



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE**  
**GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**LARA RODRIGUES PEÇANHA ARAÚJO**

**O USO DA TOXINA BOTULÍNICA**  
**NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para conclusão do Curso de Bacharelado em Biomedicina sob orientação da Professora Doutora Anabele Azevedo Lima.

Brasília

2017

## O uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca

Lara Rodrigues Peçanha Araújo\*

Anabele Azevedo Lima\*\*

### Resumo

A enxaqueca é uma cefaleia neurovascular resultante de uma vasodilatação cujas atividades sucedem em uma dor moderada a severa, ocasionando perda de produtividade e queda da qualidade de vida dos pacientes que possuem essa patologia. Dentre os dois tipos de tratamento da enxaqueca, a administração da toxina botulínica, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, tem sido utilizada no tratamento preventivo da doença. Entre as sete toxinas distintas sorologicamente, somente os tipos A e B são utilizados para meios comerciais e para medicina terapêutica. O objetivo desse trabalho foi analisar a eficácia do tratamento da enxaqueca com a administração da toxina botulínica tipo A. A pesquisa foi realizada através de uma revisão bibliográfica de caráter narrativo de literatura nacional e internacional. A busca de artigos foi realizada na base de dados SCIELO, Pubmed, Google Acadêmico e LILACS. A toxina apresenta um avanço na medicina terapêutica por sua eficácia e segurança, entretanto, futuras pesquisas são necessárias para estabelecer seu potencial de tratamento.

**Palavras-chave:** Toxina botulínica; Profilaxia da enxaqueca; Enxaqueca crônica;

## The Use of botulinum toxin for treatment of migraine

### Abstract

Migraine is a neurovascular headache in which vasodilation results, whose activities happen in moderate to severe pain, causing loss of productivity and a decrease in the quality of life of patients who have this pathology. Among the two types of treatment of migraine, the administration of botulinum toxin, produced by the bacterium *Clostridium botulinum*, has been used in the preventive treatment of the disease. Among the seven serologically distinct toxins, only type A and B are used for commercial use and for therapeutic medicine. The objective of this study was to analyze the efficacy of migraine treatment with the administration of botulinum toxin type A. The research was carried out through a bibliographical review of narrative character of national and international literature. The search for articles was carried out in the database SCIELO, Pubmed, Google Scholar and LILACS was performed. The toxin presents a progress in therapeutic medicine for its effectiveness and safety, however, further research is needed to establish its potential for treatment.

**Keywords:** Botulinum toxin; Migraine prophylaxis; Chronic migraine;

\* Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB.

\*\* Bióloga, Doutora em Patologia Molecular – UNB, Professora de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

## 1 INTRODUÇÃO

A enxaqueca é uma cefaleia neurovascular em que suas atividades resultam em uma vasodilatação, provocando dor e ativação neuronal. Pacientes que possuem enxaqueca vivenciam, frequentemente, a perda de produtividade no trabalho, em casa ou na escola, comprometendo a qualidade de vida. Algumas crises são precedidas por sintomas focais, denominados de aura (MACHADO,2006).

Há duas teorias que explicam a patogênese da enxaqueca: teoria vascular e neurogênica. Atualmente, estas duas teorias são opostas entre si e vistas como complementares (MACHADO, 2009). A teoria vascular explica a causa da aura da enxaqueca que é decorrente de possíveis disfunções no córtex ou no tronco cerebral, no qual os pacientes apresentam um complexo de sintomas neurológicos focais que se resumem em disfunções sensoriais, motoras ou cognitivas. A teoria neurogênica há uma fase de hiperperfusão seguida de uma hipoperfusão, que reflete a onda de despolarização neuronal, resultando em uma atividade neuronal (REGO, 2014).

Contudo, os vasos sanguíneos presentes nas meninges e a dura-máter são ricamente inervados por fibras nervosas sensitivas, que durante uma crise de enxaqueca liberam uma substância P (CGRP – *calcitonin gene related peptide*) e a Neuroquinina A, causando uma resposta inflamatória na dura-máter e sensibilização das fibras nervosas (MACHADO, 2006).

Segundo Kreutz (2011), “o número de crises por mês é de, em média, 1,5 variando de duas a 48h de duração, predominando em pessoas de idade entre 35 e 45 anos, com incidência maior em mulheres (18 %) e apenas 6% nos homens. A partir do momento em que a qualidade de vida do paciente é afetada devido a intensidade da enxaqueca, a profilaxia é recomendada”.

Existem alguns tipos diferenciados de enxaqueca, por exemplo, enxaqueca crônica: crises 15 dias ou mais no mês. Enxaqueca episódica: pacientes sofrem de 2 a 8 episódios de dores de cabeça por mês. Enxaqueca diária crônica: dor idiopática, em mais de 15 dias por mês, com duração diária de 4 horas. Enxaqueca sem aura: dores que duram de 4 a 72 horas, dor de caráter pulsátil. Enxaqueca com aura: acompanhada de sinais neurológicos visuais (KREUTZ, 2011).

O tratamento pode ser dividido em dois tipos principais: o tratamento agudo ou sintomático e o tratamento preventivo ou profilático. O tratamento agudo/sintomático

promove o alívio da dor de uma forma rápida, com efeitos adversos mínimos (CHAVES et al., 2009).

O tratamento preventivo/profilático é indicado quando há uma frequência de crises maior que duas ou três vezes por mês, quando a dor interfere na produtividade e qualidade de vida do paciente. Recentemente, a administração da toxina botulínica tem sido utilizada como tratamento preventivo da enxaqueca. Outras medidas de profilaxia – não medicamentosa – e que são recomendadas, incluem a acupuntura, homeopatia, hipnoterapia, regulação do sono e alimentação, entre outros (CHAVES et al., 2009). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em Abril de 2011, aprovou por meio da Resolução nº 1529 a utilização da Toxina Botulínica (encontrada no BOTOX®) para profilaxia (BRASIL, 2011).

A toxina botulínica é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* (gram positiva e anaeróbica). Existem sete toxinas distintas sorologicamente devido a suas características fenotípicas e genéticas e são classificadas em: A, B, C1, D, E, F, e G. Porém, somente os tipos A e B são utilizados no tratamento e comercializadas, sendo o tipo A usado na profilaxia da enxaqueca, apresentado com o nome comercial de BOTOX® ou OnabotulinumtoxinA (CARVALHO; GAGLIANI, 2014).

