

Toxina botulínica como modalidade terapêutica na cefaleia

Botulinum toxin as a therapeutic modality for headache

Toxina botulínica como modalidad terapéutica para el dolor de cabeza

Recebido: 27/10/2023 | Revisado: 08/11/2023 | Aceitado: 09/11/2023 | Publicado: 13/11/2023

Emilene Aparecida Ramos da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1414-7078>

Instituição de Ensino APIO, Brasil

E-mail: draemilenesilva@gmail.com

Roberto Teruo Suguihara

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-2427>

Universidade Ibirapuera, Brasil

E-mail: rtsugui@gmail.com

Daniella Pilon Muknicka

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6791-7719>

Universidade Santo Amaro, Brasil

E-mail: muknicka@icloud.com

Resumo

A cefaleia, popularmente conhecida como dor de cabeça, é um sintoma comum na prática médica que pode indicar problemas graves. Ela pode se manifestar de maneira episódica ou contínua, com diversos sintomas associados, incluindo náuseas, vômitos, sensibilidade a estímulos sensoriais, tonturas e irritabilidade. O diagnóstico da cefaleia envolve uma avaliação detalhada da história do paciente e exame físico, visando a categorização do tipo de cefaleia para determinar o tratamento adequado. O tratamento varia de acordo com fatores como histórico médico e intensidade da dor, e pode incluir uma variedade de medicamentos. Em casos de cefaleias primárias frequentes e debilitantes, o tratamento preventivo é indicado. Recentemente, a toxina botulínica foi aprovada pela ANVISA como opção preventiva para enxaqueca quando as crises são frequentes e prejudicam a qualidade de vida. Além das opções medicamentosas, abordagens não medicamentosas, como acupuntura, homeopatia, hipnoterapia e ajustes no estilo de vida, são recomendadas como medidas preventivas. A toxina botulínica, derivada da bactéria *Clostridium botulinum*, é composta por diferentes tipos, sendo o tipo A usado para tratar enxaqueca. Ela atua enfraquecendo a musculatura e proporcionando alívio da dor, sugerindo um impacto direto nos mecanismos da dor. Portanto, a eficácia do tratamento de enxaqueca com toxina botulínica é um tópico de interesse neste estudo. Diante disso, este estudo de revisão narrativa da literatura tem como objetivo analisar a produção científica sobre o tratamento da enxaqueca por meio da aplicação da toxina botulínica.

Palavras-chave: Toxinas botulínicas tipo A; Transtornos da cefaleia; Face.

Abstract

Headache, popularly known as headache, is a common symptom in medical practice that can indicate serious problems. It can manifest itself episodic or continuously, with several associated symptoms, including nausea, vomiting, sensitivity to sensory stimuli, dizziness and irritability. Diagnosis of headache involves a detailed assessment of the patient's history and physical examination, aimed at categorizing the type of headache to determine appropriate treatment. Treatment varies depending on factors such as medical history and pain intensity, and may include a variety of medications. In cases of frequent and debilitating primary headaches, preventive treatment is indicated. Recently, botulinum toxin was approved by ANVISA as a preventive option for migraines when attacks are frequent and impair quality of life. In addition to medicinal options, non-drug approaches such as acupuncture, homeopathy, hypnotherapy and lifestyle adjustments are recommended as preventive measures. Botulinum toxin, derived from the bacteria *Clostridium botulinum*, is made up of different types, with type A being used to treat migraines. It works by weakening the muscles and providing pain relief, suggesting a direct impact on pain mechanisms. Therefore, the effectiveness of migraine treatment with botulinum toxin is a topic of interest in this study. Therefore, this narrative literature review study aims to analyze the scientific production on the treatment of migraine through the application of botulinum toxin.

Keywords: Botulinum toxins, type A; Headache disorders; Face.

Resumen

El dolor de cabeza, conocido popularmente como dolor de cabeza, es un síntoma común en la práctica médica que puede indicar problemas graves. Puede manifestarse episódica o continuamente, con varios síntomas asociados, entre ellos náuseas, vômitos, sensibilidad a estímulos sensoriales, mareos e irritabilidad. El diagnóstico de dolor de cabeza

