

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

HELOÍSA LUPINO

O USO DA TOXINA BOTULÍNICA PARA O TRATAMENTO DE ENXAQUECA  
CRÔNICA

BAURU

2022

HELOÍSA LUPINO

O USO DA TOXINA BOTULÍNICA PARA O TRATAMENTO DE ENXAQUECA  
CRÔNICA

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
Farmácia - Centro Universitário Sagrado  
Coração.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra Daniela Nicolielo

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo  
com ISBD

L965u	<p>Lupino, Heloisa</p> <p>O uso da toxina botulínica para o tratamento de enxaqueca crônica / Heloísa Lupino. -- 2022. 24f. :il.</p> <p>Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Daniela Barbosa Nicolielo</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Toxina botulínica tipo A. 2. Enxaqueca crônica. 2. Mecanismo de ação. I. Nicolielo, Daniela Barbosa. II. Título.</p>
-------	---

Elaborado por Lidyane Silva Lima - CRB-8/9602

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com  
ISBD

HELOÍSA LUPINO

O USO DA TOXINA BOTULÍNICA PARA O TRATAMENTO DE ENXAQUECA  
CRÔNICA

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
2022 - Centro Universitário Sagrado  
Coração.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Banca examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Daniela Nicolielo  
Centro Universitário Sagrado Coração

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Carolina Polano Vivan  
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho aos meus pais, com carinho.

## **AGRADECIMENTOS**

As coisas acontecem no momento certo. Lembro-me quando prestava ENEM e vestibular para diversas universidades afim de ingressar em um outro curso da área da saúde. Foram anos tentando, me desgastando e percebendo que não era àquilo que eu queria para mim. Contudo, um certo dia, minha família me orientou a procurar pelo curso de Farmácia, o qual encontrei na UNISAGRADO e também pude me reencontrar nela.

Agradeço à minha família, especialmente à minha mãe Maria, ao meu pai Regis e à minha avó Selma, os quais estiveram presentes na minha caminhada, apoiando cada decisão a ser tomada.

Ao meu noivo, que sempre esteve ao meu lado nos momentos mais difíceis e me incentivando nos momentos de exaustão, renovando minhas esperanças a cada dia que passava.

Agradeço à minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Daniela, a qual esteve sempre empenhada em ensinar e auxiliar não somente na elaboração deste trabalho, como também, em como ser uma profissional de valor.

Agradeço a todos os professores que estiveram presentes em minha caminhada e pelo ensinamento que cada um deixou.

Por fim, agradeço a mim mesma, por ter me dado a oportunidade de crescer profissionalmente e pessoalmente durante todos os anos do curso, por ter feito da faculdade uma realização e conhecimento pessoal. Que esse seja o início de uma caminhada longa e extraordinária que tenho pela frente.

“Conhecimento não é aquilo que você sabe, mas o que você faz com aquilo que você sabe” (Aldous Huxley).

## RESUMO

Tratamento de enxaqueca crônica realizado através da Toxina Botulínica tipo A (BTX-A) vem ganhando espaço como terapia preventiva às crises e intensidades da mesma, beneficiando o desmame de medicamentos bem como diminuindo a farmacodependência dos pacientes. **Objetivo:** Revisar o uso da toxina botulínica do tipo A para o tratamento de enxaqueca crônica. **Metodologia:** Estudo de revisão da literatura existente nas bases de dados LILACS, BIREME, SCIELO, PUBMED, nas quais foram revisados artigos completos, capítulos de livros, dissertações e teses, nos idiomas português e inglês. **Considerações finais:** Este estudo permitiu explorar o mecanismo da fisiopatologia da enxaqueca crônica, bem como o mecanismo de ação da BTX-A para o tratamento.

**Palavras chave:** Toxina botulínica tipo A; enxaqueca crônica; mecanismo de ação.



## **ABSTRACT**

Treatment of chronic migraine carried out with Botulinum Toxin type A (BTX-A) has been gaining ground as a preventive therapy to migraine attacks and intensities of the same, benefiting the weaning of medications as well as reducing the drug dependence of patients. **Objective:** Review the use of botulinum toxin type A for the treatment of chronic migraine. **Methodology:** Review of existing literature in LILACS, BIREME, SCIELO, PUBMED, databases, in which full articles, book chapters, dissertations and theses were reviewed in portuguese and english. **Final Considerations:** This study allowed us to explore the mechanism of the pathophysiology of chronic migraine, as well as the mechanism of action of BTX-A for its treatment.

