REVISTA SAÚDE DOS VALES

A UTILIZAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A PARA TRATAMENTO DA ENXAQUECA CRÔNICA: Uma revisão de literatura

THE USE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A FOR THE TREATMENT OF CHRONIC MIGRAINE: A literature review.

Anna Beatryz Victórya da Silva Alves
Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-7167-0238

Anne Karoline Malafaia do Nascimento
Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
ORCID: https://orcid.org/0009-0008-4973-2962

João Gomes Pontes Neto
Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9294-9448

RESUMO:

INTRODUÇÃO: A onabotulinumtoxinA (OnaB-A) vem se destacando como uma nova terapia de tratamento preventivo para a enxaqueca crônica, surgindo em fase de observações clínicas, a qual vem sendo apoiada no presente momento por evidências de mais de um década de pesquisas e dados clínicos no mundo real. No presente momento a capacidade de prever as respostas são limitadas, embora que os pacientes sejam clinicamente significativos ainda há um caminho a ser percorrido. Esta revisão resume brevemente as atualizações sobre o uso da onabotulinumtoxinA na terapia preventiva da enxaqueca crônica, bem como esclarece as principais divergências acerca da dose, tipos de respondedores e início do tratamento. **OBJETIVO:** Analisar as atualizações acerca do uso a onabotulinumtoxinA para o tratamento da enxaqueca crônica. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão de literatura, descritiva, com abordagem qualitativa, realizada nas seguintes bases de dados: PubMed e BVS, utilizando os seguintes termos de busca: OnabotulinumtoxinA (OnaB-A) e Chronic Migraine. Foram incluídos os artigos dos seguintes idiomas: francês, inglês e português. **CONCLUSÃO:** Portanto, conclui-se que a aplicação da OnabotulinumtoxinA diminui o número de dias de cefaleia e a intensidade da dor, embora ainda seja considerada recente, o BT-A é um tratamento profilático, preventivo, seguro e eficaz para a enxaqueca crônica.

Palavras-chaves: Toxina botulínica A, OnabotulinumtoxinA (OnaB-A), Enxaqueca crônica e Chronic Migraine.

ABSTRACT:

INTRODUCTION: OnabotulinumtoxinA (OnaB-A) has been emerging as a new preventive treatment therapy for chronic migraine, emerging in the clinical observation phase, which is

currently being supported by evidence from more than a decade of research and data clinicians in the real world. At the present time, the ability to predict responses is limited, although patients are clinically significant, there is still a way to go. This review briefly summarizes the updates on the use of onabotulinumtoxinA in the preventive therapy of chronic migraine, as well as clarifies the main disagreements regarding the dose, types of responders and initiation of treatment. **OBJECTIVE:** To analyze updates on the use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine. **METHODOLOGY:** This is a descriptive literature review, with a qualitative approach, carried out in the following databases: PubMed and VHL, using the following search terms: OnabotulinumtoxinA (OnaB-A) and Chronic Migraine. Articles in the following languages were included: French, English and Portuguese. **CONCLUSION:** Therefore, it is concluded that the application of OnabotulinumtoxinA reduces the number of headache days and the intensity of pain, although it is still considered recent, BT-A is a prophylactic, preventive, safe and effective treatment for chronic migraine.

Keywords: Botulinum toxin A, OnabotulinumtoxinA (OnaB-A), Chronic migraine and Chronic Migraine.

1. INTRODUÇÃO

A enxaqueca crônica é um distúrbio debilitante que afeta cerca de 2% da população mundial, sendo definida como uma cefaleia que dura cerca de ≥15 dias ao mês durante três meses. A enxaqueca crônica pode vir acompanhada de fotofobia e fonofobia, com presença ou ausência de aura, náuseas e vômitos; por perdurar por um longo período este é um distúrbio que afeta as relações pessoais e de trabalho, pois diminui a eficiência, concentração e disposição no meio social (BENDTSEN,2018; HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2018).

O *Clostridium botulinum* possui cerca de sete sorotipos antigeneticamente distintos (A à G), sendo o A e B os sorotipos capazes de causar doenças em humanos, que neste seria o botulismo. O *Clostridium botulinum* é uma bactéria esporulada, anaeróbia e Gram-positiva, que pode ser encontrada em solos e ambientes marinhos, essa bactéria pode causar uma paralisia muscular, pois ocorre a inibição da liberação de Ach nas terminações nervosas, por isso não ocorre contrações musculares nos locais de aplicação das injeções (SILBERSTEIN, 2016).

Segundo Frampton et al. (2018), a toxina botulínica do tipo A só foi aprovada para o tratamento de enxaqueca crônica e profilaxia de cefaleias, nos EUA, em pacientes adultos apenas em 2010 pela União Europeia. Este tratamento tem se

mostrado seguro e eficaz, por demonstrar diminuição dos dias de cefaleia, diminuição da intensidade e da duração da dor (DODICK, 2010).

Vale à pena acrescentar que houve divergências em relação a resposta ao tratamento com a BT-A, devido à existência de pacientes que possuem uma resistência ao tratamento e aqueles que não respondem ao tratamento com a Toxina Botulínica do tipo A, estes pacientes tendem a ter uma resposta inferior a 30% na redução dos dias de cabeça, já no primeiro mês de tratamento, quando comparados àqueles que tiveram uma resposta ≥ 50%.Em contrapartida, os pacientes considerados como excelentes respondedores são aqueles que sentem uma diminuição de 75% nos dias de cefaleia e nas dores sentidas (BENDTSEN, 2018).

