FACULDADE SETE LAGOAS
FACSETE ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL
CARLA PRADO HERNANDES

O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA

GUARULHOS – SP
2024

CARLA PRADO HERNANDES

O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA CRÔNICA

Monografia apresentada ao programa de Pós-Graduação em Harmonização Orofacial da FACSETE, como requisito Parcial para obtenção do Título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientador: Prof. Dr.Fábio Oliveira

GUARULHOS – SP
2024
FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS

FACSETE
FACULDADE SETE LAGOAS
FACSETE ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL
CARLA PRADO HERNANDES

O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA CRÔNICA

Trabalho de conclusão de curso na Especialização em Harmonização Oro Facial aprovado em 21 de agosto de 2024, pela banca examinadora constituída pelos seguintes membros:

_____

Prof. Dr. Fábio Oliveira
Orientador

_____

Prof. Dr. Tarley Barros
Membro da Banca Examinadora

_____

Prof. Dr. Rafael Corveloni
Membro da Banca Examinadora

Guarulhos
2024

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus, que me permitiu viver essa incrível experiência, ao lado de mestres como Dr. Tarley Barros, Dr. Rafael Corveloni, profissionais da maior competência e disponibilidade, as minhas monitoras, Dra. Elisabete e Dra.Juliana que me orientaram com a maior paciência, para que eu fizesse sempre o melhor trabalho junto aos pacientes.

Ao Professor Doutor Fábio Oliveira, por ter aceitado o desafio de orientar este trabalho, com disponibilidade e exigência. As minhas parceiras de Curso, Daniela, Monique e Paula que não me deixaram desaminar nem por um minuto. A instituição, funcionários e demais por me acolher nesse período de forma tão cuidadosa . À minha família, e em especial ao meu marido pelo incentivo e apoio incondicional de sempre.

“A conquista é um acaso que talvez dependa mais
das falhas dos vencidos do que do gênio
do vencedor.”

Madame de Staël

ABREVEATURAS

ACh: acetilcolina

AM: abuso medicamentoso

BTxs: botulinum neurotoxins

BTx/A: botulinum neurotoxin type A

EC: enxaqueca crónica

EE: enxaqueca episódica

FDA: Food and Drug Administration HIT- 6: Headache Impact Test-6

IBMS: International Burden of Migraine Study

ICHD: International Classification of Headache Disorders

MIDAS: Migraine Disability Assessment

PREEMPT: Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy

QALY: quality-adjusted life year

SNAP-25: synaptosomal-associated protein 25

SNARE: soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor SP: substância P

RESUMO

Introdução: A enxaqueca crónica é uma doença incapacitante, potencialmente grave, provavelmente subdiagnosticada e subtratada, com grande influência na vida do doente, acarretando um impacto socioeconómico importante, assim como uma grande interferência na qualidade de vida.

Objetivos: O presente estudo tem por objetivo compreender a eficácia do tratamento da enxaqueca com a BTX- A. Que é reconhecida por sua eficaz ação terapêutica no combate a dor, justificando a possibilidade de ampliar o conhecimento acerca dos efeitos, fatores de risco, mecanismo de ação, eficácia e segurança.

Métodos: Optou-se pela metodologia de pesquisa bibliográfica, e estudo caso clínico, buscando informações em livros, periódicos, bases de dados, google acadêmico e outras fontes bibliográficas consideradas idôneas e com cunho científico. E técnicas aplicadas em âmbito clínico em paciente que sofre de Cefaleia em Salvas.

Desenvolvimento: A enxaqueca crónica é definida como episódios de cefaleias que ocorrem em 15 ou mais dias num mês, por mais de 3 meses, com características de enxaqueca em pelo menos 8 desses dias. A sua prevalência é de 1 a 2% na população e estima-se que um terço dos doentes não é tratado adequadamente. O conhecimento sobre o seu complexo mecanismo fisiopatológico ainda é escasso, sendo aceite, que a estimulação nociceptiva seja promotora do aumento da atividade da via trigéminovascular. Estudos sugerem que a toxina botulínica é efetiva no tratamento da enxaqueca crónica, pelos seus efeitos diretos na sensibilização periférica e indiretos na sensibilização central. Em outubro de 2010, a Food and Drug Administration aprovou o uso da BTX-A na profilaxia da enxaqueca crónica, com base nos resultados do **estudo phase III research evaluating migraine prophylaxis therapy**. Vários estudos suportam a sua eficácia, segurança e tolerância, estando em curso outros com o propósito de estudar estas variáveis a longo prazo.

Conclusão: Diante dos resultados obtidos, compreende-se que a BTX-A não elimina as crises de enxaqueca, mas a controla por tempo determinado, reduz o número de dias com enxaqueca, a gravidade das crises, o consumo de analgésicos, melhorando

a qualidade de vida dos doentes. desta forma é considerado um tratamento eficaz para a maioria dos pacientes. Uma das desvantagens associada à sua utilização são os custos.

Palavras-chave: Toxina Botulínica. Enxaqueca. Cefaléia. Dor.

SUMMARY

Introduction: Chronic migraine is a disabling, potentially serious disease, probably underdiagnosed and undertreated, with great influence on the patient's life, causing an important socioeconomic impact, as well as a major interference in quality of life.

Objectives: The present study aims to understand the effectiveness of migraine treatment with BTX-A. Which is recognized for its effective therapeutic action in combating pain, justifying the possibility of expanding knowledge about the effects, risk factors, mechanism of action, efficacy and safety.

Methods: We opted for the bibliographic research methodology and clinical case study, searching for information in books, periodicals, databases, Google Scholar and other bibliographic sources considered suitable and with a scientific nature. And techniques applied in a clinical setting in patients suffering from cluster headaches.

Development: Chronic migraine is defined as headache episodes that occur on 15 or more days in a month, for more than 3 months, with migraine features on at least 8 of those days. Its prevalence is 1 to 2% in the population, and it is estimated that a third of patients are not adequately treated. Knowledge about its complex pathophysiological mechanism is still scarce, and it is accepted that nociceptive stimulation promotes increased activity of the trigemini vascular pathway. Studies suggest that botulinum toxin is effective in the treatment of chronic migraine, due to its direct effects on peripheral sensitization and indirect effects on central sensitization. In October 2010, the Food and Drug Administration approved the use of BTX-A for chronic migraine prophylaxis, based on the results of the phase III research study evaluating migraine prophylaxis therapy. Several studies support its efficacy, safety and tolerance, with others being ongoing with the aim of studying these variables in the long term.

Conclusion: Given the results obtained, it is understood that BTX-A does not eliminate migraine attacks, but controls them for a determined period of time, reduces the number of days with migraines, the severity of attacks, the consumption of analgesics,

improving quality of patients' lives. Therefore, it is considered an effective treatment for most patients. One of the disadvantages associated with its use is the costs.

