

Andreza Vitória C. de Carvalho

*Centro Universitário Lusíada
Acadêmica do Curso de Biomedicina*

Luiz Henrique Gagliani

*Centro Universitário Lusíada
Professor Doutor responsável pelo Núcleo
Acadêmico de Estudos e Pesquisas em Saúde
de Pública
biogagliani@globo.com*

TOXINA BOTULÍNICA: TRATAMENTO DE ENXAQUECAS

RESUMO

Característica da toxina botulínica tem importância terapêutica, principalmente no tratamento de enxaqueca que é uma doença que atinge uma grande quantidade de pessoas no mundo. A toxina botulínica é causadora de uma doença chamada de botulismo, que é uma doença potencialmente fatal, mesmo assim, pesquisadores perceberam que a toxina poderia ser transformada em medicamento. Mesmo não tendo um mecanismo conhecido, a toxina botulínica tem seu efeito benéfico comprovado no tratamento da enxaqueca refratária diminuindo a frequência das dores e do uso de analgésicos. Seu efeito, dura entre três a quatro meses. Apesar de ser pouco duradouro, o efeito ainda é considerado satisfatório e uma solução paliativa para quem possui dores crônicas além de não produzir efeitos colaterais significantes. Acredita-se que a toxina age não só na musculatura, mas também no mecanismo central da dor. Porém, mais estudos necessitam ser realizado para que o tratamento seja totalmente eficaz, e para que o grupo de pessoas mais indicadas ao tratamento possa ser identificado. Também foi pesquisado as características da bactéria *Clostridium botulinum*, o mecanismo de ação da toxina e a importância da mesma na medicina e no tratamento de diversas doenças, principalmente em doenças ligadas a espasmos musculares.

Palavras-Chave: Enxaqueca. Toxina botulínica. Tratamento.

ABSTRACT

In this work was showed the characteristics of botulinum toxin and the therapeutic importance of it mainly in the treatment of migraine which is a disease that affects a significant number of people in the world. The botulinum toxin causes a disease called Botulism which is a potentially fatal disease, but scientific researchers noticed that the toxin could be transformed into medicine. Even without a known mechanism, botulinum toxin has proven its beneficial effect in the treatment of refractory migraine decreasing the frequency of pain and analgesic use. The effects of botulinum toxin last three to four months. Despite being short-lived, the effect is still satisfactory and a solution for those who has chronic pain and it don't produce a significant side effect. It is believed that the toxin acts not only on the muscle, but also in the central mechanism of pain. However, more studies need to be conducted for fully effectiveness of treatment and to identify the groups that the treatment can be more effective. It was also researched the characteristics of the *Clostridium botulinum* bacterium, the mechanism of action and the importance of it in medicine and in the treatment of diseases, especially diseases that characterizes muscle spasms.

Keywords: Migraine. Botulinum Toxin. Treatment.

INTRODUÇÃO

Em 1817, Justinius Kerner descreveu pela primeira vez sobre a toxina botulínica, onde associou mortes com o consumo de salsichas defumadas. Kerner percebeu que a toxina interferia nos impulsos nervosos e a partir daí começou a descrever potenciais usos para a toxina na medicina (COLHADO et al., 2009).

A toxina botulínica possui diversas utilidades terapêuticas como, por exemplo, tratamentos para: blefaroespasmos, estrabismo e hiperhidrose. Também possui utilidade na área cosmética diminuindo linhas faciais (BLUMENFELD; DODICK; SILBERSTEIN, 2004). A toxina utilizada para esses fins é chamada de toxina botulínica do tipo A. (ROBERTSON; GARZA, 2012)

A toxina é responsável pela clivagem dos receptores SNARE impedindo a liberação de neurotransmissores (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Doenças que tem como características hiperatividade ou espasmos são tratadas com eficiência pela toxina e a duração do efeito é de três a quatro meses. (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008)

A forma como a toxina age na dor ainda não é bem compreendida (ROBERTSON, GARZA, 2012). É comprovado que a toxina diminui a dor não apenas na região em que ela foi aplicada o que sugere que a toxina aja diretamente nos mecanismos da dor (COLHADO; BOEING, ORTEGA, 2009).

Em abril de 2011, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamentou o uso da toxina botulínica para o tratamento de enxaqueca (G1, 2011), porém existem algumas controvérsias sobre a efetividade da toxina no tratamento de enxaquecas. Alguns pesquisadores afirmam que a toxina possui um efeito benéfico (MENEZES et al., 2007), outros relatam não obter resultados significativos (ALMEIDA, 2004).

A toxina botulínica é um tratamento seguro, que possui efeitos adversos pouco significantes e totalmente reversíveis (MENEZES et al., 2007).

Podemos dizer que a toxina botulínica tem um futuro promissor no tratamento de enxaquecas, mas, mais estudos precisam ser realizados e sua prática na clínica precisa ser esclarecida antes que o tratamento seja realizado com confiança (DESTANCHE, SCHOENEN, 2010).

REVISÃO DE LITERATURA

CARACTERÍSTICAS DA TOXINA

As neurotoxinas botulínicas (BoNT) são as substâncias mais tóxicas encontradas até agora, tendo como dose letal mínima em ratos de 0,4 a 2,5 ng/kg. Em humanos, a dose é de aproximadamente 1 ng/kg. A toxina é formada dentro do organismo e é liberada por autólise. Células em condições ótimas de crescimento e células em repouso são capazes de formá-las, embora, as células em ótimas condições de crescimento têm melhores condições para a produção da toxina. A toxina do tipo A é mais perigosa do que as de tipo B e E, pois é mais letal do que as mesmas, a toxina do tipo B mesmo em quantidades significantes no sangue, está associada a diversos casos de recuperação (JAY, 2005).

História da toxina

Podemos encontrar historicamente, algumas evidências de intoxicações pela toxina botulínica durante o governo bizantino de Leo IV, da era Macedônica no período de 886 a 912 a.C. o governador proibiu o consumo de salsichas com sangue devido ao seu efeito prejudicial à saúde. Na Alemanha, em 1973, ocorreu um surto relacionado as salsichas que eram feitas com tripas provenientes de intestinos de porcos e eram recheadas com sangue e outros ingredientes. Essas salsichas eram cozidas rapidamente, defumadas e armazenadas em temperatura ambiente. (JAY, 2005).