A European Headache Federation recomenda que se faça uma desintoxicação dos pacientes que faziam a utilização de medicamentos para tratamento da cefaleia antes de se iniciar o tratamento com a BT-A, eles enfatizam que um paciente ideal seria aquele que realizou dois ou três tratamentos que não foram eficazes antes de iniciar o tratamento com a toxina, ainda assim, eles afirmam que a toxina botulínica do tipo A não possui eventos adversos graves e ainda relatam que a depender das características particulares do paciente ele pode iniciar o tratamento antes da desintoxicação ou até mesmo utilizar medicamentos para cefaleia durante o tratamento com a toxina (BENDTSEN, 2018).

O seguinte trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre o uso da toxina botulínica para o tratamento preventivo da enxaqueca crônica, bem como analisar sua eficácia, segurança, tolerância e efetividade de sua aplicação.

2. MÉTODO E OBJETIVO

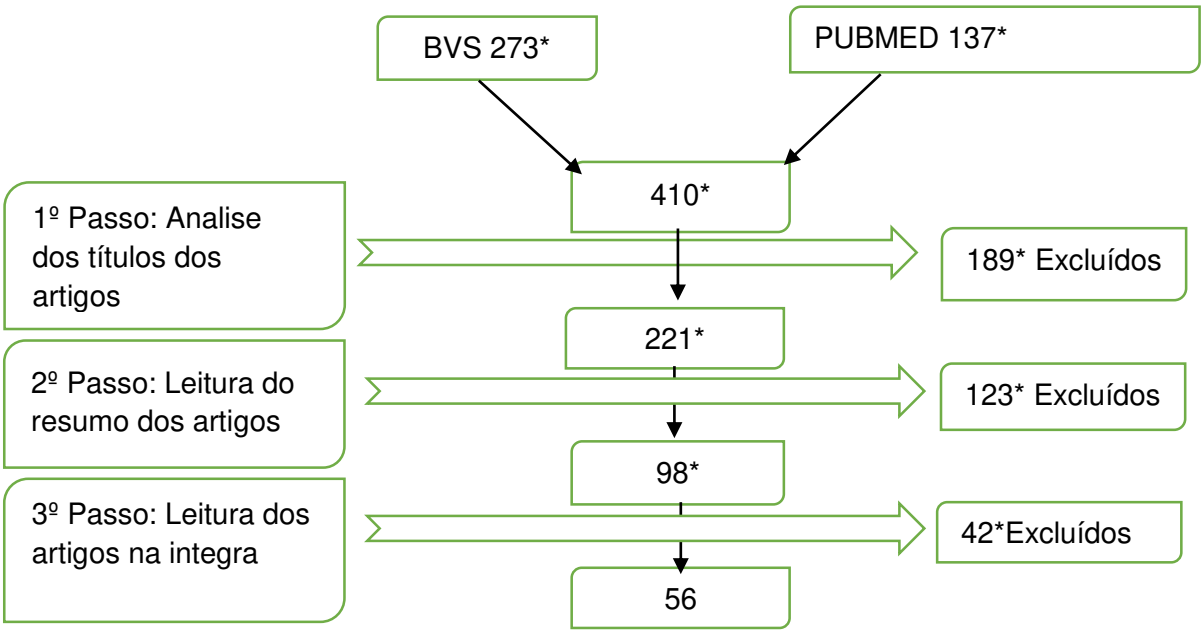
Este estudo trata-se de uma revisão da literatura sobre o uso da Toxina Botulínica do Tipo A para o tratamento da Enxaqueca Crônica. Os artigos elegíveis foram inicialmente selecionados por título e resumo. Todos os artigos selecionados foram adquiridos de forma gratuita nas bancas PUBMED e BVS,

os artigos duplicados foram verificados e removidos. Após a remoção das duplicatas, o texto completo dos registros qualificados foi recuperado. Em seguida, foram selecionados os artigos que continham diversos parâmetros acerca do tratamento da enxaqueca crônica utilizando a toxina botulínica do tipo A, incluindo os seguintes tópicos: a utilização de medicamentos em associação com a toxina botulínica e sua ação ao longo prazo, dose e reações adversas, escolha do tratamento, fisiopatologia da enxaqueca, a diminuição entre a intensidade da dor com a utilização da BT-A e seu mecanismo de ação, foi-se excluído, portanto, a utilização de medicamentos orais associados ao tratamento da enxaqueca crônica, focando apenas na ação da toxina botulínica do tipo A.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram obtidos 410 artigos gratuitos após a pesquisa dos descritores nas bases de dados. Ao levar em consideração os critérios de inclusão e exclusão, 24 produções científicas foram selecionadas, sendo 9 na PUBMED e 15 na BVS (figura 1).

Figura 1. Processo de seleção dos estudos para a amostra.





Nota: * Artigos. Fonte: autores, 2023.

Quadro 1. Caracterização dos artigos quanto aos artigos escolhidos.

Autor/Ano	Título do artigo	Abordagem geral
GRAZI, et al, 2023.	A Single-Group Study on the Effect of OnabotulinumtoxinA in Patients with Chronic Migraine Associated with Medication Overuse Headache: Pain Catastrophizing Plays a Role.	Relatar a redução da dor em pacientes com enxaqueca crônica associada à cefaleia por uso excessivo de medicamentos com a combinação da BT-A com tratamentos comportamentais.
ORNELLO, et al, 2023.	Early Management of OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Insights from a Real-Life European Multicenter Study.	Avaliar se os três ciclos de tratamento com a BT-A são melhores do que apenas dois no tratamento da enxaqueca crônica.
VALENTE, et al, 2021.	Clinical and Neurophysiological Effects of Botulinum Neurotoxin Type A in Chronic Migraine.	Observar a diferença da excitabilidade e plasticidade cortical de indivíduos com EM e CM no tratamento da enxaqueca com a BoNT-A.
ONAN, et al, 2022.	OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Investigation of Its Effects on Disability, Headache and Neck Pain Intensity.	Avaliar a eficácia do uso da BoNT-A na incapacidade e dor no pescoço de pacientes com enxaqueca crônica.

