

EFICÁCIA DA APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA PARA O TRATAMENTO DE ENXAQUECA E OS FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR NOS RESULTADOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

EFFICACY OF BOTULINUM TOXIN FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE AND THE FACTORS THAT CAN INFLUENCE RESULTS

Ana Clara Jardim Santos¹

Gabriela Modenesi Sirtoli²

RESUMO: A enxaqueca é descrita como um problema de saúde significativo para muitos indivíduos, principalmente para aqueles que não respondem bem a medicamentos convencionais, como os analgésicos e triptanos, ou que sofrem com os diversos efeitos colaterais consequentes do tratamento. Neste contexto, a toxina botulínica surge como uma opção alternativa à terapia medicamentosa, proporcionando alívio para aqueles que não encontram benefício com medicamentos convencionais, atuando de forma diferente ao bloquear neurotransmissores que causam dor. Este estudo trata-se de uma revisão integrativa de artigos localizados nos sites Scielo e Pubmed, sobre a eficácia da aplicação de toxina botulínica no tratamento da enxaqueca e quais fatores podem influenciar os resultados do tratamento, tendo como objetivo comparar dados existentes na literatura sobre o uso da toxina botulínica para o tratamento da enxaqueca. Para a realização dessa revisão foram utilizados 12 artigos, publicados entre os anos de 2014 e 2024, que realizaram estudos clínicos em humanos, com o objetivo de avaliar o efeito do tratamento da enxaqueca com a toxina botulínica. Dessa forma, foi possível visualizar que a utilização da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca é eficaz quanto a redução da frequência e intensidade das crises, melhorando a qualidade de vida dos pacientes, embora leves efeitos colaterais possam ocorrer. Além disso, o acompanhamento personalizado é crucial para garantir a segurança e eficácia do tratamento. Portanto, recomenda-se o desenvolvimento de pesquisas nessa área para aprimorar a aplicação da toxina botulínica e entender mais profundamente como ela funciona no tratamento da enxaqueca.

Palavras-chave: Eficácia; Enxaqueca; Toxina Botulínica.

ABSTRACT: Migraine is described as a significant health problem for many individuals, especially those who do not respond well to conventional medications such as analgesics and triptans, or who suffer from the various side effects that come with treatment. In this context, botulinum toxin has emerged as an alternative option to drug therapy, providing relief for those who find no benefit from conventional drugs, acting in a different way by blocking neurotransmitters that cause pain. This study is an integrative review of articles located on the Scielo and Pubmed websites, on the efficacy of botulinum toxin application in the treatment of migraine and which factors

¹ Biomedicina, Centro Universitário Salesiano. Vitória/ES, Brasil. anaclara2017jardim@gmail.com.

² Farmacêutica, professora dos cursos de Biomedicina e Farmácia, Centro Universitário Salesiano. Vitória/ES, Brasil. gsirtoli@salesiano.br.

can influence treatment results, with the aim of comparing existing data in the literature on the use of botulinum toxin for the treatment of migraine. This review used 12 articles, published between 2014 and 2024, which carried out clinical studies on humans, with the aim of evaluating the effect of treating migraines with botulinum toxin. It was therefore possible to see that the use of botulinum toxin in the treatment of migraine is effective in reducing the frequency and intensity of attacks, improving patients' quality of life, although mild side effects can occur. In addition, personalized follow-up is crucial to ensure the safety and efficacy of the treatment. Therefore, further research in this area is recommended in order to improve the application of botulinum toxin and gain a deeper understanding of how it works in the treatment of migraine.

Keywords: Botulinum Toxin; Efficiency; Migraine.

1 INTRODUÇÃO

Martinho, Bastos e Ribeiro (2023) descrevem que a toxina botulínica (TB) é um composto produzido pela bactéria *Clostridium botulinum*, uma bactéria patogênica gram-positiva relacionada a intoxicação alimentar. Essa toxina possui como principal capacidade cessar a comunicação entre os nervos e os músculos do corpo por meio da inibição seletiva da liberação de acetilcolina nas terminações sinápticas, que transmitem os sinais nervosos para os músculos e glândulas do organismo, causando uma paralisia temporária nessas áreas afetadas. Com esse mecanismo, a toxina reduz temporariamente as expressões faciais, principalmente as rugas, e tratar outras diversas condições médicas.

Já a enxaqueca, é descrita como uma condição de origem neurovascular, que provoca dor unilateral e pulsante na região da cabeça, sensibilidade à luz e ao som, juntamente com sintomas como náuseas ou vômitos, podendo ser causada por diferentes fatores. Além disso, ela é dividida em enxaqueca sem aura, caracterizada por cefaleia típica, com aura, caracterizada por aura visual, alterações sensoriais, linguísticas e motoras, e enxaqueca crônica, sendo uma cefaleia de origem desconhecida (Carvalho; Gagliani, 2014; Machado; Barros; Palmeira, 2006; Ribeiro *et al.* 2023).

A aplicação da toxina botulínica se divide em 2 fases. Na primeira fase, onde a contração muscular é impedida, há ligação do ingrediente ativo da substância à membrana celular do nervo por uma molécula desconhecida de alta afinidade, permitindo que seja feita a absorção adequada pelo nervo. Em seguida, a molécula atravessa a membrana celular do nervo, entrando em seu citoplasma através da endocitose e, então, o componente enzimático da toxina botulínica é ativado, bloqueando a liberação de acetilcolina para dentro da junção neuromuscular. Na segunda fase, ocorre a restauração da comunicação neuromuscular, onde novas terminações nervosas crescem e se conectam ao músculo, renovando a sua capacidade de contração (Senise *et al.* 2015).

Embora a aplicação dessa toxina seja bem aceita pelo organismo, se deslocando para os músculos e tecidos adjacentes, o seu efeito reduz à medida que a toxina se espalha a partir do local de aplicação. Entretanto, quando grandes quantidades são administradas nos pacientes, também podem se espalhar para áreas adjacentes. Dessa forma, ressalta a importância da dosagem adequada e precisa de acordo com a necessidade do paciente (Marques, 2014).

A toxina botulínica tem se apresentado eficaz no tratamento da enxaqueca, se tornando uma opção terapêutica para muitos pacientes. Entretanto, fatores genéticos, alimentação e hábitos de vida, podem influenciar os resultados desse tratamento. A forma e o local de aplicação da toxina são de extrema importância, pois podem interferir na eficácia e na segurança do procedimento. Além disso, a dose administrada também é um fator importante, uma vez que doses inadequadas podem resultar em efeitos irreversíveis ou aumentar o risco de eventos adversos. O cuidado pós-procedimento é igualmente importante e está diretamente ligado ao resultado, exigindo que os pacientes sigam as orientações para otimizar os benefícios do tratamento. É importante salientar que, embora seja eficaz, o tratamento feito com a toxina botulínica não é isento de riscos, e os pacientes devem ser informados sobre possíveis intercorrências antes de iniciar o procedimento (Marques, 2014).

A toxina botulínica não é tão conhecida como tratamento além dos estéticos, principalmente para enxaqueca. Sendo uma opção eficaz para enxaqueca crônica, reduzindo a frequência e a gravidade das crises, também como um método alternativo aos medicamentos, que podem apresentar efeitos colaterais indesejáveis (Colhado; Boeing; Ortega, 2009; Sposito, 2004). Com isso, a compreensão sobre as técnicas de aplicação e outros possíveis fatores que podem interferir é necessária para analisar os prós e contras do uso da toxina botulínica.

Desse modo, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão integrativa de literaturas a respeito da eficácia da toxina botulínica como método de tratamento para enxaqueca crônica. Mais especificamente, objetiva-se compreender os fatores que influenciam na eficácia ou não do tratamento, analisar os resultados da melhora da qualidade de vida do paciente que utiliza a toxina botulínica com essa finalidade, e compreender como as técnicas corretas de aplicação influenciam no tratamento.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O QUE É TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica é um composto produzido pela esporulação da bactéria *Clostridium botulinum*, uma bactéria patogênica gram-positiva relacionada a intoxicação alimentar. Essa toxina possui como principal capacidade interromper a comunicação entre os nervos e os músculos do corpo através do bloqueio seletivo da liberação do neurotransmissor acetilcolina nas terminações sinápticas, que fazem a transmissão dos sinais nervosos para os músculos e glândulas do organismo, causando uma paralisia temporária nessas áreas afetadas. Com esse mecanismo de ação, é possível reduzir temporariamente as expressões faciais e tratar outras condições médicas (Martinho; Bastos; Ribeiro, 2023).

De acordo com Gouveia (2020), a toxina botulínica é dividida em oito subtipos, sendo eles o tipo A, B, C1, C2, D, E, F e G. Estando disponíveis para comércio os subtipos A e B. Entretanto, o mais utilizado para procedimentos estéticos faciais é o subtipo A. Assim, cada subtipo possui suas particularidades e propriedades distintas (Martinho; Bastos; Ribeiro, 2023).

A toxina botulínica do tipo A é conhecida por ser o mais potente entre eles, sendo o primeiro a ser utilizado na medicina. Vale ressaltar que para ser uma opção confiável

no tratamento, sua eficácia e segurança foram previamente testadas e confirmadas ao longo dos anos. Um exemplo de sua aplicação é no tratamento contra a enxaqueca. Com sua segurança e ótima tolerância, o subtipo A atua no bloqueio da liberação de acetilcolina (Marques, 2014; Martinho; Bastos; Ribeiro, 2023).