**Keywords:** Botulinum Toxin type A; chronic migraine; mechanism of action.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação da Toxina Botulínica tipo A .....	19
Figura 2 – Mecanismo de ação da BoNT-A.....	20
Figura 3 – Locais de aplicação.....	21

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não-esteroidais
BoNT-A	Toxina Botulínica tipo A
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
FDA	Food and Drug Administration
OMS	Organização Mundial da Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
SNAP-25	Synaptosomal-Associated Protein, 25kDa
SNARE	Soluble NSF Attachment Receptor
TXB	Toxina Botulínica

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO .....</b>	<b>14</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	14
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>15</b>
4.1	HISTÓRICO .....	15
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>22</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>23</b>
4.4	TOXINA BOTULÍNICA TIPO A.....	18
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>22</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>23</b>

## 1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, responsável por causar botulismo e que, devido a sua toxicidade, foi utilizada durante a Segunda Guerra Mundial como arma biológica pelos Estados Unidos. Essa bactéria anaeróbica é composta por neurotoxinas A, B, C1, D, E, F e G, porém os efeitos em seres humanos são causados principalmente pelos tipos A e B (ANA DEBORA, 2018; DIAS, 2021; SPOSITO, 2009).

O mecanismo de ação dessa proteína consiste na inibição da liberação de acetilcolina, que é o único neurotransmissor utilizado no sistema nervoso somático motor e um dos principais neurotransmissores do Sistema Nervoso Autônomo, atuando na junção neuromuscular na transmissão colinérgica entre neurônios (SPOSITO, 2009; TOXINA BOTULÍNICA, 2012).

A enxaqueca é um distúrbio debilitante progressivo sendo uma das causas mais comuns relatadas aos médicos, atingindo 15% da população mundial, sendo que, no Brasil, são mais de 31 milhões de pessoas sofrendo com essa doença. Sua caracterização compreende a sensibilidade do sistema nervoso e está associada a um conjunto de transtornos neurológicos, gastrointestinais e autonômicos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA – SBC, 2017; TOXINA BOTULÍNICA, 2012).

O diagnóstico para essa doença compreende em cefaleia no mínimo duas vezes seguidas, aparecendo unilateralmente, com intensidade moderada a grave, sendo, portanto, um fator debilitante para a realização das atividades diárias. Além dessas características destacadas, nos episódios de crise, deve haver um dos seguintes sintomas: náusea e/ou vômito, fotofobia e fonofobia. A OMS classifica a enxaqueca como uma das doenças mais incapacitantes do mundo, interferindo profundamente na qualidade de vida e causando limitações funcionais que interferem com as atividades domésticas ou sociais (OMS, 2004; TOXINA BOTULÍNICA, 2012).

A injeção de BoNT-A (Toxina Botulínica do tipo A), tornou-se bem-sucedida para os casos de enxaqueca crônica, já que ela reduz a sensibilização periférica e a inflamação neurogênica, ocasionando uma diminuição da secreção de substâncias como glutamato e proteína P. Seu resultado é a redução da dor a partir da depreciação do processo nociceptível a nível medular, com duração aproximada de 2 a 14

semanas, sendo, portanto, um tratamento dose-dependente (CAMPOS, 2016; PAK, 2021; SPOSITO 2009; GRANT COOPER, 2009).

Vários estudos clarificam a ação da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica em situações onde a mesma incapacita o paciente em sua rotina diária, apesar da utilização de medicamentos para a diminuição da dor e dos sintomas. O tratamento eficaz para essa doença envolve uma terapia abortiva, para a diminuição dos sintomas agudos em poucas horas e um desenvolvimento de uma estratégia que possibilite a prevenção de episódios futuros (terapia preventiva), com o objetivo de reduzir a gravidade, a duração e a frequência dos mesmos (GRANT COOPER, 2009).