TORRENTE, et al, 2022.	OnabotulinumtoxinA Modulates Visual Cortical Excitability in Chronic Migraine: Effects of 12-Week Treatment.	Observar os benefícios da utilização da Toxina Botulínica do Tipo A na excitabilidade cortical visual.
BOUDREAU, et al, 2022.	OnabotulinumtoxinA Improves Quality of Life in Chronic Migraine: The PREDICT Study.	Relatar a melhora de pacientes que fizeram tratamento para enxaqueca crônica com a BoNT-A.
ZANDIEH, Ali, CUTRER, F. M., 2022.	OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: is the response dose dependent?	Avaliar a eficácia das diferentes doses da terapia com a BoNT-A no tratamento da enxaqueca crônica.
ORNELLO, et al, 2022.	Excellent Response to OnabotulinumtoxinA: Different Definitions, Different Predictors.	Identificar quais pacientes são mais propensos a responderem melhor ao tratamento a BoNT-A.
SCHIANO, et al, 2019.	Response Predictors in Chronic Migraine: Medication Overuse and Depressive Symptoms Negatively Impact Onabotulinumtoxin-A Treatment.	Identificar os possíveis preditores de resposta à BoNT-A e confirmar a sua eficácia e segurança na prevenção da enxaqueca.
DODICK, et al, 2019.	Early onset of effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: Analysis of PREEMPT data.	Avaliar o tempo de início da BoNT-A após o primeiro tratamento ao longo de cinco ciclos de tratamento de enxaqueca.
BLUMENFELD, et al, 2019.	Effects of onabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine on common comorbidities including depression and anxiety.	Avaliar os efeitos do tratamento com a BTA para enxaqueca crônica em pacientes com depressão, ansiedade, fadiga e má qualidade de sono.

TORRES, et al, 2020.	Influence of headache pain intensity and frequency on migraine-related disability in chronic migraine patients treated with OnabotulinumtoxinA.	Avaliar a relevância dos desfechos dos ensaios clínicos na melhoria da incapacidade de pacientes no tratamento da enxaqueca crônica.
MATAK, et al, 2019.	Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain.	Avaliar o mecanismo de ação da BT-A e o seu efeito de longo prazo nas terminações nervosas.
WINNER, et al, 2019.	Long-term safety and tolerability of onabotulinumtoxinA treatment in patients with chronic migraine: results from the COMPEL study.	Avaliar a eficácia e segurança a longo prazo da BT-A.
VIKELIS, et al, 2018.	Sustained onabotulinumtoxinA therapeutic benefits in patients with chronic migraine over 3 years of treatment	Avaliar se existe um benefício e uma boa segurança com doses repetidas de BT-A ao longo de três anos de tratamento.
CARONNA, et al, 2018.	OnabotulinumtoxinA: an effective tool in the therapeutic arsenal for chronic migraine with medication overuse.	Avaliar o uso da BoNT-A nos tratamentos de pacientes com enxaqueca crônica.
SANTORO, et al, 2020.	Chronic migraine long-term regular treatment with onabotulinumtoxinA: a retrospective real-life observational study up to 4 years of therapy.	Observar e avaliar o uso prolongado da BoNT-A ao longo de 4 anos.

GANDOLF, et al, 2019.	A Prospective Observational Cohort Study on Pharmacological Habit, Headache-Related Disability and Psychological Profile in Patients With Chronic Migraine Undergoing Prophylactic Treatment With OnabotulinumtoxinA.	Explorar a auto eficácia, os principais problemas enfrentados, o sofrimento psicológico e a incapacidade relacionada a dor de cabeça em pacientes com enxaqueca crônica.
TORRES, et al, 2020.	Influence of Headache Intensity and Frequency on Migraine-Related Disability in Chronic Migraine Patients Treated With OnabotulinumtoxinA.	Avaliar a relevância dos desfechos dos ensaios clínicos na melhora da incapacidade clínica de pacientes com enxaqueca crônica.

O *Clostridium botulinum* é uma bactéria Gram-positiva, esporulada e anaeróbia, a qual causa o botulismo, essa bactéria geralmente é encontrada em solo ou em ambientes marinhos, essa bactéria causa uma paralisia muscular, afetando principalmente os músculos respiratórios, resultando em um quadro de asfixia, podendo levar o paciente a óbito (SILBERSTEIN, 2016).

A enxaqueca crônica possui características de fotofobia e fonofobia, ela também pode vir acompanhada de vômitos e náuseas e, pode vir acompanhada ou não de aura. Por ser um distúrbio debilitante que afeta o cotidiano das pessoas acometidas por essa patologia, elas possuem uma maior dificuldade de manter uma vida sociável e de ter um trabalho mais estável, devido aos dias de crise (BENDTSEN, 2018).

Para que se tenha um diagnóstico de enxaqueca crônica é preciso ponderar certos padrões e aspectos deste distúrbio, segundo a Headache Classification Commitee of the International Headache Society o diagnóstico ocorre da seguinte maneira:

> O diagnóstico clínico de enxaqueca crônica (MC) requer 15 ou mais dias de cefaleia por mês, dos quais pelo menos 8 são do tipo enxaqueca ou respondem a medicamentos específicos para enxaqueca, por mais de 3 meses (BENDTSEN, 2018).