A primeira descrição sobre a toxina botulínica foi em 1817, onde Justinius Kerner associou mortes ao consumo de salsichas defumadas. (COLHADO et al., 2009). Kerner estudou casos de intoxicação pela toxina e percebeu que se o alimento fosse envolvido em bolsas de ar ele não se tornava tóxico, ele também notou que as salsichas apenas se tornavam tóxicas após serem cozidas. (JAY, 2005). Kerner observou que a toxina interferia na excitabilidade do sistema nervoso motor e autônomo. Desde essa época, Kerner já descreveu potenciais usos da toxina na medicina, principalmente em distúrbios do sistema nervoso. (COLHADO et al., 2009). Em 1896, M. Van Emergen da Universida-

de de Ghent estudou um surto que ocorreu com 24 membros de um clube de música em Ellezelles que ingeriram presunto cru, 23 ficaram doentes e três morreram. O presunto não era cozido e nem defumado. Van Emergen encontrou o mesmo microorganismo encontrado no presunto no baço de uma vítima, ele o nomeou de *Bacillus Botulinus*. A linhagem da bactéria encontrada foi mais tarde caracterizada como tipo B. (JAY, 2005). Em latim, *salsicha* significa *botulus* o que origina o nome da toxina. (COLHADO et al., 2009).

Tipos de tratamentos realizados com a toxina

A toxina botulínica, é atualmente aprovada para o tratamento de blefaroespasmos (contração involuntária das pálpebras e musculatura facial), estrabismo, distonia cervical (contração involuntária dos músculos do pescoço) e linhas glabellares (linhas de expressão situadas entre as sobrancelhas). Também foi seguramente usado para espasticidade (aumento do tônus muscular no momento da contração), tremores, hiperhidrose (excesso de sudorese) e cosmeticamente nas linhas faciais localizadas na testa (BLUMENFELD; DODICK; SILBERSTEIN, 2004). Estudos concluíram que a toxina botulínica do tipo A é eficaz no tratamento da enxaqueca e possui a vantagem de ser segura e bem tolerada, com um efeito de longa duração (FILHO; SILBERSEIN, 2004). A toxina é produzida por uma bactéria nomeada de *Clostridium Botulinum* que causa uma doença chamada de botulismo (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). Existem 7 toxinas sorologicamente distintas classificadas como: A, B, C1, D, E, F e G. Apenas o tipo A e B são utilizadas para propósito comercial. O tipo de toxina utilizado para o tratamento de dores de cabeça é o tipo A que pode ser chamado de BOTOX® ou onabotulinumtoxina. O efeito mais conhecido da toxina é o bloqueio da acetilcolina (ROBERTSON; GARZA, 2012). As toxinas A, B e F são as principais causadoras de botulismo em seres humanos, já as toxinas C e D, são conhecidas por causar a doença em animais como aves e mamíferos. A toxina tipo G não causa doença em humanos ou animais. (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008)

Mecanismo de ação da toxina

O princípio ativo da toxina botulínica é um complexo protéico que possui uma neurotoxina com 150.000 Daltons e proteínas acessórias não tóxicas que estabilizam e protegem o componente ativo, esse complexo resulta no total um peso molecular que varia de 300.000 a 900.000 Daltons, esse peso varia de acordo com o sorotipo e da espécie de *Clostridium botulinum* e também de acordo com os métodos de purificação e análise. Em condições fisiológicas, é esperado que o complexo sofra dissociação e libere a neurotoxina pura, pois os complexos são estáveis apenas em um pH ácido, essa clivagem entre a cadeia leve e a pesada é o passo decisivo para a ativação da toxina, a porcentagem de clivagem varia de acordo com o sorotipo da toxina, tendo a toxina de sorotipo A maior clivagem (de 90 a 95%), após a clivagem a cadeia leve é translocada através da membrana da vesícula endocítica para dentro do citosol e se liga ao receptor SNARE (proteínas que estão envolvidas na liberação de neurotransmissores) impedindo que a exocitose de neurotransmissores ocorra. A toxina botulínica possui uma cadeia protéica leve e uma cadeia pesada que são ligadas por uma ponte dissulfeto. A cadeia pesada é responsável pela internalização da toxina nos terminais colinérgicos pré-sinápticos, já a cadeia leve é responsável pelo efeito tóxico da toxina. A toxina é uma protease responsável pela clivagem dos receptores SNARE que é a base para a ação da toxina sobre a liberação dos neurotransmissores. (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

O início da ação da toxina no músculo estriado ocorre em alguns dias (2 a 5 dias) e se estende em alguns casos por até duas semanas, a duração da ação é de seis semanas a seis meses (em média 4 meses). A restauração da fisiologia normal pode ocorrer de duas formas diferentes: 1) brotamento neural onde ocorre a reinervação muscular temporária. 2) Regeneração dos receptores SNARE. (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Toxina na medicina

O a toxina já vem sendo muito utilizada para fins terapêuticos embora o efeito não dure mais do que três a quatro meses. Doenças que tem como característica espasmos ou hiperatividade tem como opção de tratamento a toxina botulínica (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

A toxina botulínica para uso terapêutico vem em formato de pó e deve ser reconstituída com 0,9% de NaCl/H₂O antes de ser utilizada. A maioria das preparações da toxina botulínica, consistem em neurotoxina, complexos de proteína não tóxicos e excipientes (ROBERTSON; GARZA, 2012). Devido a toxina ser muito potente, é considerada um agente potencial para o bioterrorismo (LIN et al., 2009). O sorotipo que vem sendo mais estudado é o tipo A, porém, o estudo dos outros sorotipos vem crescendo. Em 1978, Alan Scott estudou a aplicação da toxina no tratamento do

estrabismo, sendo o primeiro a realizar estudos sobre o assunto. Após isso, ele estendeu seus estudos ao tratamento de distonias segmentares, tremores e outros movimentos anormais. Em 1989, foram feitos estudos da toxina para o tratamento da espasticidade em pacientes com hemiplegia devido ao infarto cerebral (AVE). Os neurologistas perceberam que a toxina botulínica tem uma boa utilidade no tratamento de contrações musculares excessivas. Somente dois sorotipos são comercializados, a primeira fórmula de toxina botulínica A foi comercializada nos EUA em 1989 pela Allergan, essa toxina era conhecida como Botox®, em 1991 outra formulação foi comercializada fora dos EUA pela Ipsen e a mesma foi conhecida como Dysport®, a toxina botulínica B começou a ser comercializada em 2000 pela Élan Pharmaceuticals nos EUA com o nome de Miobloc® e como Neuroblock®, na Europa, em 2002 começou a comercialização pela Allergan para uso cosmético e a toxina passou a ser conhecida como Botox Cosmetic® esse tipo de toxina possui a mesma formulação do Botox® original. No Brasil o laboratório Cristália começou a comercializar recentemente a toxina com o nome de Prosigne®. (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Toxina botulínica na dor