2.2 MECANISMO DE AÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA

A aplicação da toxina botulínica se divide em 2 fases. Na primeira fase, onde a contração muscular é impedida, há ligação do ingrediente ativo da substância à membrana celular do nervo por uma molécula desconhecida de alta afinidade, permitindo que o nervo absorva de forma adequada. Em seguida, a molécula atravessa a membrana celular do nervo, entrando em seu citoplasma através da endocitose e, então, o componente enzimático da toxina botulínica é ativado, inibindo a liberação de acetilcolina para dentro da junção neuromuscular. Na segunda fase, ocorre a restauração da comunicação neuromuscular, onde novas terminações nervosas crescem e se conectam ao músculo, renovando a sua capacidade de contração (Senise *et al.* 2015).

Em outras palavras, Mattos (2021 *apud* Rocha e Baiense, 2023) descreve que a toxina não se liga às fibras nervosas no tronco nervoso ou região pós-sináptica, mas se conecta aos terminais da placa do nervo motor. Dessa forma, ela inibe a liberação de acetilcolina no terminal do nervo motor, reduzindo a contração muscular. Além disso, a toxina botulínica pode atuar sobre a liberação de peptídeos relacionados com a dor, sobre a glândula salivar, sudorípara e lacrimal, bem como sobre a bexiga e a próstata.

Seu mecanismo de ação é dividido em quatro etapas seguidas, sendo elas a internalização, onde ocorre a endocitose da toxina. Mudanças de pH, alterando a cadeia pesada. Translocação da cadeia leve e proteólise de proteínas conhecidas como SNARES (*Soluble N-ethylmaleimide fusion attachment protein receptor*), que age medindo a junção de vesículas sinápticas com a membrana neuronal (Freitag; Feroldi, 2012).

A endocitose, na primeira etapa, permanece mediada pelos receptores enquanto ocorre a clivagem da neurotoxina. Com a alteração do pH, ocorre a acidificação intravesicular, que modifica a estrutura da toxina e evidencia a modificação da cadeia pesada, alterando a cadeia leve. No fim, ocorre a quebra do complexo SNARE (riso em proteínas que participam da exocitose) por meio da cadeia leve. Dessa forma, a ação do neurotransmissor é bloqueada (Bachur *et al.* 2009 *apud* Freitag; Feroldi, 2012).

Por bloquear a liberação de acetilcolina, a toxina botulínica é extremamente valiosa. Sendo assim, a aplicação dessa substância em patologias relacionadas a distúrbios do movimento tem mostrado benefícios em diversos aspectos clínicos, até mesmo no alívio da dor. Além disso, os efeitos adversos e distantes dos pontos onde a substância é injetada foi o ponto inicial para investigação de sua aplicação em outras condições clínicas, incluindo alterações glandulares e do músculo liso, estimulando o estudo sobre os mecanismos de ação que podem estar envolvidos (Sposito, 2009).

Sposito (2009) em sua pesquisa sobre o subtipo A da toxina botulínica descreve que, ao ser injetada, o seu efeito inicia-se entre 2 e 5 dias, persistindo por 2 a 3 meses e

gradualmente ocorre a recuperação da função muscular. Entretanto, se anticorpos antitoxina botulínica forem formados, a durabilidade e extensão do efeito máximo podem reduzir parcial ou totalmente. Vale destacar que a ação pode variar de acordo com o paciente, mesmo que tenham a mesma condição clínica.

2.2.1 Toxina botulínica do tipo A na dor

Através de estudos durante as primeiras investigações, foi identificado que a toxina botulínica possui propriedades que atuam sobre os sintomas da dor, mas que não obrigatoriamente correspondia às regiões afetadas. Dessa forma, a ação dessa substância sobre a dor não depende dos efeitos musculares (Sposito, 2009).

Sendo uma substância com alta especificidade para neurônios colinérgicos, seus receptores específicos podem inibir outros neurotransmissores, como a norepinefrina, além de ter a capacidade de bloquear a liberação da Substância P, um neurotransmissor peptídeo liberado pelos aferentes primários nociceptivos, bem como reduzir a liberação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC), que é um neuropeptídeo inflamatório presente nos gânglios dos neurônios da coluna dorsal. Assim, a inibição desses neurotransmissores pode aliviar os sintomas da dor (Sposito, 2009).

Dessa forma, a toxina botulínica não se limita apenas para uso estético, podendo ser utilizada de outras formas, como no tratamento da enxaqueca que, muitas vezes se faz necessário o uso de medicamentos a longo prazo na tentativa de amenizar a dor, mas que podem apresentar efeitos adversos, como Parreira, Luzeiro e Monteiro (2020) apresentam em sua pesquisa.

2.3 APLICAÇÃO NÃO ESTÉTICAS DA TOXINA BOTULÍNICA

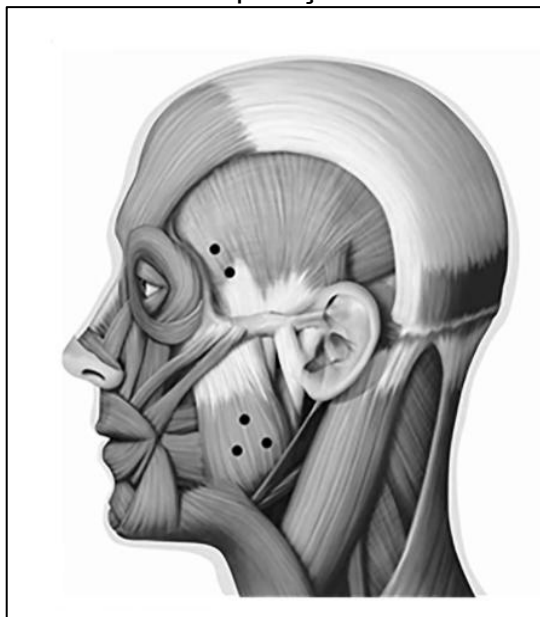
Além dos seus efeitos amplamente conhecidos na estética, a toxina botulínica, está se revelando uma verdadeira multitarefa quando se trata de cuidados à saúde, auxiliando em diversas áreas e tratamentos, como o tratamento para dor, hiperidrose, bruxismo, articulação temporomandibular (ATM), enxaqueca e espasticidade.

Na dor, essa substância pode enfraquecer a musculatura dolorida, interrompendo o ciclo espasmo-dor e, conseqüentemente, permitindo o alívio. Dessa forma, é notável que, com as investigações, a toxina botulínica pode ser utilizada de diversas formas terapêuticas para alívio da dor, como no tratamento da dor lombar crônica, dor neuropática e, até mesmo, cefaleias. Além disso, a toxina botulínica pode ser utilizada em outras condições, como na ortopedia, para imobilização pós-operatória, e na ginecologia, para vaginismo (Colhado; Boeing; Ortega, 2009; Sposito, 2004).

Na hiperidrose, a toxina se acumula nas terminações nervosas das fibras simpáticas pós-ganglionares, que controlam as glândulas sudoríparas. Assim, ela é absorvida pela célula no processo de endocitose e liberada no citoplasma do axônio. Após romper a proteína da membrana celular SNAP-25, que atua na liberação de acetilcolina, a substância consegue inibir a sua liberação. Dessa forma, as glândulas não recebem estímulo e, conseqüentemente, não produzem suor, reduzindo a transpiração. Essa ação pode durar de 2 a 24 meses, mas a eficácia aumenta ao longo do tratamento com as aplicações (Mourth *et al.* 2018).

No bruxismo, quando a toxina é administrada, ocorre a inibição da liberação exocitótica da acetilcolina nos terminais nervosos, reduzindo a contração muscular. O efeito máximo ocorre entre 7 e 14 dias, podendo atingir 6 meses com uma média de 3 a 4 meses. Os locais de aplicação, como mostrado na figura 1, são três pontos distintos presentes no músculo masseter e em dois pontos no ventre anterior do músculo temporal (Lee, 2010 *apud* Sposito, 2014).

Figura 1 – Pontos de aplicação da toxina botulínica



Fonte: Sposito (2014)

Na articulação temporomandibular (ATM), o papel da toxina é inibir a liberação da acetilcolina, o que reduz a contração e diminui os espasmos musculares, proporcionando efeitos analgésicos e benéficos ao reduzir a hiperatividade muscular (Gonçalves; Sugihara; Muknicka, 2023).

Já na espasticidade, a toxina age inibindo a liberação da acetilcolina na fenda sináptica, promovendo paresia, atrofia muscular temporária e redução da espasticidade (Casaca, 2006 *apud* Oliveira; Paiva; Anomal, 2017).

2.4 DURABILIDADE DA TOXINA BOTULÍNICA

A composição encontrada na toxina botulínica tem características que reduzem a rigidez dos músculos. O efeito do tratamento com essa substância não é longa duração, podendo ser diferente de pessoa para pessoa, com média de duração entre 3 e 6 meses. Após esse intervalo, a única forma de se beneficiar novamente é realizando uma nova aplicação da substância (Marques, 2014).

Após a aplicação, é possível observar os efeitos da substância em um período de 1 a 7 dias, normalmente visualizados nos 3 primeiros dias. Seu efeito máximo ocorre entre as duas primeiras semanas, mantendo-se estável num período de até 6 meses (Martins *et al.* 2016).

Devido à formação de novos receptores de acetilcolina o efeito da aplicação da toxina botulínica é temporário, visto que ocorre um restabelecimento da transmissão neuromuscular e retorno gradual da função muscular completa decorrente dos novos contatos sinápticos feitos pelo axônio terminal (Martins *et al.* 2016).

2.5 CONTRAINDICAÇÕES

Assim como as diversas substâncias utilizadas como tratamento, a toxina botulínica também possui suas recomendações, que devem ser seguidas adequadamente para evitar complicações durante os procedimentos.