O tratamento com BT-A auxilia na diminuição dos dias de cefaleia e na diminuição da dor durante os dias de crise, foram encontradas algumas divergências nesse campo, pois alguns autores defenderam a diminuição dos dias e das dores, enquanto outros em contrapartida, relataram que a BT-A diminuía de forma muito sutil estes dois pontos do tratamento.

Contudo, segundo Bendtsen, (2018) existem alguns tipos de respondedores e não respondedores ao tratamento, eles metabolizam a toxina de forma diferente e isso influencia diretamente na redução dos dias de cefaleia e nas dores sentidas.

> Recomenda-se que os pacientes sejam definidos como não respondedores, se apresentarem menos de 30% de redução nos dias de cefaleia por mês durante o tratamento com onabotulinumtoxinA (BENDTSEN, 2018).

Sendo assim, os excelentes respondedores são aqueles que conseguem sentir uma diminuição de 75% nos dias de cefaleia e uma grande diminuição nas dores musculares sentidas, no tempo em que os não respondedores são aqueles pacientes que não relatam uma redução suficiente na frequência de cefaleias, tendo uma resposta inferior a 30% no tratamento (BENDTSEN, 2018).

Escolha Do tratamento da OnabotulinumtoxinA

Foram encontradas divergências acerca do melhor momento para a inicialização do tratamento para enxaqueca crônica, utilizando a BoNT-A há uma discussão, em particular, realizada pela Federação Europeia de Cefaleia a respeito de informações acerca do uso e da dosagem correta e eficaz da OnabotulinumtoxinA e, por terem encontrado essa divergência de informações a Federação Europeia de Cefaleia realizou uma publicação fazendo declarações sobre o uso da Toxina Botulínica do Tipo A, onde ao longo da diretriz a Federação Europeia de Cefaleia relata que são necessárias 31-39 aplicações da toxina com doses entre 155U à 195U (BENDTSEN,2018).

No tratamento da enxaqueca crônica, essas diretrizes foram realizadas por um grupo de profissionais com experiências clínicas no tratamento da enxaqueca com o uso da toxina na Europa, contudo, ainda não existe um consenso sobre quando se iniciar o tratamento, porém: “Eles descobriram que a toxina botulínica A foi igualmente eficaz em pacientes que já haviam recebido um, dois, três ou mais tratamentos preventivos” (NICE, 2012; BENDTSEN, 2018).

Países já adeptos à terapia com OnabotulinumtoxinA, recomendam que o paciente tenha realizado dois ou três tratamentos profiláticos antes do uso da BT-A, porém nesse mesmo estudo eles afirmam que existem contraindicações ao tratamento utilizando o BT-A, se tratando de comorbidades de característica crônica, por exemplo, contudo eles declaram que não existem razões para a não utilização da toxina e que o público-alvo destinado ao tratamento com o BT-A é aquele possui uma enxaqueca persistente ao longo de dois anos ou mais (BENDTSEN, 2018).

Dosagem correta do BT-A

Após a descoberta do mecanismo de ação do *Clostridium botulinum*, por volta dos anos 70, foi descoberto que sua cuja principal característica é a paralisia muscular, o seu uso nas mais diversas áreas vem crescendo consideravelmente bem e, a BT-A é muito utilizada para o tratamento do estrabismo e na estética também, para redução das rugas, além de seu uso ser implementado no tratamento da espasticidade e em distúrbios autonômicos, com efeito, ao longo dos anos, o seu uso tem sido cada vez mais explorado, contudo a utilização dessa toxina ainda enfrenta alguns percalços:

> A onabotulinumtoxinA está sendo cada vez mais usada no tratamento da enxaqueca crônica (MC). O tratamento com onabotulinumtoxinA apresenta desafios em comparação com a terapia tradicional com preventivos administrados por via oral. A European Headache Federation identificou um grupo de especialistas que foi solicitado a desenvolver a presente diretriz para fornecer recomendações para o uso de onabotulinumtoxinA em CM (BENDTSEN, et al, 2018).

Alguns estudos relatam que o tratamento com a OnabotulinumtoxinA deveria ser a primeira escolha, contudo de acordo com PREEMPT o tratamento

para enxaqueca crônica utilizando o BT-A só deve ser considerado quando dois ou mais tratamentos não tenham reduzido o número de dias de cefaleia e a intensidade da dor (BENDTSEN, 2018).

A não padronização da dose acerca da OnabotulinumtoxinA representa um problema para a qualidade e assertividade dos estudos e tratamentos que fazem o uso dessa toxina, pois alguns estudos retratam que é preciso realizar de 31-39 injeções da toxina para realizar o tratamento, com cerca de 155U à 195U ao total, porém alguns estudos divergem relatando que os pacientes têm uma melhor resposta com 200U aplicadas, eles afirmam que quanto maior a dose, menores são os dias de cefaleia e menor é a dor sentida.

> As diretrizes práticas para o uso de BoNT-A no tratamento da MC, apresentadas pela European Headache Federation (EHF), recomendaram que 155-195 unidades fossem repetidas na forma de injeção intramuscular em 31-39 áreas ao redor da cabeça e pescoço em intervalos de 12 semanas. (BENDTSEN, et al, 2018).

Existem divergências quanto a dosagem ideal para um tratamento com maior eficácia, pois embora o tratamento apresente uma avaliação positiva, ainda existem informações que precisam ser analisadas. Em uma pesquisa clínica publicada no periódico da *BMC Neurology*, um estudo comparativo foi realizado por Ali Zandieh e Fred Michael Cutre que buscaram avaliar a relação entre os três ciclos de aplicações com as 150 unidades de toxina botulínica A, seguidas por pelo menos três ciclos de 200 unidades da mesma toxina, para avaliação da relação dose-eficácia (ZANDIEH, CUTRER, 2022).