O mecanismo da Toxina botulínica nas dores de cabeça ainda não é bem compreendido (ROBERTSON; GARZA, 2012). Foi comprovado que a toxina botulínica enfraquece a musculatura dolorosa permitindo um alívio da dor. Foi notado, que os benefícios na dor não correspondiam apenas a região dos efeitos neuromusculares, o que sugere que os efeitos poderiam ser diretamente sobre os mecanismos da dor. As pesquisas sugerem que os efeitos causados pela toxina no alívio da dor provém de um mecanismo mais complexo do que um simples relaxamento muscular, ocorrendo uma interação com os tecidos periféricos e ações sob o mecanismo central da dor. Pesquisas estão focadas em realizar terapias dolorosas específicas como, por exemplo, em cefaléias primárias e síndrome dolorosa miofacial cervical da cintura escapular e dorso. (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Preparação e propriedades da toxina botulínica do tipo A para o uso clínico

A Toxina utilizada para tratamentos em humanos por injeção requer considerações especiais e a preparação e pureza da toxina são essenciais. (SCHANTZ; SCOTT 1981 apud SCHANTZ; JOHNSON 1992) O tipo A foi escolhido por produzir altos níveis de toxina. (LEWIS; HILL 1947 apud SCHANTZ; JOHNSON 1992) A toxina é produzida em um meio nutritivo que consiste em uma digestão de caseína, extrato de leveduras e dextrose, com o pH de 7.3. Após a inoculação, o crescimento normalmente acontece de 24 a 36 horas, a cada hora, células são lisadas. A lise completa da cultura demora de dois a três dias. A toxina é liberada durante a lise e é ativada por proteases presentes no caldo de cultura que converte uma pré-toxina pouco ativada a uma toxina potente. (SCHANTZ; JOHNSON, 1992).

A primeira tentativa bem sucedida de purificar a toxina foi realizada por Snipe e Sommer em 1928 quando eles descobriram que 90% da toxina poderia ser precipitada do caldo de cultura pela adição de ácido com pH de 3,5. (SNIPE; SOMMER, 1928 apud SCHANTZ; JOHNSON, 1992). Em aproximadamente 20 anos após a descoberta de Snipe e Sommer, Lamanna et al. obtiveram a toxina em sua forma cristalina a partir do precipitado e então Duff et al. melhorou o método (LAMANNA et al., 1946 apud SCHANTZ; JOHNSON, 1992), (DUFF et al., 1957 apud SCHANTZ; JOHNSON, 1992). O método melhorado é a base para o processo de purificação presente. O método utilizado por Schantz e Johnson é simples e o mesmo deverá evitar a exposição a enzimas ou a colunas de resinas sintéticas utilizadas em alguns métodos que podem contaminar a preparação e serem transportadas para a injeção final. A toxina do tipo A foi primeiramente precipitada pelo ajuste de pH para 3,5 com ácido, 90% da toxina foi recuperada no precipitado. O precipitado foi lavado com água e a toxina foi extraída com 1M de solução de sal com pH em 6,5 e reprecipitada com ácido de pH 3,7. A toxina foi extraída desse precipitado com 0,05 M de tampão fosfato com pH de 6,8, precipitado em 15% de etanol em -5°C, redissolvido em tampão fosfato e cristalizado em 0,9 M de sulfato de amônia. Esse procedimento produz, por exemplo, de 60 a 70 mg de pequenos cristais brancos em formato de agulha (de 0,1 a 0,2 milímetros) a partir de uma cultura de 12 litros. A recristalização sob as mesmas condições rende de 20 a 25 mg de toxina cristalina. (SCHANTZ; JOHNSON, 1992) O tipo cristalino de toxina do tipo A contém 16,2% de nitrogênio e, até onde é conhecido, é composta apenas por aminoácidos biologicamente ativos tanto para a neurotoxina quanto para as proteínas não tóxicas. (BUEHLER; SCHANTZ; LAMANNA, 1947). O ponto isoelétrico para a cristalização da toxina tipo A é em pH 5,6. Sob condições ácidas onde o pH varia de 3,5 a 6,8 o componente neurotóxico se liga não covalentemente a proteínas não tóxicas para preservar ou ajudar a estabilizar as estruturas secundárias e terciárias de qual a toxicidade é dependente. Sob condições ligeiramente alcalinas (>pH 7,1) e no sangue e tecidos de animais e humanos, a neurotoxina é liberada do complexo da toxina. (SCHANTZ; JOHNSON, 1992).

Toxina botulínica no Brasil

Desde 1992, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) permitiu o uso da toxina botulínica para fins terapêuticos no Brasil, mas, a toxina só se popularizou quando a comercialização da marca BOTOX® foi regulamentada. O Brasil é considerado o segundo no ranking de comercialização da toxina botulínica, perdendo apenas para os EUA, movimentando mais de 100 milhões de reais por ano. O gasto com a importação da toxina chega a US\$ 7 milhões, o que pode mudar em breve, pois o instituto Butantã divulgou a produção de uma toxina nacional em fevereiro de 2007, mas a mesma ainda não foi regulamentada pela ANVISA (FOLHA DE SÃO PAULO, 2002 apud FONSECA, 2008).

No Brasil, 80% da toxina importada, é destinada para o uso cosmético e os 20% restantes, são utilizados para uso terapêutico. Mesmo sendo em menor quantidade, a toxina botulínica utilizada para tratamento terapêutico tem sido fonte de grandes gastos para os estados Brasileiros, principalmente devido ao tratamento de paralisia cerebral associada a epasticidade. O SUS promove o repasse de recursos aos estados cabendo aos mesmos fazerem a compra através de concorrência por licitação (FONSECA, 2008).