As contraindicações para o uso da toxina botulínica incluem hipersensibilidade a própria toxina ou um dos componentes presentes em sua composição, diagnóstico de miastenia grave ou doenças relacionadas ao neurônio motor, gestantes ou mulheres que estejam amamentando, bem como pacientes que utilizam aminoglicosídeo ou outros potencializadores do mecanismo de ação da substância (Cassol; Rocha, 2020).

Além disso, não deve ser administrado em pacientes que apresentam infecção na região em que a toxina será injetada, e devem ser adotados cuidados especiais com pacientes diagnosticados com coagulopatias ou que utilizam anticoagulantes, como compressão na região da injeção e corrigir os distúrbios da coagulação antes dos procedimentos (Cassol; Rocha, 2020).

2.6 POSSÍVEIS EFEITOS ADVERSOS

Embora a aplicação dessa toxina seja bem aceita pelo organismo, se deslocando para os músculos e tecidos adjacentes, o seu efeito reduz à medida que se afasta do local onde foi injetada. Entretanto, quando grandes quantidades são administradas nos pacientes, também podem se espalhar para áreas adjacentes. Dessa forma, ressalta a importância da dosagem adequada de acordo com a necessidade do paciente (Marques, 2014).

A toxina deve ser administrada com cuidado, principalmente em pacientes diagnosticados com distúrbios neuromusculares, pois é possível que sua circulação na corrente sanguínea provoque sintomas sistêmicos semelhantes aos da gripe ou, em casos raros, plexopatia braquial. Vale destacar que reações alérgicas são comuns e durante a gestação ou período de amamentação, seu uso não é recomendado (Marques, 2014).

De acordo com Ribeiro e colaboradores (2021 *apud* Kós *et al.* 2023), os efeitos adversos investigados na toxina botulínica podem incluir eritema, edema, equimose, cefaleia, náuseas e infecções, sendo classificados em relativos, raros e discretos. Por isso, é importante que os profissionais, durante o manuseio da toxina botulínica, saibam o seu mecanismo de ação, os aspectos anatômicos dos pacientes e possíveis complicações que podem afetar a sua qualidade de vida. Vale ressaltar que, antes de qualquer procedimento, deve ser apresentado os riscos e benefícios, esclarecendo quaisquer dúvidas de forma clara e objetiva para os pacientes (Kós *et al.* 2023).

2.7 ENXAQUECA

A enxaqueca é uma condição crônica do sistema nervoso caracterizada como dor pulsante na região da cabeça, podendo envolver sensibilidade à luz e ao som, além de provocar sintomas como náuseas ou vômitos durante as crises (Ribeiro *et al.* 2023).

Pode ser provocada por diversos fatores, como estresse, problemas hormonais, certos alimentos com potencial alergênico, escassez de nutrientes e, até mesmo, fatores ambientais, sendo vista como uma doença multifatorial. Seus principais sintomas podem variar de acordo com a intensidade, duração e frequência, sendo dividida em quatro fases. Na primeira fase, chamada de fase prévia, alguns podem relatar falta de apetite, dificuldade de concentração, irritabilidade e alterações de humor e sono. Na segunda fase, chamada de fase da aura, os sintomas podem incluir visão embaçada, sensação de formigamento ou dormência nas mãos e na face. Na terceira fase é quando a dor inicia, começando subitamente ou gradualmente, podendo durar de 6 a 12 horas, sendo uma dor latejante, onde há chances de vir acompanhada por náuseas, vômitos, sensibilidade à luz e ao som. Por fim, na quarta fase, também chamada de fase de resolução, a dor diminui. Nesse estágio o indivíduo pode sentir o alívio, mas também pode se sentir cansado, deprimido, irritado, ter dificuldade de concentração, entre outros (Iglesias; Bottura; Naves, 2009; Machado; Barros; Palmeira, 2006).

Além disso, a enxaqueca é de origem neurovascular, sendo um distúrbio crônico caracterizado por provocar dores unilaterais e latejantes na região da cabeça. Durante uma crise, as fibras sensitivas libertam neuropeptídeos vasoativos, que causam uma resposta inflamatória na dura-máter e sensibilização das fibras nervosas à estímulos inóculos, como pulsação dos vasos sanguíneos e modificação na pressão venosa, se manifestando pelo aumento da mecanossensibilidade intracraniana e hiperalgesia agravada pela tosse ou movimentos cefálicos bruscos (Machado; Barros; Palmeira, 2006).

2.8 TIPOS DE ENXAQUECA

De acordo com a World Health Organization (2024), os distúrbios relacionados à cefaleia afetam, aproximadamente, 40% da população, sendo mais comuns em mulheres, além de poder iniciar a partir dos 5 anos, sendo uma das condições mais comuns entre as faixas etárias.

Esses distúrbios depositam uma carga sobre o indivíduo que está relacionada ao seu sofrimento, qualidade de vida prejudicada e vida financeira desequilibrada. No que tange a crises repetitivas, os portadores podem ter a vida familiar prejudicada, a vida social e o emprego, além de estar predisposto a outras doenças devido à luta a longo prazo contra a dor, como ansiedade e depressão (World Health Organization, 2024).

A enxaqueca pode ser vista de diversas formas, como a enxaqueca sem aura, sendo uma das mais comuns, onde os portadores são acometidos por cefaleia típica. Diferente da enxaqueca com aura, que dura entre 5 e 60 minutos, manifestando aura visual, podendo ocorrer alterações sensoriais, linguísticas e motoras, variando de pessoa para pessoa. Já a enxaqueca crônica, é caracterizada como uma cefaleia de origem desconhecida, geralmente ocorrendo em mais de 15 dias, durante um período

mínimo de 3 meses, persistindo por, pelo menos, 4 horas a cada crise (Carvalho; Gagliani, 2014).

2.9 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA ENXAQUECA

Para prevenir e reduzir a frequência da intensidade e duração das dores de cabeça, geralmente são prescritos medicamentos diários, como betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, antidepressivos e outros (Iglesias; Bottura; Naves, 2009).

Para tratar as crises, podem ser recomendados analgésicos, anti-inflamatórios e outros medicamentos. Em casos de crises isoladas ou que ocorrem com pouca frequência, deve ser realizado um tratamento sintomático, que varia de acordo com o tipo de enxaqueca, a frequência, intensidade da dor, sintomas, idade do paciente, resposta ao tratamento e das patologias que ele apresenta, caso tenha. Se as crises forem leves ou moderadas, podem ser tratadas com fármacos inespecíficos, como o paracetamol e ácido acetilsalicílico, e com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como ibuprofeno, que inibem a inflamação e provocam analgesia. Além disso, na presença de vômitos, antieméticos, como domperidona, podem ser administrados (Iglesias; Bottura; Naves, 2009; Marques, 2015).

A forma medicamentosa mais utilizada é o consumo de fármacos como triptanos e anti-inflamatórios, que promovem o alívio da dor. Entretanto, esse método pode não ser satisfatório a longo prazo, podendo provocar efeitos adversos, como os que estão apresentados no quadro 1. Além disso, o uso em excesso de determinados medicamentos pode provocar uma cefaleia por uso excessivo de medicação, ocorrendo por muitos dias no mês, em pacientes com cefaleia primária pré-existente (Parreira; Luzeiro; Monteiro, 2020).

Quadro 1 - Fármacos utilizados no tratamento da enxaqueca de acordo com sua classificação e efeitos adversos

ANALGÉSICOS (ORAIS)	EFEITOS ADVERSOS
Ácido Acetilsalicílico	Antiplaquetares e gastrointestinais.
Paracetamol	Hepatotoxicidade.
ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL	EFEITOS ADVERSOS
Ibuprofeno	Gastrointestinal, úlceras, hemorragias, problemas cardiovasculares, toxicidade renal devido às doses elevadas ou uso prolongado.
TRIPTANO	EFEITOS ADVERSOS
Eletriptano	Rubor, tontura, fadiga, sonolência, ansiedade e palpitações.
ANTIEMÉTICOS	EFEITOS ADVERSOS

Domperidona	Baixo risco de morte súbita e arritmias cardíacas, principalmente em pessoas com mais de 60 anos.
-------------	---

Fonte: Centro de Informação do Medicamento (2019)

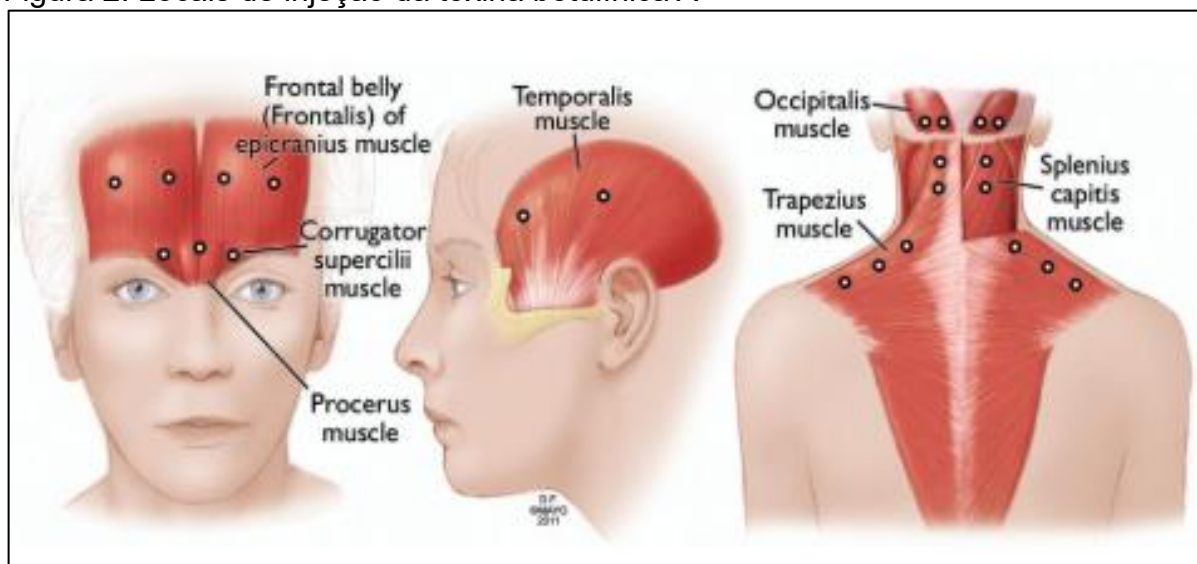
2.10 TRATAMENTO DE ENXAQUECA ATRAVÉS DA TOXINA BOTULÍNICA

O tratamento para os pacientes com enxaqueca crônica, principalmente aqueles que consomem fármacos em excesso, em sua maioria é difícil, uma vez que as medicações profiláticas são utilizadas com mais intensidade ao seu estilo de vida. E, por isso, a utilização da toxina botulínica veio como um método alternativo de tratamento, tendo como objetivo minimizar as crises de enxaquecas (Fentermcher, 2011 *apud* Duarte; Leite, 2021).