Keywords: Botulinum Toxin. Migraine. Headache. Pain.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÀO 11

1.1. METODOLOGIA 12

1.2 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO 12

1.3. 1. A ENXAQUECA 14

1.3.2. A CEFALEIA EM SALVAS 15

1.3.3. A TOXINA BOTULÍNICA 17

1.4. EFEITOS DA TOXINA BOTULÍNICA NO COMBATE A EC E CEFALEIAS .. 18

1.5. DOSE E TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO DA BTx-A 22

1.6. CUSTOS DA TOXINA BOTULÍNICA NA EC E CEFALEIAS 24

1.7. CASO CLÍNICO 25

1.7.1. CARACTERISTICAS GERAIS: ANAMNESE, EX CLÍNICO E IMAGENS 25

1.8. PLANO DE TRATAMENTO 26

1.9. MATERIAIS UTILIZADOS PARA O PROCEDIMENTO DA BTx-A 26

2.0 PROTOCOLO UTILIZADO PARA O PROCEDIMENTO 27

2.2.1. ASSEPSIA 27

2.2.2. RECONSTITUIÇÃO DO PRODUTO 28

2.2.3. MARCAÇÃO PARA PROCEDIMENTO..... 29

2.2.4. MÚSCULO MASSETER 29

2.2.5. MÚSCULO TEMPORAL ANTERIOR E POSTERIOR.....31

3.0 DISCUSSÃO 33

4.0 CONCLUSÃO 35

5.0 BIBLIOGRAFIAS.....36

Introdução

A enxaqueca é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, ocupando o 6º lugar no ranking da Organização Mundial de Saúde.(STEINNER,2015)

A enxaqueca crónica é uma doença incapacitante, caracterizada por crises recorrentes, vai além de um simples desconforto e interfere na qualidade de vida (BUSE,2013), de quem precisa aprender a conviver com o problema, potencialmente grave, provavelmente subdiagnosticada e subtratada, , acarretando um impacto socioeconómico importante. Além de incapacitante, apresenta uma prevalência considerável, estimada em cerca de 1 a 2% na população. (BARBANTI,2015)

O seu mecanismo fisiopatológico ainda não está completamente esclarecido, contudo, a sensibilização central e periférica parece ter um papel importante no desenvolvimento da EC. (MATHEW,2011) É frequente a associação da EC com comorbidades complexas, assim como uma resposta subótima ao tratamento farmacológico (BARBANTI,2015) Uma vez estabelecido o diagnóstico de EC, o desafio prende-se com a descoberta de um tratamento apropriado.

O primeiro passo engloba o controlo dos fatores predisponentes, principalmente o abuso medicamentoso (AM). (NEGRO-MARTELETTI,2011) Um dos objetivos do tratamento é a prevenção, através de uma abordagem com vista ao controlo e modificação de fatores de risco e através do tratamento farmacológico.

As opções de tratamento farmacológico profilático são limitadas e estima-se que apenas um terço dos doentes tenha tratamento adequado. (NEGRO-CURTO, 2016) Um tratamento considerado eficaz é a aplicação da BTX-A ,no qual é causadora de uma doença chamada de botulismo, que é considerada potencialmente fatal, mesmo assim, pesquisadores perceberam que a toxina poderia ser transformada em medicamento.

Mesmo não tendo um mecanismo conhecido, a BTX-A tem seu efeito benéfico comprovado no tratamento da enxaqueca diminuindo a frequência das dores e do uso de analgésicos. Em 2010, a BTX-A foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), como tratamento profilático da EC em adultos.

O protocolo de administração é usado na maioria dos centros de tratamento da EC. No que respeita ao custo-benefício, algumas questões ainda se encontram por esclarecer. O presente estudo tem por objetivo compreender a eficácia do tratamento da enxaqueca com a BTX-A que é reconhecida por sua eficaz ação terapêutica no

combate a dor, justificando se a possibilidade de ampliar o conhecimento acerca dos efeitos, fatores de risco, mecanismo de ação, eficácia e segurança.

METODOLOGIA

Optou-se pela metodologia de pesquisa bibliográfica, e estudo de caso clínico, buscando informações em livros, periódicos, bases de dados, google acadêmico e outras fontes bibliográficas consideradas idôneas e com cunho científico. Utilizadas também técnicas aplicadas em âmbito clínico em paciente que sofre de Cefaleia em Salvas.

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

Cefaleia: As cefaleias são dores em qualquer parte da cabeça como na face, couro cabeludo, pescoço, e o interior da cabeça. Apesar das variações de cada região, cefaleia é um problema de distribuição mundial, que não tem restrição de pessoas. Acomete todas as idades, raças e nível econômico, em algum momento da vida sentiremos dores de cabeça. (ROTHROCK,2010)

Cefaleia em Salvas: É definida como uma doença neurológica e é conhecida como uma das piores dores de cabeça que o ser humano pode experienciar. Popularmente intitulada “dor do Suicídio”, é uma dor intensa de um lado da cabeça, localizada na têmpora ou em volta do olho, que dura pouco tempo (geralmente, de 30 minutos até uma hora). Ela é acompanhada por congestão nasal ou coriza e, às vezes, uma pálpebra caída, lacrimejamento e face avermelhada. As dores normalmente ocorrem regularmente durante um período de um a três meses, seguido de um período livre de dor. A cefaleia em salvas é relativamente rara e afeta, aproximadamente, quatro pessoas em cada mil nos Estados Unidos. Cefaleias em salvas são mais comuns entre

homens. Elas geralmente começam entre as idades de 20 e 40 anos. (CEFALEIAS.COM.BR)

Um aspecto marcante é a ritmicidade das crises, tanto com um período preferencial de ocorrer ao longo do ano, como na sua predileção para atacar à noite.

Enxaqueca: Enxaquecas são classificadas como uma enfermidade neuro vascular crônica determinado pela inflamação neurogênica com mudança no sistema serotoninérgico (fundamental para o desenvolvimento do sistema nervoso) e apresentando vasodilatação das artérias situadas nas meninges, responsáveis pelo principal sintoma que é a dor (MENEZES,2011). As dores de cabeça são consideradas severas e frequentemente associadas a ocorrências como sensibilidade a luz, náuseas, vômitos e sons no momento da crise. Segundo com as informações do ministério da saúde no Brasil, pesquisas mostram que cerca de 30 milhões de indivíduos
apresentam a enxaqueca, sendo 5% a 25% são mulheres e 2% a 10% são homens. A faixa etária mais afetada está entre 25 à 45 anos, e observa-se uma tendência na queda das crises após os 50 anos, nas crianças ocorrem de 3% a 10% independente do sexo antes da puberdade (PAHIM,2006).

A ENXAQUECA

Classificada como uma enfermidade neuro vascular crônica, determinada pela inflamação da meninge. Considerada um grande problema de saúde pública afetando também a parte psicossocial de uma grande parte da população mundial.

É uma doença muito estudada onde várias medicações vêm sendo experimentadas. dentre elas, a toxina botulínica tipo A que vem sendo utilizada para o tratamento paliativo da enxaqueca crônica. Ainda não é capaz de curar, mas, tem se mostrado eficaz na diminuição da dor e no número de crises mensais.

Não existe exame laboratorial que determine a existência da enxaqueca, onde a cefaleia (dor de cabeça) é a própria doença. Verifica se que a enxaqueca crônica é uma das principais causas de licença médica, faltas ao trabalho e baixa produtividade. (CORDEIRO,2008)

De acordo com (VARELLA, 2023) “a enxaqueca é um distúrbio que pode ocorrer em qualquer idade, mas se manifesta mais em adolescentes e jovens, sendo as mulheres mais afetadas que os homens.” Também conhecida como migrânea e é um tipo de dor de cabeça incapacitante, com base biológica e que acomete pessoas geneticamente predispostas causando queda na qualidade de vida dos pacientes.