ENXAQUECA

A dor de cabeça é uma queixa muito comum na medicina, é estimado que 90% da população mundial já sentiu algum tipo de dor de cabeça em sua vida. Em um atendimento médico, é importante verificar se estamos diante de uma crise de cefaléia primária como, por exemplo, enxaquecas, ou se a dor se trata de um sintoma de doença seja neurológica ou sistêmica (MONZILLO et al., 2004). Existem vários fatores que podem desencadear a enxaqueca, esses fatores podem ser intrínsecos ou extrínsecos, o indivíduo que possui a doença, tende a ser mais sensível aos fatores que podem ocasioná-la. Segundo a International Headache society a enxaqueca é uma doença mais incapacitante do que a hipertensão arterial e a diabetes, trazendo sofrimento e prejuízo econômico (gasto com medicamentos e diminuição da produtividade no trabalho). As mulheres são as mais afetadas pela enxaqueca, devido aos níveis hormonais que ocorrem durante o ciclo menstrual (PAHIM; MENEZES; LIMA, 2006). Segundo Blumenfeld, Dodick e Silberstein, (2004) mulheres sofrem de dores de cabeça três vezes mais que os homens (BLUMENFELD; DODICK; SILBERSTEIN, 2004). Outros fatores como etnia, idade, nível socioeconômico e uso de hormônios (tratamentos e anticoncepcionais) também podem ser fatores que ajudam a desenvolver a doença (PAHIM; MENEZES; LIMA, 2006). A doença é caracterizada por dores de cabeça severas e é frequentemente associada com náuseas, vômitos, e sensibilidade à luz e o som no pico do ataque (BLUMENFELD; DODICK; SILBERSTEIN, 2004). A enxaqueca crônica pode causar incapacitação por dor, afetando as atividades diárias e diminuindo a qualidade de vida do indivíduo. Raramente uma crise de enxaqueca resulta em danos neurológicos. A etiologia da enxaqueca ainda não é bem definida, porém propõe-se que a dor ocorra devido a uma resposta do cérebro e seus vasos sanguíneos a algum gatilho que é frequentemente externo, ocorre então, uma ativação dos nociceptores meníngeos e vasculares e uma modificação da modulação central da dor (WANNMACHER; FERREIRA, 2004).

TIPOS DE ENXAQUECA

Enxaqueca crônica

Pode-se dizer que uma pessoa sofre de enxaqueca crônica, quando ocorrem crises de 15 dias ou mais do mês, por mais de três meses, sem que ocorra interferência devido ao abuso de medicamentos (WANNMACHER; FERREIRA, 2004).

Enxaqueca episódica

Pacientes que sofrem de 2 a 8 episódios de dores de cabeça por mês (DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010).

Enxaqueca diária crônica

Dor de cabeça idiopática que ocorre em mais de 15 dias por mês, por pelo menos 3 meses, e que possui uma duração diária de 4 horas (EVERS, 2007).

Migrânea sem aura

Crises de dor que duram de 4 a 72 horas, dor unilateral de caráter pulsátil com intensidade moderada a intensa. A dor se torna mais forte quando se realiza atividade física. Causa vômitos, fonofobia e/ou fotofobia (ALMEIDA, 2004).

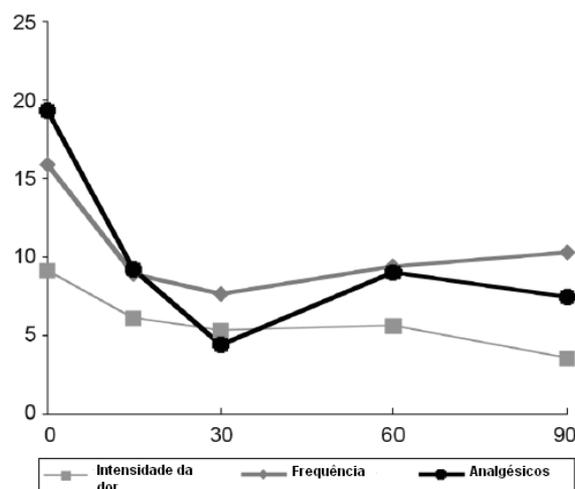
Migrânea com aura

Menos incapacitante do que a migrânea sem aura. Acompanhada de sinais neurológicos visuais reversíveis que podem ocorrer antes ou durante a crise. Esses sinais evoluem de 5 a 20 minutos e permanecem menos do que 1 hora. Em alguns casos, o paciente pode não apresentar todos os sintomas relacionados a migrânea sem aura e às vezes pode não apresentar dor alguma (ALMEIDA, 2004).

Importância da toxina botulínica na enxaqueca

A toxina botulínica A tem sido uma importante alternativa no tratamento de dores, um estudo realizado por Menezes et al. (2007), constatou que a toxina botulínica do tipo A teve resultados satisfatórios em pacientes com enxaqueca refratária, ou seja, pacientes que fizeram tratamento por pelo menos 1 ano com três classes de drogas diferentes e não obtiveram melhora. Do total de 15 pacientes, 12 foram avaliados por um período de 4 meses, 2 pacientes foram perdidos durante o acompanhamento. A melhora significativa ocorreu em 30 dias. No tempo observado, a frequência da dor reduziu em 35%, o uso de analgésicos diminuiu em 61% e a intensidade da dor reduziu em 62%. Poucos efeitos colaterais foram observados como hematomas no local da aplicação, coceira na cabeça (apenas 1 paciente) e 2 pacientes sentiram dor. Todos os efeitos colaterais foram passageiros e não interferiram nas atividades dos pacientes. Nesse estudo, a toxina botulínica provou ser segura no tratamento profilático da enxaqueca refratária e houve uma clara melhora na maioria dos pacientes, que foi observada devido à diminuição do consumo de analgésicos.

Figura 1 - Efeitos da toxina ao decorrer do tempo e verificação da sua eficácia de acordo com a intensidade da dor, frequência e analgésicos consumidos.



Fonte: MENEZES et al., 2007.

Conforme a figura anterior, podemos observar a eficácia da toxina na dor em 15, 30, 60 e 90 dias de observação. (MENEZES et al., 2007)

A injeção de toxina botulínica A afeta diretamente a sinalização de processos neuromusculares. Ela entra nos terminais nervosos por endocitose e interage com proteínas intracelulares (proteínas SNARE) e inibe a liberação vesicular do neurotransmissor acetilcolina na junção neuromuscular, essa inibição produz a desinervação química e paralisa os músculos estriados, o pico de paralisação é após 2 semanas da injeção, a atividade neuronal começa a retornar após 3 meses, e sua completa função volta aproximadamente em 6 meses. Apesar da inibição neuromuscular aliviar parte da dor associada com a dor de cabeça, não é possível explicar totalmente o mecanismo de alívio da dor mediada pela toxina, pesquisas intensivas sobre a toxina botulínica tipo A sugerem que a toxina pode interagir com outras vias de sinalização neuronal, embora os mecanismos exatos permaneçam ainda desconhecidos. Os dados atuais sugerem que a toxina botulínica A modifica o feedback sensorial do sistema nervoso central bloqueando as fibras intrafusais (fibras localizadas no interior do fuso muscular) o que resulta na diminuição da ativação dos fusos musculares. Isso altera efetivamente o sistema sensorial das vias aferentes (responsáveis por levar os impulsos nervosos até o sistema nervoso central) através da redução do tráfego ao longo das fibras do fuso aferente. Esta toxina parece diminuir a liberação de glutamato das fibras nociceptivas primárias aferentes reduzindo o disparo de amplo alcance dinâmico dos neurônios gama dentro do corno dorsal da medula espinhal reduzindo a atividade dos neurônios nociceptivos centrais que é medida por uma redução na expressão de genes imediatos (c-fos) após a estimulação do nociceptor. (AOKI, 2002 apud BLUMENFELD; DODICK; SILBERSTEIN, 2004).