A toxina tipo A (TBA) é dividida em cinco subtipos, A1 – A5, na qual sua distinção fundamenta-se nas diferenças encontradas nas sequências de aminoácidos que definem propriedades imunológicas e biológicas da toxina. Os subtipos purificados e, seguidamente, examinados a um nível de sequenciação de aminoácidos para definir diferenças utilitárias, foram somente os A1, A2 e A5. O efeito da toxina é definido pela afinidade com a SNAP-25 do complexo SNARE, em que as toxinas A1 e A2 são mais eficazes na degradação da proteína SNAP-25 do que as dos subtipos A3 e A4. A dessemelhança na sequência de aminoácidos entre os subtipos A1 e A2, refere-se à fusão destas toxinas aos receptores das vesículas (METELO, 2014).

A toxina tipo B é dividida nos subtipos B1, B2 e B3, na qual a diferença de aminoácidos corresponde à sequência de nucleotídeos que codificam o terminal carboxilo (C-terminal) (CHEN et al., 2012).

Os principais causadores de botulismo em humanos são as toxinas do tipo A, B e F, já as toxinas que são conhecidas por causar doenças em animais (aves e mamíferos) são as toxinas C e D. A toxina do tipo G não causa doença em animais nem em humanos (CARVALHO; GAGLIANI, 2014).

Estruturalmente e quimicamente a toxina botulínica é dividida em duas partes: uma cadeia protéica pesada responsável pela ligação da toxina nos terminais colinérgicos pré-sinápticos e a cadeia leve, responsável pela ação tóxica. Essas duas cadeias são ligadas por uma ponte dissulfeto. O início da ação da toxina no músculo ocorre entre 2 a 5 dias e se estende até 2 semanas. A duração do efeito da toxina é de 4 meses em média e vem em formato liofilizado e deve ser constituída com 0,9% de NaCl/H<sub>2</sub>O (KREUTZ, 2011).

Foi comprovado que a toxina botulínica enfraquece a musculatura dolorosa e permite um alívio da dor e não apenas na região dos efeitos neuromusculares, sugerindo que atue diretamente sobre os mecanismos da dor (ROBERTSON; GARZA, 2012). Diante do que foi exposto, objetiva-se com este estudo, analisar a eficácia do tratamento de enxaqueca por meio do uso da toxina botulínica.

## **2 METODOLOGIA**

A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão bibliográfica no formato narrativo. Segundo Rother (2007) a revisão narrativa é aquela que constitui uma análise da literatura, publicada em artigos impressos ou eletrônicos na interpretação pessoal do autor, permitindo o aprimoramento e atualização do conhecimento do leitor sobre um tema específico em um espaço de tempo curto. A estrutura de uma revisão narrativa é dividida em: introdução, desenvolvimento, comentários ou considerações finais e referências.

O levantamento bibliográfico dos artigos foi realizado por meio de consulta em bases de dados de relevância de conhecimento em saúde: SciELO (Scientific Electronic Library Online), *Pubmed*, *Google Acadêmico* e *LILACS* com as palavras chave “Toxina Botulínica”, “Enxaqueca”, “Mecanismo de Ação do Botox” e esses mesmos termos em inglês. Foram utilizados artigos em Inglês e Português. A busca foi feita por artigos publicados no período de 2002 a 2014.

### 3 DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 Fisiologia da Enxaqueca

A enxaqueca é uma cefaléia do tipo primária, ou seja, não há nenhum tipo de fator determinante demonstrável nos exames laboratoriais, a dor é a própria doença. As cefaleias são consideradas um grande problema de saúde pública devido não somente ao impacto social, mas também econômico, já que essa patologia acarreta a redução da qualidade de vida da pessoa, reduzindo sua produtividade (STEFANE et al., 2012).

A cefaleia ou dor de cabeça, é dividida em: cefaleia primária e cefaleia secundária (Tabela 1). A cefaleia primária é a que não tem etiologia demonstrável, sendo a enxaqueca seu principal exemplo (SPECIALI, 1997). A enxaqueca é uma cefaleia neurovascular em que suas atividades resultam em dor de cabeça moderada a severa provocadas por uma vasodilatação (MACHADO et al., 2006).

A cefaleia secundária por sua vez é causada por doenças que podem ser demonstradas através de exames clínicos, por exemplo, tumores do sistema nervoso central (SNC), infecções do SNC, entre outros, ou seja, a dor seria causada por uma agressão ao organismo (GHERPELLI, 2002).

**Tabela 1-** Diferença dos tipos de cefaléias.

<b>Primárias</b>	<b>Secundárias</b>
Enxaquecas (vários tipos)	Tumores do SNC
Cefaléias tipo tensional	Hemorragias intracranianas
Cefaléia em salvas	Infecções do SNC
Hemicrânia paroxística	Hidrocefalia
	Intoxicação exógena
	Distúrbios metabólicos
	AVC
	TCE

Fonte: Gherpelli (2002).

As enxaquecas, também conhecidas como migrêneas, possuem uma alta prevalência, 12% da população mundial, sendo a incidência nas mulheres (18 a 20%) maior do que nos homens (4 a 6%), o que acredita ser devido a maior liberação de

hormônios. A crise pode ter início na infância ou adolescência e persistir até a vida adulta. Os ataques de enxaqueca são caracterizados por dor fronto-temporal unilateral ou bilateral, podendo ter alternância de lados, de caráter pulsátil ou pressão, dor moderada a severa que dura de 4 a 72h caso não seja tratada adequadamente. As características supracitadas fazem parte dos critérios de enxaqueca (Tabela 2) estabelecidos pela *International Headache Society* (IHS) (CHAVES et al., 2009).

**Tabela 2** – Critérios, da IHS, para enxaqueca.

<b>Presença de, pelo menos, cinco episódios dos critérios descritos de A a D</b>
<b>A.</b> Ocorrência de cefaleias com duração de 4-72 horas (não tratada ou tratada sem sucesso)
<b>B.</b> Dor de cabeça com pelo menos duas das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"><li>• Localização unilateral</li><li>• Descrição pulsante ou latejante</li><li>• Intensidade de dor moderada ou grave</li><li>• Agravamento devido há presença ou ausência de atividade física (por exemplo, caminhar ou subir escadas)</li></ul>
<b>C.</b> Durante a cefaleia haver episódios de: <ul style="list-style-type: none"><li>• Náuseas, vômitos ou ambos</li><li>• Fotofobia e fonofobia</li></ul>
<b>D.</b> Dor de cabeça não atribuível a outro transtorno

Fonte: Metelo (2014).

