

# TOXINA BOTULÍNICA COMO UM MÉTODO TERAPÊUTICO ALTERNATIVO NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA CRÔNICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

## BOTULINIC TOXIN AS AN ALTERNATIVE THERAPEUTIC METHOD NON-TREATMENT OF CHRONIC ENXAQUECA: UMA INTEGRATIVE REVIEW

Lorena Cavalcante Duarte<sup>1</sup> | Ana Karine Rocha de Melo Leite<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Christus (Unichristus).

<sup>2</sup> Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Christus (Unichristus).

### RESUMO

A enxaqueca crônica é uma doença incapacitante, caracterizada por cefaleia primária, que interfere na qualidade de vida dos pacientes. Seu tratamento é complexo, sendo a toxina botulínica, uma ferramenta alternativa na terapêutica dessa doença. O objetivo deste trabalho é identificar, por meio de revisão integrativa, a ação da toxina botulínica como uma ferramenta alternativa no tratamento da enxaqueca crônica. As bases de dados foram: PubMed, Lilacs, Medline e SCIELO. Os critérios de inclusão foram artigos originais nos idiomas: inglês, português e espanhol e que abordavam a temática proposta. Foram considerados publicações entre 2010 a 2020. Após busca inicial foram selecionados 5 artigos. Os artigos obtidos foram plotados em duas de tabelas. A toxina botulínica foi eficaz no tratamento da enxaqueca crônica, ao atenuar os dias de dor e o uso de medicamentos. Portanto pesquisas adicionais são necessárias para norteio de condutas terapêuticas.

Palavras-chave: Enxaqueca crônica. Toxina botulínica. Qualidade de vida. Terapêutica.

### ABSTRACT

*Chronic migraine is a disabling disease, characterized by primary headache, which interferes with patients' quality of life. Its treatment is complex, and botulinum toxin is an alternative tool in the treatment of this disease. The objective of this work is to identify, through an integrative review, the action of botulinum toxin as an alternative tool in the treatment of chronic migraine. The databases were: PubMed, Lilacs, Medline and SCIELO. The inclusion criteria were original articles in the languages: English, Portuguese and Spanish and that addressed the proposed theme. Publications from 2010 to 2020 were considered. After an initial search, 5 articles were selected. The articles obtained were plotted in two of tables. Botulinum toxin was effective in the treatment of chronic migraine, in alleviating the days of pain and the use of medications. Therefore, additional research is needed to guide therapeutic procedures.*

*Keywords: Chronic migraine. Botulinum toxin. Quality of life. Therapeutics.*

## 1 INTRODUÇÃO

O botulismo é uma doença que induz paralisia muscular, causada por uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, bactéria Gram-positiva anaeróbia (COLHADO, 2009). Dados mostram que existem pelo menos sete sorotipos distintos dessa neurotoxina, entretanto apenas a toxina botulínica tipo A é indicada para prevenir a enxaqueca crônica. Ela inibe a liberação de neurotransmissores nas terminações nervosas pré-sinápticas da junção neuromuscular, interrompendo a contração da musculatura (ESCHER *et al.*, 2017).

Comumente a neurotoxina botulínica (BoNT) é mais conhecida

### Como citar este artigo

DUARTE, L. C.; LEITE, A. K. R. M. Toxina botulínica como um método terapêutico alternativo no tratamento da enxaqueca crônica: uma revisão integrativa. *Revista Diálogos Acadêmicos*. Fortaleza, v. 10, n. 01, p. 60-65, jan./jun. 2021.

para fins estéticos no tratamento de rugas e harmonização facial. Entretanto, sua ampla funcionalidade tem sido alvo de estudos para tratamento de diversas doenças que tenham relação com a contração involuntária dos músculos, como por exemplo, o estrabismo, bruxismo, paralisias, espasmos pós-AVC (Acidente Vascular Cerebral), hiperidrose, entre outras (DUARTE, 2015).

A enxaqueca crônica é uma das principais causas de incapacidade, ocupando o sexto lugar no *ranking* da Organização Mundial de Saúde. No Brasil, acomete cerca de 15% da população adulta, algo em torno de 31 milhões de pessoas entre 25 a 45 anos (STEINER *et al.*, 2015). Por ser uma doença crônica, a prevalência dos sintomas de dor de cabeça de forma uni ou bilateral, latejante e pulsátil, seguido de náuseas, fotofobia e outros, em pelo menos 15 dias ao mês (BRAGA, 2017), leva a um tratamento farmacológico, onde o uso excessivo desses fármacos induz uma resistência fisiológica no organismo. Esse fato gera um quadro de sedentarismo, obesidade, síndrome metabólica, doenças musculoesqueléticas, comorbidades psiquiátricas, entre outros (KOWACS, 2019).