A aplicação da toxina para o tratamento da enxaqueca deve ser realizada de acordo com a região em que há o desconforto, podendo ser administrada na área dos músculos temporais e maxilares, na glabelar e frontal, além da parte posterior dos músculos occipitais, suboccipitais e músculos do trapézio, seguindo o número adequado de injeções recomendadas para cada área de aplicação (Marques, 2014).

Marques (2014) declara que para as aplicações da substância, geralmente são feitas na zona frontal, nuca e músculo temporal, administradas por via intramuscular, em doses fixas e aplicadas bilateralmente, divididas entre cabeça e pescoço, no lado direito e esquerdo, como apresentado na figura 2. As injeções da toxina do tipo A devem ser administradas a cada 12 semanas, pois a administração frequente pode formar anticorpos neutralizantes, afetando a sua eficácia (Robertson; Garza, 2012).

Figura 2: Locais de injeção da toxina botulínica A



Fonte: Robertson e Garza (2012)

3 METODOLOGIA

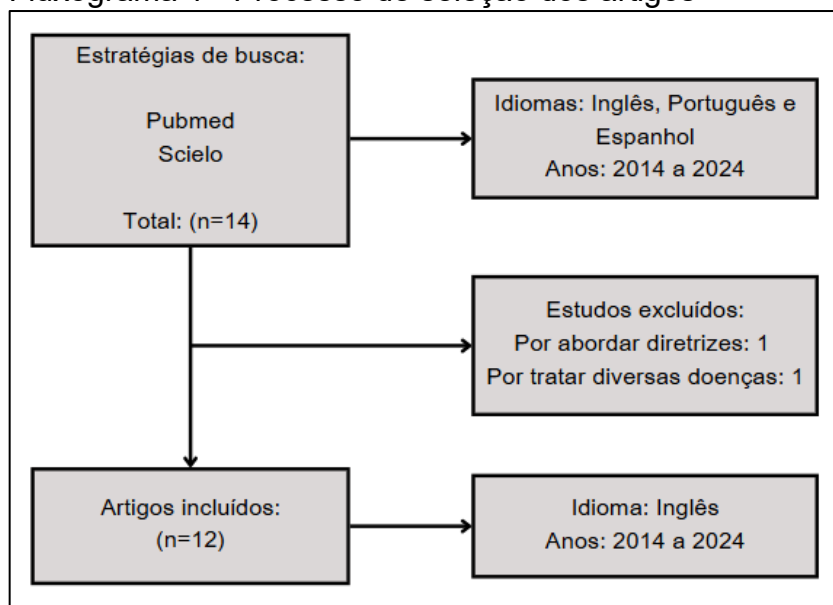
Este estudo é de caráter quali-quantitativo, onde foi elaborada uma revisão de literatura integrativa. Foram efetuadas pesquisas de artigos publicados no período de 2014 a 2024, relacionados a toxina botulínica como método de tratamento para a enxaqueca,

buscados nos bancos de dados Pubmed e Scielo, por meio das palavras de busca “botullim toxin” AND “migraine” no Pubmed, e “toxina botulínica” e “enxaqueca” no Scielo.

Foram incluídos artigos que respondessem às questões norteadoras, publicados entre os anos de 2014 e 2024, redigidos em língua portuguesa, espanhola e inglês, que realizaram pesquisas com seres humanos acima de 18 anos e artigos cujos resumos estavam apresentados nas bases de dados, sendo excluídos artigos não encontrados na íntegra, revisões simples de literatura e aqueles que não respondiam às questões norteadoras propostas por este estudo.

Com o levantamento de dados, os artigos foram inseridos em uma planilha para uma análise dos resumos e aplicação dos critérios de exclusão. Abaixo se encontra o fluxograma detalhando o processo de seleção dos artigos.

Fluxograma 1 - Processo de seleção dos artigos



Fonte: Elaboração própria (2024)

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após aplicação dos critérios de exclusão, os 12 artigos selecionados foram lidos na íntegra, analisando seus objetivos, metodologias, resultados, discussão e conclusão dos autores para compor a revisão. Abaixo encontra-se a relação dos artigos escolhidos.

Quadro 2 - Relação de artigos

Título	Autores / Ano	Objetivo	Resultados
OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program	Aurora <i>et al.</i> (2014)	Avaliar a eficácia e a segurança da toxina botulínica do tipo A na profilaxia de cefaleia em adultos com enxaqueca crônica que receberam 5	Foram notadas reduções significativas nas pontuações do teste de impacto e do questionário da qualidade de vida, demonstrando que o

		ciclos de tratamento e completaram o estudo.	tratamento com a toxina é benéfico, principalmente a longo prazo.
A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195 U in medication over use headache: a real-world experience	Negro <i>et al.</i> (2015)	Comparar a eficácia e a segurança da OnabotulinumtoxinA 195 U com a 155 U para tratamento da enxaqueca crônica e cefaleia causada pelo uso excessivo de medicamentos durante 2 anos.	Ambas as doses reduziram o número de dias de dor e enxaqueca, bem como os dias de ingestão de medicamentos, entretanto, a dosagem 195 U mostrou-se superior a 155 U durante os 2 anos de tratamento.
Real-life use of OnabotulinumtoxinA for symptom relief in patients with chronic migraine: REPOSE study methodology and baseline data	Davies <i>et al.</i> (2017)	Iniciar um estudo prospectivo e observacional contínuo da toxina botulínica para o tratamento sintomático da enxaqueca crônica.	Os resultados foram divulgados por Ahmed e outros (2019).
Botulinum toxin A (BT-A) versus low-level laser therapy (LLLT) in chronic migraine treatment: a comparison	Loeb <i>et al.</i> (2018)	Avaliar pacientes com enxaqueca crônica tratados com toxina botulínica A e comparar com a laserterapia de baixa potência.	Ambos os grupos revelaram resultados satisfatórios, com redução nos dias de dor de cabeça, na intensidade da dor e na ingestão de medicamentos.
Long-term safety and tolerability of OnabotulinumtoxinA treatment in patients with chronic migraine: results of the COMPEL study	Winner <i>et al.</i> (2019)	Analisar a segurança e tolerabilidade da toxina botulínica A após cada um dos 9 ciclos de tratamento.	Com as aplicações, foi possível observar relatos de eventos adversos que foram reduzidos com o progresso do tratamento, bem como identificado a boa tolerância ao longo das 108 semanas.
An open-label prospective study of the real life use of OnabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study	Ahmed <i>et al.</i> (2019)	Observar o uso da toxina botulínica A na vida real e a longo prazo em adultos com enxaqueca crônica e relatar a utilização, eficácia, segurança e tolerabilidade.	Houve redução na frequência de dor de cabeça diária, melhora na qualidade de vida, demonstrando que o tratamento é eficaz a longo prazo e com poucos efeitos adversos.
Sustained benefits of OnabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: an analysis of the pooled phase 3 REsearch evaluating migraine prophylaxis therapy	Silberstein <i>et al.</i> (2024)	Caracterizar os benefícios a longo prazo da resposta contínua ao tratamento com toxina botulínica em indivíduos com enxaqueca crônica que alcançaram redução	Foram visualizadas boas pontuações no questionário da qualidade de vida e redução nas pontuações do teste de impacto da dor, mostrando a