Algumas crises estão associadas com foto e fonofobia (intolerância a luzes e ruídos intensos), náuseas, vômitos. A frequência com que ocorrem os episódios de enxaqueca, varia de paciente para paciente, podendo ter caráter semanal ou menos de uma vez por mês. A fisiopatologia da enxaqueca (Tabela 3), até o momento, não foi esclarecida por completo, o sistema nervoso central, sistema trigemino-vascular (STV) e os vasos correspondentes, são as possíveis estruturas envolvidas (REGO; MACHADO, 2014).

**Tabela 3** – Fisiopatologia da enxaqueca

- 
- Depressão alastrante
  - Ativação do sistema trigeminovascular
  - Inflamação neurogênica
  - Vasodilatação indicada por
    - óxido nítrico
    - serotonina
  - Distúrbios do metabolismo energético
  - Predisposição genética
- 

Fonte: Vincent (1997).

Atualmente acredita-se que a enxaqueca tem primórdio neurovascular, já que a mesma não é unicamente causada por vasodilatação dolorosa, mas devido a ativação do STV. Este é constituído pelos vasos sanguíneos da meninge e vasos corticais superficiais, ricos em fibras nervosas que iniciam na divisão oftálmica no nervo trigemio, juntamente com seu núcleo. As fibras sensitivas, durante uma crise, liberam neuropeptídeo, que ocasionam a inflamação das meninges (PEIXOTO, 2012).

O incitamento do gânglio trigêmeo ou do complexo trigemino-espinhal - que inclui o núcleo caudal do trigemio (NCT) e as células dos primeiros segmentos da medula cervical - desencadeia uma cascata de manifestações neuroquímicas perivasculares. A substância P, neuroquinina A e peptídeo que está relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) são moléculas que constituem o NCT. A liberação de CGRP e substancia P nas terminações sensitivas (fibras C) ocorre através da estimulação do NCT que produz uma condução nervosa antidromica nas fibras do trigemio, incitando o STV resultando na dor característica de uma crise de enxaqueca (MARTINS, 2009).

### **3.2 Tipos de terapia**

Podemos salientar as duas bases principais de tratamento: o tratamento sintomático, que é utilizado para fase aguda da enxaqueca para alívio mais rápido da dor, e o tratamento profilático, que tem por finalidade reduzir a intensidade das crises. É necessário entender que o tratamento não elimina as crises, porém minimiza a intensidade

e periodicidade das mesmas. Tem por objetivo diminuir o efeito da dor na qualidade de vida dos pacientes (GHERPELLI, 2002).

O propósito do tratamento agudo é proporcionar o alívio da dor de forma rápida e com efeitos adversos mínimos para resgatar a capacidade funcional e qualidade de vida do paciente. Pode também ser não-medicamentoso e embasar em repouso, relaxamento mental e físico, massagens, acupunturas (CHAVES et al, 2009). As classes de remédios utilizados (Tabela 4) são analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINES), triptanos, ergotamina e derivados (sendo estes mais utilizados para a enxaqueca) (MARTINS, 2009).

**Tabela 4** – Classes de medicamentos para tratamento agudo

Droga	Utilização	Fármaco
<b>AINES</b>	Inibição da síntese de prostaglandinas	Naproxeno
<b>Triptanos</b>	Agonista dos receptores serotoninérgicos (5-HT <sub>1B</sub> )	Sumatriptano Zolmitriptano
<b>Ergotamina</b>	Agonista adrenérgica e serotoninérgica	Diidroergotamina

Fonte: Adaptado Rego (2014).

O tratamento profilático, por sua vez, é estabelecido à frequência de crises maior que duas ou três vezes por mês, quando a enxaqueca interfere na rotina do paciente. A profilaxia visa diminuir a frequência e a continuidade da crise, reduzindo a incapacidade do paciente de realizar ações rotineiras (CHAVES, 2009). As principais classes de medicação utilizadas para esse tratamento são  $\beta$ -bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, drogas antiepilépticas, drogas antidepressivas, drogas anti-serotoninérgicas. A toxina botulínica, do tipo A, encaixa-se dentro do tratamento profilático (GHERPELLI, 2002).

### 3.3 Toxina botulínica

A toxina botulínica do tipo A (TBA) é produzida pela bactéria anaeróbia gram-positiva *Clostridium botulinum*, pertencente à família Clostridiaceae, desenvolvida em um meio amina e extrato de levedura (SPOSITO, 2009). A *C. botulinum* possui forma bacilar, em bastonetes, com mobilidade flagelar peritríquia (flagelos por toda superfície da célula) e formadora de endósporos provocando uma protuberância no corpo bacteriano (MARQUES,2014). A solução é purificada para evitar aumento da antigenicidade e reações adversas. Em 1946, o Dr. Edward J. Schantz e Dr. Erick A. Johnson purificaram, de forma cristalina, a toxina. Entretanto o Dr. Duff em 1957 aprimorou a toxina purificada. Foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) no ano de 1989 como segura e eficiente para tratamento de disfunções do movimento e incluída na lista de medicamentos seguros em 1990 pelo *National Institutes of Health* (SPOSITO, 2004).

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 hemaglutina 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 enquadraram nas regras do FDA. (SPOSITO, 2004).

### Quadro 1 – Critérios para obtenção de toxina botulínica tipo 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 <i>C. Botulinum</i> 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)

#### 3.3.1 Estrutura molecular

As neurotoxinas produzidas por *Clostridium botulinum* são sintetizadas em cadeia peptídica simples de 150kDa e é formada por duas porções: uma cadeia leve (50kDa) e uma cadeia pesada (100kDa) unidas por uma ligação dissulfeto associada a um átomo de zinco (METELO, 2014). A cadeia leve da toxina é a porção catalítica que impede a liberação dos neurotransmissores, através do bloqueio das vesículas pré-sinápticas. A cadeia pesada é dividida em dois domínios: o de translocação (Hn) e o de ligação (Hc), que possui duas ramificações: a de ligação acessório (Hc-N) e a ligação a gangliosídeos e proteínas sinápticas (Hc-C). O domínio de ligação está associado com a atividade de fusão da membrana e com a formação dos canais iônicos. O domínio de translocação está associado com a ligação aos receptores extracelulares e internalização da célula nervosa, além da translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurônio (SPOSITO, 2009).

Estas duas partes estão ligadas por uma ponte di-sulfídica entre os aminoácidos Cys430 e Cys454 como representado na figura 1. É fundamental para a integridade da

atividade biológica da toxina botulínica que a ponte di-sulfídica esteja íntegra (METELO, 2014).