Ademais, foi percebido que houve um aumento no efeito nos testes realizados com as 200U, independentemente da localização, assim como também foi observado uma redução do período denominado, desgaste, relacionado a Toxina Botulínica do Tipo A (ZANDIEH, CUTRER, 2022).

Este foi um estudo retrospectivo pareado em pacientes na Mayo Clinic, Rochester, MN (EUA), o trabalho dividiu os pacientes em dois grupos, sendo estes: um grupo com dose de 150U e o outro com 200U, sendo assim, os pacientes que não se adequaram a dose de 150U fariam um aumento para a dosagem de 200U. Porém foi observado que no grupo controle de 150U aconteceu um maior desgaste da toxina, levando a uma diminuição dos

potenciais efeitos, sendo necessária uma intervenção e aumento da dose em alguns casos. O estudo retratou uma redução de 13,29 a 14,59 dias de cefaleia por mês fazendo a utilização de 150U e, após o aumento da dose para 200U a redução foi de 10,51 ± 9,74 dias de cefaleia (ZANDIEH, CUTRER, 2022).

Ademais, a aplicação das 150U seguiu-se dessa forma:

> Durante as rodadas de onabotulinumtoxinA 150 unidades, os pacientes recebem 5 unidades (1 local de injeção) no músculo procerus, 5 unidades (1 local de injeção) em cada músculo corrugador, 5 unidades (2 locais de injeção) em cada músculo frontal, 12,5 unidades (2 injeções locais) cada músculo temporal, 12,5 unidades (2 locais de injeção) cada músculo occipital, 12,5 (2 locais de injeção) cada músculo esplênio e 25 unidades (3 locais de injeção) cada músculo trapézio. (ZANDIEH, CUTRER, 2022)

Em contrapartida, a aplicação das 200U seguiu-se dessa forma:

> Durante as rodadas de 200 unidades de onabotulinumtoxinA, os pacientes recebem 5 unidades (1 local de injeção) no músculo prócero, 5 unidades (1 local de injeção) em cada músculo corrugador, 5 unidades (2 locais de injeção) em cada músculo frontal, 25 unidades (4 locais de injeção) em cada músculo temporal, 25 unidades (4 locais de injeção) em cada músculo occipital, 12,5 (2 locais de injeção) em cada músculo esplênio e 25 unidades (3 locais de injeção) em cada músculo trapézio. Assim, as 50 unidades extras são divididas e injetadas uniformemente nos músculos temporal e occipital. (ZANDIEH, CUTRER, 2022)

Segundo o mesmo estudo, as aplicações com as 200U foram mais efetivas no tratamento da enxaqueca crônica, quando comparadas as aplicações de 150U, observou-se também que alguns pacientes necessitaram de um aumento de dose, ao longo do tempo para que o tratamento fosse mais efetivo (ZANDIEH, CUTRER, 2022).

Ademais, faz-se necessário maiores informações sobre a dosagem utilizada em tratamentos individuais, pois existem alguns tipos de pacientes que podem responder ao tratamento de forma diferente, em alguns casos se faz a utilização de medicamentos orais para uma maior redução dos sintomas, portanto é importante averiguar o tipo de resposta que esse paciente apresenta após a aplicação dessa toxina, pois ele poderá necessitar de alguma terapia combinada, como o Topiramato, que é muito utilizado para o tratamento da enxaqueca crônica, além da necessidade de estabelecer uma dosagem padrão ao longo do tratamento, tornando-o mais eficaz, prático e com uma qualidade e segurança muito maior (BENDTSEN, L., 2018; ZANDIEH, CUTRER, 2022).

Mecanismo de ação da OnabotulinumtoxinA

A enxaqueca causa uma inflamação nas meninges, causando dor tanto na cabeça, quanto na testa, ponte do nariz, têmporas e na nuca, também é comum sentir uma certa pressão na cabeça, devido a dor (MUNGOVEN, 2021).

O mecanismo de ação da Toxina Botulínica do Tipo A é caracterizado pelo bloqueio dos receptores da Acetilcolina nas junções musculares e nas sinapses colinérgicas periféricas, que causam essa paralisia muscular, é importante ressaltar que a OnabotulinumtoxinA não teve um efeito muito potente no tratamento da enxaqueca episódica, assim:

> A onabotulinumtoxinA não foi considerada eficaz na enxaqueca episódica ou na cefaléia do tipo tensional. O modo de ação da toxina onabotulínica A na MC pode incluir a modulação da liberação de neurotransmissores, alterações na expressão de superfície de receptores e citocinas, bem como aumento da transmissão opioidérgica. É provável que a onabotulinumtoxinA reduza a sensibilização periférica e central em CM através de tais mecanismos. (BENDTSEN, 2018)

O BT-A também atua inibindo o complexo SNARE, bloqueando a exocitose do receptor do Gene Relacionado a Calcitonina (CGRP) e as fibras do nervo trigêmeo. O BT-A possui uma habilidade de evitar mecanismos de degradação celular que são mediados pelos proteassomas, fazendo-o sobreviver por bastante tempo no citoplasma, caracterizando sua longevidade no tratamento, ele também possui uma baixa difusão onde é injetado, o que o faz ligar-se rapidamente e com alta afinidade às membranas neuronais locais, iniciando o seu efeito e paralisando a musculatura (MATAK,2019).

A toxina é absorvida pelas barreiras epiteliais, por meio de transcitose, além de possuir uma seletividade pelos receptores TRPV1, SNARE e pelas transmissões glutamatérgicas e dos peptidérgicos, ou seja, ele diminui a atividade desses sistemas, diminuindo a excitabilidade das sinapses e dos estímulos químicos, mecânicos, térmicos e, principalmente, dolorosos (MATAK, 2019).