Dados da literatura mostram que a BoNT é um dos métodos terapêuticos capazes de tratar a enxaqueca crônica, onde se verificou uma redução significativa no número de crises e na intensidade da dor em pacientes com esse tipo de enxaqueca (DODICK, 2010). Diante dos fatos descritos acima, objetiva-se identificar, por meio de revisão integrativa, a ação da toxina botulínica como uma ferramenta alternativa no tratamento da enxaqueca crônica.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata de uma revisão integrativa de literatura, onde foram seguidos os seis passos: definição do tema e elaboração da questão norteadora; busca na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa (MENDES, 2008). As bases de dados utilizadas foram: PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO).

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos originais nos idiomas: inglês, português e espanhol e que abordavam a temática proposta. Como critérios de exclusão foram eliminados artigos que não abordavam a temática tratamento da enxaqueca crônica utilizando a toxina botulínica, artigos de revisão, resumos e dissertações. Foram selecionados artigos publicados entre os períodos de 2010 a 2020, utilizando uma combinação entre os descritores “qualidade de vida”, “terapêutica”, “toxina botulínica” e “enxaqueca crônica”.

Os dados coletados foram organizados em duas tabelas, de acordo com sua relevância. A primeira tabela contemplou dados referentes à autores, ano de publicação, título da pesquisa e as bases de dados em que poderão ser localizadas. A segunda explorou de forma clara e objetiva as principais informações sobre os efeitos da toxina botulínica na enxaqueca crônica. Essa última abordou os seguintes tópicos: título, objetivo, resultados e conclusão. Os resultados foram analisados a fim de responder as questões levantadas no presente estudo.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após uma avaliação final, foram encontrados 111 publicações nas bases de dados Pubmed, Medline, Lilacs e SCIELO. E após triagem dos resultados foram selecionados 05 estudos para a elaboração dessa revisão, as razões para a exclusão dos artigos foram os que não abordavam a temática (50), artigos de revisão (30), resumos (12), dissertações (04), incompletos (05) e repetidos (05).

Os cinco artigos foram plotados em duas tabelas, onde a primeira tabela se refere à fonte, autores, ano de publicação, título da pesquisa e as bases de dados (Tabela 1). A segunda explorou de forma clara e objetiva as principais informações sobre os efeitos da toxina botulínica na enxaqueca crônica, partindo do título, objetivo, resultados e conclusão (Tabela 2).

Tabela 1: Estudos selecionados.

AUTOR ANO	TÍTULO	BASE CIENTÍFICA
Ion <i>et al.</i> (2018)	Estudo prospectivo monocêntrico do efeito sustentado da Toxina Botulínica A (XEOMIN®) na enxaqueca refratária crônica.	Pubmed
Ahmed <i>et al.</i> (2019)	Um estudo prospectivo aberto do uso na vida real de Toxina Botulínica A no tratamento da enxaqueca crônica: o estudo REPOSE.	Pubmed
Santoro <i>et al.</i> (2017)	Ciclos de repetição trimestrais de Toxina Botulínica A em pacientes com enxaqueca crônica: os benefícios do tratamento prolongado para os respondedores contínuos e a taxa de conversão da qualidade de vida em um ambiente da vida real.	Pubmed
Blumenfeld <i>et al.</i> (2018)	Estudo a longo prazo da eficácia e segurança de Toxina Botulínica A na prevenção da enxaqueca crônica: estudo COMPEL.	Pubmed
Khalil <i>et al.</i> (2014)	Análise prospectiva do uso de Toxina Botulínica A (BOTOX) no tratamento de enxaqueca crônica: dados da vida real em 254 pacientes de Hull, Reino Unido.	Pubmed

Fonte: Autores.

Tabela 2: Análise dos principais documentos em bases de dados.

TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Estudo prospectivo monocêntrico do efeito sustentado da toxina botulínica da Toxina Botulínica A (XEOMIN®) na enxaqueca refratária crônica.	Determinar o efeito profilático da 145 U XEOMIN Toxina Botulínica A injetada em 31 locais específicos em pacientes adultos com enxaqueca crônica refratária.	Do início à primeira injeção, 44 pacientes (73%) tiveram redução maior que 50% na frequência de episódios de enxaqueca, 29 pacientes (48%) apresentaram redução maior que 50% no número de dias de dor de cabeça e 28 pacientes (46%) apresentaram redução maior que 50% na ingestão de drogas.	A toxina botulínica A pode ser um tratamento profilático eficaz e seguro para uma variedade de enxaquecas refratárias. Seu efeito é sustentado ao longo do tempo, reduzindo o uso excessivo de medicamentos.

Continua.

Tabela 2: Continuação.

TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Ciclos de repetição trimestrais de Toxina Botulínica A em pacientes com enxaqueca crônica: os benefícios do tratamento prolongado para os respondedores contínuos e a taxa de conversão da qualidade de vida em um ambiente da vida real.	Avaliar se um tratamento prolongado de toxina botulínica A (18 meses, seis ciclos trimestrais) sustentará ou melhorará ainda mais os resultados de eficácia e a qualidade de vida alcançada aos 6 e 12 meses do estudo PREEMPT.	Observou uma diferença estatisticamente significativa nos dias mensais da dor de cabeça em comparação aos 18 vs. 12 meses. Consumo e tempo de latência de medicamentos diminuídos e grau de dor.	O tratamento é eficaz para reduzir a incapacidade relacionada à dor de cabeça e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, destacando que, após administração repetida, a eficácia da terapia aumenta significativamente e é observada uma tendência progressiva de resposta inicial durante todo o período em consideração.
Estudo a longo prazo da eficácia e segurança de Toxina Botulínica A na prevenção da enxaqueca crônica: estudo COMPEL.	Expandir os dados atuais de eficácia e segurança da Toxina Botulínica A para prevenção de dor de cabeça em pacientes com enxaqueca crônica.	A população de análise com intenção de tratar totalizou 715 pacientes (Estados Unidos, n = 571; Coreia, n = 80; Austrália, n = 64) em 108 semanas relataram <15 dias / mês de dor de cabeça / mês no início do estudo.	Toxina Botulínica A pareceu ser bem tolerado por 108 semanas e 9 ciclos de tratamento, e nenhuma nova preocupação de segurança foi identificada, prevenindo a dor de cabeça.
Análise prospectiva do uso de Toxina Botulínica A (BOTOX) no tratamento de enxaqueca crônica; Dados da vida real em 254 pacientes de Hull, Reino Unido.	Examinar a mudança na frequência dos sintomas da enxaqueca antes e após o tratamento na vida real.	Em 30 dias, 80/254 (32%) redução de 50% nos dias de dor de cabeça. 128/254 (50%) redução de 50% nos dias de enxaqueca e relataram pelo menos aumento nos dias sem dor de cabeça.	A Toxina Botulínica A reduziu significativamente o número de dias de dor de cabeça e enxaqueca e melhorou a qualidade de vida dos pacientes.

Fonte: Autores.

Dentre as cefaleias, a enxaqueca crônica é de grande destaque, devido ao impacto na qualidade de vida e o comprometimento nas atividades diárias no âmbito social, emocional, desempenho no trabalho, estudos e formação acadêmica (MORAIS, 2009). O tratamento de pacientes com enxaqueca crônica por uso excessivo de fármacos é muitas vezes difícil, pois as medicações profiláticas devem ser utilizadas com mais intensidade ao estilo de vida do paciente evitando as crises diárias. Devido à gravidade das crises de dor e reações adversas aos medicamentos, a utilização da toxina botulínica surge como método alternativo de tratamento, com objetivo de minimizar as crises enxaquecosas (FENSTERMACHER, 2011).

Segundo o estudo PREEMPT, publicado em 2010, mostrou que a toxina botulínica é capaz de tratar a enxaqueca crônica, onde foram analisados 1389 pacientes durante seis meses após aplicação da toxina ao longo do crânio em 31

pontos, nas regiões frontal, temporal, occipital, paraespinhal e trapézio. Mostrando que mais de 600 pacientes apresentaram melhora no último mês, reduzindo a quantidade de crises, de 15 dias a 8 dias no mês e a intensidade da dor reduzindo pela metade (SARMENTO, 2010). Estudo esse que foi base para outras pesquisas e embasamento para novas técnicas e aplicações, como Santoro *et al.* 2017 que realizou um estudo prospectivo avaliando a aplicação da toxina botulínica A por 18 meses, seis ciclos trimestrais, prolongando o estudo PREEMPT que foi de 6 a 12 meses, observando que após administração repetida, a eficácia da terapia aumenta significativamente os resultados e a qualidade de vida dos pacientes com enxaqueca.

Outra vantagem da toxina botulínica, após aplicação para tratamento da enxaqueca é a redução do uso de medicamentos. No qual o estudo de Colhado *et al.* 2019 também observa uma menor quantidade de medicamentos e doses diárias pelos pacientes.

De acordo com o estudo de Peres *et al.* 2019 a enxaqueca fica em segundo lugar na prevalência entre as doenças não transmissíveis (DNTs) com a maior causa de incapacidade entre os adultos no Brasil, um total estimado de 5,5 milhões de pessoas que precisa de terapia preventiva. Desse modo, a enxaqueca é um problema de saúde pública que precisa de melhores terapias preventivas.