É classificada como uma enfermidade neuromuscular crônica determinada pela inflamação neurológica das artérias situadas na meninge. (MENEZES,2011)

“A dor crônica causada pela enxaqueca leva à incapacidade laboral ou social podendo também desencadear quadros de depressão e estresse, agravando seu quadro clínico”. (ROCHA,2011)

A automedicação é muito difundida no Brasil. Existe uma facilidade de se conseguir medicamentos sem receita, compartilhar medicamentos com outros membros da família, utilizar restos de prescrições.(OLIVEIRA,2017) A autora chama a atenção para essa prática em caso de cefaleias sendo essa, a principal motivadora que leva a tratamentos ineficazes e pouco seguros.(GANDRA,2023), Alerta dizendo que: “a automedicação deve ser evitada, porque o uso indiscriminado de analgésicos, em médio e longo prazo, pode vir a ocasionar um efeito rebote, disparando episódios de enxaqueca.”

A autora cita o tratamento preventivo com medicamentos corretos e toxina botulínica é capaz de diminuir a duração e a intensidade das crises. (GANDRA,2023)

É preciso que se entenda ainda que a enxaqueca crônica é uma cefaleia primaria, ou seja, a dor de cabeça é a própria doença. As cefaleias segundarias por sua vez são sintomas de outras alterações, como as dores ocasionadas durante as crises de sinusite, desvio de septo, ATM, tumores cerebrais etc. (SAFE,2010)

O primeiro homem a considerar a enxaqueca como uma doença crônica foi o médico Aurelius Cornelius Celsus, no qual destacou que apesar de crônica a doença não é fatal, contudo, afirmou que há fatores que podem agravar a dor, estes são chamados de fatores precipitantes. (CHO,2015)

Além de compreender os fatores precipitantes destas crises é necessário diagnosticá-la e iniciar um tratamento correto e precoce. Pode-se mencionar alguns tratamentos sintomáticos das crises, há grupos farmacológicos eficazes, tais como: alcaloides do ergot, triptanos, analgésicos não opioides e AINE.(ROBERTSON,2012) analgésicos opioides e antieméticos(BLUMENFELD,2011), que podem ser usados em tratamento isoladamente ou em combinação conforme prescrição médica. Contudo este estudo baseia-se no tratamento da enxaqueca com toxina botulínica que tem sido importante no combate à dores. (CEFALEIAS.COM.BR)

A CEFALEIA EM SALVAS

É um tipo de dor de cabeça diferente da enxaqueca e da cefaleia tipo tensional. É definida como uma doença neurológica e é conhecida como uma das piores dores de cabeça que o ser humano pode experienciar.

Ao contrário da enxaqueca, afeta mais homens que mulheres, acomete apenas um lado da cabeça, mais na região da fronte e olho, acompanhada de lacrimejamento, vermelhidão nos olhos, entupimento nasal, coriza, suor no rosto e queda da pálpebra. Um aspecto marcante é a ritmicidade das crises, tanto com um período preferencial de ocorrer ao longo do ano, como na sua predileção para atacar à noite.

Infelizmente os sofredores de cefaleia em salvas peregrinam anos e até décadas sem ter um diagnóstico correto. São diagnosticados como enxaqueca, neuralgia do trigêmeo.

Característica e distinta das outras dores de cabeça que o diagnóstico pode ser feito a partir das primeiras palavras do paciente. Em alguns casos, já se pode suspeitar

só pelas características faciais, pois alguns deles apresentam o rosto marcado, cheio de rugas; é a chamada fácies “leonina”, e a pele tem aspecto de casca de laranja. Apesar das características aparentes, o médico faz o diagnóstico de cefaleia em salvas baseado nos relatos dos pacientes.

As crises têm frequência variante de uma a cada dois dias a oito por dia, se não for atribuída a outro transtorno, ou seja, no caso de um tumor, aneurisma ou outra doença.

Alguns fatores são precipitantes de crises e outros fatores são de risco para o aparecimento da cefaleia em salvas.

Tabagismo e etilismo são muito associados a salvas. Geralmente são pacientes que fumam ou já fumaram ou até mesmo são tabagistas passivos. O álcool é um potente deflagrador de crises; em geral o paciente bebê com exageros fora dos surtos e sabe que não pode pôr uma gota de álcool na boca quando em fase de crises. (CEFALEIAS.COM.BR)

Altitude, baixa saturação de oxigênio, exposição a solventes, altas temperaturas, muita ansiedade, alterações do ritmo biológico, do ciclo sono-vigília e oscilações do humor são também associadas à Cefaleia em Salvas.

Os mecanismos da cefaleia em salvas são diversos, mas podemos dividir em três grupos ou aspectos: crono biológico, vascular e oxigenação.

O crono biológico se dá porque na Cefaleia em Salvas ocorre a disfunção de um núcleo (núcleo supraquiasmático) numa região pequena e central do cérebro, o hipotálamo. O núcleo supraquiasmático é possivelmente nosso relógio biológico. É através dele que ocorre o estímulo para a produção e secreção de melatonina na glândula pineal, substância que é alterada no sofredor de cefaleia em salvas.

As crises regulares, conhecidas como “período de salvas” podem se estender por semanas ou até mesmo meses. Passada a crise, se dá início a remissão, período de alívio, que pode durar por meses ou anos. Desta maneira, o indivíduo que sofre da cefaleia em salvas pode ter episódios de dores sempre no mesmo horário do dia ou no mesmo período do ano.

A cefaleia em salvas é mais recorrente em pessoas do sexo masculino, e apesar de se manifestar no início da segunda e terceira década de vida, ela pode se dar início em qualquer faixa etária. O aspecto vascular se dá pelas alterações circulatórias das artérias cerebrais. A oxigenação interfere na cefaleia, pois muitos pacientes apresentam apneia do sono, uma doença que reduz as taxas de oxigênio no cérebro.

Também são fatores de risco o tabagismo e a altitude, ambos pela alteração nos níveis de O2.

O tratamento da cefaleia em salvas deve ser iniciado unicamente depois de um diagnóstico correto. Deve-se tratar preventivamente, ou seja, evitar que as crises apareçam, e também tratar a crise na hora que ela vem. Como a doença se manifesta por surtos, é interessante fazer um tratamento de transição, com medicamentos ou procedimentos que fazem efeito nas crises, enquanto o tratamento preventivo inicia gradualmente o seu efeito.

A TOXINA BOTULÍNICA

Do veneno ao medicamento, é desta maneira que se pode classificar a toxina botulínica, pois ela é causadora de uma doença chamada botulismo considerada fatal, entretanto pesquisadores perceberam sua ação benéfica no combate à dores crônicas. A toxina botulínica “é considerada uma das substâncias mais letais conhecidas atualmente na opinião dos autores Costa, Xavier e Cardoso”. (COSTA;XAVIER;CARDOSO,2017)

Clostridium botulinum são bactérias anaeróbicas que foram isolados pela primeira vez pela bacteriologista da Universidade de Ghent, Emile Pierre-Marie van Ermengem, em meados de 1895.(WHITCUOSM,2014), Sabemos que existem muitos subtipos de toxinas botulínicas, todavia, são observados apenas sete sorotipos de acordo com as características do antígeno presente em cada um deles, designados A, B, C, D, E, F, G; quaisquer desses sorotipos atuam impedindo a liberação da acetilcolina, contudo as proteínas intracelulares alvo, as características físico-químicas e as suas potências são diferentes.