Eventos adversos pelo uso da Toxina Botulínica do tipo A

O tratamento preventivo para enxaqueca crônica utilizando-se o BTA se mostrou eficaz e seguro, com poucos eventos adversos, dentre eles a ptose, dor cervical, fraqueza muscular e dor no local das injeções:

> O tratamento a longo prazo com toxina botulínica A mostrou-se eficaz, seguro e bem tolerado ao longo de três anos. Nossos achados demonstram uma melhora adicional em todas as variáveis de eficácia dos meses 6-9 para os meses 25-28 e até mesmo uma melhora mais acentuada nos meses 37-39, apoiando a sugestão de administração repetida de rotina de toxina botulínica A por longo tempo em pacientes com MC. (VIKELIS, 2018)

O estudo utiliza como base de sua pesquisa o modelo de injeção PREEMPT, o qual possui como característica um estudo prático de exames clínicos que estão divididos em três fases, três tempos ou três ciclos, ou seja, as administrações das doses foram entre 155U à 195U da BT-A aplicadas a cada três meses ao longo de três anos, ainda no decorrer do estudo o autor relata ser de extrema importância que os pacientes retornem três ou quatro meses após o tratamento para uma nova avaliação (BENDTSEN; VIKELIS, 2018).

Bendtsen, explica melhor no que se segue:

> Recomenda-se avaliar a resposta ao tratamento continuado com onabotulinumtoxinA com base em calendários de cefaleia comparando as 4 semanas antes e 4 semanas após cada ciclo de tratamento. Recomendamos interromper o tratamento em pacientes com redução para menos de 10 dias de dor de cabeça por mês durante 3 meses. No entanto, outros fatores como intensidade da cefaleia, incapacidade e preferências do paciente também devem ser considerados. Os pacientes devem ser reavaliados 4 a 5 meses após a interrupção da toxina botulínica A para garantir que o paciente não tenha retornado ao CM. (BENDTSEN, 2018).

O mecanismo de ação da BT-A ainda é controverso, devido a forma como os pacientes respondem ao tratamento, alguns relatam uma diminuição muito sutil nos dias de cefaleia, enquanto outros respondem muito bem ao tratamento. Alguns estudos relatam que a toxina diminui de forma muito sutil as cefaleias e os dias de enxaqueca e é exatamente por este motivo que o autor sugere o acompanhamento antes e após o tratamento com BT-A, com o objetivo de se reunir cada vez mais essas reações e interações acerca da exposição ao BT-A para que se possa trazer dados mais fidedignos acerca dessa nova forma de tratamento à enxaqueca crônica (BENDTSEN,2018).

OnabotulinumtoxinA e a intensidade da dor

Um dos principais pontos do tratamento feito com a OnabotulinumtoxinA é a diminuição da intensidade da dor, já que uma pessoa acometida pela enxaqueca crônica sente que diversos setores da sua vida são afetados por esse distúrbio, portanto as práticas corriqueiras do dia-a-dia, como passeios e o próprio trabalho são acometidos e acabam por tornar-se um dilema de vida, onde o paciente relata que possui uma grande dificuldade em executar ações mais simples do cotidiano, devido à dor sentida (BENDTSEN, 2018).

O tratamento para enxaqueca crônica utilizando a OnabotulinumtoxinA é preventivo, e como dito anteriormente, possui o objetivo de diminuir o número de dias de cefaleia, contudo, conforme alguns estudos foram surgindo, foi percebido que um efeito secundário a este tratamento foi a diminuição da intensidade da dor sentida pelo paciente (FERRUS, 2020).

No ano de 2020 foi publicado nos periódicos da BMC um estudo observacional prospectivo, o qual possuía o objetivo de avaliar as características de intensidade e frequência de dor na enxaqueca crônica de pacientes que iniciaram o tratamento com OnabotulinumtoxinA, por meio do questionário MIDAS (Teste de Avaliação da Incapacidade para Enxaqueca) (FERRUS, 2020).

Para que se desse seguimento a este estudo era preciso que os pacientes não tivessem tido contato algum com a OnabotulinumtoxinA e preenchessem os critérios da ICHD-3beta/3, neste estudo, em específico, a utilização de medicamentos preventivos orais não eram um critério de exclusão e, todo o estudo seguiu o modelo de protocolo PREEMPT. A avaliação incluiu o número dos dias de cefaleia, relatando a sua frequência e, a utilização de analgésicos orais por três meses antes da adesão ao tratamento com Onabotulinumtoxin A para maior espectro do quadro dos pacientes (FERRUS, 2020).

A pesquisa demonstrou como resultado, por meio de uma amostra clínica, que além da redução da frequência dos dias de cefaleia a OnabotulinumtoxinA tem como efeito secundário uma redução na intensidade da dor, comprovando a sua capacidade de reduzir a intensidade da enxaqueca durante os seis meses de estudo. Ademais, foi demonstrado reduções no uso de medicamentos orais

para dor de cabeça nos pacientes que faziam a sua utilização para controlar a dor de cabeça (FERRUS, 2020).

