda não há comprovação do uso da toxina botulínica tipo A na população pediátrica, serão necessárias mais pesquisas para obter evidências de maior qualidade para apoiar esses tratamentos em crianças e adolescentes, justamente para garantir adequadamente seu perfil de segurança. Ainda sim, os últimos resultados obtidos mostraram ser positivos, e é bem provável que não demore para que esse tipo de tratamento seja cada vez mais frequente e recomendado para crianças e adolescentes também. (Peck *et al.*, 2023)

Por fim, Dima e colaboradores discutem que a toxina botulínica é eficaz no tratamento da dor pois quando injetada produz dessensibilização periférica, e indiretamente, dessensibilização central ao entrar no nervo e inibir neurotransmissores e concentrações plasmáticas de substância P, CGRP e Glutamato que são gatilhos para dor, inflamação e vasodilatação. Sua eficácia é estabelecida pois há uma atenuação da inflamação e uma vasoconstrição, contribuindo então para a diminuição da intensidade da dor (Dima *et al.*, 2019).

Figura 14: Mecanismo da Toxina Botulínica na migrânea



Fonte: Adaptado de Dima *et al.*, 2019

5. CONCLUSÃO

Concluimos através deste estudo, que a toxina botulínica é eficaz e segura para o tratamento da enxaqueca crônica. A literatura mostra ótimos resultados sobre a comparação da mesma com outros tipos de medicamentos orais e obtém-se excelência em todos eles. Com isso, apresentamos um novo tipo de tratamento para enxaqueca que ainda não é muito utilizado pelos profissionais, mas se mostra uma ótima alternativa aos tratamentos tradicionais que são muito custosos e geram inúmeros efeitos colaterais. Ainda são necessários mais estudos para confirmar a dose e frequência de uso, no entanto, já foi comprovada a sua competência em relação a sua segurança e eficácia.

6. REFERÊNCIAS

Aguilar-shea, a. l.; Membrilla md, j. a.; Diaz-de-teran, j. Migraine review for general practice. *Atencion primaria*, v. 54, n. 2, p. 102208, 2022.

Al-Karagholi, m. a.-m.; Hakbilen, c. c.; Ashina, m. The role of high-conductance calcium-activated potassium channel in headache and migraine pathophysiology. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, v. 131, n. 5, p. 347–354, 2022b.

Andreou, a. p.; Edvinsson, I. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *The journal of headache and pain*, v. 20, n. 1, 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 Graduação em Biomedicina. Brasília, 2017.

Ashina, m. Migraine. *The New England journal of medicine*, v. 383, n. 19, p. 1866–1876, 2020.

Baraldi, c. *et al.* OnabotulinumtoxinA: Still the present for chronic migraine. *Toxins*, v. 15, n. 1, p. 59, 2023.

Bartsch, T, e Peter J Goadsby. 2003. “The Trigemincervical Complex and Migraine: Current Concepts and Synthesis”. *Current Pain and Headache Reports* 7 (5): 371–76

Becker, w. j. Botulinum toxin in the treatment of headache. *Toxins*, v. 12, n. 12, p. 803, 2020.

Blair, h. a. Rimegepant: A review in the acute treatment and preventive treatment of migraine. *CNS drugs*, v. 37, n. 3, p. 255–265, 2023.

Blumenfeld, a. m. *et al.* Patient-reported outcomes from a 1-year, real-world, head-to-head comparison of OnabotulinumtoxinA and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine. *Journal of primary care & community health*, v. 11, p. 215013272095993, 2020.

Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Nº 1.529, de 08 de Abril de 2011. Diário Oficial da União, Brasília, Suplemento Nº 69, p. 51, abr. 2011.

Brazilian Journal of Physical Therapy 23 (6): 467–75.

Burstein, Rami, Rodrigo Nosedá, e David Borsook. 2015. “Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology”. *The Journal of Neuroscience* 35 (17): 6619–29.

Camargo, Paula r., e Donald a. Neumann. 2019. “Kinesiologic Considerations

Carvalho, a. v. c.; Gagliani, I. h. Toxina botulínica: Tratamentos de enxaquecas. Revista UNILUS de Ensino e Pesquisa, São Paulo, v. 11, n. 22, p. 63-76, jan./mar. 2014.

Choudhury, s. *et al.* Botulinum toxin: An update on pharmacology and newer products in development. *Toxins*, v. 13, n. 1, p. 58, 2021.

Corbelli, I. *et al.* Sustained efficacy, safety and high adherence rate of onabotulinum toxin type A in chronic migraine patients: A multicentric prospective real-life study. *Toxins*, v. 15, n. 1, p. 34, 2022.

Dima, I. *et al.* Botulinum toxin a valuable prophylactic agent for migraines and a possible future option for the prevention of hormonal variations-triggered migraines. *Toxins*, v. 11, n. 8, p. 465, 2019.