A botulinum neurotoxin type A (BTx/A) tem sido a mais amplamente estudada para fins terapêuticos. (SILBERTEIN,2016)

O uso médico das BTxs começou após a purificação da BTx/A na forma cristalina e subsequente descoberta de que a infiltração de pequenas quantidades de BTx/A no músculo hiperativo levava ao bloqueio da libertação da Acetilcolina nas terminações nervosas motoras, resultando num “relaxamento muscular temporário”. Este achado

levou a que o primeiro uso de BTx/A, com objetivo terapêutico, fosse o tratamento do estrabismo como alternativa à cirurgia convencional, variedade de condições neurológicas, blefarospasmo, hemiespasmo facial, distonia e espasticidade.

Foi reconhecido que as BTxs não podem ser consideradas exclusivamente como toxinas colinérgicas. As BTxs atuam preferencialmente nas terminações nervosas entre o neurónio motor e as fibras musculares, mas podem bloquear da mesma forma a transmissão neuronal de outras sinapses, e diversos estudos pré-clínicos demonstraram que a BTx/A bloqueia o Ca2+, que participa na libertação de outros neurotransmissores além da Acetilcolina incluindo aqueles envolvidos na transmissão da dor.

As indicações clínicas para o uso de BTx/A têm crescido de forma exponencial, nomeadamente no tratamento de hiperatividade do músculo esquelético e liso, na abordagem da hipersecreção (hiperidrose e sialorreia) e no tratamento da dor, em particular, na EC.(GOORIAH,2015;SILBERTEIN,2016), Percebe-se a eficácia da BTx em diversos tratamentos, um exemplo são os medicamentos orais que muitas vezes são “ineficazes e provocam efeitos colaterais”(BURSTEIN,2014), portanto no próximo tópico estudar-se-á sua eficiência no combate à enxaqueca, porém a BTx- A não promove a cura da EC e nem a outra patologia.

EFEITOS DA TOXINA BOTULÍNICA NO COMBATE À ENXAQUECA E CEFALEIAS

Os primeiros efeitos positivos da toxina botulínica na enxaqueca foram descobertos por um cirurgião plástico, que tratava de pacientes com histórico de crises e percebeu a diminuição ou intensidade da enxaqueca. (BERNSTEIN,2012)

A toxina botulínica é formada, por um agrupamento de proteínas que contém neurotoxinas com 150.000 Daltons e proteínas que auxiliam a não toxicidade, conservação e proteção do princípio ativo, esse agrupamento resulta em um peso molecular que pode variar de 300.000 a 900.000 Daltons, que contêm 1296 aminoácidos, modificando de acordo com o sorotipo e da cepa ou subespécie de Clostridium botulinum, e conforme a técnica utilizada para purificar e analisar a toxina.

A purificação da toxina ocorre por meio de precipitações da solução da cultura em meio ácido, até aquisição de um composto cristalino formado por uma proteína de alto peso molecular e de tipo hemaglutinina associada (DUARTE, 2015).

O composto cristalino é redissolvido em solução salina integrando albumina e em sequência filtrado esterilmente antes do congelamento a vácuo (SPOSITO, 2009). É de extrema importância que aconteça o processo de purificação para evitar qualquer tipo de reações adversas e aumento da antigenicidade, e para isso é fundamental deixar a toxina livre de ácidos ribonucleicos e materiais contaminantes por meio da retirada desses resíduos.

Através do Quadro 1 pode-se observar os critérios para garantir uma produção de qualidade da toxina com pureza, estabilidade e toxicidade que se enquadram nas regras do FDA. (SPOSITO, 2004)

Quadro 1 - Critérios de qualidade para obtenção de BTx-A

CRITÉRIOS DE QUALIDADE PARA OBTENÇÃO DE BONT/A	
1	Produção de 12-16 litros de cultura contendo caseína hidrolizada, extrato de levedura e dextrose (sem alimentos de origem animal), em pH de 7,3 com a cepa Hall do C. Botulinum tipo A.
2	Purificação realizada por método que não exponha a toxina a resinas sintéticas, solventes ou substâncias antigénicas que possam ser carregadas para a molécula final da toxina cristalina.
3	Deve apresentar máxima absorbância (capacidade de migração) de 278 mm, com uma variação entre 260 - 278 / 0.6 ou menos.
4	Deve apresentar toxicidade específica de 3.
5	Teste analítico do material deve ser feito através de eletroforese em gel.

Fonte: (DUARTE,2015)

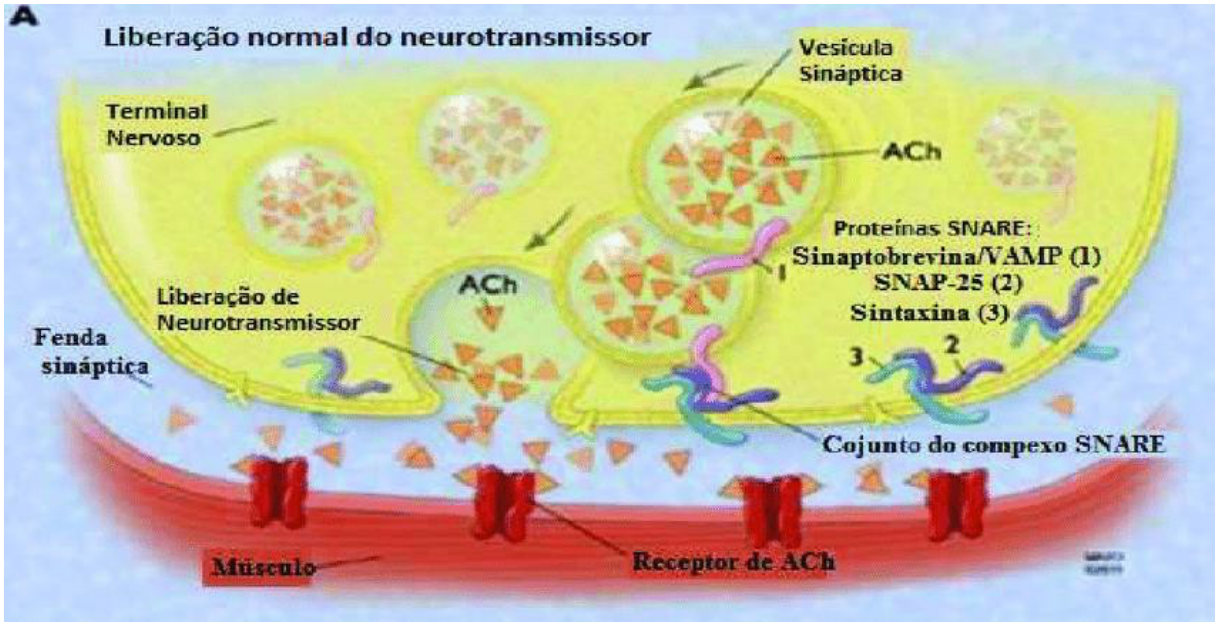
Em condições metabólicas é esperado que o agrupamento proteico seja dissociado e libere a neurotoxina pura, pois os grupamentos possuem estabilidade apenas em um pH ácido, essa separação inicial entre a cadeia leve e a pesada é o marco categórico para ativação da toxina, a quantidade de separação inicial das cadeias, depende do sorotipo da toxina, sendo a toxina do sorotipo A, com maior separação (90 a 95%).