Os fármacos utilizados atualmente para o tratamento ou diminuição da dor vinculada a enxaqueca crônica, mostram resultados insatisfatórios devido a sua eficácia limitada, efeitos adversos graves e interações medicamentosas, visto que os mesmos, podem ser comprados sem prescrição médica, como os AINES (Anti-inflamatórios não-esteroidais), aspirina e analgésicos, ou até mesmo os opióides, os quais necessitam de um receituário para a sua retirada. Além disso, em casos onde os fármacos usuais são ineficazes ou estão sendo utilizados de forma exacerbada, cabe o tratamento profilático, o qual tem como objetivo a diminuição da frequência, gravidade ou duração das crises de enxaqueca, como os bloqueadores beta-adrenérgicos, antidepressivos e anticonvulsivantes (GRANT COOPER, 2009).

Levando em consideração o cenário medicamentoso para a terapia dessa doença, a toxina botulínica tornou-se uma alternativa para enxaquecas incapacitantes, nas quais o uso de medicamentos para cessar a crise aguda é ineficaz ou para indivíduos que não toleram outras medidas profiláticas. Estudos comprovam que pacientes em uso do tratamento de BoNT-A, tiveram reduções  $\geq 50\%$  na frequência de cefaleias ao final dos intervalos de 90-120 dias depois das doses de toxina botulínica. Além disso, é válido ressaltar que os efeitos adversos são mínimos, sendo os mais frequentes cosméticos e incluem ptose ou assimetria da posição dos supercílios (GRANT COOPER, 2009; TOXINA BOTULÍNICA, 2012).

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura sobre a aplicação da toxina botulínica no tratamento de enxaqueca crônica, de modo a demonstrar os principais mecanismos de ação associados a terapia dessa doença.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Revisar o uso da toxina botulínica do tipo A para o tratamento de enxaqueca crônica

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever a fisiopatologia da enxaqueca crônica
- Revisar a literatura sobre o uso da toxina botulínica
- Analisar mecanismo de ação
- Relatar os benefícios e as contraindicações da utilização da toxina botulínica tipo A na enxaqueca

## **3 METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo de revisão da literatura existente nas bases de dados LILACS, BIREME, SCIELO, PUBMED, nas quais foram revisados artigos completos, capítulos de livros, dissertações e teses, nos idiomas português e inglês. Foram usados nas buscas os termos obtidos nos descritores em saúde (DECS): enxaqueca crônica, fisiopatologia, toxina botulínica do tipo A, mecanismo de ação e o período selecionado para a revisão foi até 2022. Como critérios de exclusão não foram analisados artigos incompletos e resumos.

## 4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 HISTÓRICO

A intoxicação pela toxina botulínica, acometeu a humanidade pela primeira vez na antiguidade, a partir do momento em que os seres humanos começaram a conservar e armazenar os alimentos, dando condições adequadas para a contaminação pelo patógeno produtor dessa proteína, o *Clostridium botulinum*. Contudo, nesse período, não havia entendimento sobre a relação dos alimentos com a paralisia fatal que essa toxina acometia, a qual hoje, é conhecida como botulismo (TOXINA BOTULÍNICA, 2012)

A descrição mais detalhada dessa patogenia, começou a surgir na Alemanha, a partir do momento em que o consumo de carnes e salsichas de sangue, conservadas ou armazenadas inadequadamente, levaram a um grande número de mortes. Durante as guerras napoleônicas, notou-se uma epidemia de mortes por intoxicação alimentar decorrente de salsichas defumadas, a qual, sua toxina foi chamada de “veneno de salsicha” e futuramente levou o nome de ácido prússico. Contudo, especialistas não acreditavam que essa substância seria a causa do surto de intoxicação, e sim um veneno biológico também vindo da salsicha (COOPER, 2009; TOXINA BOTULÍNICA, 2012)

Justinus Kerner, em 1820 fez uma descrição clínica do botulismo, antigamente conhecido como “envenenamento da salsicha” e um ano depois, decidiu extrair e isolar a substância tóxica que estava acometendo a população com os seguintes sintomas: vômitos, espasmos intestinais, midríase, ptose, disfagia e insuficiência respiratória. Com base nesses sintomas, Justinus Kerner, em 1822 deduziu que a toxina interrompia a transmissão nervosa dos sistemas motores e autonômicos, sendo potente e letal, mesmo quando utilizada em pequenas doses (COOPER, 2009; TOXINA BOTULÍNICA, 2012)