Na enxaqueca do tipo tensional e em outras dores de cabeça primárias acredita-se que a redução da atividade sensorial dos músculos pericranianos e cervicais e a inibição periférica e central da sensibilização trigeminal seja o motivo pelo efeito terapêutico causado pela toxina. Historicamente, durante os primeiros testes clínicos para o tratamento de linhas faciais, Binder et al. (2000) perceberam uma relação entre as injeções pericraniais da toxina e o alívio dos sintomas da dor de cabeça. Baseado nesses achados iniciais, os autores iniciaram estudos avaliando a eficácia da toxina no tratamento da enxaqueca. A eficácia foi categorizada como: total eliminação dos sintomas; resposta parcial com redução maior do que 50% na severidade da dor de cabeça e frequência; nenhuma resposta benéfica. Nesse estudo, entre 77 indivíduos com enxaqueca real tratada profilaticamente com toxina botulínica A 51% obtiveram total resposta às injeções localizadas na cabeça e pescoço com duração média de 4,1 meses. 38% relataram melhora parcial com um período de resposta média de 2,7 meses (BINDER et al., 2000, apud BLUMENFELD; DODICK; SILBERSTEIN, 2004). 70% de 10 pacientes tratados em crises agudas de enxaqueca obtiveram melhora total entre 1 a 2 horas após o tratamento (BINDER et al., 2000). Desde então muitos pesquisadores tem relatado suas experiências com toxina botulínica A. (BINDER et al., 2000, apud BLUMENFELD; DODICK; SILBERSTEIN, 2004).

Dodick et al. (2004), fizeram um estudo sobre a toxina botulínica no tratamento de dores de cabeças crônicas diárias e também constatou uma melhora nos pacientes que utilizaram a BoNT-A em relação aos que utilizaram placebo. O tratamento com a toxina resultou na diminuição estatisticamente relevante da frequência das dores de cabeça, que foi evidente durante o primeiro mês após o início do tratamento e persistiu por 2 a 3 meses.

Apesar de resultados promissores, Almeida, (2004) fez um estudo sobre a ação da toxina botulínica na migrânea sem aura, aplicando 25U na região temporal e frontal dos pacientes e não obteve diminuição significativa na frequência e intensidade das cefaléias. Os mesmos pacientes não desenvolveram nenhum efeito adverso.

Em uma revisão bibliográfica realizada por Delstanche e Schoenen 2010, é dito que o tratamento com a toxina botulínica causou um grande entusiasmo nos norte americanos, se tornando uma terapia muito popular, mas esse entusiasmo não foi confirmado nos ensaios clínicos posteriormente realizados, o que levou certos especialistas em dores de cabeça a considerarem que a toxina botulínica era uma "rua sem saída" (EVERS; OLESEN 2006 apud DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010). Mesmo assim, tiveram evidências a partir de ensaios clínicos que alguns subgrupos de pacientes podem se beneficiar do uso da toxina botulínica, particularmente, aqueles que sofrem de enxaqueca crônica, a forma mais incapacitante da doença. Dois estudos recentes confirmam que a toxina botulínica A, é eficaz na enxaqueca crônica, porém, seu ganho terapêutico em relação ao placebo é modesto. (AURORA et al., 2010 apud DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010), (DIENER et al., 2010 apud DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010).

Um estudo realizado por Evers et al., 2004 foi o primeiro estudo publicado com resultados negativos ao uso de toxina botulínica na enxaqueca, o estudo ocorreu durante 11 meses, onde 60 pacientes que sofrem de enxaqueca episódica por pelo menos 1 ano foram distribuídos em 3 grupos. O primeiro grupo recebeu 100U de toxina nos músculos frontais e do pescoço, o segundo recebeu 16U nos músculos frontais e placebo nos músculos do pescoço e o terceiro recebeu apenas placebo. A diferença entre os grupos não foi significativa (30% de resposta nos 2 grupos que utilizaram a toxina e 25% de resposta no grupo com placebo) exceto para fatores associados que foram mais atenuados no grupo que recebeu 16U. (EVERS et al., 2004 apud DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010).

Outro estudo realizado por Relja et al., 2007, em pacientes que possuíam no mínimo 3 ataques e menos que 15 ataques por mês, também obteve resultado negativo, pois não obtiveram uma diferença significativa entre o grupo que recebeu a toxina botulínica e o placebo (RELJA et al., 2007 apud DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010).

Blumenfeld e Schim 2008 realizaram um estudo comparando a eficiência da toxina botulínica e o ácido valpróico na prevenção da enxaqueca e foi constatado que os dois possuem os mesmos efeitos benéficos, mas a toxina botulínica ofereceu uma clara melhoria na qualidade de vida, isso explica por que certos praticantes apesar da falta de evidências científicas, continuam usando a toxina botulínica (BLUMENFELD; SCHIM, 2008 apud DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010).

Foi sugerido por Eross et al. (2005), que a duração da doença pode influenciar na resposta do tratamento com toxina botulínica. Em seu estudo foram avaliados 61 pacientes que apresentavam enxaqueca episódica e foi descoberto que a diferença entre os respondedores à toxina botulínica (62%) e os não respondedores (38%) era a duração da doença (21,9 anos contra 31,4 anos) (EROSS et al., 2005 apud DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010).

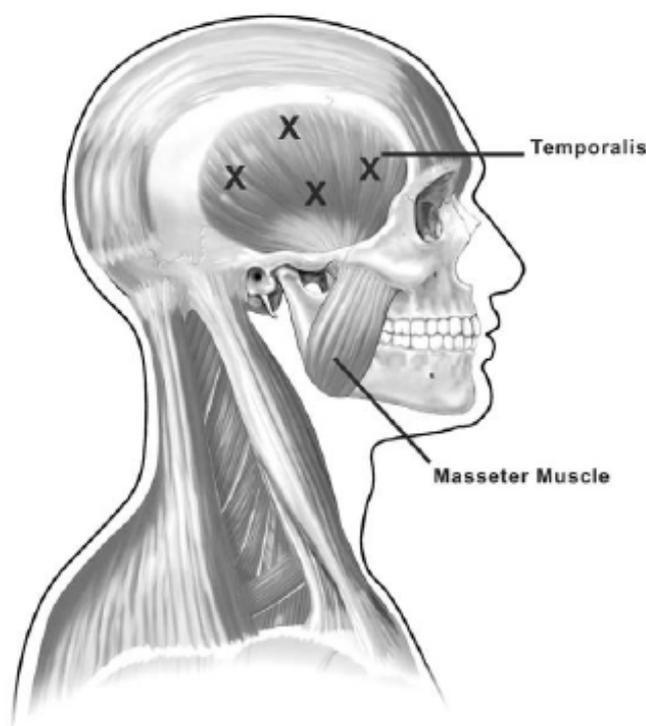
Jakubowski et al. (2006), disseram que pacientes com enxaqueca devido a constrição externa podem responder ao tratamento com toxina botulínica ao contrário daqueles que possuem pressão intracraniana. (JAKUBOWSKI et al., 2006 apud DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010).