**Figura 1** – Estrutura da dupla cadeia



Fonte: Sposito (2009).

### 3.3.2 Mecanismo de ação

Fisiologicamente, posterior a ocorrência de um potencial de ação na membrana plasmática do neurônio, nota-se uma transmissão neuromuscular entre as terminações nervosas e as fibras musculares, com resultante despolarização do terminal do axônio que leva ao ingresso de cálcio através dos canais voltagem-dependentes. Por ser um neurotransmissor dependente de cálcio, a elevação dessa substância intracelularmente acarreta a exocitose de vesículas sinápticas que contém acetilcolina na junção neuromuscular (METELO, 2014).

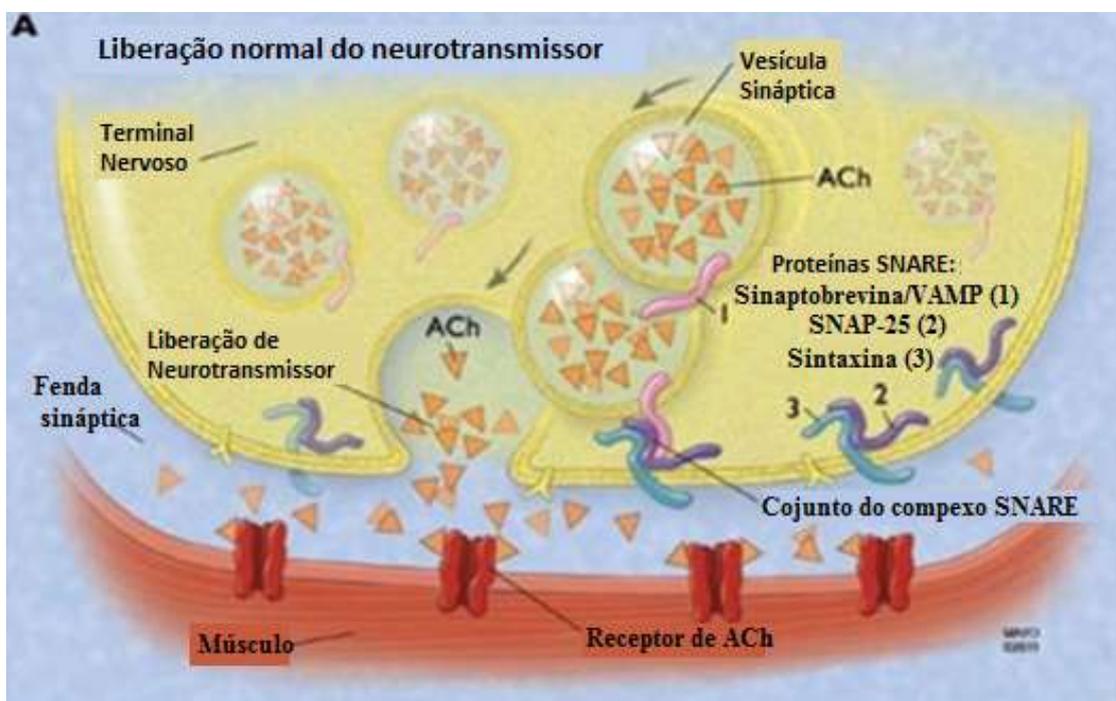
O princípio ativo da toxina é um complexo proteico que possui neurotoxina e proteínas não tóxicas. É esperado que o complexo sofra uma dissociação e libere toxina, levando em consideração que os complexos ficam estáveis em pH ácido. Após a clivagem, a cadeia leve é translocada através da membrana da vesícula para dentro do citosol se ligando ao receptor SNARE (proteínas envolvidas na liberação de neurotransmissores) impedindo a exocitose dos neurotransmissores (CARVALHO; GAGLIANI, 2014).

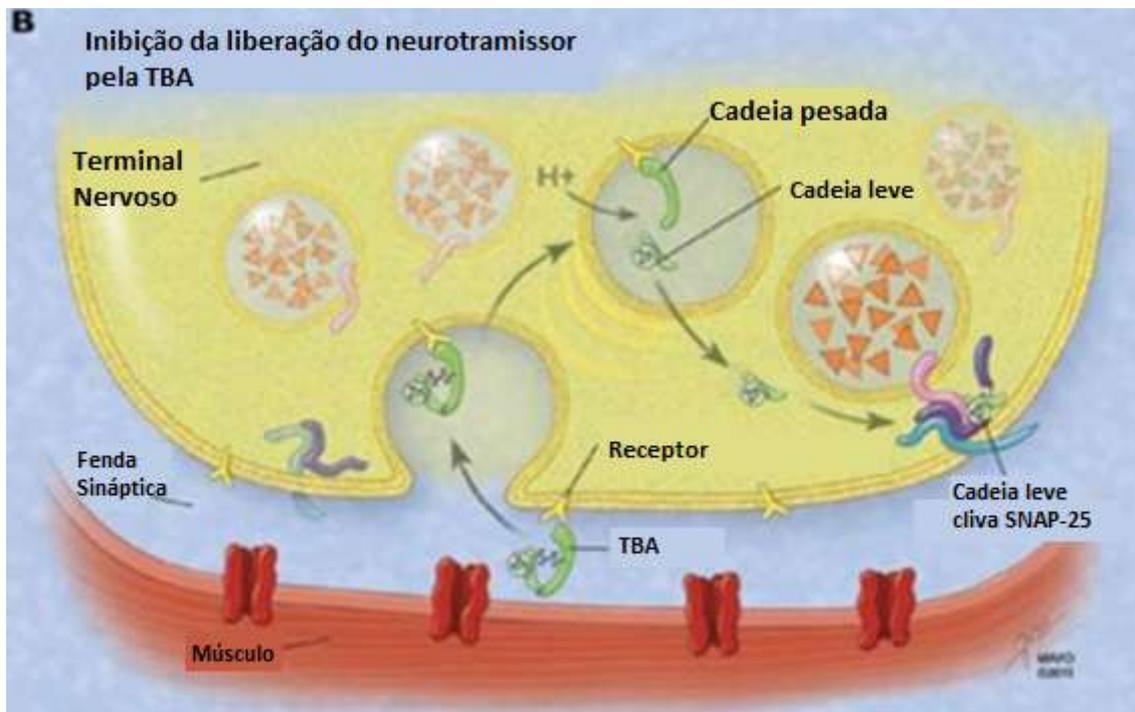
A liberação de acetilcolina é ocasionada pelo complexo SNARE que é composto pelas proteínas sinaptobrevina, SNAP-25 e syntaxina, as quais permitem que a membrana

da vesícula sináptica se une a membrana da célula neuronal pré-sináptica, liberando acetilcolina na fenda sináptica que irá se fixar a receptores musculares, subsequentemente, propiciando uma contração das fibras musculares (Figura 2) (CHEN, 2012).

