

FACULDADE PATOS DE MINAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

VANESSA BARBOSA DE OLIVEIRA

**TOXINA BOTULÍNICA NA REDUÇÃO DA DOR
CAUSADA PELA ENXAQUECA CRÔNICA**

PATOS DE MINAS
2018

VANESSA BARBOSA DE OLIVEIRA

**TOXINA BOTULÍNICA NA REDUÇÃO DA DOR
CAUSADA PELA ENXAQUECA CRÔNICA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Faculdade Patos de Minas,
como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Esp. Paulo César Segundo de
Sousa

**PATOS DE MINAS
2018**

VANESSA BARBOSA DE OLIVEIRA

**TOXINA BOTULÍNICA NA REDUÇÃO DA DOR CAUSADA
PELA ENXAQUECA CRÔNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Patos de Minas
como requisito para obtenção do grau de Biomedicina – FACULDADE PATOS DE
MINAS

07 de Dezembro 2018

Prof. Esp. Paulo César Segundo de Sousa - ORIENTADOR

Profa. Me. Nathalya Isabel de Melo - EXAMINADOR

Prof. Me. Paulo Vinícius Rocha Pereira - EXAMINADOR

Aprovado ()

Reprovado ()

*“Não importa o que você decida fazer,
o que importa é que isso te faça feliz.”*

Frases do bem

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AVC - Acidente Vascular Cerebral
- AMPP - American Prevalence and Prevention
- CGRP - Calcitonin Gene-Related Peptide
- EC - Enxaqueca Crônica
- EUA - Estados Unidos da América
- FDA - Food and Drug Administration
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence
- Onabot A - Onabotulinumtoxin A
- PREEMPT - Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy
- SNARE - Soluble NSF Attachment Protein Receptor
- TxB - Toxina Botulínica
- TxB-A - Toxina Botulínica A
- TxB-B - Toxina Botulínica B

TOXINA BOTULÍNICA NA REDUÇÃO DA DOR CAUSADA PELA ENXAQUECA CRÔNICA

BOTULINAL TOXIN IN PAIN REDUCTION CAUSED BY CHRONIC ENXAQUECA

Vanessa Barbosa de Oliveira¹
Paulo César Segundo de Sousa²

RESUMO

A enxaqueca crônica (EC) é um dos tipos mais graves de enxaquecas, com causas diversificadas para sua etiologia, afetando em sua maioria as mulheres na faixa etária dos 25 aos 49 anos. Incapacita mais do que a diabetes e a hipertensão arterial, o que acarreta em prejuízo econômico. Objetivou-se nesse trabalho fazer um levantamento acerca da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca. A metodologia adotada foi através de revisão de literatura de forma explanatória com recorte temporal. O uso da toxina botulínica vem sendo direcionado para redução da dor e dos sintomas ocasionados pela EC. A toxina mais utilizada mundialmente para tratamentos de tensões musculares, distonias, estrabismos e na estética é o sorotipo A, a toxina botulínica A (TxB-A) tem uma maior clivagem do que a toxina botulínica B (TxB-B), no qual as unidades internacionais (UI) de TxB-A são menores do que a TxB-B no uso em pacientes. A TxB diminui a atividade muscular, causando seu relaxamento, reduzindo a dor e melhorando a qualidade de vida do doente. No tratamento são aplicadas doses de 155 UI a 195 UI com intervalos de aproximadamente 180 dias.

Palavras-Chave: Dor crônica; *Clostridium botulinum*; TxB-A; Sorotipos.

ABSTRACT

Chronic migraine (CHD) is one of the most severe types of migraine, with causes that are diverse for its etiology, affecting mostly women in the 25-49 age group. It impairs more than diabetes and high blood pressure, which leads to economic loss. It was aimed to make a survey about botulinic toxin in the treatment of migraine. The methodology adopted was through an explanatory literature review with a temporal cut. The use of botulinum toxin has been directed to reduce the pain and symptoms caused by CHD. The toxin most commonly used in the treatment of muscular tensions, dystonia, strabismus and aesthetics is serotype A, botulinum toxin A (TxB-A) has a greater cleavage than botulinum toxin B (TxB-B), in which International Units (IU) of TxB-A are lower than TxB-B in patient use. TxB decreases muscle activity, causing its relaxation, reducing pain and improving the quality of life of the patient. In the treatment doses of 155 IU to 195 U / I are applied with intervals of approximately 180 days.

Keywords: Chronic pain; *Clostridium botulinum*; TxB-A; Serotype.

¹ Graduanda em Biomedicina pela Faculdade Patos de Minas (FPM) 2018. E-mail: nessa1809@outlook.com

² Biomédico. Diretor Clínico da Faculdade de Patos de Minas(FPM) 201.; Especialista em Estética pelo Centro de Ensino Superior de Valença 2014; Especialista em Reprodução Humana Assistida (Embriologista) pela Associação Instituto *Sapientiae* - Centro de Estudos e Pesquisa em Reprodução Assistida (Faculdade de Medicina de Jundiaí) 2005.