Dúvidas permanecem sobre a eficácia do tratamento da enxaqueca crônica com a toxina botulínica. Como identificar os respondedores? Qual a proporção do custo-benefício? Para responder essas perguntas, deverão ser realizadas mais pesquisas sobre o modo de ação da toxina botulínica A na enxaqueca crônica, que ainda é um mistério. Apesar dos resultados desapontadores, a toxina botulínica possui um futuro promissor em relação a enxaqueca crônica, mas sua prática na clínica precisa ser mais esclarecida antes que possa ser realizada com confiança (DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010).

Aplicação da toxina para o tratamento de enxaqueca

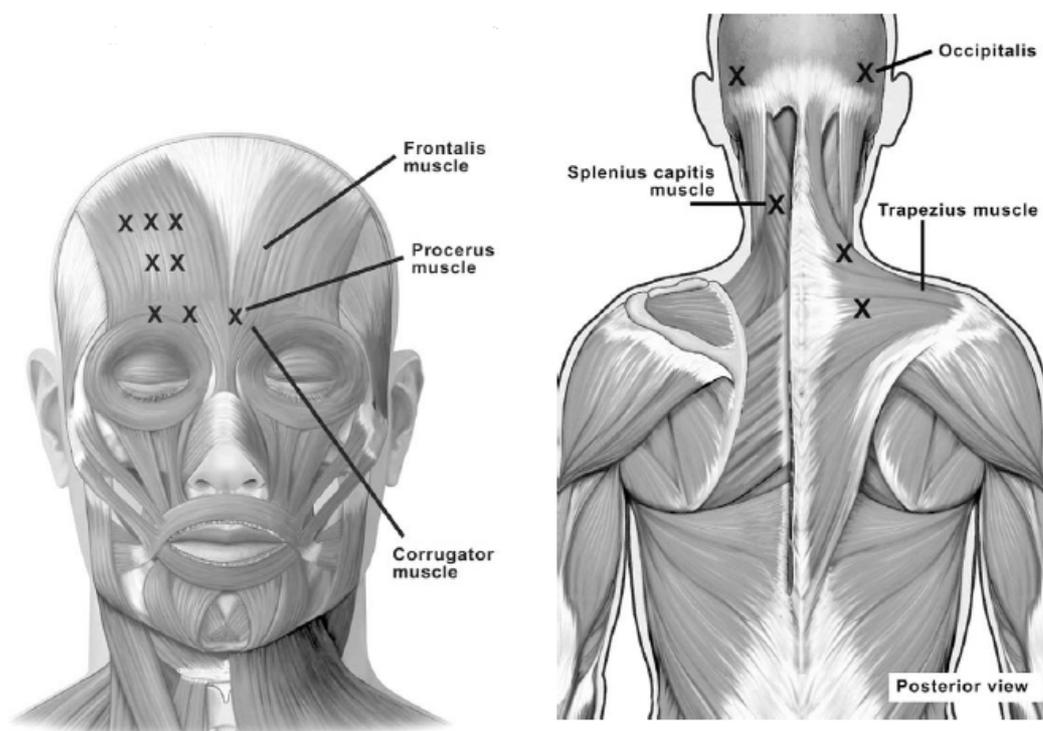
No estudo realizado por Blumenfeld, Dodick e Silberstein, (2004), a aplicação da toxina para o tratamento da enxaqueca deve ser realizada da seguinte maneira (Figura A e Figura B):

Figura A: Aplicação nos músculos temporais e maxilares.



Fonte: (BLUMENFELD; DODICK; SILBERSTEIN, 2004).

Figura B: Aplicação nas áreas glabellares e frontais e na parte posterior nos músculos occipitais, suboccipitais e músculos do trapézio.



Fonte: (BLUMENFELD; DODICK; SILBERSTEIN, 2004).

Já Binder et al., 2000 realizou seus estudos aplicando a toxina da seguinte forma (Figura C):

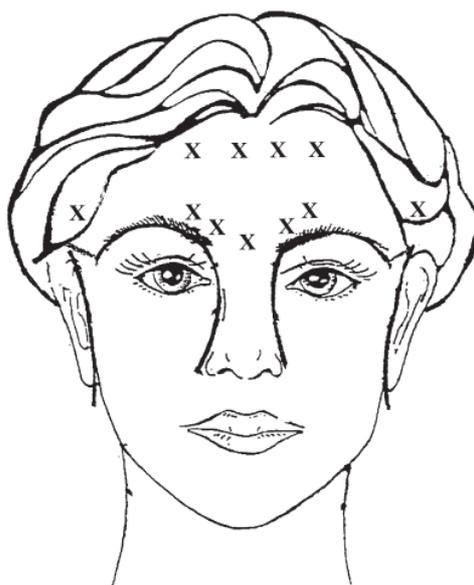
Figura C: Número médio de injeções por área: glabella 3-5; têmporas, 2-4; testa 3-6. As injeções foram também administradas na área suboccipital em 2 pacientes.



Fonte: (BINDER et al., 2000).

Já Silberstein et al., 2000 realizou seus estudos aplicando a toxina como a seguir (Figura D):

Figura D: aplicação da toxina botulínica de acordo com Silberstein et al., 2000.



Fonte: (SILBERSTEIN et al., 2000).

Como demonstra a Figura 7, os indivíduos receberam injeções (10U ou 30U) em quatro locais frontais, dois locais temporais (6U ou 18U) e cinco locais glabellares, quatro aplicações de 6U ou 18U sob as sobrancelhas (corrugador) e uma aplicação de 3U ou 9U (prócego, músculo responsável pela contração da região da glabella). No total, indivíduos que receberam doses mais baixas, receberam uma quantidade de 25U da toxina botulínica A e os que receberam uma dose mais elevada, receberam no total uma dose de 75U da toxina (SILBERSTEIN et al., 2000).

Dose aplicada

A dose total de BoNT-A (neurotoxina botulínica A) aplicada, sua diluição e os locais de injeção possuem uma grande variação, entre estudos, a dosagem total varia de 25 a mais de 300 unidades em vários locais de aplicação (BLUMENFELD; DODICK; SILBERSTEIN, 2004).