**Figura 2** – Mecanismo de Ação da Toxina Botulínica

A. Ação normal na junção neuromuscular. Fonte: Metelo (2014)





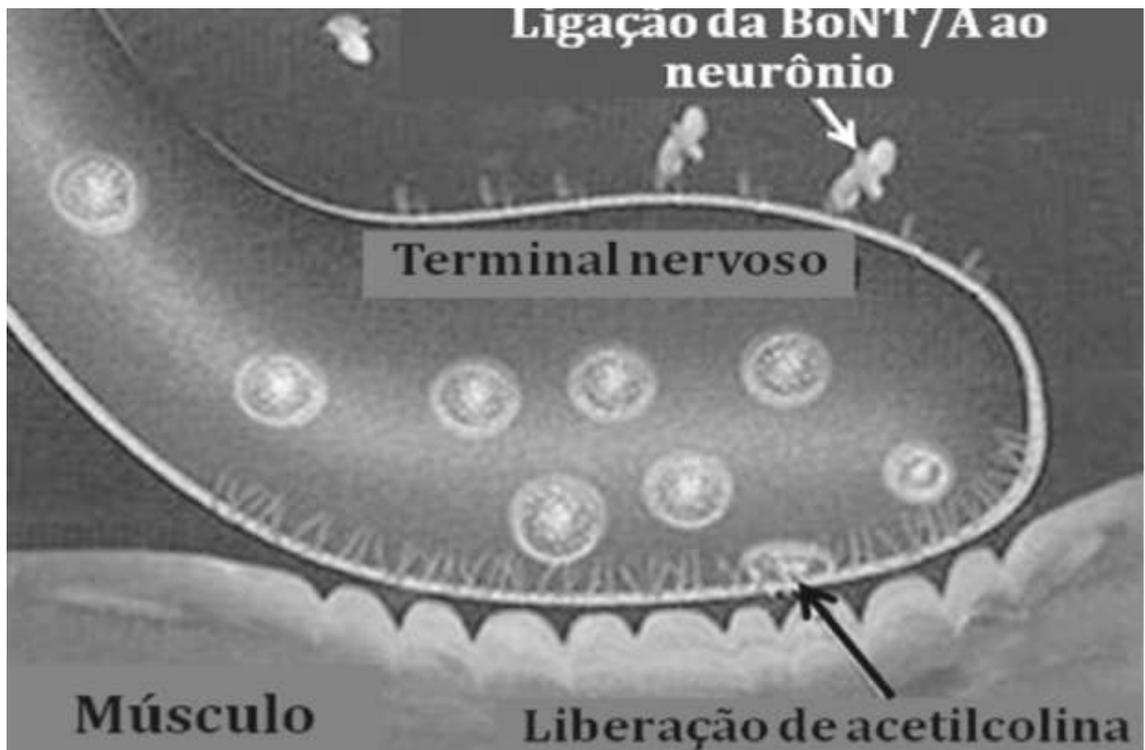
B. Presença da toxina botulínica na terminação nervosa, clivagem do complexo SNARE e inibição da liberação da acetilcolina para o músculo. Fonte: Metelo (2014)

Para que essa liberação do neurotransmissor ocorra, é imprescindível a integração da vesícula sináptica com a membrana plasmática pré-sináptica (MARQUES, 2014). Posterior a aplicação intramuscular da toxina botulínica, essa afetará as terminações nervosas, agindo nas sinapses colinérgicas com as quais apresenta grande afinidade. O modo de ação abrange o bloqueio da liberação da acetilcolina com subsequente impedimento da contração muscular e deservação química. Esse processo pode ser decomposto em quatro estágios, principalmente, (a) ligação, (b) internalização, (c) translocação da membrana e (d) proteólise de proteínas características do complexo SNARE (D'ALMEIDA, 2004).

### 3.3.2.1 Ligação ao terminal nervoso colinérgico:

A ligação ocorre quando a TBA se une a um receptor de elevada afinidade (Figura 2) preponderantemente encontrado nos neurônios colinérgicos dos nervos motores por meio do domínio de ligação da cadeia pesada (SPOSITO, 2009).

**Figura 2** – Ligação ao terminal nervoso colinérgico.

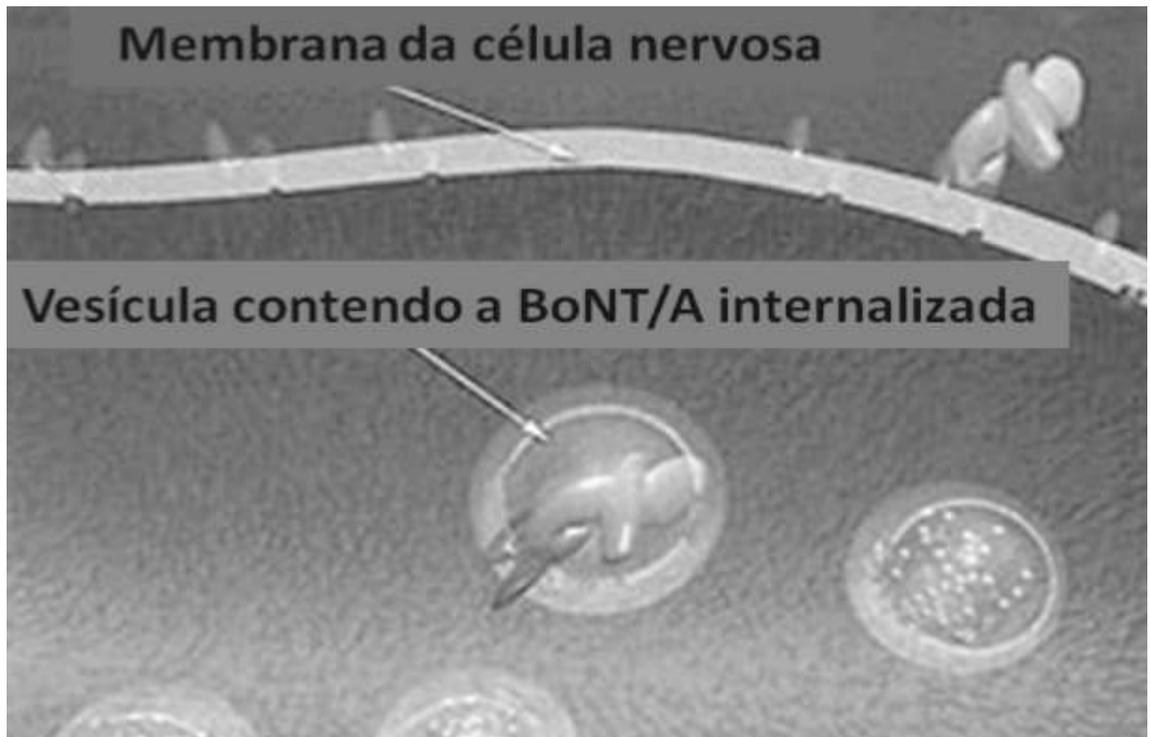


Fonte: Sposito (2009).