A toxina botulínica age bloqueando a liberação de acetilcolina e o músculo não recebe a mensagem para se contrair, ou seja, os espasmos musculares param ou reduzem, acredita-se que a TB bloqueia a transmissão neuromuscular. (AURORA,2016)

É de conhecimento que a “toxina botulínica pode enfraquecer seletivamente a musculatura dolorosa, interrompendo o ciclo espasmo-dor” (EIKERMANN,2013), ela age também como uma substância analgésica e anti-inflamatória, sendo possível o alívio da dor, além do simples relaxamento muscular, como mecanismo de ação”.(REGENERATI.COM)

Figura 1 – Mecanismo de Ação da Toxina Botulínica A.

Ação normal na junção neuromuscular



Fonte: Metelo (2014)

Observou-se, que os benefícios na dor não correspondiam apenas à região dos efeitos neuromusculares. As pesquisas nos mostram que os efeitos provocados pela toxina no alívio da dor provêm de interação com os tecidos periféricos e ações sob o mecanismo central da dor, um desempenho mais complexo que apenas relaxamento muscular. (NUCLEO DE AVALIAÇÃO, 2014)

Tem eficácia logo após a primeira aplicação, porém chama atenção para os cuidados necessários no que se refere a diagnósticos corretos e tratamento feito por profissionais especializados. (METELLO,2014)

Uma diminuição da incidência da enxaqueca foi percebida no tratamento com a toxina botulínica, num “período de 3 a 4 meses, juntamente com uma redução na utilização de analgésicos, alguns estudos mostram eficácia após uma única sessão de tratamento com BTx-A”. (DUARTE,2015)

injeções para o tratamento de enxaqueca são inseridas geralmente no músculo masséter, músculo temporal, músculo occipital e alguns casos região de trapézio.

Figura 2: Marcações para aplicação da Toxina (BTx-A).



Fonte: Clínica Regenerati - Neurologia

Dose e técnica de administração da BTx-A

A BTx/A é comercializada nas formas BTx-A (BOTOX®), abobotulinumtoxin/A (Dysport®) e incobotulinumtoxin/A (Xeomin®), entre outros relacionados na tabela abaixo.

O BOTOX® liofilizado está disponível em frascos de 100U ou 200U de BTx/A, e é diluído com 2 ml ou 4 ml de solução salina a 0,9% para produzir uma concentração de 5,0 ou 2,5 U por 0,1 ml, respectivamente.

O Dysport® contêm 500U de BTx/A e o XEOMIN® liofilizado está disponível em frascos contendo 50U ou 100U de BTx/A.

Tabela 1: Registros de toxina botulínica tipo A válidos

Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Detentor do Registro	Situação	Vencimento
Botox	toxina botulínica A	101470045	Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA	Válido	09/2027
Botulift	toxina botulínica A	106460180	Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo	Válido	09/2027
Botulim	toxina botulínica A	116370143	Blau Farmacêutica S.A.	Válido	02/2027
Dysport	toxina botulínica A	169770001	Beaufour Ipsen Farmacêutica	Válido	04/2029
Nabota	toxina botulínica A	164250006	Moksha8 Brasil Indústria e Comércio de Medicamentos	Válido	02/2030
Prosigne	toxina botulínica A	102980317	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos	Válido	03/2028
Xeomin	toxina botulínica A	188020001	Merz Farmacêutica Comercial	Válido	12/2029

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Figura 3: Exemplos de toxina botulínica tipo A.



Fonte: Google imagens

Apenas o BOTOX® está aprovado para o tratamento da Enxaqueca Crônica (SILBERTEIN,2016)

Ao longo dos anos, foram testadas diversas doses e técnicas de administração, sendo que o princípio da administração é em dose fixa e local fixo.(ROTHROCK,2010)

Todas as técnicas advogam a administração da BTx-A nos seguintes músculos: prócero, corrugador, frontal, temporal, occipital, paraespinais cervicais e trapézio.

Numa das primeiras publicações sobre o esquema de administração, os autores defendiam, para além de 2 injeções em cada corrugador e 1 na linha média do músculo prócero, 5 injeções por cada músculo frontal. Em 2009, Silberstein modificou ligeiramente a técnica, passando a 32 injeções uma dose total de 130- 160U. (SCHAEFER,2015)

Nova alteração em 2010, segundo o PREEMPT, protocolo usado correntemente, onde é recomendada a administração em 31 pontos num total 155U por ciclo, cada infiltração com 5U/0,1 ml.

O valor de U representa uma dose estimada de injeção Intra peritoneal de toxina letal em 50% de ratinhos (18-20 gramas).

A infiltração deve ser realizada bilateralmente em todos os músculos, expecto no músculo prócero, com a seguinte distribuição de dose: prócero (5U), corrugador (1x5U), frontal (2x5U), temporal (5x4U), occipital (3x5U), paraespinal cervical (2x5U), trapézio (3x5U).

De acordo com a gravidade da cefaleia, podem ser feitas até 8 injeções adicionais em 3 áreas musculares específicas (occipital, temporal e trapézio), sendo neste caso a dose máxima de 195U em 39 pontos.

O objetivo desta técnica é atingir ramos do nervo trigêmeo, ramos do nervo occipital, bem como os ramos sensitivos dos segmentos cervicais C3-C5.

O tamanho da agulha recomendado é de 30-Gauge, devendo a sua aplicação ser feita num ângulo de 45º com o plano da cabeça e pescoço, ou 90º dependendo do local da infiltração. Cada ciclo de administração de BTx-A deverá ser realizado a cada 12 semanas. Uma vez aberto o frasco com BTx-A deve ser administrado ou armazenado a 2-8º C e utilizado no prazo de 24h. (STEFANE,2002; LIBERINI,2014)

CUSTOS DA TOXINA BOTULÍNICA NA EC E CEFALEIAS

Apesar do PREEMPT ter estabelecido a eficácia, segurança e tolerância da BTx-A, o seu impacto sobre os recursos de saúde é, ainda, pouco conhecido. Torna-se premente estabelecer a relação custo-benefício da BTx-A na EC, uma vez que uma das maiores preocupações inerente ao seu uso é o custo.

Rothrock et al. publicaram, recentemente, dados de um ensaio aberto com 230 indivíduos com EC refratária a 2 ou mais fármacos profiláticos e que foram submetidos a 2 ciclos de BTx-A. Os autores compararam durante 6 meses a frequência e o custo associado aos recursos de saúde.