O estudo foi realizado em 8 ciclos de tratamento em um período de 6 meses, onde durante o segundo ciclo foi possível perceber uma ligeira diferença significativa na frequência e na intensidade da dor, como esperado de estudos anteriores. Por conseguinte, no 2 ciclo houveram achados relevantes atestando a premissa da redução na intensidade da dor:

> A redução da intensidade da dor de cabeça foi classificada como ≥ 50% em 35,8% (141/395) dos pacientes e a ingestão de analgésicos foi reduzida pela metade em 60,4% (239/395) dos pacientes, 52,9% (209/395) dos pacientes melhoraram e mudaram de enxaqueca crônica para episódica e 37,5% (148/395) pararam de usar medicamentos para dor de cabeça aguda (TORRES-FERRUS, 2020)

Existem alguns estudos acerca do tratamento da enxaqueca crônica utilizando a OnabotulinumtoxinA que estão apenas focados na diminuição do número de dias de cefaleia, contudo deixam de lado os aspectos secundários que a utilização dessa toxina pode levar, como a diminuição da intensidade da dor, a qual por si só já é um avanço na vida cotidiana do paciente, onde ele passa a ser uma pessoa mais disposta e proativa no dia-a-dia (FERRUS, 2020).

Estes estudos ainda que estejam muito centrados em reduzir a frequência de dores, acabam por limitar muito o desenvolvimento de novos parâmetros acerca da utilização do BT-A, já que existem outros mecanismos que ainda não foram explorados e trazidos a público (FERRUS, 2020).

A utilização de medicamentos em associação ao BT-A

O OnabotulinumtoxinA é um tratamento eficaz na MC associado à OM. Dados sugerem práticas clínicas, seguras e eficazes, durante o tratamento e essa toxina tem-se mostrado cada vez mais aceita, segura e com alta tolerância pelos pacientes, fazendo-se assim, uma ferramenta de grande importância no tratamento da enxaqueca crônica (VIKELIS, 2018).

No ano de 2018 foi realizada uma pesquisa com 139 pessoas acometidas pela MC para avaliar a terapia associada entre o uso excessivo de

medicamentos orais e o OnabotulinumtoxinA; o modelo de aplicações seguido foi o do PREEMPT. Assim, como avaliado em estudos anteriores o tratamento com o BT-A mostrou uma redução significativa na utilização excessiva de medicamentos orais, onde os resultados apontaram uma redução de ≥ 50% na frequência de MDM, os principais benefícios dessa pesquisa foram a redução da enxaqueca crônica e a diminuição da ingestão excessiva de medicamentos analgésicos (CARONA,2018).

De forma geral, a associação do BT-A com medicamentos complementares demonstra ser promissor, embora ainda não se tenham estudos o suficiente acerca da relação sobre medicamentos orais e a OnabotulinumtoxinA, contudo, alguns estudos apontam que os pacientes poderiam se beneficiar muito dessa terapia associada, embora essa associação não seja muito bem aceita por outros autores em ensaios clínicos randomizados, controlados e bem delineados.

Ainda assim, vale ressaltar que os pacientes poderiam obter um grande benefício entre essa combinação, pois o mecanismo de ação da OnabotulinumtoxinA é local, sendo assim, ela não possui uma absorção sistêmica, enquanto os medicamentos orais atuam de forma diferente ao BT-A, tendo seu mecanismo de ação atuando de forma sistêmica, portanto, se faz necessário cada vez mais a observação de mais estudos acerca deste tipo terapia associada.

Ação da OnabotulinumtoxinA ao longo do Tempo

A OnabotulinumtoxinA tem se mostrado bem aceita pelos pacientes e seu comportamento tem sido eficaz, seguro e que possui uma alta tolerância, contudo, ainda são necessárias mais pesquisas acerca da utilização da toxina ao longo prazo, para uma maior observação acerca dos efeitos deste tipo de tratamento, seja ele associado com medicamentos ou sendo apenas a aplicação da toxina (BENDTSEN, 2018)

A Fase III do Research Evaluating Migraine Prophylaxis (PREEMPT) avaliou durante um ano o tratamento e a exposição dos pacientes à toxina, esse

estudo teve um desempenho parecido com a Fase IV Chronic OnabotulinuMtoxinA Prolonged Efficacy Open-Label (COMPEL) que avaliou o tratamento com o BT-A durante dois anos; os dois estudos apontaram que não houveram problemas de tolerância acerca da exposição a longo prazo durante o tratamento da MC (WINNER, 2019).

Em 2020, um estudo em retrospecto, realizado na Itália pela Fundação IRCCS confirma que o uso a longo prazo da Toxina Botulínica do tipo A é seguro e efetivo, eles fizeram uma análise durante 4 anos de tratamento para a MC, onde os resultados apontaram para os benefícios esperados, outra característica deste estudo foi a referência ao estudo PREEMPT corroborando com as aplicações de injeções trimestrais (GRAZZI, 2023).

4. CONCLUSÃO

Os estudos indicaram que a toxina botulínica do tipo A é segura e eficaz no tratamento da enxaqueca crônica, contudo, foram encontradas divergências quanto ao número de doses e a quantidade de aplicações, bem como quanto ao início de tratamento e da utilização de medicamentos para tratar a cefaleia durante o tratamento, além da falta de materiais acerca dos bons respondedores ao tratamento da enxaqueca crônica com a utilização da toxina botulínica do tipo A.

Ainda assim, vale ressaltar, que a Toxina Botulínica do Tipo A é uma excelente alternativa ao tratamento da enxaqueca crônica, pois não apresenta muitos eventos adversos e contraindicações, ela também é uma alternativa segura a longo prazo, porém devido à falta de padronização de doses e aplicações e da falta de padronização no início do tratamento, bem como a utilização de medicamentos anti-inflamatórios para tratamento da cefaleia, o experimento ainda precisa passar por mais estudos e experimentações acerca do seu uso a curto, médio e longo prazo.