Analisando o custo-efetividade da toxina botulínica A no tratamento preventivo da migrânea no sistema privado de saúde do Brasil, a terapia proporciona redução de 54% a 60% nos custos com visitas médicas e hospitalização, atenuando também os dias de dores enxaquecosas em 52,42%. Corroborando no menor consumo de medicamentos e promovendo melhor tratamento aos pacientes (PIOVESAN, 2017).

Todavia a enxaqueca crônica tem efeito prejudicial na vida diária dos doentes. Com base no estudo de Diener *et al.*, 2015 os indivíduos com enxaqueca perdem três vezes mais as atividades familiares e relatam diminuição na produtividade das tarefas domésticas. Visto também por Stewart *et al.* 2010 onde avaliaram o impacto na atividade profissional e concluíram que 1 em cada 5 doentes apresentaram limitações no trabalho.

Considerando que a enxaqueca crônica é uma doença de grande impacto no funcionamento diário, qualidade de vida, afetando a saúde e acarretando outras comorbidades. Além disso, há maior utilização de recursos de saúde e maior carga financeira para o tratamento (SOUZA, 2015). No presente trabalho a toxina botulínica atenuou esses impactos, evidenciando seu potencial terapêutico.

## 4 CONCLUSÃO

Levando-se em conta o que foi observado, o tratamento com a toxina botulínica como método alternativo, foi eficaz na atenuação dos diversos sintomas da enxaqueca crônica. Notadamente os estudos mostram que o tratamento diminui os dias, intensidade e grau da dor enxaquecosa, também, reduz o uso de medicamentos. Tem ação benéfica no mecanismo da dor, relaxando os músculos com aplicação fácil, segura e eficaz.



## REFERÊNCIAS

- AHMED, F. *et al.* 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. 20, n. 1, p. 26, 2019.
- BLUMENFELD, A. M. *et al.* Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. **The Journal of Headache and Pain**, v. 19, n. 1, p. 13, 2018.
- BRAGA, J. L. **Cefaleia enxaqueca: diagnóstico e tratamento.** Thieme Revinter: 2017.
- COLHADO, O. C. G.; BOEING, M.; ORTEGA, L. B. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 59, n. 3, p. 366-381, 2009.
- DIENER, H.-C. *et al.* Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. **Clinical Medicine**, v. 15, n. 4, p. 344, 2015.
- DODICK, D. W. *et al.* OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 50, n. 6, p. 921-936, 2010.
- DUARTE, M. J. S. **Toxina botulínica para além da cosmética.** 2015. 87f. Tese (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve, Faro, 2015.
- ESCHER, C. M. *et al.* Botulinum toxin in the management of chronic migraine: clinical evidence and experience. **Therapeutic advances in neurological disorders**, v. 10, n. 2, p. 127-135, 2017.
- FENSTERMACHER, N.; LEVIN, M.; WARD, T. Pharmacological prevention of migraine. **BMJ**, v. 342, p. d583, 2011.
- ION, I. *et al.* Monocentric prospective study into the sustained effect of incobotulinumtoxin A (XEOMIN®) botulinum toxin in chronic refractory migraine. **Toxins**, v. 10, n. 6, p. 221, 2018.
- KHALIL, M. *et al.* Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 254 patients from Hull, UK. **The Journal of Headache and Pain**, v. 15, n. 1, p. 54, 2014.
- KOWACS, F. *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaleia sobre o tratamento da migrânea crônica. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 77, n. 7, p. 509-520, 2019.
- MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.
- MSBBF, M.; IM, B. Cefaléias primárias. **Rev Bras Med**, v. 66, n. 6, p. 138-147, 2009.
- 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, p. 85, 2019.
- PIOVESAN, E.; CADECARO, P.; PEPE, C. Análise de custo-efetividade da toxina onabotulínica A no tratamento preventivo da migrânea crônica sob a perspectiva do sistema privado de saúde do Brasil. **J. bras. econ. saúde**, v. 9, supl.1, p. 71-80, 2017.
- SANTORO, A. *et al.* Quarterly repeat cycles of onabotulinumtoxinA in chronic migraine patients: the benefits of the prolonged treatment on the continuous responders and quality-of-life conversion rate in a real-life setting. **Neurological Sciences**, v. 38, n. 10, p. 1779-1789, 2017.
- SARMENTO, E. M.; BRITO, C. M. Onabotulinotoxina A para o Tratamento da Migrânea Crônica. **Boletim Neuro Atual**, v. 2, n. 5, 2010.
- SOUZA, N. E. *et al.* Cefaleia: migrânea e qualidade de vida. **Revista de Saúde**, v. 6, n. 2, p. 23-26, 2015.
- STEINER, T. J. *et al.* **Os distúrbios de cefaleia são a terceira causa de incapacidade em todo o mundo.** 2015.
- STEWART, Walter F. *et al.* An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. **Neurology**, v. 53, n. 5, p. 988-988, 2010.