No mesmo ano, Kerner presumiu o uso da toxina botulínica para fins terapêuticos, pois concluiu que, em doses baixas, a mesma reduzia ou bloqueava a hiperatividade e a hiperexcitabilidade do Sistema Nervoso Simpático, pois acreditava-se que, a hiperatividade simpática era a etiologia de várias doenças, como a hipersecreção de fluidos corporais, úlceras, alucinações e hidrofobia, as quais poderiam ser tratadas com o uso da toxina (COOPER, 2009; TOXINA BOTULÍNICA, 2012)



Em 1895, Emile Pierre van Ermengem, identificou a bactéria como *Bacillus botulinum*, a qual futuramente passou a ser chamada de *Clostridium botulinum*, e sua toxina, correlacionando-a ao “envenenamento da salsicha” (COOPER, 2009; TOXINA BOTULÍNICA, 2012)

Antes de sua descoberta terapêutica, a toxina botulínica foi utilizada como arma biológica durante a II Guerra Mundial pelos Estados Unidos, com o intuito de que os oficiais japoneses a ingerissem ao se alimentar. Durante 1946, Edward Shantz purificou a TXB para fins educacionais e científicos, propiciando que o oftalmologista Alan B. Scott, utilizasse a BoNT-A para estudos no tratamento de estrabismo, resultando em uma aprovação, em 1977, pela FDA (Food and Drug Administration), para realizar testes em seres humanos afim de utiliza-la como tratamento da patogenia em questão, obtendo sucesso em seus resultados, e estabelecendo-a como um novo agente terapêutico (DE SÁ, 2018; COOPER, 2009; TOXINA BOTULÍNICA, 2012)

Atualmente, conhecido como Botox, a toxina botulínica foi aprovada em 2002 pela FDA para o uso comumente de tratamento de rugas, e somente em 2004 para hiperidrose axilar primária. Se uso off-label é variado, e pode ser utilizado para distonia cervical, espasmo hemifacial, blefarospasmo, tremores, espasticidade, acalasia e distúrbios dolorosos, inclusive a cefaleia, entre outros, fazendo com que entendêssemos que a mesma não atua somente em neurônios colinérgicos, como também inibindo a liberação de várias substâncias e neurotransmissores. (COOPER, 2009; TOXINA BOTULÍNICA, 2012)

#### 4.2 FISIOPATOLOGIA DA ENXAQUECA CRÔNICA

Segundo o National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), 2002, a cefaleia é o distúrbio mais comum do SNC, podendo ter diferentes classificações: cefaleia primária, a qual é definida como uma patologia sem etiologia estrutural ou orgânica e cefaleia secundária, associada a algum transtorno neurológico, gastrointestinal e/ou autonômico. Dentre essas classificações, pode existir a cefaleia transitória, que acontece em menos de 15 dias no mês e a cefaleia crônica, a qual ocorre em mais de 15 dias no mês, por mais de três meses, sem etiologia estrutural ou sistêmica. (COOPER, 2009; TOXINA BOTULÍNICA, 2012)

A enxaqueca crônica, portanto, é um distúrbio caracterizado como cefaleia primária e crônica, que, segundo Global Burden of Disease Survey, 2010, é a terceira doença mais prevalente no mundo, sendo uma das principais causas de absenteísmo,

perda de produtividade e qualidade de vida, por ser um distúrbio incapacitante e progressivo caracterizado por hipersensibilidade do sistema nervoso. (CAMPOS, 2016; COOPER, 2009; ICHD, 2013; TOXINA BOTULÍNICA, 2012)

O critério de diagnóstico adequado para a enxaqueca crônica, baseia-se na prevalência em pelo menos dois dos sintomas como: localização unilateral, pulsátil, dor moderada a grave e fator incapacitante, havendo no mínimo náusea, vômito, fotofobia e fonofobia, acontecendo pelo menos cinco ataques com duração de 4 a 72 horas, tendo uma subclassificação de enxaqueca sem aura, visto que, a enxaqueca com presença de aura é definida com a sintomatologia de alguns sintomas neurológicos, como depressão, hiperatividade, hipoatividade, fadiga e rigidez. (CAMPOS, 2016; COOPER, 2009; ICHD, 2013; TOXINA BOTULÍNICA, 2012)

Sua fisiopatologia consiste na disfunção do sistema trigeminovascular, o qual é responsável por transmitir sinais de dor dos tecidos extracranianos para o SNC, sendo que, durante a fase aura, seus vasos sanguíneos estão diminuídos e no instante da dor, ocorre uma vasodilatação, causando um aumento do fluxo sanguíneo cerebral. (CAMPOS, 2016; COOPER, 2009; TOXINA BOTULÍNICA, 2012)