CONTROLE DE QUALIDADE NA PRODUÇÃO DA TOXINA

A toxina botulínica é um produto farmacêutico biológico, isto é, derivado de um organismo vivo, portanto, não é possível dizer que as toxinas botulínicas são exatamente iguais, pois nem mesmo um frasco de toxina tipo A de lotes diferentes da mesma marca são iguais, porém, existe uma equivalência clínica, ou seja, a toxina deve produzir o mesmo efeito terapêutico que outra. Para provar que a toxina possui o efeito clínico desejado, devem ser realizados 4 fases de estudos clínicos assegurando a segurança e efetividade da mesma. São realizados estudos pré-clínicos in vivo e que avaliam a eficácia, efeitos colaterais, toxicologia aguda e sub-aguda da toxina. Após isso, a farmacocinética e segurança específica para alguns sistemas são estudados. Com esses dados, iniciam-se os estudos em humanos onde as 4 fases são divididas da seguinte forma:

Fase I: estudos realizados em voluntários humanos saudáveis que determinam a segurança, efeitos colaterais, farmacocinética e limite de doses.

Fase II: Avaliação da eficácia em pacientes.

Fase III: Estudos multicêntricos que verificam os efeitos colaterais, interações medicamentosas e os efeitos causados pela droga quando utilizada em uma população maior e mais heterogênea, calculando as vantagens e limitações.

Fase IV: Estudos após o registro do produto, para melhorar o conhecimento sobre ele, auxiliando na farmacovigilância. (FONSECA, 2008)

A ANVISA concedeu a autorização do uso de toxina botulínica para o tratamento de enxaqueca. Ela afirma que desde 2006, estudos realizados por cientistas de Taiwan apontam que o tratamento com a toxina melhorou a frequência e intensidade das crises em até 60% dos pacientes testados. (ANVISA, 2007)

Segundo a agência, medicamentos biológicos são muito complexos e possuem um peso molecular superior aos medicamentos sintéticos e semi-sintéticos, sua caracterização química também é mais difícil, exigindo um processo de produção longo e complicado. Esses medicamentos não podem ser copiados de fabricante para fabricante, portanto não existem medicamentos biológicos genéricos embora o termo biogênico seja encontrado na literatura médica. O conceito de bioequivalência não está estabelecido, pois critérios farmacocinéticos não são relevantes ou não podem ser medidos. O termo biossimilar ou follow-on biologicals são utilizados para descrever toxinas botulínicas de procedências diferentes como, por exemplo, fabricantes diferentes. Como a similaridade dos medicamentos biológicos não é aceita pela ANVISA, todos os medicamentos biológicos, para serem registrados, devem ser submetidos a estudos pré-clínicos e clínicos de forma independente para cada indicação terapêutica o que não ocorre nos medicamentos genéricos, onde seu registro pode ter base em seu medicamento de referência contanto que sua bioequivalência e equivalência farmacêutica seja comprovada. A dose e a duração do efeito podem variar de acordo com o produto. As diferenças entre as toxinas, limitam a intercambiabilidade entre elas, portanto, a troca de marca/fabricante pode não ser possível em algumas situações. Para registrar um medicamento biológico novo ou não, a empresa deve realizar ensaios clínicos, preferencialmente randomizados e controlados que evidenciem a qualidade, eficácia e segurança do medicamento. A validade do registro é de 5 anos e para renová-lo a eficácia e segurança são reavaliados. No caso de suspeitas reações adversas, os profissionais de saúde devem notificar o caso para a Gerência de farmacovigilância para que seja possível realizar investigações e para tomar as devidas medidas sanitárias. (ANVISA, 2007)

DISCUSSÃO

O ponto mais importante no tratamento da enxaqueca com a toxina botulínica é saber ao certo em quais ocasiões ela poderá ser utilizada e quando que ela proporcionará um efeito satisfatório na diminuição da dor (DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010).

Segundo Wannmacher e Ferreira (2004), a enxaqueca crônica pode causar incapacitação afetando as atividades diárias do indivíduo resultando em uma diminuição da qualidade de vida do mesmo. A dor de cabeça é uma doença muito comum, 90% da população mundial já sentiram algum tipo de dor na vida, sendo que a maioria das pessoas que sofrem de enxaqueca são mulheres. (MONZILLO et al., 2004), (BLUMENFELD; DODICK; SILBERSTEIN, 2004).

Em um estudo realizado por Blumenteld, Dodick e Silberstein, entre 77 pacientes, 51% obiveram total resposta ao tratamento com a toxina botulínica. Desde então, muitos pesquisadores começaram a relatar suas experiências com a toxina. (BINDER et al., 2000, apud BLUMENFELD; DODICK; SILBERSTEIN, 2004).

Porém, alguns estudos realizados não confirmaram a mesma efetividade no uso da toxina o que levou certos especialistas em dores de cabeça (Evers e Olesen, 2006) a considerarem que o uso da toxina para esses fins era uma "rua sem saída". (EVERS; OLESEN, 2006 apud DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010). Mesmo assim, evidenciam constatarem que alguns subgrupos de pacientes podem se beneficiar do uso da toxina, como os pacientes que sofrem de enxaqueca crônica que é a forma mais incapacitante da doença (AURORA et al., 2010 apud DELSTANCHE, SCHOENEN, 2010), (DIENER et al., 2010 apud DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010). Porém, um estudo realizado por Evers et al. em pacientes que possuíam enxaqueca esporádica por pelo menos 1 ano não obteve resultados satisfatórios (30% de resposta nos grupos que receberam a toxina contra 25% de resposta no grupo que recebeu placebo). (EVERS et al., 2004 apud DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010).

Outro estudo realizado por Blumenfels e Schim 2008, constatou que os benefícios entre o uso da toxina botulínica e o ácido valpróico, foram os mesmos e que o tratamento com a toxina, aumentou a qualidade de vida dos pacientes. Explicando então a continuação do uso da toxina mesmo coma falta de evidências científicas. (BLUMENFELD; SCHIM 2008 apud DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010).

Com certeza um ponto a favor no uso da toxina, é o fato de que as reações adversas são pouco significantes e totalmente reversíveis, mas, mais estudos deverão ser realizados para que se saiba ao certo como identificar

os respondedores e a proporção, custo-benefício para que a prática seja realizada com confiança. (MENEZES et al., 2007), (DELSTANCHE; SCHOENEN, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos dizer que a toxina botulínica é eficaz no tratamento de diversas doenças, principalmente nas doenças que se caracterizam por uma contração muscular exagerada, porém apesar do tratamento já estar sendo utilizado para enxaquecas. Mais estudos deverão ser realizados para saber exatamente como a toxina age na dor e qual são os indivíduos que possuem melhor indicação para o tratamento. Por mais que exista falta de evidências clínicas, pesquisadores vêem um grande potencial para o uso da toxina na dor, principalmente em enxaquecas crônicas.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, José Artur Costa D'. Estudo da ação da toxina botulínica do tipo "A" na profilaxia da migrânea sem aura. 2004. 73 f. Tese (Pós Graduação) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br:8080/ri/bitstream/123456789/2737/1/2004_tese_jacd>. Acesso em: 03 jul. 2012.