implica una evaluación detallada de la historia y el examen físico del paciente, con el objetivo de categorizar el tipo de dolor de cabeza para determinar el tratamiento adecuado. El tratamiento varía según factores como el historial médico y la intensidad del dolor, y puede incluir una variedad de medicamentos. En casos de dolores de cabeza primarios frecuentes y debilitantes, está indicado un tratamiento preventivo. Recientemente, la toxina botulínica fue aprobada por ANVISA como opción preventiva de las migrañas cuando las crisis son frecuentes y afectan la calidad de vida. Además de las opciones medicinales, se recomiendan como medidas preventivas enfoques no farmacológicos como la acupuntura, la homeopatía, la hipnoterapia y los ajustes en el estilo de vida. La toxina botulínica, derivada de la bacteria *Clostridium botulinum*, se compone de diferentes tipos, siendo el tipo A el que se utiliza para tratar las migrañas. Actúa debilitando los músculos y aliviando el dolor, lo que sugiere un impacto directo sobre los mecanismos del dolor. Por tanto, la eficacia del tratamiento de la migraña con toxina botulínica es un tema de interés en este estudio. Por lo tanto, este estudio de revisión narrativa de la literatura tiene como objetivo analizar la producción científica sobre el tratamiento de la migraña mediante la aplicación de toxina botulínica.

Palabras clave: Toxinas botulínicas tipo A; Trastornos de cefalalgia; Cara.

1. Introdução

A cefaleia, comumente referida como dor de cabeça, é uma queixa recorrente na prática médica e deve ser considerada como um sintoma de alerta, uma vez que pode estar associada a condições mais graves. A cefaleia pode manifestar-se de forma episódica ou contínua, com ou sem envolvimento de estruturas orgânicas na etiologia da dor. Além da dor intensa na cabeça, os sintomas podem incluir náuseas, vômitos, sensibilidade à luz, ao som, a odores, tonturas e irritabilidade. O diagnóstico da cefaleia é realizado por meio de uma investigação focada na anamnese e é complementado pelo exame físico. Devido à ampla diversidade de sintomas, é fundamental categorizar cada caso em um diagnóstico sindrômico, a fim de selecionar o tratamento mais apropriado (Aguilar-Shea et al., 2022).

O tratamento da cefaleia varia de acordo com fatores como histórico médico, tipo de cefaleia e intensidade da dor, envolvendo a utilização de diferentes medicamentos, como antieméticos, analgésicos comuns, anti-inflamatórios não hormonais, corticoides, ergotamínicos, triptanos, neurolépticos e opiáceos. Em casos de cefaleias primárias com alta frequência, intensidade e incapacitação das crises, é indicado o tratamento preventivo. Recentemente, a administração da toxina botulínica foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como uma opção de tratamento preventivo da enxaqueca. Essa indicação é válida quando as crises ocorrem mais de duas a três vezes por mês e afetam a produtividade e qualidade de vida do paciente (Cumplido-Trasmonte et al., 2021).

Além dos tratamentos medicamentosos, outras abordagens não medicamentosas, como acupuntura, homeopatia, hipnoterapia, regulamentação do sono e ajustes na alimentação, são recomendadas como medidas preventivas. A toxina botulínica é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* e é composta por sete toxinas distintas, sendo as do tipo A e B as utilizadas comercialmente para o tratamento. O tipo A é empregado na profilaxia da enxaqueca. A toxina botulínica é composta por uma cadeia proteica pesada, responsável pela ligação da toxina nos terminais colinérgicos pré-sinápticos, e uma cadeia leve, responsável pela ação tóxica. Seu efeito no músculo inicia-se entre 2 a 5 dias após a aplicação e pode durar até 2 semanas, com uma média de 4 meses. Além do enfraquecimento da musculatura, a toxina botulínica demonstrou proporcionar alívio da dor, sugerindo que atua diretamente nos mecanismos da dor (Becker, 2020).

Diante disso, este estudo de revisão narrativa da literatura tem como objetivo analisar a produção científica sobre o tratamento da enxaqueca por meio da aplicação da toxina botulínica.

2. Metodologia

Essa pesquisa trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de acordo com as especificações de Rother, (2007). A coleta de dados ocorreu nas bases PubMed, LILACS e Scielo, indicando no campo de pesquisa os seguintes descritores: “Toxina Botulínica”, “Cefaleia” e “Face”.

Para a pesquisa avançada, correlacionando os termos, os operadores booleanos <and> e <or> foram utilizados. Não houve restrição para o tipo de literatura a ser inserido nas referências. A análise para seleção dos artigos foi do tipo qualitativa, integrando toda e qualquer metodologia de pesquisa.

3. Resultados e Discussão

A cefaleia, ou dor de cabeça, é uma queixa comum na prática médica e requer uma abordagem cuidadosa e sistemática devido à sua associação com diversas condições, algumas das quais podem ser graves. A dor de cabeça pode se manifestar de diferentes maneiras, incluindo episódica ou contínua, e pode envolver ou não estruturas orgânicas na sua origem. Uma compreensão profunda desse sintoma é fundamental para uma avaliação adequada, pois a cefaleia pode ser acompanhada de outros sintomas, como náuseas, vômitos, sensibilidade à luz, ao som, a odores, tonturas e irritabilidade (Dal Blanco Muñiz & Zaballos Laso, 2018).