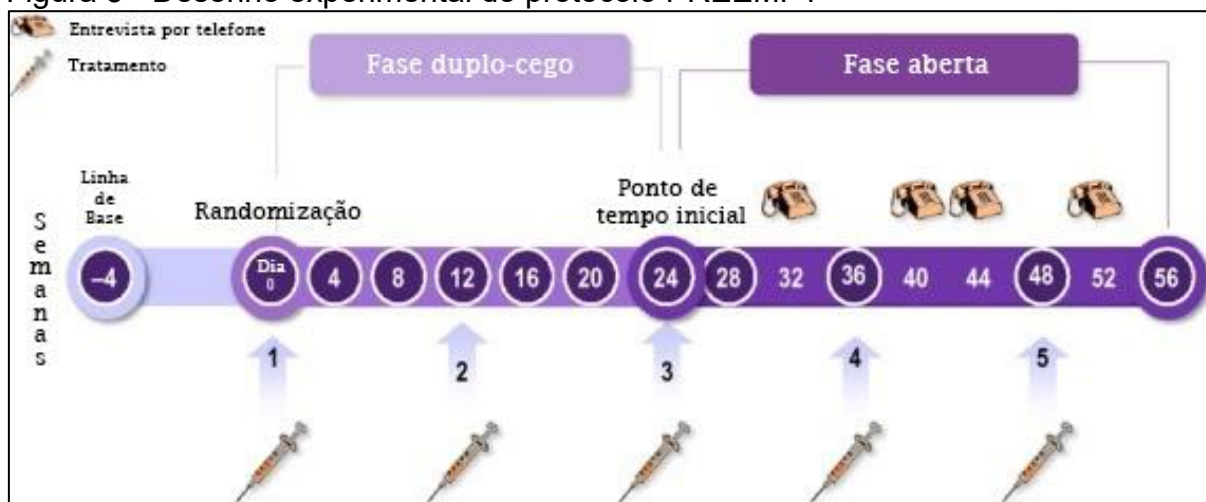
(PREEMPT) randomized controlled trials		para menos de 15 dias com dor de cabeça por mês.	eficácia do tratamento, bem como o benefício do tratamento na incapacidade relacionada à dor.
The efficacy of botulinum toxin type-A for intractable chronic migraine patients with no pain-free time	Atraszkiewicz, Ito e Bahra (2021)	Alcançar uma redução sustentada das pontuações HIT-6 para 60 ou menos, minimizando a incapacidade dos pacientes.	Houve redução nas pontuações do teste de impacto da dor após o tratamento, bem como redução nos dias com dor, revelando a eficácia da toxina botulínica na enxaqueca crônica.
OnabotulinumtoxinA improves quality of life in chronic migraine: the PREDICT study	Boudreau <i>et al.</i> (2021)	Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde no mundo real e a longo prazo em adultos com enxaqueca crônica recebendo toxina botulínica.	Foram reduzidos os dias de dor de cabeça por mês e a gravidade da dor, bem como melhora na qualidade de vida dos pacientes.
Botulinum toxin type A for the treatment of post-traumatic headache: a randomized, placebo-controlled, cross-over study	Zirovich e outros (2021)	Determinar se o tratamento com a toxina botulínica A melhorou os sintomas de cefaleia pós-traumática em veteranos militares.	O grupo que recebeu a toxina botulínica obteve redução nos dias de dores de cabeça por semana e na intensidade da dor.
The effect of OnabotulinumtoxinA on headache intensity and number of monthly headache days in individuals with chronic migraine with different levels of neck disability	Onan, Arikan e Martelletti (2023)	Investigar o efeito da toxina botulínica na intensidade e no número de dias mensais com cefaleia em indivíduos com enxaqueca crônica com diferentes níveis de incapacidade cervical.	Os grupos de incapacidade grave e completa obtiveram melhores resultados em relação à redução no número de dias mensais com cefaleia, mas a intensidade da dor foi reduzida em todos os grupos.
Clinical conditions targeted by OnabotulinumtoxinA in different ways in medicine	Onan, Farham e Martelletti (2024)	Investigar os diferentes alvos da via da toxina botulínica A em diferentes aplicações médicas.	O estudo detalha as áreas de utilização da toxina botulínica, bem como seus efeitos com o mecanismo de ação e seus benefícios.

Fonte: Elaboração própria (2024)

No ano de 2014, Aurora e colaboradores publicaram os resultados do programa PREEMPT (*Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*). Este programa consistiu na junção de dois grandes estudos aplicando uma mesma metodologia, realizado em 3 fases consistindo em um período de triagem de 28 dias, uma fase duplo-cega com um grupo controle (placebo) de 24 semanas com dois ciclos de aplicação e uma fase aberta de 32 semanas, com três ciclos de injeção de toxina botulínica em ambos os grupos, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da toxina botulínica para prevenção da enxaqueca crônica. Além disso, os pacientes

utilizaram um diário eletrônico interativo para registrar os sintomas de dor de cabeça e medicamentos para dor aguda, sendo realizada a visita para análise a cada 4 semanas. Vale ressaltar que os grupos que receberam a toxina botulínica e o placebo foram criados aleatoriamente. Dessa forma, os medicamentos foram administrados com 31 injeções de dose fixa (155U de toxina botulínica) em sete regiões específicas da cabeça e do pescoço a cada 12 semanas (podendo ser reajustada com injeções adicionais em um ou ambos os lados em até 3 grupos musculares específicos, sendo eles: temporal, occipitais e trapézio, se a dor predominante fosse relatada em um dos locais, durante 2 anos, não sendo permitido o uso de medicamento profilático dentro de 4 semanas antes do início do tratamento (esquema terapêutico representado na figura 3).

Figura 3 - Desenho experimental do protocolo PREEMPT



Fonte: adaptado de Aurora, 2014

Foram totalizados 1005 pacientes que receberam todos os cinco ciclos de tratamento, sendo administrado apenas a toxina botulínica em 513 e placebo (2 ciclos) e toxina botulínica (3 ciclos) em 492 pacientes. Sendo assim, foi relatado que houve diferenças significativas entre os pacientes tratados com a toxina botulínica durante todos os ciclos e os pacientes que receberam o placebo em dois ciclos, onde os pacientes tratados somente com a toxina apresentaram melhores resultados em relação a redução da frequência de dias com enxaqueca, principalmente no 24º semana. Entretanto, houve relatos sobre efeitos adversos relacionados ao tratamento em ambos os grupos após todos receberem a toxina botulínica, sendo os principais relatos: dor cervical, fraqueza muscular, dor no local da aplicação e ptose palpebral, mas os sintomas diminuíram progressivamente com as injeções de toxina botulínica (Aurora *et al.* 2024).

Em um artigo mais recente do mesmo grupo, Silberstein e outros (2024) aplicaram a mesma metodologia (agora chamada protocolo PREEMPT) com o objetivo de caracterizar os benefícios da toxina a longo prazo da resposta contínua ao tratamento em indivíduos com enxaqueca crônica que reduziram os dias de dor por mês, onde foi realizado um período de triagem em 28 dias, uma fase randomizada, duplo-cega e controlada por placebo de 24 semanas e um período aberto de 32 semanas em que todos os indivíduos foram tratados com a toxina botulínica. Além disso, foram

aplicados o Teste de Impacto da Dor de Cabeça (HIT-6), que avalia o impacto das dores de cabeça no funcionamento social, cognitivo e psicológico, e o questionário de Qualidade de Vida Específica para Enxaqueca, que avalia o impacto das cefaleias na qualidade de vida dos pacientes, baseando-se na função restritiva, preventiva e emocional. No artigo escrito por Aurora e seus colaboradores (2014), os resultados mostraram que, quem completou os cinco ciclos teve melhorias mais significativas, evidenciando que a profilaxia contínua é essencial para maximizar os benefícios do tratamento. Já o artigo escrito por Silberstein e outros complementa essa visão, revelando que os participantes que reduziram as dores de cabeça para menos de 15 dias por mês, após o tratamento com a toxina botulínica, apresentaram avanços importantes na qualidade de vida e na incapacidade relacionada à dor, durando até 56 semanas reforçando a eficácia do uso prolongado da toxina.

Ambos os artigos mostram que a adesão a um tratamento completo é crucial pois, ao focar na continuidade do tratamento, não só é possível reduzir a frequência das crises, mas também proporcionar uma vida melhor para os pacientes, sendo uma abordagem fundamental para otimizar os resultados no manejo da enxaqueca (Aurora *et al.* 2014; Silberstein *et al.* 2024).

Em 2021, um outro grupo de pesquisadores também conduziu uma pesquisa onde os pacientes receberam 155U de toxina botulínica em 31 locais em sete regiões, de acordo com o protocolo PREEMPT, a cada 3 meses. Durante o tratamento, as pontuações do teste para avaliar o nível da dor de cabeça, HIT-6 (*Headache Impact Test*), foram registradas para avaliar a melhora, além do diário de dor de cabeça dos pacientes. Dessa forma, se as pontuações do HIT-6 não melhorassem após duas doses, o tratamento era interrompido, entretanto, um paciente recebeu uma terceira dose após duas tentativas fracassadas. Além disso, o tratamento era cessado imediatamente em caso de reações adversas graves. O objeto da pesquisa era alcançar uma redução sustentada das pontuações HIT-6 para 60 ou menos, minimizando a incapacidade que acometia os pacientes. Essa pesquisa envolveu a coleta de dados retrospectivos de 33 pacientes, onde todos os participantes atenderam aos critérios de diagnósticos estabelecidos. Sendo assim, com base nos resultados iniciais do estudo, ficou claro que todos os pacientes apresentavam um problema significativo e já haviam realizado tentativas de tratamento farmacológico sem sucesso. Com isso, o tratamento com toxina botulínica foi considerado como uma última tentativa para melhorar o bem-estar dos pacientes (Atraszkiewicz; Ito; Bahra, 2021).

Os resultados dessa pesquisa descrevem que todos os pacientes tiveram resultados positivos. Apenas um paciente não apresentou diminuição no número de dias com enxaqueca, enquanto os demais apresentaram diminuição, e todos tiveram melhora acentuada na incapacidade no dia a dia. Além disso, um dos pacientes desenvolveu gradualmente a melhora durante o tratamento e, após 5 anos, se encontrou livre da dor diária, apresentando somente 2 dias de dor por mês. No entanto, o mesmo utiliza tratamento com nortriptilina que, se retirada, leva à exacerbação do distúrbio (Atraszkiewicz; Ito; Bahra, 2021).