Dodick, David w. 2018. “Migraine”. *The Lancet* 391 (10127): 1315–30. for Targeting Activation of Scapulothoracic Muscles - Part 2: Trapezius”

Eigenbrodt, a. k. *et al.* Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature reviews. Neurology*, v. 17, n. 8, p. 501–514, 2021.

Goadsby, Peter j., Richard B. Lipton, e Michel D. Ferrari. 2002. “Migraine — Current Understanding and Treatment”. Editado por Alastair J.J. Wood. *New England Journal of Medicine* 346 (4): 257–70.

Grace, k. *et al.* Utilização da toxina botulínica tipo a para fins terapêuticos use of type a botulinum toxin for therapeutic PURPOSES.

Hadjikhani, Nouchine, Margarita Sanchez del Rio, Ona Wu, Denis Schwartz, Dick Bakker, Bruce Fischl, Kenneth K. Kwong, *et al.* 2001. "Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (8): 4687–92.

Haghdoost, f.; Togha, m. Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals. *Open medicine (Warsaw, Poland)*, v. 17, n. 1, p. 1869–1882, 2022.

Khorvash, f. *et al.* A novel technique of botulinum toxin injection around skull sutures for chronic migraine: A randomized controlled clinical trial. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, v. 27, n. 1, p. 85, 2022.

KOHAN, E. J.; WIRTH, G. A. Anatomy of the neck. *Clinics in plastic surgery*, v. 41, n. 1, p. 1–6, 2014.

Kumar, a.; Kadian, r. *Migraine Prophylaxis*. [s.l.] StatPearls Publishing, 2022.

Latysheva, n. v.; Naprienko, m. v.; Filatova, e. g. Method of onabotulinumtoxin type A injection in chronic migraine: the PREEMPT protocol in clinical practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*, v. 121, n. 8, p. 93, 2021.

Lee, m. j.; Al-karagholi, m. a.-m.; Reuter, u. New migraine prophylactic drugs: Current evidence and practical suggestions for non-responders to prior therapy. *Cephalalgia: an international journal of headache*, v. 43, n. 2, p. 033310242211463, 2023.

Lonati, d. *et al.* Foodborne botulism: Clinical diagnosis and medical treatment. *Toxins*, v. 12, n. 8, p. 509, 2020.

Maniyar, Farooq Husain, Till Sprenger, Teshamae Monteith, Christoph Schankin, e Peter James Goadsby. 2014. "Brain Activations in the Premonitory Phase of Nitroglycerin-Triggered Migraine Attacks". *Brain* 137 (1): 232–41.

Marmura, Michael j., Stephen d. Silberstein, e Todd j. Schwedt. 2015. "The

Acute Treatment of Migraine in Adults: The American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies”. *Headache* 55 (1): 3–20.

Marur, Tania, Yakup Tuna, e Selman Demirci. 2014. “Facial Anatomy”. *Clinics in Dermatology* 32 (1): 14–23.

Matak, I. *et al.* Mechanisms of botulinum toxin type A action on pain. *Toxins*, v. 11, n. 8, p. 459, 2019.

Organização Mundial da Saúde (OMS).

Pak, a. t.; Üstün, i.; Sengul, y. Botulinum toxin type A wear-off phenomenon in chronic migraine patients: how long does the maximum efficiency last? *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 79, n. 10, p. 886–890, 2021

Peck, j. *et al.* Review of interventional therapies for refractory pediatric migraine. *Health psychology research*, v. 10, n. 5, 2023.

Peres, m. f. p. *et al.* Migraine: a major debilitating chronic non-communicable disease in Brazil, evidence from two national surveys. *The journal of headache and pain*, v. 20, n. 1, 2019.

Santana, I.; Liu, c. Experience of botulinum toxin A injections for chronic migraine headaches in a pediatric chronic pain clinic. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics: JPPT: the official journal of PPAG*, v. 26, n. 2, p. 151–156, 2021.

Saper, Joel r., Stephen Silberstein, David Dodick, e Alan Rapoport. 2006. “DHE in the Pharmacotherapy of Migraine: Potential for a Larger Role”. *Headache* 46 Suppl 4 (novembro): S212-220.

Scott, a. b.; Honeychurch, d.; Brin, m. f. Early development history of Botox (onabotulinumtoxinA). *Medicine*, v. 102, n. S1, p. e32371, 2023.

Szok, d. *et al.* Chronic migraine as a primary chronic pain syndrome and recommended prophylactic therapeutic options: A literature review. *Life (Basel, Switzerland)*, v. 13, n. 3, p. 665, 2023.

Tzankova, Velina, Werner j. Becker, e Tommy I.h. Chan. 2023. "Diagnosis and Acute Management of Migraine". *Canadian Medical Association Journal* 195 (4): E153–58.

Webster, k. e. *et al.* Pharmacological interventions for acute attacks of vestibular migraine. The Cochrane library, v. 2023, n. 4, 2023.