O diagnóstico da cefaleia começa com uma anamnese detalhada, que permite ao médico obter informações sobre a frequência, duração, intensidade e características da dor, bem como a presença de fatores desencadeantes. Além disso, o exame físico é essencial para identificar possíveis sinais neurológicos anormais e para avaliar a necessidade de investigações adicionais, como exames de imagem ou testes laboratoriais. A categorização sindrômica é uma etapa crucial no processo diagnóstico, pois ajuda a determinar o tipo de cefaleia e a causa subjacente, seja ela primária, como enxaqueca ou cefaleia tensional, ou secundária, associada a outras condições médicas, como hipertensão arterial, doenças vasculares ou infecções (Vásquez-Justes et al., 2020).

A compreensão profunda das diferentes formas de cefaleia é fundamental para a seleção do tratamento adequado. O tratamento da cefaleia varia de acordo com o tipo e a causa subjacente, podendo envolver medidas não farmacológicas, como mudanças no estilo de vida e terapias comportamentais, ou intervenções farmacológicas, incluindo analgésicos, anti-inflamatórios e medicamentos específicos para enxaqueca. Em casos de cefaleia secundária, o tratamento se concentra na abordagem da condição médica subjacente (Martínez-Pías et al., 2021).

A abordagem científica e detalhada do diagnóstico e tratamento da cefaleia é essencial para garantir o alívio dos sintomas e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Além disso, é importante destacar que a cefaleia, especialmente quando acompanhada de outros sintomas neurológicos, pode ser um sinal de alerta para condições graves, como aneurismas cerebrais, tumores intracranianos ou outras doenças neurológicas (Szperka, 2021).

Portanto, a avaliação clínica cuidadosa e a investigação aprofundada são cruciais para excluir essas condições e garantir o diagnóstico e tratamento precoces, quando necessário. Em resumo, a cefaleia é um sintoma complexo e multifacetado que requer uma abordagem científica e detalhada para a sua avaliação, diagnóstico e tratamento, visando o bem-estar dos pacientes e a identificação de condições subjacentes potencialmente graves (Do, la Cour Karotki & Ashina, 2021).

O tratamento da cefaleia é altamente variável e depende de vários fatores, incluindo o histórico médico do paciente, o tipo de cefaleia e a intensidade da dor. Para abordar de forma profunda esse tópico, é fundamental destacar a variedade de medicamentos disponíveis para o alívio das dores de cabeça. Isso inclui antieméticos, que ajudam a controlar náuseas e vômitos frequentemente associados a crises de enxaqueca; analgésicos comuns, que aliviam a dor; anti-inflamatórios não hormonais, que reduzem a inflamação em cefaleias de origem inflamatória; corticoides, que podem ser usados em casos de cefaleia associada a inflamação ou edema cerebral; ergotamínicos, que atuam na constrição dos vasos sanguíneos cerebrais; triptanos, medicamentos específicos para enxaqueca; neurolépticos, que ajudam a controlar as crises de dor; e opiáceos, que são reservados para casos de cefaleia extrema e resistente a outros tratamentos (Levin, 2022).

Em casos de cefaleias primárias com alta frequência, intensidade e incapacitação das crises, o tratamento preventivo

se torna uma opção relevante. A prevenção é particularmente importante quando as crises ocorrem com uma frequência significativa e afetam negativamente a produtividade e a qualidade de vida do paciente. Um avanço notável recente no tratamento preventivo da enxaqueca é a aprovação da administração da toxina botulínica pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A toxina botulínica demonstrou eficácia na redução da frequência e gravidade das crises de enxaqueca em pacientes que sofrem com crises frequentes, melhorando assim a qualidade de vida e reduzindo a incapacitação associada à enxaqueca (Kahriman & Zhu, 2018; Jackson et al., 2012).

Assim, o tratamento da cefaleia é altamente personalizado e depende de vários fatores, incluindo o tipo de cefaleia, a intensidade da dor e a frequência das crises. Uma variedade de medicamentos está disponível para o alívio sintomático, variando desde analgésicos comuns até opiáceos para casos mais graves. Além disso, para pacientes com cefaleias primárias altamente incapacitantes, a terapia preventiva, como a toxina botulínica, torna-se uma opção valiosa, melhorando a qualidade de vida e reduzindo a frequência das crises. Essas opções de tratamento, embasadas em evidências científicas, demonstram a complexidade e a abordagem em constante evolução do manejo da cefaleia (Kępczyńska & Domitrz, 2022).