Boudreau e outros (2021) realizaram o estudo PREDICT, um estudo padrão de atendimento canadense, multicêntrico, prospectivo e observacional, e um diário de dor de cabeça durante o estudo, com o objetivo de avaliar a qualidade de vida relacionada

à saúde no mundo real e de longo prazo em indivíduos com enxaqueca crônica tratados com toxina botulínica. Dessa forma, 15 médicos em 16 centros de dor de cabeça no Canadá realizaram a coleta dos dados, contando com a presença de 197 participantes selecionados durante a rotina. Foi realizada a triagem dos pacientes durante 4 semanas, um período observacional para administração da toxina botulínica e uma visita ao final do estudo. Com isso, os pacientes que atenderam aos critérios da triagem e completaram o período observacional inicial, foram recomendados ao tratamento com a toxina sendo administrada a cada 12 semanas, durante dois anos, também seguindo o protocolo PREEMPT.

Nos resultados primários obtidos, 123 pacientes completaram o tratamento de 2 anos, demonstrando melhora na qualidade de vida, com pontuações mais significativas no 4º tratamento do que no início da pesquisa, redução no número de dias mensal com cefaleia, incluindo a cefaleia moderada ou intensa. Entretanto, houve alguns relatos sobre eventos adversos emergentes do tratamento, como ptose palpebral sendo a principal indicada. Em resumo, o artigo mostra que o tratamento preventivo e a longo prazo com a toxina botulínica é seguro, eficaz e tolerável, melhorando a qualidade de vida e reduzindo a frequência e a gravidade da dor de cabeça (Boudreau *et al.* 2021).

Dois anos antes, Winner e outros (2019) também realizaram um estudo semelhante em relação a metodologia aplicada, incluindo a aplicação da toxina botulínica e tempo de intervalo entre as aplicações, baseando-se no método PREEMPT. Entretanto, no artigo escrito por Boudreau e outros (2021), com os relatos de dor predominante em um local específico, a dose recomendada seria ajustada com injeções adicionais, diferente do artigo escrito por Winner e seus colaboradores, onde os pacientes receberam autorização para tomar somente um medicamento preventivo oral simultaneamente se a dose e o regime fossem estáveis nas 4 semanas anteriores ao primeiro tratamento do estudo e permanecessem inalterados até ou após 24 semanas. Além disso, ambos artigos trataram os resultados do tratamento com a toxina botulínica a longo prazo, resultando em bons retornos e confirmando que o uso clínico a longo prazo é tolerável e seguro, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Por fim, Boudreau e outros, com o estudo PREDICT, afirmam que, embora nem todos os pacientes tenham conseguido completar todos os ciclos de tratamento, os resultados mostram que essa terapia pode realmente fazer diferença na vida dos pacientes, melhorando a qualidade de vida, reduzindo a frequência e a intensidade das crises.

Assim, o artigo de Winner e colegas (2019) também confirma que o tratamento com a toxina botulínica é bem tolerado, onde nenhum novo sinal de segurança foi identificado durante esse período. Além disso, a incidência de efeitos colaterais diminuiu com o uso repetido da toxina botulínica, ou seja, ao longo do tempo os pacientes podem não só se beneficiar da eficácia do tratamento, mas também experimentar esse método de forma mais segura e confortável.

Portanto, o grupo de pesquisadores citados acima contribuem para o fato de que a toxina botulínica é uma intervenção eficaz e segura para tratamento da enxaqueca crônica, confirmando que um tratamento contínuo e completo é necessário para maximizar os benefícios da substância, embora existam efeitos adversos relacionados ao seu uso. Dessa forma, a toxina botulínica se torna promissora no tratamento da enxaqueca crônica, promovendo melhoras significativas na vida dos pacientes.

O artigo escrito por Negro e outros (2015), teve como objetivo comparar a eficácia e segurança da toxina botulínica nas doses de 155 U e 195 U para tratamento de enxaqueca crônica e cefaleia por uso excessivo de medicamentos durante 2 anos. A metodologia do estudo baseia-se na pontuação do HIT-6, a cada 6 meses, em 172 pacientes, que foram autorizados a tomar medicamentos orais preventivos durante o tratamento com toxina botulínica. Os pacientes foram tratados de acordo com o protocolo PREEMPT, sendo aplicadas injeções a cada 3 meses, durante 2 anos. Vale ressaltar que os pacientes que receberam 195 U foram comparados com os resultados de um estudo anterior, onde os pacientes receberam 155 U, com os mesmos critérios de seleção de pacientes, mesmas injeções e cronograma de avaliação clínica.

Do total de pacientes, 95,8% apresentaram HIT-6 grave, isto é, igual ou superior a 60, não sendo encontradas diferenças significativas das características demográficas e clínicas no início do estudo entre os grupos de 155 U e 195 U. Em análise de ambas dosagens, a eficácia de 195 U é demonstrada na redução de dias com dor de cabeça e dos dias de enxaqueca mensal de forma significativa, com pontuações respectivas iniciais em 22,2 e 21,6 antes da aplicação e 4,1 e 3,8 depois da aplicação, durante o período de tratamento da primeira à oitava sessão, consequentemente, os dias de ingestão de medicamentos também diminuíram significativamente, com pontuação inicial em 21,0 e pontuação final em 3,7, assim como a média do HIT-6. No estudo anterior, a dosagem 155 U também se mostrou eficaz, entretanto, a 195 U foi significativamente mais eficaz. Já em relação a segurança e tolerabilidade das dosagens, em ambos os grupos apresentaram eventos adversos de leves a moderados, ocorrendo com mais frequência durante os 3 primeiros ciclos de injeções (Negro *et al.* 2015).

Em 2017, Davies e colaboradores iniciaram um estudo que recebeu o nome de “Estudo REPOSE”. Neste artigo, foi detalhada a metodologia utilizada, porém não foram concluídos os resultados, que viriam a ser publicados somente em 2019, por Ahmed e colegas, membros do mesmo grupo de pesquisa. Embora os pesquisadores ainda não tenham apresentado resultados de desfecho, o artigo detalha os métodos de coleta de dados, prometendo uma análise abrangente sobre o uso clínico da toxina botulínica no futuro. Outros pesquisadores, no ano de 2019, portanto, publicaram o estudo prospectivo utilizando o método PREEMPT e REPOSE (*Patient-Reported Outcomes Observed in Practice*), com o objetivo de utilizar a toxina botulínica para o tratamento sintomático da enxaqueca crônica e observar o uso real e de longo prazo (2 anos), assim como relatar a utilização, eficácia, segurança e tolerabilidade do uso, respectivamente. Os pacientes foram mantidos em observação por 2 anos a partir do início do tratamento com a toxina botulínica, sendo feita a administração a cada 12 semanas, seguindo o protocolo do estudo PREEMPT, com 155 U por 31 locais. Vale destacar que os pacientes foram autorizados a receber tratamentos para dor aguda ou tratamento preventivo antes da inscrição, bem como continuar com os tratamentos, alterados ou não, durante o período do estudo (Ahmed *et al.* 2019).

Com a análise dos resultados, foi possível observar que houve redução significativa de 20,6 para 7,4 pontos na frequência de dias com cefaleia em relação ao início do tratamento, assim como melhora na qualidade de vida. Em relação a segurança do uso da toxina botulínica para fins de tratamento para enxaqueca, as maiores reações adversas foram de intensidade leve a moderada (sendo as principais: ptose palpebral,

cervicalgia e rigidez musculoesquelética), com poucos pacientes relatando intensidade grave, que normalmente ocorreram em pacientes que receberam medicamentos concomitante para dor no início e durante todo o estudo (Ahmed *et al.* 2019).

Além disso, os autores detalham um estudo em que os pacientes receberam a toxina a cada 12 semanas, conforme as práticas médicas habituais, e foram acompanhados por 24 meses. Os resultados mostraram uma eficácia significativa, com uma redução sustentada na frequência das dores de cabeça e melhorias notáveis na qualidade de vida. As reações adversas foram de leves a moderadas e não surgiram novas preocupações de segurança, proporcionando uma evidência concreta sobre os benefícios decorrentes do tratamento contínuo. Portanto, esse estudo enfatiza a importância da pesquisa contínua para avaliar a segurança e a eficácia a longo prazo do tratamento (Ahmed *et al.* 2019).

Já em 2023, um estudo feito por Onan, Arikan e Martelletti, avaliou os efeitos da toxina botulínica na intensidade e no número de dias mensais da cefaleia em indivíduos com enxaqueca crônica e com diferentes níveis de incapacidade cervical. Nele, os indivíduos foram agrupados de acordo com o nível da incapacidade no pescoço, sendo leve, moderada, grave e completa. O nível de redução na intensidade da cefaleia foi semelhante em quase todos os grupos que apresentavam incapacidade, não apresentando mudança na intensidade da enxaqueca entre os grupos de incapacidade cervical após o tratamento com a toxina botulínica, mas houve redução no número de dias mensais. Embora a melhora significativa apresentada neste artigo tenha sido em relação à incapacidade completa e grave, a qualidade de vida foi semelhante entre os grupos. Além disso, nesse estudo, onde os benefícios são tratados a longo prazo, os pesquisadores se limitaram a 3 meses, visto que é uma pesquisa retrospectiva e não foi realizado um acompanhamento de pacientes. Vale ressaltar que a avaliação foi limitada à falta de avaliações objetivas de testes de vida diária dos pacientes.

Em 2024, os mesmos autores escreveram um artigo que explorava e desdobrava a utilização da toxina botulínica em diferentes aplicações clínicas e como seu uso poderia criar uma via de efeito comum ou nova hipótese de via para sua utilização (Onan; Farham e Martelletti, 2024).