ANVISA (Brasília). Toxinas botulínicas tipo A: Anvisa esclarece questões ligadas à qualidade dos produtos registrados no Brasil, a indicações terapêuticas e à intercambiabilidade entre elas. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia/Alertas+por+Regiao+Geografica/INFORMES/Informes+de+2007/Informe+GFARM+n+6+de+20+de+julho+de+2007>>. Acesso em: 24 ago. 2012.

BINDER, William J. et al. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: An open-label study. Traduzido por: Andreza Vitória Calabrez de Carvalho. 6. ed. New York: Otolaryngology– Head And Neck Surgery, 2000.

BLUMENFELD, Andrew M. et al. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders. Traduzido por: Andreza Vitória Calabrez de Carvalho. Dermatologic Clinics, Philadelphia, p.167-175, 2004. Disponível em: <<http://www.med.nyu.edu/pmr/residency/resources/injections%20and%20procedures/botox%20for%20treatment%20of%20HA.pdf>>. Acesso em: 30 abr. 2012.

COLHADO, Orlando Carlos Gomes; BOEING, Marcelo; ORTEGA, Luciano Borna. Toxina Botulínica no Tratamento da Dor. Bras Anesthesiol, Santa Casa de Maringá, Pr, v. 3, n. 59, p.366-381, 03 maio 2009.

DELSTANCHE, Stephanie; SCHOENEN, Jean. Botulinum toxin for the treatment of headache: a promising path on a "dead end road"? Traduzido por: Andreza Vitória Calabrez de Carvalho. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21114129>>. Acesso em: 16 jul. 2012.

DODICK, David W. et al. Botulinum Toxin Type A for the Prophylaxis of Chronic Daily Headache: Subgroup Analysis of Patients Not Receiving Other Prophylactic Medications: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Traduzido por: Andreza Vitória Calabrez de Carvalho. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15836567>>. Acesso em: 30 abr. 2012.

EVERS, Stefan. Review of botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache. Traduzido por: Andreza Vitória Calabrez de Carvalho. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19300611>>. Acesso em: 16 jul. 2012.

FONSECA, Isabel Lüscher. A Regulamentação da Toxina Botulínica no Brasil: uma controvérsia em análise. Disponível em: <www.necso.ufrj.br/esocite2008/trabalhos/36188.doc>. Acesso em: 21 ago. 2012.

G1. Anvisa aprova uso da toxina botulínica contra enxaqueca. Disponível em: <<http://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2011/06/anvisa-aprova-uso-da-toxina-botulinica-contr-enxaqueca.html>>. Acesso em: 25 ago. 2012.

JAY, James M. Microbiologia de alimentos. 6. ed. Detroit: Artmed, 2005. 497-508 p.

KONEMAN, Elmer W.; PROCOP, Gary W.; WOODS, Gael L.. Diagnóstico Microbiológico. 6. ed. Philadelphia: Guanabara Koogan, 2006. 926-933 p.

LIN, Guangyun et al. Expression of the Clostridium botulinum A2 Neurotoxin Gene Cluster Proteins and Characterization of the A2 Complex. Traduzido por: Andreza Vitória Calabrez de Carvalho. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19915042>>. Acesso em: 18 abr. 2012.

MENEZES, Carla et al. Botulinum toxin type A in refractory chronic migraine. Traduzido por: Andreza Vitória Calabrez de Carvalho. Neuropsychiatr, Division of Neurology and Epidemiology – Federal University of Bahia, Salvador Ba, p.596-598, 25 abr. 2007.

MONZILLO, Paulo H. et al. TRATAMENTO AGUDO DA CRISE DE ENXAQUECA REFRACTÁRIA NA EMERGENCIA: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DEXAMETASONA E HALOPERIDOL. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004282X2004000300025&script=sci_arttext> Acesso em: 04 mar. 2012.

MOREIRA FILHO, Pedro Ferreira; SILBERSTEIN, Stephen David. Avanços no tratamento preventivo da migrânea. Einstein, Rio de Janeiro, n.540/606, p.87-94, 2004.

PAHIM, Luciane Scherer; MENEZES, Ana M B; LIMA, Rosângela. Prevalência e fatores associados à enxaqueca na população adulta de Pelotas, RS. Saúde Pública, Rua Uruguai nº 100 apto 403, Passo Fundo. p.693-698, 05 maio 2006. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/rsp/v40n4/20.pdf>>. Acesso em: 29 abr. 2012.

PARRILLI, Carolina Chizzotti. CLOSTRIDIUM BOTULINUM EM ALIMENTOS. 2008. 40 f. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso) - Curso de Medicina Veterinária, Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2008.

ROBERTSON, Carrie E; GARZA, Ivan. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. Traduzido por: Andreza Vitória Calabrez de Carvalho. Neuropsychiatric Disease And Treatment, 200 First Street Sw, Mayo Clinic, Rochester, Mn, Usa, n. , p.35-48, 12 jan. 2012.

SILBERSTEIN, Stephen et al. Botulinum Toxin Type A as a Migraine Preventive Treatment. Traduzido por: Andreza Vitória Calabrez de Carvalho. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10849039>>. Acesso em: 30 abr. 2012.

SCHANTZ, Edward J.; JOHNSON, Eric A. Properties and Use of Botulinum Toxin and Other Microbial Neurotoxins in Medicine. Traduzido por: Andreza Vitória Calabrez de Carvalho. Microbiological Reviews, Wisconsin, n.1925 , p.80-99, 1992.

TRABULSI, Luiz Rachid; ALTERTHUM, Flávio. Microbiologia. 5. ed. São Paulo/ Ribeirão Preto/ Belo Horizonte: Atheneu, 2008. 400-401 p.

WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. Enxaqueca: mal antigo com roupagem nova. 8. ed. Brasília: Temas Seleccionados, 2004. 6 p

ZAGUI, Roberta Melissa Benetti; MATAYOSHI, Suzana; MOURA, Frederico Castelo. Efeitos adversos associados à aplicação de toxina botulínica na face: revisão sistemática com meta-análise. Bras Oftalmol, São Paulo. p.894-901, 14

out. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492008000600027>. Acesso em: 03 jun. 2012.