A alteração do sistema trigeminovascular, faz com que as fibras nervosas liberem mediadores como neurocinina A, substância P e CGRP (calcitonin gene-related peptide), que são vasoativos e causam inflamação neurogênica, vasodilatação e sensibilização das fibras nervosas, sendo responsáveis por transmitir a atividade nociceptora através do glutamato. (COOPER, 2009; SILBERSTEINS, 2004 citado por TOXINA BOTULÍNICA, 2012; SPOSITO, 2001 citado por TOXINA BOTULÍNICA, 2012)

#### 4.3 TRATAMENTO

Pacientes que sofrem com esse distúrbio, fazem o uso de fármacos vasoconstritores, específicos ou inespecíficos, no entanto, seu tratamento baseia-se na medida profilática, ou seja, na diminuição da frequência, gravidade ou duração da dor, sendo, portanto, utilizado medicamentos de acordo com o quadro clínico do paciente, das comorbidades, do perfil de efeitos adversos, da preferência e do custo. Os fármacos utilizados estão entre os bloqueadores beta-adrenérgicos (atenolol e metoprolol), antidepressivos (amitriptilina e nortriptilina), bloqueadores do canal de cálcio (verapamil), antagonistas de serotonina (paroxetina e sertralina) e anticonvulsivantes (divalproato de sódio), provocando um abuso de medicamentos

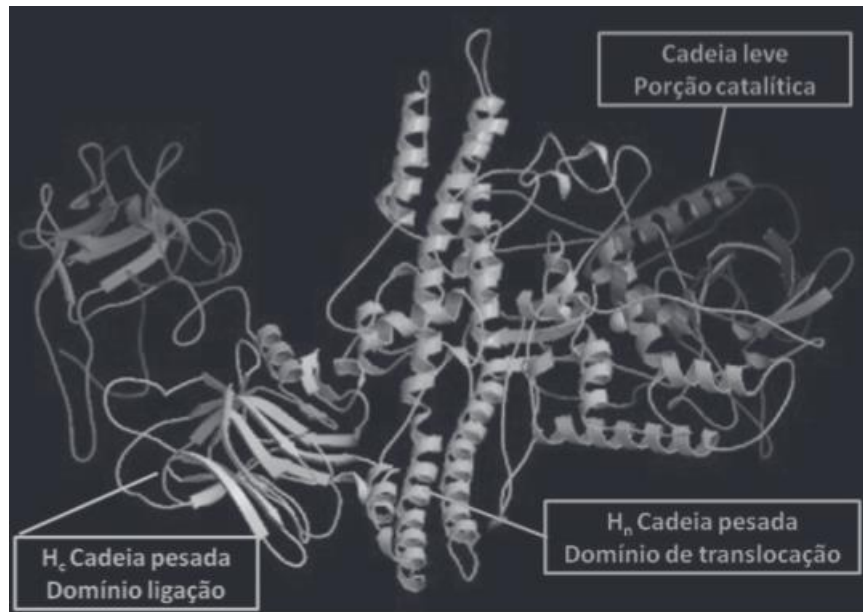
para o controle da dor, visto que, muitos se automedicam com analgésicos e AINES, os quais os últimos, são responsáveis pelo aparecimento da Síndrome de Cushing. Além desses problemas, a falta de adesão e os efeitos adversos, também são desvantagens associadas ao uso de fármacos, sendo então, o uso da toxina botulínica, uma estratégia relevante para a enxaqueca crônica, enxaqueca incapacitantes e para aqueles que não têm aderência ao tratamento. (CAMPOS, 2016; COOPER, 2009; SILBERSTEINS, 2004 citado por TOXINA BOTULÍNICA, 2012; TOXINA BOTULÍNICA, 2012)

#### 4.4 TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

Os agentes farmacêuticos disponíveis para o tratamento da enxaqueca crônica, são limitados e com muitos efeitos adversos, além de que, ocasionam uma ampla gama de interações medicamentosas entre eles e entre medicamentos de outras classes farmacêuticas, como os de uso contínuo do paciente. O uso de BoNT-A está sendo implantada para o tratamento, sendo uma terapia dose-dependente, ou seja, seu efeito tem início a partir do terceiro dia de aplicação e tem duração de 2 a 4 semanas. (COOPER, 2009; PAK, 2021)