Em seu artigo, é descrito que uma das aplicações mais conhecidas é para uso dermatológico, na área cosmética, devido à eficácia e satisfação do paciente pós-procedimento, baixos efeitos colaterais e ausência da necessidade de realização cirúrgica. Com a aplicação da toxina botulínica na área desejada, a liberação da acetilcolina é inibida e, consequentemente, a contração muscular, podendo apresentar complicações como dor ou edema decorrente da injeção, equimose, assimetrias, ptose, diplopia, lagofalmo, dificuldade para respirar (em caso de aplicação nasal), dificuldade para comer, beber, mastigar e/ou fraqueza no pescoço (Onan; Farham e Martelletti, 2024).

Assim como nos artigos clínicos analisados, Onan, Farham e Martelletti (2024) abordam a aplicação da toxina botulínica focando em neurotransmissores, como na enxaqueca crônica, onde relata que a utilização dessa substância para tratamento proporciona redução na intensidade da dor, dias e frequência da dor, principalmente

da dor no pescoço, incapacidade e aumento na qualidade de vida, assim como a redução da frequência do consumo de medicamentos.

Dessa forma, no artigo escrito por Onan, Farham e Martelletti (2024) são explorados os mecanismos pelos quais o tratamento com a toxina botulínica tem sido utilizado para a enxaqueca, detalhando como ela age no sistema nervoso, bloqueando a liberação e ação de neurotransmissores da dor, o que ajuda a explicar a sua eficácia no alívio dos sintomas. Essa compreensão dos mecanismos de ação é fundamental para os profissionais de saúde que buscam oferecer tratamentos mais eficazes e personalizados.

Os artigos mencionados retratam a eficácia da toxina botulínica na redução dos dias e na intensidade das crises de enxaqueca crônica, apresentando uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes. Portanto, esses estudos reforçam que, de fato, a toxina botulínica como opção terapêutica para o determinado tratamento é eficaz, devido a sua tolerância, segurança a longo prazo, bem como sua capacidade de reduzir o uso excessivo de medicamentos, evitando a escala de dependência e os efeitos colaterais associados ao uso abusivo dos mesmos, além de melhorar a qualidade de vida, permitindo que os pacientes retornem às atividades diárias normalmente.

Já no ano de 2018, Loeb e outros, tiveram resultados parecidos em relação a redução de dias com enxaqueca e redução do consumo de medicamentos à medida que o tratamento avançava. O artigo investiga dois tipos de tratamento para enxaqueca, mas com base nos resultados da aplicação da toxina botulínica, é possível observar resultados promissores, não sendo um tratamento que apenas diminuiu os dias em que os pacientes sentiam dor de cabeça, mas também reduziu a necessidade de medicamentos agudos e a intensidade da dor, bem como a ansiedade dos pacientes. Dessa forma, o artigo mencionado acima se conecta ao que foi observado no artigo escrito por Negro e colaboradores (2015).

No ano de 2021, Zirovich e colaboradores publicaram um estudo que teve como objetivo determinar se o tratamento com a toxina botulínica melhorou os sintomas da cefaleia pós-traumática em veteranos militares. Nele foi realizado um estudo aplicando a metodologia de duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e cruzado, além da aplicação do questionário HIT-6 e a Escala de Avaliação Numérica (NRS) da dor, assim como o registro diário da dor de cabeça.

Com as administrações realizadas, foi apresentada uma redução significativa no número de dores de cabeça por semana e redução no número de dias com dor de cabeça no grupo que recebeu a toxina botulínica, diferente do grupo placebo, que apresentou um aumento significativo por semana e não significativo de dias. Todos os eventos adversos relatados foram leves e transitórios, estando relacionados ao local da injeção, sendo os principais relatados: parestesia e dor no local da injeção, semelhante ao grupo que recebeu a toxina botulínica (Zirovich *et al.* 2021).

Portanto, o artigo escrito por Zirovich e outros (2021) relata evidências de estudos que demonstram que a toxina botulínica pode ser eficaz na redução tanto da frequência quanto da gravidade da dor em pacientes com cefaleia em salvas pós-traumáticas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a análise dos artigos no presente estudo, foi possível concluir que a utilização da toxina botulínica como método de tratamento para a enxaqueca é eficaz na redução da frequência e da intensidade das crises. Os resultados indicam que muitos pacientes apresentam uma melhora significativa na qualidade de vida, especialmente aqueles que não respondem bem a outras opções de tratamento. No entanto, é importante reconhecer os possíveis efeitos colaterais, como dor no local da aplicação e fraqueza muscular temporária. Embora esses efeitos geralmente sejam leves, eles podem impactar a finalidade ao tratamento e, conseqüentemente, os resultados.

Além disso, um acompanhamento cuidadoso, realizado pelo profissional devidamente habilitado, e personalizado é essencial para garantir a segurança e a eficácia do tratamento, respeitando os protocolos de aplicação nas regiões adequadas, administrando a cada 12 semanas, priorizando um tratamento a longo prazo.

Sendo assim, a relevância clínica deste estudo é significativa tanto para a saúde pública quanto para os profissionais da saúde, uma vez que os dados obtidos contribuem para o desenvolvimento de protocolos mais eficazes no manejo da enxaqueca, além de ampliar as opções de tratamento disponíveis, resultando em uma abordagem mais eficaz e centrada no paciente, beneficiando não apenas os indivíduos afetados, mas também o sistema de saúde como um todo.

Portanto, a toxina botulínica se mostra uma alternativa promissora no tratamento da enxaqueca, e a continuidade de pesquisas nessa área é fundamental para otimizar seu uso e conhecer melhor o mecanismo.

REFERÊNCIAS

AHMED, Fayyaz; GAUL, Charly; GARCÍA-MONCÓ, Juan C; SOMMER, Katherine; MARTELLETTI, Paolo. An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study, **The Journal of Headache and Pain**, v. 10, p. 1-14, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30845917/>. Acesso em: 19 set. 2024.

ATRASZKIEWICZ, Dominic; ITO, Rieko; BAHRA, Anish. The efficacy of botulinum toxin type-A for intractable chronic migraine patients with no pain-free time, **British Journal of Pain**, v. 16, p. 41-49. 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8801685/>. Acesso em: 19 set. 2024.

AURORA, S. K; DODICK, D. W; DIENER, H-C; DEGRYSE, R. E; TURKEL, C. C; LIPTON, R. B; SILBERSTEIN, S. D. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program, **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 129, p. 61-70, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24107267/>. Acesso em: 19 set. 2024.

BOUDREAU, Guy; FINKELSTEIN, Ian; GRABOSKI, Corrie; ONG, May; CHRISTIE, Suzanne; SOMMER, Katherine; BHOGAL, Meetu; DAVIDOVIC, Goran; BECKER, Werner J. OnabotulinumtoxinA improves quality of life in chronic migraine: the

PREDICT study, **The Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 49, n. 2, p. 540-552, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34218836/>. Acesso em: 19 set. 2024.

CARVALHO, Andreza V. C. de; GAGLIANI, Luiz H. Toxina botulínica: tratamento de enxaquecas, **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 11, n. 22, p. 63-76, 2014. Disponível em: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/153/u2014v22n11e153>. Acesso em: 07 jun. 2024.

CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO. **Enxaqueca**: tratamento e prevenção, Boletim do Centro de Informação do Medicamento, 2019. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_jul_set2019_final_15400713315dc00b853bcdd.pdf. Acesso em: 07 jun. 2024.

COLHADO, Orlando C. G; BOEING, Marcelo; ORTEGA, Luciano B. Toxina botulínica no tratamento da dor, **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 59, n. 3, p. 366-381, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/9FZzDfrZwV6Yd8D9VspBM5p/?format=pdf>. Acesso em: 07 jun. 2024.

CASSOL, Melissa T. L; ROCHA, Márcia S. da. A importância do uso da toxina botulínica para o rejuvenescimento facial e finalidades terapêuticas, **Pesquisa e Extensão Oswaldo Cruz**, 2020. Disponível em: https://oswaldocruz.br/revista_academica/content/REVISTA%2040/Melissa%20Tome%20Lopes%20Cassol.pdf. Acesso em: 10 jun. 2024.

DAVIES, Brendan; GAUL, Charly; MARTELLETTI, Paolo; GARCÍA-MONCÓ, Juan C; BROWN, Stephanie. Real-life use of onabotulinumtoxinA for symptom relief in patients with chronic migraine: REPOSE study methodology and baseline data, **The Journal of Headache and Pain**, v. 18, p. 1-9, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28879545/>. Acesso em: 19 set. 2024.

DUARTE, Lorena C; LEITE, Ana K. R. de M. Toxina botulínica como um método terapêutico alternativo no tratamento da enxaqueca crônica: uma revisão integrativa, **Revista Diálogos Acadêmicos**, Fortaleza, v. 10, p. 60-65, 2021. Disponível em: <https://revista.unifametro.edu.br/index.php/RDA/article/view/250/252v>. Acesso em: 07 jun. 2024.

FREITAG, Abel. F; FEROLDI, A. Uso da toxina botulínica na prática clínica, **Boletim FIEP On-line**, 2012. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/USO-DA-TOX%3%8DNA-BOTUL%3%8DNICA-NA-PR%3%81TICA-CL%3%8DNICA-Freitag-Feroldi/4599459a2850a941d2eaa8ad45d19ad613a4d3ee>. Acesso em: 07 jun. 2024

GONÇALVES, Graziela; SUGUIHARA, Roberto T; MUKNICKA, Daniella P. Toxina botulínica na disfunção temporomandibular, **Research, Society and Development**, v. 12, n. 14, p. 1-5, 2023. Disponível em:

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/44552/35608>. Acesso em: 07 jun. 2024.