O tratamento da cefaleia não se limita apenas a abordagens medicamentosas, pois várias terapias não medicamentosas têm sido recomendadas como medidas preventivas e terapêuticas. Dentre essas abordagens, destacam-se a acupuntura, homeopatia, hipnoterapia, regulamentação do sono e ajustes na alimentação. Cada uma dessas abordagens não medicamentosas tem sido estudada em relação à sua eficácia no alívio da cefaleia, fornecendo opções alternativas para pacientes que buscam tratamentos complementares ou que desejam evitar o uso de medicamentos (la Fleur & Adams, 2020; Roland et al., 2021).

A toxina botulínica, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, é uma intervenção medicamentosa que se mostrou eficaz na profilaxia da enxaqueca. Essa toxina é composta por sete toxinas distintas, sendo as do tipo A e B as utilizadas comercialmente para tratamentos terapêuticos. No caso da enxaqueca, o tipo A é empregado. A toxina botulínica age interferindo nos terminais colinérgicos pré-sinápticos por meio de sua cadeia proteica pesada, o que resulta no enfraquecimento da musculatura e, conseqüentemente, na redução das dores associadas a algumas cefaleias (Delcanho et al., 2022).

Seu efeito inicia-se após alguns dias da aplicação e pode persistir por até 2 semanas, com uma média de alívio de cerca de 4 meses. Isso sugere que a toxina botulínica não apenas enfraquece os músculos, mas também atua diretamente nos mecanismos da dor, oferecendo um tratamento eficaz para pacientes com enxaqueca crônica. Em resumo, o tratamento da cefaleia envolve não apenas abordagens medicamentosas, mas também terapias não medicamentosas, como acupuntura, homeopatia, hipnoterapia, regulamentação do sono e ajustes na alimentação (Shaterian et al., 2022).

Além disso, a toxina botulínica, especialmente o tipo A, tem demonstrado eficácia na profilaxia da enxaqueca, atuando não apenas no enfraquecimento da musculatura, mas também diretamente nos mecanismos da dor. Essas abordagens cientificamente embasadas fornecem opções diversas para o manejo da cefaleia, permitindo aos pacientes escolher o tratamento mais adequado às suas necessidades e preferências (Begasse de Dhaem & Rizzoli, 2022).

Um estudo publicado por Giri et al., (2023), com a metodologia de revisão sistemática se concentra em pacientes com enxaqueca crônica que sofrem de cefaleia por uso excessivo de medicamentos, utilizando topiramato, toxina botulínica tipo A e anticorpos monoclonais humanos direcionados ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina ou ao seu receptor. Não foi observada diferença significativa na frequência de efeitos adversos tanto para a toxina botulínica tipo A quanto para a baixa dose de anticorpos monoclonais humanos em comparação com o placebo. Atualmente, não há evidências suficientes para determinar o impacto do topiramato em pacientes com enxaqueca crônica que sofrem de cefaleia por uso excessivo de medicamentos. Em resumo, a toxina botulínica tipo A e os anticorpos monoclonais humanos direcionados ao receptor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina mostraram-se benéficos na redução dos dias mensais de enxaqueca e na taxa de resposta $\geq 50\%$, mas ainda existem incertezas em relação à taxa de resposta da toxina botulínica tipo A.

Uma outra pesquisa publicada por Dhanasekara et al., (2023), por meio de uma revisão sistemática e meta-análise

buscou examinar a evidência dos efeitos da toxina botulínica A na cefaleia tensional crônica. A toxina botulínica A foi associada a melhorias significativas na intensidade padronizada da cefaleia, na frequência da cefaleia, na duração diária da cefaleia e na frequência do uso de medicamentos para dor aguda em comparação com os controles. As melhorias associadas à toxina botulínica A superaram as diferenças clinicamente importantes mínimas para intensidade da cefaleia, frequência e uso de medicamentos para dor aguda. Corroborando a evidência mecanicista atual, nossa meta-análise apoia a utilidade da toxina botulínica A no tratamento da cefaleia tensional crônica. No entanto, devido às limitações na qualidade da evidência, ensaios controlados de alta qualidade e adequadamente alimentados que examinem os efeitos da toxina botulínica A na cefaleia tensional crônica são necessários.