### **3.3.2.2 Internalização:**

A internalização ocorre após o estreitamento da membrana da terminação nervosa, ocasionada pela junção aos receptores, onde a toxina, por endocitose, é internalizada, ativando a cadeia leve da molécula da TBA (D'ALMEIDA, 2004).

**Figura 3 – Internalização**



Fonte: Sposito (2009)

### **3.3.2.3 Translocação da membrana:**

A translocação sugere que após a endocitose da toxina, a diminuição do pH dos endossomas auxilia na modificação da cadeia leve da TBA, exibindo seus segmentos hidrofóbicos à superfície. Essa modificação consente no ingresso de cadeias leves e pesadas no núcleo de hidrocarbonetos da dupla camada lipídica da vesícula, gerando um canal de membrana. A cadeia pesada simplifica o acesso da cadeia leve para o compartimento citoplasmático do terminal nervoso (CHEN, 2012).

### **3.3.2.4 Proteólise de proteínas características do complexo SNARE:**

Quando no citoplasma, a cadeia leve age como uma metaloprotease que depende de zinco e cliva uma ou mais proteínas do complexo SNARE, fundamentais para realização da exocitose de vesículas, impedindo a liberação de acetilcolina para fenda sináptica. Os diferentes sorotipos da toxina (Quadro 2) estão relacionados ao mecanismo, pelo fato de clivarem uma ligação peptídica única posicionada numa das proteínas SNARE (METELO, 2014).

**Quadro 2** – Ação no complexo SNARE dos diferentes serotipos.

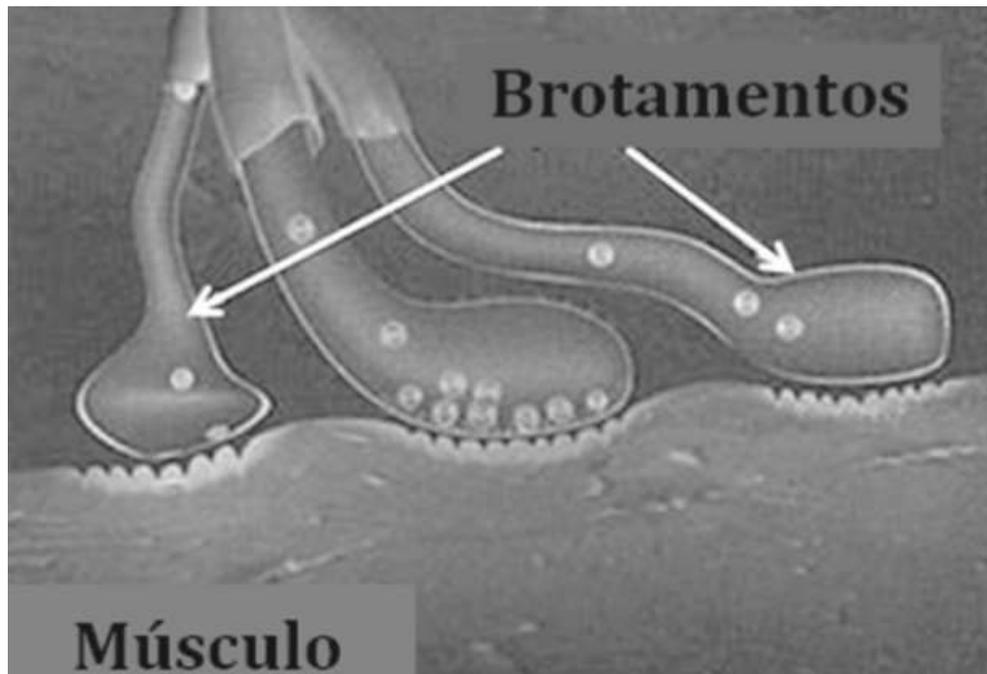
<b>Serotipo</b>	<b>Substrato</b>
TXB -A	SNAP-25
TXB -B	VAMP e Sinaptobrevina
TXB -C	SNAP-25 e Sintaxina
TXB -D	VAMP e Sinaptobrevina
TXB -E	SNAP-25
TXB -F	VAMP e Sinaptobrevina
TXB -G	VAMP e Sinaptobrevina

Fonte: Marques (2014).

Em decorrência desse mecanismo, decorre a inibição da liberação de ACh na junção neuromuscular, vindo-se o bloqueio dos impulsos nervosos, acarretando uma paralisia flácida que reduz, subseqüentemente, a contração muscular, a secreção glandular e sinalização aferente. A inibição da liberação de neuropeptídios partícipes na transmissão de sensações dolorosas, diminuindo a dor (CHEN, 2012).

A inibição de ACh é provisório e reversível e a aplicação de mais de uma injeção de TBA depois de meses é substancial para obtenção de um efeito terapêutico duradouro. Isso devido à regeneração do axônio e da terminação nervosa que seguidamente estabelece novamente a ligação ao músculo provocando contrações musculares (METELO, 2014). A desnervação química ocasionada pela toxina impuliona o desenvolvimento de brotamentos (Figura 4) axonais laterais, restaurando parcialmente o tônus muscular (SPOSITO, 2004).

**Figura 4** – Brotamentos axonais e restauração do tônus muscular.



Fonte: Sposito (2009)

### **3.3.3 Potência, atividade e dosagem da toxina botulínica**

O resultado da TBA é apresentado em termos de unidade (U) definida pela DL<sub>50</sub> (Dose Letal) (SPOSITO, 2004). A dose correspondente para humanos é cerca de 1 ng/kg ou 1.400 U de DL<sub>50</sub>. A princípio a TBA aparece como um composto liofilizado em que foi adicionado, antecipadamente, uma solução de cloreto de sódio (NaCl) e albumina humana e pode ser armazenada entre 2°C – 8°C no frigorífico ou temperatura inferior a -5°C quando no congelador (D'ALMEIDA, 2004).