GOUVEIA, Beatriz N; FERREIRA, Luciana de L. P; SOBRINHO, Hermínio. O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos, **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v. 6, n. 16, p. 56-63, 2020. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/347927310_O_uso_da_toxina_botulinica_e_m_procedimentos_esteticos_The_practical_use_of_botulinum_toxin_in_aesthetics.

Acesso em: 07 jun. 2024.

IGLESIAS, Helen C. E; BOTTURA, Roseli; NAVES, Maria M. V. Fatores nutricionais relacionados à enxaqueca, **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 20, n. 3, p. 229-240, 2009. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/periodicos/ccs_artigos/2009Vol20_3art04fatores.pdf

Acesso em: 07 jun. 2024

KÓS, Bianca M; OLIVEIRA, Andressa F. dos S. M; TRABULSI, Rhamid K; BEZERRA, Célen M. F. M. de C; NOLÊTO, Mariana R. J. B; NOLÊTO, Felipe B; Gomes, VITÓRIA A. F. L; LIMA, Júlia B; COSTA, Eduardo L; RIBEIRO, Victória K. de S. Complicações da aplicação da toxina botulínica: uma revisão de literatura, **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 3, p. 12089-12100, 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/60487>.

Acesso em: 07 jun. 2024.

LOEB, Luana M; AMORIN, Rebeca P; MAZZACORATTI, Maria G. N; SCORZA, Fulvio A; PERES, Mario F. P. Botulinum toxin A (BT-A) versus low-level laser therapy (LLLT) in chronic migraine treatment: a comparison, **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 76, n. 10, p. 663-667, 2018. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30427505/>. Acesso em: 19 set. 2024.

MACHADO, Jorge; BARROS, José; PALMEIRA, Manuela. Enxaqueca: fisiopatogenia, clínica e tratamento, **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 22, n. 4, p. 461-470, 2006. Disponível em:

<https://rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10267>. Acesso em: 07 jun. 2024.

MARQUES, Ana F. de J. **Agentes anti-enxaqueca**: perfil de utilização, efeitos secundários e interações medicamentosas. 2015. 107 f. Mestrado (Ciências Farmacêuticas) – Universidade da Beira Interior, Ciências da Saúde, Covilhã, 2015. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/6487/1/4439_8650.pdf. Acesso em: 07 jun. 2024.

MARQUES, Joana R. S. **A toxina botulínica**: o seu uso. 2014. 59 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4851/1/PPG_24363.pdf. Acesso em: 07 jun. 2024.

MARTINHO, Cissa M. da S; BASTOS, Leonardo C; RIBEIRO, Thaynan A. **Toxina botulínica**: análise da eficácia, segurança e aplicação em tratamentos estéticos

faciais. 2023. 26 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) – Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, Curso de Biomedicina, Barbacena, 2023. Disponível em: https://ri.unipac.br/repositorio/trabalhos-academicos/toxina-botulinica-analise-da-eficacia-seguranca-e-aplicacao-em-tratamentos-esteticos-faciais/#gid=tainacan-item-document_id-262799&pid=1. Acesso em: 07 jun. 2024.

MARTINS, Romário R; SILVEIRA, Alann M. M; RAULINO NETO, João da; MARTINS, Júlio C. G; PESSOA, Cinara V. Toxina botulínica tipo A no tratamento de rugas: uma revisão de literatura, **Centro Universitário Católico de Quixadá**, v. 10, 2016. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/TOXINA-BOTUL%C3%8DNICA-TIPO-A-NO-TRATAMENTO-DE-RUGAS%3A-DE-Martins-Silveira/17a7a7d9aae2c4087c65e47e6e9e5cba0c2b4>. Acesso em: 07 jun. 2024.

MOURTH, Fernanda; LUNA, Lainan L. F; SILVA, Larissa G; GONÇALVES, Micaela O. De O; GONÇALVES, Suélen; BARCELAR JUNIOR, Arilton J. Aplicação da toxina botulínica tipo A para o tratamento da hiperidrose, **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 21, n. 2, p. 151-155, 2018. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20180103_164835.pdf. Acesso em: 07 jun. 2024.

NEGRO, Andrea; CURTO, Martina; LIONETTO, Luana; MARTELLETTI, Paolo. A two Years open-label prospective study of onabotulinumtoxinA 195 U in medication overuse headache: a real-world experience, **The Journal of Headache and Pain**, v. 17, p. 1-9, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26792662/>. Acesso em: 19 set. 2024.

OLIVEIRA, Diogo R. N. de; PAIVA, Inajara, M. B; ANOMAL, Renata F. **O uso da toxina botulínica no tratamento da espasticidade após acidente vascular encefálico**: uma revisão de literatura, *Revista Pesquisa em Fisioterapia*, v. 7, n. 2, p. 289-297, 2017. Disponível em: <https://journals.bahiana.edu.br/index.php/fisioterapia/article/view/1242>. Acesso em: 07 jun. 2024.

ONAN, Dilara; ARIKAN, Halime MARTELLETTI, Paolo. The effect of onabotulinumtoxinA on headache intensity and number of monthly headache days in individuals with chronic migraine with different levels of neck disability, **Toxins**, v. 15, n. 12, p. 1-12, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38133189/>. Acesso em: 19 set. 2024.

ONAN, Dilara; FARHAM, Fatemeh; MARTELLETTI, Paolo. Clinical conditions targeted by onabotulinumtoxinA in different ways in medicine, **Toxins**, v. 16, n. 7, p. 1-15, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39057949/>. Acesso em: 19 set. 2024.

PARREIRA, Elsa; LUZEIRO, Isabel; MONTEIRO, José M. P. Enxaqueca crônica e refratária: como diagnosticar e tratar, **Acta Médica Portuguesa**, v. 33, n. 11, p. 753-

760, 2020. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/346754181>. Acesso em: 07 jun. 2024.

RIBEIRO, Fernanda M. P; SOUZA, Isabela B. B. de; TELLES, Barbara da S. S; PEREIRA, Ana B. C. N. da G. Influência de fatores nutricionais na enxaqueca: uma revisão de integrativa, **Revista de Saúde**, v. 14, n. 3, p. 24-34, 2023. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/376368028_Influencia_de_fatores_nutricionais_na_enxaqueca_uma_revisao_integrativa. Acesso em: 07 jun. 2024.

ROBERTSON, Carrie E; GARZA, Ivan. Critical analysis of the use anabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine, **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 8, p. 35-48, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22275844/>. Acesso em: 07 jun. 2024.

ROBERTSON, Carrie E; GARZA, Ivan. **Locais de injeção de toxina botulínica A**. 2012. 1 ilustração, color., 7,39 cm x 15,08 cm. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3261651/>. Acesso em: 07 jun. 2024.

ROCHA, Ariana T; BAIENSE, Alex S. R. Aplicação de toxina botulínica: ação farmacológica, **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 1-15, 2023. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/9747>. Acesso em: 07 jun. 2024.

SENISE, Isabela R; MARSON, Fabiano C; PROGIANTE, Patrícia S; E SILVA, Cleverson de O. O uso de toxina botulínica como alternativa para o tratamento do sorriso gengival causado pela hiperatividade do lábio superior, **Revista Uningá**, v. 23, n. 3, p. 104-110, 2015. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1646/1258>. Acesso em: 10 jun. 2024.

SILBERSTEIN, Stephen D; DIENER, Hans-Christoph; DODICK, David W; SOMMER, Katherine; LIPTON, Richard B. Sustained benefits of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: an analysis of the pooled phase 3 REsearch evaluating migraine prophylaxis therapy (PREEMPT) randomized controlled trials, **Headache**, v. 64, n. 7, p. 838-848, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38982666/>. Acesso em: 19 set. 2024.

SPOSITO, Maria M. de M. **Pontos de aplicação de toxina botulínica**. 2009. 1 ilustração, 8,09 cm x 7,15 cm. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/103037/101317v>. Acesso em: 07 jun. 2024.

SPOSITO, Maria M. de M. Toxina botulínica do tipo A: mecanismo de ação, **Acta Fisiátrica**, v. 16, p. 25-37, 2009. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/103037/101317>. Acesso em: 07 jun. 2024.

SPOSITO, Maria M. de M. Toxina botulínica do tipo A para bruxismo: análise sistemática, **Acta Fisiátrica**, v. 21, n. 4 p. 201-204, 2014. Disponível em: https://praticaclinica.com.br/anexos/dosimetro/arquivos/toxina_bruxismo.pdf. Acesso em: 07 jun. 2024.

SPOSITO, Maria M. de M. Toxina botulínica tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico, **Acta Fisiátrica**, v. 11, P. 08-44, 2004. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/102495>. Acesso em: 11 jun. 2024.

WINNER, Paul K; BLUMENFELD, Andrew M; EROSS, Eric J; OREJUDOS, Amelia C; MIRJAH, Debbie L; ADAMS, Audrey M; BRIN, Mitchell F. Long-term safety and tolerability of onabotulinumtoxinA treatment in patients with chronic migraine: results of the COMPEL study, **Drug Safety**, v. 42, n. 8, p. 1013-1024, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102144/>. Acesso em: 19 set. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Enxaqueca e outros distúrbios de dor de cabeça**, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>. Acesso em: 07 jun. 2024.

ZIROVICH, Milena D; PANGARKAR, Sanjog S; MANH, Christina; CHEN, Lucia; VANGALA, Sitaram; ELASHOFF, David A; IZUCHUKWU, Ifeoma S. Botulinum toxin type A for the treatment of post-traumatic headache: a randomized, placebo-controlled, cross-over study, **Military Medicine**, v. 186, n. 5, p. 493-499, 2021. Disponível em: https://academic.oup.com/milmed/article/186/5-6/493/6006401?login=false#google_vignette. Acesso em: 19 set. 2024.