A análise de custos relacionados com o tratamento resultou numa redução média de 1219,33 $/paciente. (ROTHROCK - BLAUDEK,2014)

CASO CLÍNICO

Características gerais: anamnese, exame clínico e imagens

Cristiane Zaramello, mulher, 52 anos, branca, divorciada, empresária, fumante, sedentária, procurou o consultório com a finalidade de fazer aplicação de Botox estético, alegando que estava com muitas rugas na região frontal.

Uma vez feito a aplicação nas regiões demarcadas e passando os 15 dias preconizados para que a BTx-A faça seu efeito total, a paciente em seu retorno relato ter tido uma melhora considerável em suas crises de Cefaleia, diagnosticada aos 21 anos com uma forma rara de dor de cabeça, intitulada por muitas médicos como a “dor de suicídio” Cefaleia em Salvas nome da patologia, é raro em mulheres e atinge a maioria das pessoas na adolescência, podendo ou não persistir por toda a vida ou diminuir com o passar dos anos.

É intitulada em Salvas porque existe períodos em que a doença prevalece, então no período de não crise, os pacientes estão “Salvos” de tanta dor.

Não existe causa comprovada para as crises, mas existe estudos que dizem que cigarros e estresse excessivo podem desencadear sim a crises com uma maior constância.

Faz uso de medicação (sumatriptano) oral e nasal, e suas crises duram de 2 a 24 horas. Relatou que as crises, geralmente acontece entre os meses de abril e julho e no restante dos meses algumas crises esporádicas com duração menor.

Possui o lado esquerdo do músculo temporal hipertrofiado, e pode se sentir os batimentos cardíacos ao toque no mesmo. Sente muita sensibilidade até mesmo ao toque superficial.

Não há relato de dores na cabeça toda, nada nas articulações e nem mesmo na região de trapézio, seus olhos ficam marejados, pálpebras caídas, e seu lado esquerdo das narinas entupidas.

Com base nos relatos e no exame clínico, iniciamos um protocolo de tratamento com o uso da Toxina Botulínica, ajustes oclusais e acompanhamento, se for necessário usaremos uma placa mio relaxante.

A paciente assinou o Termo de consentimento livre e esclarecido, concordando com a realização do tratamento proposto e que o caso fosse apresentado como monografia de finalização de curso.

PLANO DE TRATAMENTO

- Adequação do meio com uma profilaxia.
- Ajuste Oclusal.
- Aplicação da Toxina Botulínica em pontos estratégicos próprios para o tratamento da enxaqueca e cefaleia.
- Moldagem para confecção da placa mio relaxante.
- Retorno para acompanhamento e avaliação.

MATERIAIS UTILIZADOS PARA O PROCEDIMENTO DA BTx-A

- Botox 100ui
- 2ml Cloreto de Sódio 0,9% para reconstituição
- Seringa 3ml para reconstituição
- Agulha 18G para reconstituição
- Seringa 1 ml para aplicação
- Agulha 30G para aplicação
- Gazes
- Álcool 70% para assepsia
- Caneta de marcação
- Régua para marcação

Figura 4: Materiais utilizados para o tratamento



Fonte: fotos celular pessoal do profissional

PROTOCOLO UTILIZADO PARA O PROCEDIMENTO

ANTISSEPSIA

Uma serie de precauções devem ser tomadas a respeito da assepsia e antissepsia do paciente, antes, durante e depois do procedimento, evitando assim uma contaminação. Uma boa higienização das mãos com água e sabão, álcool 70% ou clorexidina, é um ótimo ponto de partida para iniciarmos a prática da antissepsia.

O uso de luvas estéreis não elimina a higienização das mãos, apenas servem de barreiras de proteção para reduzir o risco de contaminação para ambos envolvidos na prática. Utilizando uma gaze com álcool a 70%, iniciamos o processo de limpeza de toda face, promovendo a eliminação do maior número possível de microrganismos na pele e ou em outros tecidos vivos.

Se faz necessária a troca da gaze para cada parte da face envolvida na limpeza, evitando que ela seja utilizada em várias regiões, para uma efetiva remoção de impurezas e desinfecção.

Figura 5: Antissepsia com álcool 70%



Fonte: fotos celular pessoal do profissional

RECONSTITUIÇÃO DO PRODUTO

Utizamos 2 ml de solução salina (cloreto de sódio 0,9%) para reconstituir um fraco com 100Ui de Toxina Botulínica que se encontra em forma de pó.
Num ângulo de 45º introduz a agulha 18G, contra a parede do frasco para que não haja quebra das moléculas de proteínas. De forma lenta girar o frasco para sua completa reconstituição.

Lembrando que a Toxina deve receber a solução, de preferência com a mesma temperatura que o frasco.

Somente a Toxina Xeomin® pode ser armazenada em temperatura ambiente, todas as outras têm de se manter refrigerada a uma temperatura de 2c a 8 graus.

Após reconstituída a solução preferencialmente deve ser utilizada no mesmo instante, caso isso não ocorra manter o frasco refrigerado, utilizando o produto o mais rápido possível.

Quanto mais tempo demorar a utilização, menos eficácia terá o produto, não podendo esperar um resultado 100% efetivo no tratamento.

Figura 6: Reconstituição do produto



Fonte: fotos celular pessoal do profissional

MARCAÇÃO PARA PROCEDIMENTO

A escolha desses pontos leva em consideração as áreas onde os músculos tensos e a inflamação dos nervos estão frequentemente associados às crises de dores de enxaquecas e cefaleias, embora cada caso possa variar de acordo com as necessidades individuais de cada paciente, os pontos mais comuns nos tratamentos de enxaqueca com BTx-A incluem:

MUSCÚLO MASSETER

Um dos 4 músculos da mastigação, responsável pelo fechamento da boca, movimento que requer mais potência. Muito envolvido no processo de dores de cabeça crônicas, por ter uma tensão muito grande sobre ele.

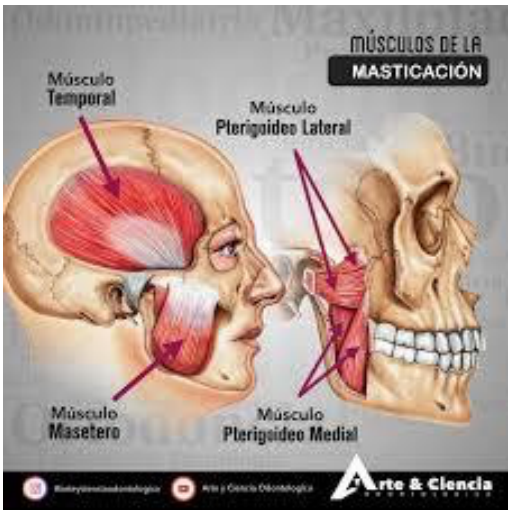
Músculo formado por um feixe superficial e outro profundo e ambos devem fazer parte da palpação para a localização da área ideal de aplicação.

Com o paciente em posição de mordida, encontrasse o feixe muscular, uma linha na base da mandíbula (inserção do masséter), uma linha no ramo ascendente da mandíbula, uma linha do tragus a comissura do lábio ,traçadas as linhas teremos um quadrante que deve ser dividida em 3 partes, a parte superior será descartada por

apresentar em sua anatomia regiões de risco, a aplicação será feita no terço inferior do quadrante encontrado, distribuindo os pontos em três locais.