A neurotoxina em questão, é formada por duas cadeias, uma leve, pesando 50Kd e uma pesada, com um peso de 100Kd, que são ligadas a partir de uma ponte di-sulfídica. A primeira, apresenta o domínio catalítico, ou seja, é a responsável por impedir a liberação dos neurotransmissores a partir da inibição das vesículas, já a segunda possui dois domínios, o de ligação e de translocação, sendo responsável por realizar a internalização na célula. (SPOSITO, 2009)

Figura 1 – Representação da Toxina Botulínica tipo A

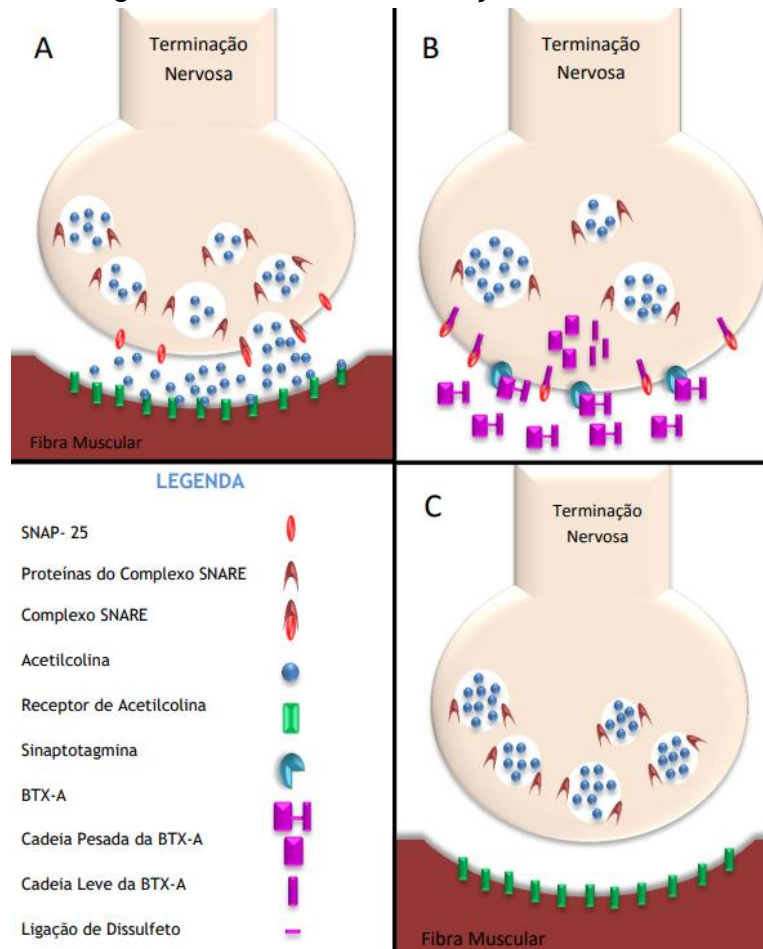


Fonte: Sposito, 2009

A aplicação da BoNT-A para o tratamento da enxaqueca crônica e alívio dos sintomas, foi descoberta a partir do tratamento das linhas hiperfuncionantes, visto que pacientes relataram a atenuação da intensidade da tensão e da frequência das dores. Ainda não se estabeleceu o mecanismo de ação exato da mesma para o tratamento da enxaqueca, porém evidências relatam que ela pode agir de três formas: inativando a acetilcolina, bloqueando a liberação de glutamato e neuropeptídeos (reduzindo, portanto, a inflamação) e por fim, por inibição da sensibilização dos neurônios trigeminovasculares. (PAK, 2021; TOXINA BOTULÍNICA, 2012)

O mecanismo em si, acontece na junção neuromuscular, local onde ocorre a liberação de acetilcolina, tendo a presença da SNAP-25 (proteína formadora do complexo SNARE) na membrana citoplasmática. A última é responsável pelo endereçamento das vesículas até a membrana citoplasmática, onde o neurotransmissor é liberado por exocitose. Após essa atividade, a BoNT-A entra na terminação nervosa e bloqueia a neurotransmissão por inativação das SNAP-25, causando o relaxamento e a paralisia reversível. (CAMPOS, 2016; SPOSITO, 2009)