REFERÊNCIAS

Bendtsen, L., *et al.* Diretriz sobre o uso de onabotulinumtoxinA na enxaqueca crônica: uma declaração de consenso da European Headache Federation. *J Headache Pain* 19, 91 (2018). https://doi.org/10.1186/s10194-018-0921-8

Blumenfeld, A. M., et al (2019). Effects of onabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine on common comorbidities including depression and anxiety. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 90(3), 353–360. https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319290

Boudreau, G., et al (2022). OnabotulinumtoxinA Improves Quality of Life in Chronic Migraine: The PREDICT Study. The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques, 49(4), 540–552. https://doi.org/10.1017/cjn.2021.153

Caronna, E., et al (2018). OnabotulinumtoxinA: An Effective Tool in the Therapeutic Arsenal for Chronic Migraine With Medication Overuse. *Frontiers in neurology*, *9*, 808. https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00808

Colhado, O. C. G., et al (2009). Toxina botulínica no tratamento da dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, *59*, 366-381.

Dodick, D. W., et al (2019). Early onset of effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: Analysis of PREEMPT data. Cephalalgia : an international journal of headache, 39(8), 945–956. https://doi.org/10.1177/0333102418825382

Frampton, J. E., & Silberstein, S. (2018). OnabotulinumtoxinA: A Review in the Prevention of Chronic Migraine. *Drugs*, *78*(5), 589–600. https://doi.org/10.1007/s40265-018-0894-6

Gandolfi, M., et al (2019). A Prospective Observational Cohort Study on Pharmacological Habitus, Headache-Related Disability and Psychological Profile in Patients with Chronic Migraine Undergoing OnabotulinumtoxinA Prophylactic Treatment. Toxins, 11(9), 504. https://doi.org/10.3390/toxins11090504

Grazzi, L., et al (2023). A Single-Group Study on the Effect of OnabotulinumtoxinA in Patients with Chronic Migraine Associated with Medication Overuse Headache: Pain Catastrophizing Plays a Role. *Toxins*, *15*(2), 86. https://doi.org/10.3390/toxins15020086

Kim, K. M., et al (2021). Prevalence, Disability, and Management Patterns of Migraine in Korea: Nationwide Survey Data from 2009 and 2018. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, *17*(1), 77–85. https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.1.77

Matak, I., et al (2019). Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. *Toxins*, *11*(8), 459. https://doi.org/10.3390/toxins11080459

Onan, D., et al (2022). OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Investigation of Its Effects on Disability, Headache and Neck Pain Intensity. Toxins, 15(1), 29. https://doi.org/10.3390/toxins15010029

Ornello R, et al. Early Management of OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Insights from a Real-Life European Multicenter Study. Pain Ther. 2021 Jun;10(1):637-650. doi: 10.1007/s40122-021-00253-0. Epub 2021 Mar 28. PMID: 33778933; PMCID: PMC8119503.

Ornello, R., et al (2021). Early Management of OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Insights from a Real-Life European Multicenter Study. *Pain and therapy*, *10*(1), 637–650. https://doi.org/10.1007/s40122-021-00253-0

Ornello, R., et al (2022). Excellent Response to OnabotulinumtoxinA: Different Definitions, Different Predictors. International journal of environmental research and public health, 19(17), 10975. https://doi.org/10.3390/ijerph191710975

Santoro, A., et al (2020). Chronic migraine long-term regular treatment with onabotulinumtoxinA: a retrospective real-life observational study up to 4 years of therapy. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *41*(7), 1809–1820. https://doi.org/10.1007/s10072-020-04283-y

Schiano di Cola F, et al 2019 Jul 10;10:678. Response Predictors in Chronic Migraine: Medication Overuse and Depressive Symptoms Negatively Impact Onabotulinumtoxin-A Treatment. doi: 10.3389/fneur.2019.00678. PMID: 31354606; PMCID: PMC6635602.

Torrente, A., et al (2022). OnabotulinumtoxinA Modulates Visual Cortical Excitability in Chronic Migraine: Effects of 12-Week Treatment. *Toxins*, *15*(1), 23. https://doi.org/10.3390/toxins15010023

Torres-Ferrus, M., et al (2020). Influence of headache pain intensity and frequency on migraine-related disability in chronic migraine patients treated with OnabotulinumtoxinA. The journal of headache and pain, 21(1), 88. https://doi.org/10.1186/s10194-020-01157-8

Torres-Ferrus, M., et al (2020). Influence of headache pain intensity and frequency on migraine-related disability in chronic migraine patients treated with OnabotulinumtoxinA. *The journal of headache and pain*, *21*(1), 88. https://doi.org/10.1186/s10194-020-01157-8

Valente, M., et al (2021). Clinical and Neurophysiological Effects of Botulinum Neurotoxin Type A in Chronic Migraine. Toxins, 13(6), 392. https://doi.org/10.3390/toxins13060392

Vikelis, M., et al (2018). Sustained onabotulinumtoxinA therapeutic benefits in patients with chronic migraine over 3 years of treatment. *The journal of headache and pain*, *19*(1), 87. https://doi.org/10.1186/s10194-018-0918-3

Wilderman, I., et al (2021). A Qualitative Study to Explore Patient Perspectives of Prophylactic Treatment with OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine. *Pain and therapy*, *10*(2), 1523–1536. https://doi.org/10.1007/s40122-021-00316-2

Winner P.K., et al. Long-Term Safety and Tolerability of OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Chronic Migraine: Results of the COMPEL Study. Drug Saf. 2019 Aug;42(8):1013-1024. doi: 10.1007/s40264-019-00824-3. PMID: 31102144; PMCID: PMC6647876.

Zandieh, A., & Cutrer, F. M. (2022). OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: is the response dose dependent?. *BMC neurology*, *22*(1), 218. https://doi.org/10.1186/s12883-022-02742-x