Na paciente foi utilizado 5UI em cada um dos três pontos por ser a primeira vez que ela recebe o produto, num total de 15 UI em cada lado da face.

Figura 7: músculos envolvidos na mastigação



Fonte: kenhub.com

Figura 8: marcações para a aplicação da Toxina em masséter



Fonte: fotos celular pessoal do profissional

Figura 9: aplicação da Toxina em masséter

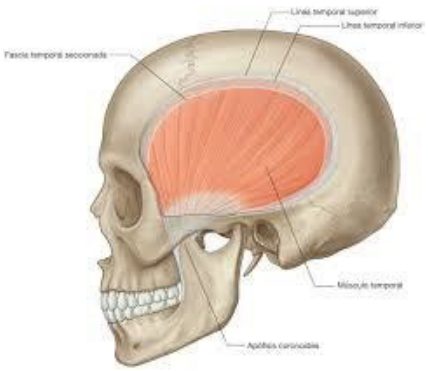


Fonte: fotos celular pessoal do profissional

MUSCÚLO TEMPORAL ANTERIOR E POSTERIOR

Considerado músculo da mastigação plano, em forma de leque do crânio, é o mais poderoso músculo da articulação temporomandibular. Dividido em duas partes: anterior e posterior, a ativação das duas partes move a mandíbula dorso – cranialmente. Trabalhar nessas duas áreas é a indicação quase que necessária para o controle das dores da enxaqueca e ou cefaleias, uma vez que o músculo sofre uma forte tensão ao fazer o fechamento da boca. Por isso a necessidade de ajustarmos a oclusão dos dentes para ajudar também no processo do alívio da dor.

Figura 10: Músculo Temporal



Fonte: kenhub.com

Foi pedido à paciente em ficasse posição de mordida, encontramos o feixe do músculo temporal anterior e posterior, geralmente é nesse feixe que devemos aplicar a Toxina, 4 pontos em cada área distribuídos igualmente. (Circulado na imagem abaixo). Foi utilizado 5UI em cada ponto delimitado, num total de 20UI em cada lado da face.

Figura 11: Áreas demarcadas para a aplicação da Toxina



Figura 12: aplicação da Toxina na região demarcada



Fonte: fotos celular pessoal do profissional

DISCUSSÃO

O autor STEFANE, apontou que o uso de terapias profiláticas para enxaqueca com o uso da Toxina Botulínica, demonstra apresentar melhoras significativa na qualidade de vida das pessoas que utilizaram esse tipo de medicamento. Além disso, foi apontado nesse estudo que a neurotoxina botulínica demonstrou ser efetiva na redução da enxaqueca relacionada a incapacidade de horas perdidas, reduzindo os impactos

Nas atividades diárias e melhorando a qualidade de vida, se comparada ao placebo.

Dessa forma, é constatado que o uso da toxina botulínica demonstrou ser eficaz na prevenção das crises da enxaqueca crônica. (STEFANE,2002)

Foi constatado que a toxina botulínica age no bloqueio de neuro peptídeos impedindo que estes sejam liberados e modulados em excesso por mediadores inflamatórios no momento da crise da enxaqueca o que terá como consequência a redução da hipertrofia do músculo corrugador o que resulta na redução da obstrução dos ramos trigeminais e consequentemente vai diminuir a dor.

Conforme o autor Robertson que também disserta como o autor da Chen. (CHO,2015)

Argumentando sobre o mecanismo de ação da Toxina Botulínica do tipo A, que tem como sinônimo a palavra BOTOX® ou onabotulinumtoxin A, e tem como o efeito mais conhecido o bloqueio da liberação de neurotransmissores como a acetilcolina na junção sináptica o que irá consequentemente diminuir a sensibilização da dor, por ser efetiva em diminuir contrações musculares excessivas que é um dos principais motivos da sensação dolorosa para o paciente.

Robertson, após diversas revisões de estudos de como a toxina botulínica do tipo A age na enxaqueca crônica confirma que a utilização deste tratamento profilático é segura e melhora a qualidade de vida da maioria dos pacientes. Com isso, a partir desses dois artigos analisados é possível inferir que mais pesquisas e estudos devem ser realizados para se determinar a exata ação da toxina, visto que ficou claro que até hoje as pesquisas só determinam parte da ação desse tratamento. (ROBERTSON,2012)

Dentre os seis artigos analisados, dois autores relatam algumas das desvantagens da neurotoxina no tratamento profilático da enxaqueca, apresentando sinais clínicos como fraqueza muscular e produção de anticorpos monoclonais.

Embora, dois autores discutam sobre parte do mecanismo de ação da toxina, tais revisões não foram o suficiente para se determinar a correta posologia e ação da BTx. Todos os seis autores discutem sobre os benefícios e vantagens de sete tratamento preventivo que se aplicado da forma correta é capaz de melhorar substancialmente a qualidade de vida desses pacientes diminuindo os episódios de crise de enxaqueca, e concluem que é de suma importância que mais estudos precisam ser feitos para que se tenha correta forma de tratamento e se reconheça o exato mecanismo de ação da neurotoxina. (NEGRO-MARTELETTI,2011)

CONCLUSÃO

A EC é uma condição com um importante impacto socioeconómico, subdiagnosticada e por isso subtratada. Trata-se de uma doença que necessita de um maior reconhecimento por parte dos clínicos. A par disto, o tratamento existente nem sempre tem os melhores resultados.

O entendimento de que a ação da BTx/A é alargada, que se estende para além da interferência na libertação da ACh, tem-lhe conferido um crescente e importante papel no tratamento da EC. Tem sido atribuído à BTx/A um papel na inibição de neurotransmissores e neuropeptídeos, assim como na inibição da expressão de receptores membranares, conduzindo a uma interrupção dos mecanismos de sensibilização periférica e central.

De acordo com os estudos analisados, os pacientes que utilizaram a Toxina Botulínica como tratamento preventivo em casos de enxaqueca crônica obtiveram, em sua maioria, bons resultados, principalmente na frequência dos episódios de dor e na intensidade do grau de dor, além de reduzir o uso de medicamentos, resultando numa notável melhora da qualidade de vida desses pacientes.

Desse modo, podemos sugerir que mais pesquisas sejam conduzidas direcionadas ao uso da Toxina Botulínica no tratamento da enxaqueca crônica, para saber exatamente como a toxina age na dor e quais são os indivíduos que possuem melhor indicação para o tratamento.

Por mais que se necessitem evidências mais robustas, os pesquisadores veem um grande potencial para o uso da toxina na dor, principalmente em enxaquecas crônicas e cefaleias, tendo em vista a eficácia e os benefícios desse método como observado neste estudo.

Bibliografia

Aurora SK, Brin MF. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. Headache. 2016;57(1):109-25.

Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L, Piroso S. Chronic migraine: treatability, refractoriness, pseudo-refractoriness. J Headache Pain. 2015;16(Suppl 1): A39.

Bernstein C BR. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. J Clin Neurol. 2012:8:89-99.

Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Cephalalgia. 2011;31(3):301-15.

BLUMENFELD, A. M. DODICK, D. W; SILBERSTEIN, S. D. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and Other primary headache disorders. Dermato logie e Clinics, v. 22, n. 2, p. 167-175, 2004.