Figura 2 – Mecanismo de ação da BoNT-A



Fonte: CAMPOS, 2016

(A) SNAP-25 da membrana citoplasmática é responsável, junto com o complexo SNARE, pelo endereçamento da vesícula para a membrana, local onde o neurotransmissor é liberado por exocitose. (B) Entrada da BoNT-A na terminação nervosa: a neurotoxina se liga ao receptor com alta afinidade, a sinaptotagmina, através da ligação da cadeia pesada. Após a internalização, a ligação de dissulfeto, que une a cadeia leve com a pesada, é quebrada, fazendo com que a cadeia leve fique disponível para ligar-se com a SNAP-25, para que então exerça sua atividade proteolítica zinco e inative a mesma. (C) Bloqueio da neurotransmissão: com a inativação da SNAP-25, não ocorre a liberação de neurotransmissores presentes nas vesículas, resultando em uma inibição da transmissão nervosa (nocicepção).

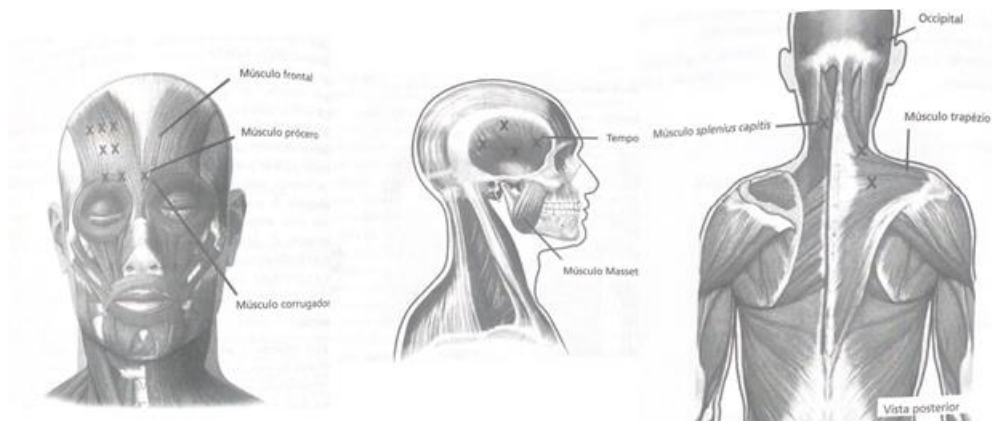
Como já citado, alguns estudos também indicam que a BoNT-A pode inibir a liberação de CGRP, glutamato e substância P por meio dos neurônios trigeminiais, causando uma diminuição da resposta nociceptiva por meio de uma inativação do processo de inflamação. Por fim, ainda existe uma provável terceira via de ação, na qual a BoNT-A se difunde por meio das fibras não mielinizadas do tipo C, responsáveis

pelo direcionamento da dor, e bloqueiam a liberação do glutamato e da substância P. (CAMPOS, 2016; SPOSITO, 2009)

A técnica de aplicação da enxaqueca crônica baseia-se na técnica da posição fixa, com aplicação intramuscular na região glabelar, da testa, da área temporal e da região occipital. Porém, a técnica “siga a dor” não pode ser descartada, a qual inclui aplicação no músculo frontal, temporal e dependendo da localização da dor, no trapézio. (COOPER, 2009)

A escolha da melhor técnica, dependerá do profissional e da dor do paciente, sendo que, o protocolo comumente utilizado baseia-se em: abordagem em pontos fixos, que estabelece uma faixa posológica bem como os pontos; abordagem ajustada a dor, na qual o profissional provoca uma hipersensibilidade no paciente e aplica injeções assimétricas; abordagem combinada, a qual utiliza doses mais altas da toxina e suas injeções são de acordo com o local da dor. (TOXINA BOTULÍNICA, 2012)

Figura 3 – Locais de aplicação



Fonte: Modificado a partir de COOPER, 2009

A toxina botulínica tipo A é segura e não causa reações sistêmicas, sendo que os efeitos adversos, dependerão da velocidade de injeção, do local e da dose, e são normalmente causados por erro ao nível da técnica, erro na avaliação clínica e funcional do paciente para o procedimento, ou até então erro de dose ou diluição. Os mais comuns são cosméticos, sendo ptose ou assimetria de posição dos supercílios, mas outros efeitos também podem aparecer como erupções e sintomas gripais, decorrentes de uma reação alérgica. Outro efeito colateral raro, é a dificuldade de levantar a cabeça e a mastigação frágil. (DE SÁ, 2019; TOXINA BOTULÍNICA, 2012)

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, a toxina botulínica é uma nova vertente para o tratamento de várias patologias, incluindo a enxaqueca crônica, a qual é uma das doenças mais debilitantes do mundo, impedindo o paciente de realizar tarefas diárias.