1. INTRODUÇÃO

A toxina botulínica (TxB) surgiu em 1817 quando foi publicado o primeiro relatório sobre o botulismo (envenenamento pela TxB). O autor dessa publicação, Justinus Kerner, fez uma associação de mortes causadas por salsichas defumadas (do latim *botulus*). Ele observou que essa toxina bloqueava a excitabilidade dos sistemas nervoso motor e autonômico. A partir disso algumas monografias foram escritas sobre o botulismo, mas somente em 1895 o agente bacteriano e o mecanismo de ação encarregado pela toxicidade da toxina foram descobertos pelo professor Emile Van Ermengen, e somente em 1897 foram publicados. A toxina está presente nos esporos de uma bactéria chamada *Clostridium botulinum*, anaeróbia e Gram-positiva, normalmente encontrada em solo e águas salgada no mundo inteiro. Têm-se o conhecimento que a toxina botulínica é um produto de fermentação dessa bactéria e uma das toxinas bacterianas mais potentes que existe, possui 8 sorotipos apresentados (A, B, C1, C2, D, F e G) que são neurotoxinas, exceto a C2. A mais usada e estudada é a TxB-A (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Para tanto, objetivou-se o uso da toxina botulínica A como alternativa de tratamento sintomático das dores causadas pela enxaqueca crônica; bem como avaliar se há benefícios e malefícios advindos do uso da TxB-A como tratamento sintomático da enxaqueca crônica e as possibilidades de sucesso da utilização do método para os portadores.

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica em artigos e periódicos acadêmicos, publicados no período de 2005 a 2018, que relatam o uso da toxina no combate a dor proporcionando o relaxamento muscular, causado pela enxaqueca crônica. Foram analisados os estudos feitos para a utilização da toxina botulínica A como opção de tratamento no controle da dor para enxaqueca crônica.

Este tema é de grande importância, pois é uma doença que atinge cerca de 01 bilhão de pessoas em todo o mundo, podendo ser debilitante aos seus portadores o que torna de grande importância a produção de trabalhos acadêmicos direcionados à busca da cura e/ou tratamento das dores ocasionadas pela mesma.

2 ENXAQUECA CRÔNICA

A enxaqueca crônica (EC) é uma doença incapacitante em todo o mundo ocupando o sexto lugar no *ranking* da organização mundial de saúde, sendo mais incapacitante que a hipertensão arterial e a diabetes, ocasionando grande sofrimento e prejuízo econômico (com gastos em medicamentos e queda da produtividade no trabalho). Uma doença potencialmente grave subdiagnosticada e subtratada, porém, de grande influência na vida do portador, acarretando impactos sociais e econômicos nos mesmos, interferindo na qualidade de vida do paciente (BIRBEC et al., 2015; CARVALHO; GAGLIANE, 2014).

Com uma prevalência considerável estimada em 1-2% da população mundial a EC é mais prevalente no sexo feminino, ocorrendo picos geralmente nas idades de 18-29 e 40-49 anos (BUSE et al., 2015).

Outros fatores como etnia, idade, nível socioeconômico e uso de contraceptivos orais também são possíveis fatores que predispõem ao aparecimento da doença (CARVALHO; GAGLIANE, 2014).

Foram estudados por *American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP)*, pacientes que apresentaram de 1 a 6 episódios de enxaqueca em um mês, 1,6% desenvolveram enxaqueca crônica até dez anos após a primeira avaliação, no entanto, a via de progressão da enxaqueca não é unidirecional, sendo possível a remissão espontânea ou medicamentosa da doença (TAVARES, 2017).

Enxaqueca crônica também chamada de Migrânea é caracterizada por episódios de dor que ocorrem de 15 em 15 dias ou mais em um período de três meses seguidos, no mínimo 08 dias. Assim se encaixa no diagnóstico da enxaqueca crônica, podendo ter seu alívio com usos de medicamentos como triptanos ou ergotamínicos. Existe a Migrânea com aura, são sintomas que aparecem cerca de 5 a 20 minutos antes das crises, se caracterizam por dormência em um lado do corpo, dificuldades na fala, visão turva, pontos ou flashes de luzes na visão, podem durar até 1 hora. Os sintomas gerais da enxaqueca se diferenciam por fotofobia, fonofobia, dor pulsátil de um lado da cabeça com a probabilidade de se estender até o músculo trapézio, durando de 04 à 72 horas, com grau leve à intenso, êmese com a prática de exercício a dor pode aumentar (MONTEIRO, 2013).