Burstein R, Zhang X, Levy D, Aoki KR, Brin MF. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: therapeutic implications for migraine and other pains. Cephalalgia. 2014;34(11):853-69.

Buse DC, Lipton RB. Global perspectives on the burden of episodic and chronic migraine. Cephalalgia. 2013; 33(11):885-90.

Cho S-J C. Risk factors of chronic daily headache or chronic migraine. Curr Pain Headache. 2015:19:465.

COLHADO, O.C.G, ORTERGA, L. Botulinum Toxim in Pain Treatament Toxina Botulínica no Tratamento Dor Toxina Botulinica em el tratamento de dor. Brazilian journal of Ane sthesiology. (S, t,); 2021.

CORDEIRO, Q et al. Lombalgia e Cefaleia como aspectos importantes da dor crônica na atenção primaria a saúde em uma comunidade da região amazônica brasileira. Acta Fislatr. V.15, N.2, p.101-105, 2008.

COSTA, E. T. S.; XAVIER, G. L. S.; CARDOSO, A. M. Utilização da Toxina Botulínica no tratamento de síndromes dolorosas. Revista Cientifica da Escola Estadual de Saúde Pública Cândido Santiago-RESAP, v. 3, n. 2, p. 97-110, 2017.

DUARTE, M. J. S. Toxina Botulínica para além da Cosmética, 2015. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Algarve, Portugal, 2015.

Eikermann-Haerter K NA, Ayata C. Spreading depression and the clinical correlates of migraine. Rev Neurosci 2013:24:353-63.

GANDRA, A; Tratamento preventivo evita que enxaqueca se torne doença crônica; disposto em:agênciabrasil.ebc.com.br/saúde/notícia/2023-05/tratamento-preventivo-evita-que enxaqueca-se-torne-cronica,2023.

Gooriah R, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a critical appraisal. Ther Clin Risk Manag. 2015; 11:1003-13.

Liberini P, Pari E, Gazzina S, Caratozzolo S, Rao R, Padovani A. Technique of injection of onabotulinumtoxin A for chronic migraine: the PREEMPT injection paradigm. Neurol Sci. 2014;35 Suppl 1:41-3.

Luvisetto S, Gazerani P, Cianchetti C, Pavone F. Botulinum Toxin Type a as a Therapeutic Agent against Headache and Related Disorders. Toxins (Basel). 2015;7(9):3818-44. 24

Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. Headache. 2011;51 Suppl 2:84-92.

MENEZES, Carla et al. Botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: an open-label trial. Arquivos de neuropsiquiatria, v. 65, n. 3A, p. 596-598, 2007. Disponível em: Acesso em 26 de abril de 2021.

METELLO, C, S. Aplicações Terapêuticas da Toxina Botulínica, 2014. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas do Instituto tuto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal.I.Critical analysis of the use of anabotuliniumtoxina.

Negro A, Curto M, Lionetto L, Giamberardino MA, Martelletti P. Chronic migraine treatment: from OnabotulinumtoxinA onwards. Expert Rev Neurother. 2016;16(10):1217-27.

Negro A, Martelletti P. Chronic migraine plus medication overuse headache: two entities or not? J Headache Pain. 2011;12(6):593-601.

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. Toxina botulínica para tratamento de enxaqueca crônica. Minas Gerais: UFMG, 2014.

OLIVEIRA,A.L.de.O; PELÓGIA.N.C.C; Cefaleia como principal causa de automedicação entre os profissionais da saúde não prescritores. Disposto > em https://www.scielo.br/j/ror/a/hkrq74dZTxNPsLpKRwWByxL/? lang=pt

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Relatórios OMS, 2014. Disponível em: . Acesso em 29 jan. 2018

PAHIM, Luciane Scherer; MENEZES, Ana M B; LIMA, Rosângela. Prevalência e fatores associados à enxaqueca na população adultade Pelotas, RS.Revista de Saúde Pública, [S.L.], v. 40, n. 4, p. 692-698, ago. 2006. FapUNIFESP (SciELO).

PORTALPED. Enxaqueca crônica em jovens: o botox pode ser a solução? 2018.

ROBERTSON, C.E.; GARZA, I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. Neuropsychiatric Disease And. Treatment, USA, p.35-48, jan,2012.

ROCHA, Lucas, Enxaqueca ou dor de Cabeça: Saiba as Diferenças e o que Fazer para Amenizar>Disposto emhttps:///www.embrasil.com.br/saude/enxaqueca-ou-dor-de-cabeçasaiba-a-diferença-e-o-que-fazer-para-amenizar/.

Rothrock JF, Bloudek LM, Houle TT, Andress-Rothrock D, Varon SF. Real-world economic impact of onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine. Headache. 2014;54(10):1565-73.

ROTHROCK, J. F. Material educativo sobre cefaleia (dor de cabeça): fatores precipitantes da enxaqueca (migrânea). Headache – The Journal of Head and Face Pain, 2010.

SAFE. G, Enxaqueca e Cefaleia Tensional, uma “dor de cabeça” para a Mulher>disposto em: https://centroavancadoendometriose.com.br/dor-de-cabeça-enxaqueca-.

Schaefer SM, Gottschalk CH, Jabbari B. Treatment of Chronic Migraine with Focus on Botulinum Neurotoxins. Toxins (Basel). 2015;7(7):2615-28.

Silberstein SD. The Use of Botulinum Toxin in the Management of Headache Disorders. Semin Neurol. 2016;36(1):92-8.

SPOSITO, M. M. M. Toxina botulínica do tipo A: mecanismo de ação. Acta fisiátrica, v. 16, n. 1, p. 25-37, 2009.

SPOSITO, M. M. M. Toxina botulínica tipo A-propriedades farmacológicas e uso clínico. Acta Fisiátrica, v. 11, p. 7-44, 2004.

STEFANE, T. et. al. Influência de tratamentos para enxaqueca na qualidade de vida: revisão integrativa de literatura. Revista Brasileira de Enfermagem – REBEN, v. 2, n. 65, p. 335-356, 2002.

Steiner TJ, Birkbeck GL, Jensen RH, Katsarava Z, Stovner LJ, Martelletti P. Headache disorders are third cause of disability worldwide. J Headache Pain. 2015; 16:58.

VARELLA, D; Enxaqueca Um Problema Sério; disposto em https://drauziovarella.uol.com.br/mulher/enxaqueca-4/ammp/. Acesso em 23 de agosto de 2023

WHITCUOSM, Turkel CC, DeGryse RE, Brin MF. Development of onabotulinumtoxinAfor chronic migraine. Ann N Y Acad Sci. 2014; 1329:67-80. World Health Organization (WHO). Fact sheet: headache disorders. Genebra, 2016. Acesso em: 5 jul de 2016.

www.cefaleias.com.br

www.regenerati.com.br/

Yang M R-BR, Varon SF, Kosinski M. Headache Impact Test (HIT-6TM) across episodic and chronic migraine. Cephalalgia. 2011:31:357–67.

Zhang X LD, Kainz V, et al. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. Ann Neurol. 2011:69:855-65.

Zhang X LD, Noseda R, et al. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. J Neurosci. 2010:30:8807-14.