Com isso, seu uso abrangente garante a diminuição da frequência bem como dos episódios de crise, sendo um tratamento dose-dependente, ou seja, a cada 2-4 semanas o paciente deve realizar a aplicação novamente, a qual é realizada de acordo com o especialista e a dor do paciente.

Pode-se perceber que a abordagem terapêutica em questão é um método seguro, vantajoso e com poucos efeitos adversos e restrições, diferentes dos medicamentos usuais para o tratamento da mesma, os quais além de resultarem em efeitos colaterais indesejáveis, têm interações medicamentosas com várias outras classes farmacológicas e podem resultar farmacodependência do paciente.

Portanto, diante da revisão de literatura exposta, é possível concluir que a BoNT-A é de suma importância para o avanço da medicina e da farmácia, visando a terapêutica da enxaqueca crônica e contribuindo para melhoria da qualidade de vida do paciente.

## REFERÊNCIAS

CAMPOS, R. J. S. **Aplicações da Toxina Botulínica em Patologias Neurológicas**. Mai 2016. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade da Beira Interior - Covilha, 2016.

Disponível em: <[https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/5365/1/4761\\_9554.pdf](https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/5365/1/4761_9554.pdf)>  
Acesso em: 10 de abril de 2022

COOPER, G. **Usos terapêuticos da toxina botulínica**. Ribeirão Preto – SP: Novo Conceito Editora, 2009

International Classification of Headache Disorders. [ICHD], 2013.

Disponível em: <[https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2016/08/2087\\_ichd-3-beta-versao-pt-portuguese.pdf](https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2016/08/2087_ichd-3-beta-versao-pt-portuguese.pdf)>

PAK *et al.* **Botulinum toxin type A wear-off phenomenon in chronic migraine patients: how long does the maximum efficiency last? Articles** Arq. Neuro-Psiquiatr. 79 (10) Oct 2021.

Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/anp/a/wzVyTxfBK6PmVQ555ZmL5C/?lang=en>>

Acesso em: 13 abr. 2022

SA, A. D. **Aplicações da Toxina Botulínica em ORI. 2018**. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina Lisboa, 2018.

Disponível em: <<https://repositorio.ul.pt/handle/10451/42710>>

Acesso em: 10 de abril de 2022

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALEIA. **Tipos de Dor de Cabeça**. [Sociedade Internacional de Cefaleia], 25 AGO 2014.

Disponível em: <<https://sbcefaleia.com.br/noticias.php?id=192>>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALEIA. **Dia Nacional do Combate à Cefaleia - 19/05**. [Sociedade Internacional de Cefaleia], 19 MAI 2017

Disponível em: <<https://sbcefaleia.com.br/noticias.php?id=321>>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALEIA. **Dia Nacional do Combate à Cefaleia - 19/05**. [Sociedade Internacional de Cefaleia], 19 MAI 2017

Disponível em: <<https://sbcefaleia.com.br/noticias.php?id=321>>

SOUZA-DIAS, C. R. **A história da toxina botulínica no Brasil**. Editorial Arq. Bras. Oftalmol. 85 (1) Jan-Feb 2022.

Disponível

em: <<https://www.scielo.br/j/abo/a/CD8fR86g7G4cbyxQgby7qgz/?lang=en>>

Acesso em: 11 abr. 2022.

SPOSITO, M. M. de M. **Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação**. ACTA FISIATR, 16(1): 25 – 37. Mar. 2009.

Disponível em:

<<https://www.revistas.usp.br/actafisiatr/article/view/103037/101317>>

Acesso em: 15 abr. 2022.



TOXINA BOTULÍNICA. Português. **TOXINA BOTULÍNICA** – Manual de Tratamento.  
Tradução: Carlos Henrique de Araujo Cosendey. Rio de Janeiro: Di Livros  
Editora Ltda, 2012.