A TBA é termolábil, ou seja, pode perder suas propriedades em temperaturas baixas, por isso deve ser utilizada no menor tempo possível posterior a diluição com a solução salina sem conservantes e apresenta estabilidade de 24 horas. A TBA pode ser inativada quando ocorre alterações de pH e ebulição (SPOSITO,2004).

A toxina quando aplicada pode expandir-se numa área de 1,5 – 3 cm ao redor do local da injeção, manifestando entre três a cinco dias o efeito de paralisia muscular, tendo duração de quatro a seis meses dependendo da dose aplicada, no metabolismo de cada paciente, gravidade do estado clínico, capacidade de regeneração neurológica e se há utilização ou não de outras terapias. Em caso de superdosagem por aplicação no músculo

errado ou via injetável, há a viabilidade de administrar a antitoxina botulínica com no máximo 21 horas após a aplicação, de forma a bloquear ou reduzir o efeito do TBA (DUARTE, 2015).

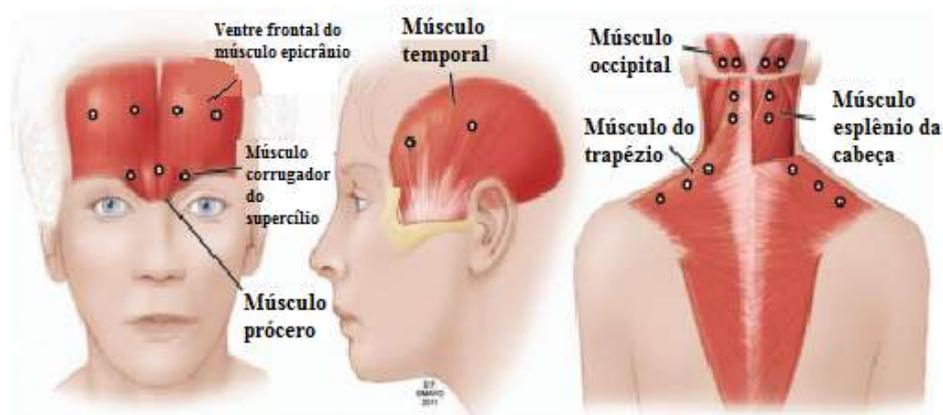
### **3.3.4 Aplicações terapêuticas na dor**

Os motivos frequentes de enxaqueca são a existência de uma hipertrofia muscular do músculo corrugador que obstrange os ramos trigeminais e região das têmporas. A ativação dos neurônios nociceptivos do trigêmeo, através da liberação de modeladores inflamatórios, estimulam a excreção de CGRP (Peptídeo relacionado ao gene calcitonina), que durante uma crise de enxaqueca encontra-se elevado, devido uma acidose tecidual relacionada à inflamação. A TBA age no bloqueio deste neuropeptídios com intuito de inibir a liberação do CGRP nos trigemios, reduzindo a dor presente (CHEN, 2012).

Alguns estudos clínicos mostram que a TBA tem eficácia logo após uma única aplicação. Independentemente disso, é preciso haver um cuidado definido, o diagnóstico deve ser efetuado por neurologista especializado nesse tratamento e a TBA administrada com supervisão máxima (METELO, 2014).

As aplicações são feitas usualmente na zona frontal, nuca e músculo temporal (MARQUES, 2014). As injeções são ministradas por via intramuscular, doses fixas entre 155U e 195U, executadas bilateralmente, divididas da cabeça e pescoço no lado direito e esquerdo (Figura 5). Para reduzir a formação de anticorpos neutralizantes que afetam a eficácia da TBA, as aplicações periódicas são evitadas (ROBERTSON; GARZA, 2012).

**Figura 5** - Locais de injeção da TB



Fonte: Metelo (2014).

### **3.4 Efeitos Adversos**

A toxina botulínica é bem tolerada, os resultados adversos são usualmente de curta duração, direcionados a uma fraqueza muscular, dor no sítio da injeção (CHEN, 2012). O efeito desfalca com o aumento da distância do local da injeção, entretanto, quando injetados em demasiado volume, pode-se dispersar para músculos próximo. Eventualmente, sucedem hematomas momentâneos no local da injeção ou a injeção é seguida de dor ou dor de cabeça rápida (MARQUES, 2014).

As possíveis complicações podem ser divididas entre raras, relativas e descritas (Quadro 3) no qual as raras possuem incidência baixa, entretanto a produção de anticorpos é profundamente indesejável. As relativas são complicações que podem ser evitadas ou são fáceis de solucionar. As descritivas habitualmente estão relacionadas com erro de técnica, erro da dose ou na anamnese do paciente (SPOSITO, 2004).

### Quadro 3 – Complicações da administração da TB

Risco Relativo	Raras	Descritas
1- dor	1- alergia - erupção de pele difusa	1- ptose de pálpebra e de
2- hematoma	(anafilaxia não descrita)	sobrancelhas
3- sensação de perda de força	2- atrofia focal	2- disfagia
4- edema discreto	3- diplopia, dificuldade de	3- alteração da expressão ou
5- sintomas gripais e	acomodação visual	face paralisada (máscara)
gastrintestinais	4- formação de anticorpos (3-5%)	4- assimetria
6- infecção local	5- sudoração alterada	5- alteração funcional
		6- fraqueza muscular intensa ou generalizada

Fonte: Sposito (2004).

### 3.5 Vantagens e desvantagens

Pode-se considerar uma vantagem a aplicação da toxina botulínica pelo fato de sua atuação no organismo não ser momentânea e seu resultado manter até alguns meses. Dessa forma, não é preciso que ocorra aplicação frequentemente. Por mais que as aplicações sejam aprovadas pela FDA e que sejam seguras, há a probabilidade de ocorrer efeitos sistêmicos, como fraqueza muscular (CHEN, 2012).

Segunda Colhado (2009) “outra vantagem é a redução de medicamentos adjuvantes e tempo de ação, com duração de três a quatro meses por dose, diferentemente do uso contínuo de outras medicações”.

A eficácia da TBA supera o elevado custo do tratamento, chegando a R\$ 1.497,62 um frasco e meio, que corresponde ao tratamento de três meses, porém aplicação contínua pode levar à atenuação dos efeitos por imunização em certos casos (BRATZ; MALLETT, 2016).