4. Conclusão

Em conclusão, a cefaleia, ou dor de cabeça, é um sintoma comum na prática médica que deve ser considerado com atenção devido à sua associação com condições mais graves. O diagnóstico e tratamento da cefaleia são complexos devido à diversidade de sintomas e fatores a serem considerados. Recentemente, a toxina botulínica emergiu como uma opção de tratamento preventivo para a enxaqueca, mostrando promissoras evidências de eficácia. No entanto, é importante ressaltar que a pesquisa sobre esse tratamento ainda está em evolução, e é necessário realizar estudos clínicos mais amplos e aprofundados para confirmar sua eficácia e estabelecer diretrizes claras para seu uso clínico.

Para futuros trabalhos na área, recomenda-se a realização de ensaios clínicos controlados de longo prazo, abordando não apenas a eficácia da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca, mas também seus possíveis efeitos adversos e complicações. Além disso, investigações mais abrangentes sobre a aplicação de outras abordagens terapêuticas não medicamentosas, como acupuntura, homeopatia e hipnoterapia, podem oferecer insights valiosos sobre alternativas de tratamento.

Referências

- Aguilar-Shea, A. L., Membrilla Md, J. A., & Diaz-de-Teran, J. (2022). Migraine review for general practice. *Atencion primaria*, 54(2), 102208.
- Becker W. J. (2020). Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. *Toxins*, 12(12), 803.
- Begasse de Dhaem, O., & Rizzoli, P. (2022). Refractory Headaches. *Seminars in neurology*, 42(4), 512–522.
- Cumplido-Trasmonte, C., Fernández-González, P., Alguacil-Diego, I. M., & Molina-Rueda, F. (2021). Manual therapy in adults with tension-type headache: A systematic review. *Neurologia*, 36(7), 537–547.
- Del Blanco Muñoz, J. A., & Zaballos Laso, A. (2018). Cefalea tensional. Revisión narrativa del tratamiento fisioterápico [Tension-type headache. Narrative review of physiotherapy treatment]. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 41(3), 371–380.
- Delcanho, R., Val, M., Guarda Nardini, L., & Manfredini, D. (2022). Botulinum Toxin for Treating Temporomandibular Disorders: What is the Evidence?. *Journal of oral & facial pain and headache*, 36(1), 6–20.
- Dhanasekara, C. S., Payberah, D., Chyu, J. Y., Shen, C. L., & Kahathuduwa, C. N. (2023). The effectiveness of botulinum toxin for chronic tension-type headache prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 43(3), 3331024221150231.
- Do, T. P., la Cour Karotki, N. F., & Ashina, M. (2021). Updates in the Diagnostic Approach of Headache. *Current pain and headache reports*, 25(12), 80.
- Giri, S., Tronvik, E., Linde, M., Pedersen, S. A., & Hagen, K. (2023). Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mABs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 43(4), 3331024231156922.
- Jackson, J. L., Kuriyama, A., & Hayashino, Y. (2012). Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA*, 307(16), 1736–1745.
- Kahriman, A., & Zhu, S. (2018). Migraine and Tension-Type Headache. *Seminars in neurology*, 38(6), 608–618.
- Kępczyńska, K., & Domitrz, I. (2022). Botulinum Toxin-A Current Place in the Treatment of Chronic Migraine and Other Primary Headaches. *Toxins*, 14(9), 619.

la Fleur, P., & Adams, A. (2020). Botulinum Toxin for Temporomandibular Disorders: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*.

Levin M. (2022). Classification and Diagnosis of Primary Headache Disorders. *Seminars in neurology*, 42(4), 406–417.

Martínez-Pías, E., García-Azorín, D., Trigo-López, J., Sierra, A., & Guerrero-Peral, A. L. (2021). Migraña crónica con cefalea diaria. Revisión de la bibliografía [Chronic migraine with daily headache. Literature review]. *Revista de neurología*, 72(4), 133–140.

Roland, S. B., Pripp, A. H., Msomphora, M. R., & Kvarstein, G. (2021). The efficacy of botulinum toxin A treatment for tension-type or cervicogenic headache: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Scandinavian journal of pain*, 21(4), 635–652.

Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm*, 20(2).

Shaterian, N., Shaterian, N., Ghanaatpisheh, A., Abbasi, F., Daniali, S., Jahromi, M. J., Sanie, M. S., & Abdoli, A. (2022). Botox (OnabotulinumtoxinA) for Treatment of Migraine Symptoms: A Systematic Review. *Pain research & management*, 2022, 3284446.

Szperka C. (2021). Headache in Children and Adolescents. *Continuum*, 27(3), 703–731.

Vázquez-Justes, D., Yarzabal-Rodríguez, R., Doménech-García, V., Herrero, P., & Bellosta-López, P. (2020). Effectiveness of dry needling for headache: A systematic review. Análisis de la efectividad de la técnica de punción seca en cefaleas: revisión sistemática. *Neurología*, S0213-4853(19)30144-6.