A administração da toxina comparada com outros fármacos, geralmente usados no tratamento das enxaquecas, retratou uma alta eficácia nos 72 pacientes em que foram aplicadas 250U da toxina tipo A, equivalente a eficácia de 25mg ou 50mg de amitriptilina (antidepressivo). Pode-se também associar a TB à premeditação de crises de enxaqueca.

Sugere-se que a eficácia da terapia com a aplicação da TBA depende do tipo de dor de cada indivíduo (ROBERTSON; GARZA, 2012).

Entretanto, quando são necessárias repetidas injeções para o tratamento, os anticorpos desenvolvidos se ligam aos antígenos da toxina limitando sua eficácia, acionando as células de memória propiciando respostas imunes em aplicações subsequentes, induzindo a falha terapêutica. Os fatores associados a anticorpos, integram a dose do tratamento e o espaço entre as aplicações consecutivas (SPOSITO, 2009).

O uso dos medicamentos: aminoglicosídeos, ciclosporinas, sulfato de magnésio e entre outros, podem prejudicar na transmissão neuromuscular devido as interações medicamentosas, por isso é indicado que não realize a injeção de TBA enquanto estiver fazendo uso desses medicamentos (BRATZ; MALLETT, 2016).

Segundo Sposito (2004) “a TBA é um recurso terapêutico eficaz, seguro e consistente para abordagem de diferentes doenças, fundamentado em evidências clínicas. Traz uma significativa melhora em relação à qualidade de vida dos pacientes tratados. Apresenta alto impacto no tratamento das mais diferentes doenças, favorecendo os objetivos de tratamento e reabilitação”.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A toxina aplicada sozinha apresenta um avanço na medicina terapêutica, por ser eficaz e segura. Entretanto, futuras pesquisas serão indispensáveis para se estabelecer a eficácia da TBA e seu exato mecanismo de ação no alívio da dor, bem como seu potencial em tratamentos, por isso é de extrema importância que protocolos sejam seguidos, respeitando a dosagem correta e o intervalo de tempo entre uma aplicação e outra para que os efeitos da toxina não sejam minimizados, ressaltando que a administração da toxina deve ser feita por um profissional qualificado.

Pode-se considerar uma vantagem a aplicação da TB pelo fato de sua atuação no organismo não ser momentânea e seu resultado manter até alguns meses, trazendo uma melhora da qualidade de vida e da produtividade no trabalho dos pacientes.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução N° 1.529, de 08 de Abril de 2011. **Diário Oficial da União**, Brasília, Suplemento N° 69, p. 51, abr. 2011.
- BRATZ, P. D. E.; MALLET, E. K. V. Toxina Botulínica Tipo A: abordagens em saúde. **Revista Saúde Integrada**, v. 8, n. 15-16, 2016.
- CARVALHO, A. V. C.; GAGLIANI, L. H. Toxina botulínica: Tratamentos de enxaquecas. **Revista UNILUS de Ensino e Pesquisa**, São Paulo, v. 11, n. 22, p. 63-76, jan./mar. 2014.
- CHAVES, A. C. P.; MELLO, J. M.; GOMES, C. R. G. Conhecendo sobre as Enxaquecas. **Revista Saúde e Pesquisa**, Maringá, v. 2, n. 2, p. 265-271, maio/ago. 2009.
- CHEN, P. Z. et al., Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. **Toxins**, v. 4, n. 11, p. 1196-1222, 2012.
- COLHADO, O. C. G.; BOEING, M.; ORTEGA, L. B. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 59, n. 3, p. 366-81, 2009.
- D'ALMEIDA, José Artur Costa. **Estudo da ação da toxina botulínica do tipo 'A' na profilaxia da migrânea sem aura**. 2004. Tese de Doutorado.
- DUARTE, M. J. S. **Toxina Botulínica para além da Cosmética**, 2015. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Algarve, Portugal, 2015.
- GHERPELLI, J. L. D. Tratamento das cefaleias. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 78, s.1, S3-S8, jan./fev. 2002.
- KREUTZ, L. M. **O uso da toxina botulínica tipo A na profilaxia da enxaqueca**, 2011. 34f. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
- KRYMCHANTOWSKI, A. V.; MOREIRA FILHO, P. F. Atualização no tratamento profilático das enxaquecas. **Arquivo de Neuropsiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 57, n. 2, p. 513-519, 1999.
- MACHADO, J.; BARROS, J.; PALMEIRA, M. Enxaqueca: fisiopatogenia, clínica e tratamento. **Revista Portuguesa Clínica Geral**, Lisboa, v. 22, n. 4, p. 461-470, 2006.
- MARQUES, J. R. S.. **A Toxina Botulínica: O seu uso clínico**, 2014. 59 f. Dissertação de Mestrado Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.
- MARTINS, I. P. Enxaqueca da clínica para a etiopatogenia. **Acta Médica portuguesa**, v. 22, n. 5, p. 589-598, 2009.
- METELO, C. S. **Aplicações Terapêuticas da Toxina Botulínica**, 2014. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2014.

PEIXOTO, M. J. C. **Genética da Enxaqueca**, 2012. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Portugal, 2012.

RIBEIRO, B. V. **Tratamento da dor Miofascial com o emprego de Toxina Botulínica**, 2005. 43f. Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial, Florianópolis, 2005.

REGO, K. C. A.; MACHADO, S. H. S. **Fisiopatologia, Classificação e Tratamentos da Enxaqueca: Uma Breve Revisão**, 2014. 24f. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia da Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2014.

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.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paulista de enfermagem**, v. 20, n. 2, p. 1-6, 2007.

SPECIALI, J. G. Classificação das cefaleias. **Revista Medicina**, Ribeirão Preto, v. 30, n. 4, p. 421-427, out./dez. 1997.

STEFANE, T. *et al.* Influência de tratamentos para enxaqueca na qualidade de vida: revisão integrativa de literatura. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 65, n. 2, p. 353-360, mar./abr. 2012.

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

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

TEPPER, D. Onabotulinum A (Toxina Onabotulínica do tipo A, Botox ®). **Headache**, Hoboken, v. 54, p. 791, abr. 2014.

VINCENT, M. Fisiopatologia da enxaqueca (ou migrânea). **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 30, n. 4, p. 428-436, 1997.

YENG, L. T.; TEIXEIRA, M. J.; TEIXEIRA, W. G. J. Uso de toxina botulínica na dor músculo esquelética e nas algias craniofaciais crônicas. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 62, n. 11, p. 476-485, nov. 2005.