2.1 Etiologia da Enxaqueca

Propõe-se que a dor ocorra em decorrência de uma resposta do cérebro e vasos sanguíneos que ativam nociceptores meníngeos e vasculares. Essa condição é chamada de condição invertida do nervo trigêmeo, que faz a inervação sensitiva dos vasos cranianos trazendo sensibilidade, o núcleo do bulbo é ativado e desencadeia substâncias inflamatórias que inflamam esses vasos ocasionando em dor (ARAÚJO, 2017).

O uso excessivo de medicação analgésica para diminuição sintomática por mais de 15 dias por mês ou o uso de Triptanos em mais de 10 dias por mês é provavelmente uma condição de risco importante para a progressão da EC. O tratamento sintomático da EC é uma causa de risco para progressão da doença. Segundo Lipton *et al.*, 2015, o tratamento sintomático inadequado da EC duplicou os riscos de progressão da doença quando comparados a pacientes tratados adequadamente (TEPPER, 2014).

A ineficácia do tratamento sintomático leva ao uso de doses crescentes e/ou mais frequente da medicação. A dificuldade do tratamento adequado da EC, o risco benefício desfavorável do uso de fármacos analgésicos no mesmo, abre precedentes para a utilização de novos métodos de tratamentos sintomáticos menos maléficos para tratamento da dor e em outubro de 2010, a *Onabotulinumtoxin A* (onabot) nome da marca Botox®, teve aprovação da Federal Drug Enforcement Agency (FDA), como estratégia de tratamento preventivo para pacientes que sofrem com dores de cabeça na maioria dos dias do mês, estendendo-se por pelo menos 04 horas por dia. Essa aprovação foi baseada em um estudo randomizado, realizado em 122 locais na América do Norte e Europa, onde foi comprovada a diminuição de dias com dor de cabeça e duração da dor de cabeça em pacientes tratados com o Onabot (TEPPER, 2014).

3. A TOXINA BOTULÍNICA

Através de estudos após um grande surto de uma doença que mais tarde foi chamada de botulismo, o médico Justinus Kerner publicou pela primeira vez em 1817 sobre o assunto. Apenas no ano de 1895, foram descobertos por Emile Van

Emergen, o agente causador do botulismo e o mecanismo que era encarregado pela toxicidade. Causado por uma toxina de um bacilo anaeróbico chamado *Clostridium botulinum*, apresenta esporos e é encontrada em solos e águas salgadas do mundo inteiro, existem 8 tipos de toxinas conhecidas produzidas por esse bacilo, as toxinas botulínicas são A, B, C1, C2, D, F e G. As patogênicas para o homem são A, B, E e F, elas agem no sistema nervoso periférico, suas propriedades não são iguais e sendo o mais utilizado e mais pesquisado o sorotipo A (FRAGA; FILHO, 2005).

Alan Scott, no ano 1978 realizou os primeiros procedimentos em humanos, com a utilização de TxB-A, para tratar casos de estrabismo e futuramente continuou com testes para distonias, tremores e movimentos involuntários. Em 1989, publicou-se primordialmente o uso da toxina para o tratamento de espasticidade e então médicos neurologistas observaram a potencialidade de proficiência da mesma para problemas neurológicos abrangendo a musculatura esquelética (COLHADO, 2009; SILVA, 2012).

No estudo do botulismo observou-se que pacientes quando infectados sofriam paralisia progressiva podendo levar à morte mais rápida por insuficiência respiratória, outros sintomas também como fraqueza, náuseas, vômitos, dores abdominais com espasmos, queda da pálpebra superior em direção à pupila, midríase, dificuldade para deglutição, agitação, ansiedade, sonolência, prisão de ventre e retenção urinária. E ainda no seu estudo, Kerner concluiu que interrompia o neurotransmissor no Sistema Nervoso Periférico e Autônomo e pequenas doses poderia ser fatal. Após vários estudos tentando fazer uma toxina artificial, ele chegou a conclusão que a toxina era de estirpe biológica e animal, significando um grande avanço da medicina naquele tempo (COLHADO, 2009; SILVA, 2012).

Para o diagnóstico clínico do botulismo deve-se observar o surgimento dos primeiros sintomas, conseqüentemente após a ingestão de alimento contaminado, primeiras 36 horas, se destacando por paralisia facial descendo para os membros e alteração da visão. Exames de fezes, hemocultura ou sorológicos são realizados na tentativa de diagnosticar a bactéria, sendo importante a pesquisa em alimentos suspeitos (MARQUES, 2014).

No tratamento deve-se internar o paciente e fazer acompanhamento do aparelho respiratório e aplicar o soro antbotulínico. Antibióticos são usados para tratar as vias respiratórias (BOTULISMO, 2017).

Como prevenção é importante manter a boa qualidade dos alimentos sendo bem refrigerados e/ou congelados, como a contaminação se propaga mais por produtos enlatados, o correto é observar as latas principalmente no ato da compra se enferrujadas ou com aspecto de que estão estufadas há grandes chances que estejam contaminadas, em produtos em conservas avaliar o estado e a qualidade do alimento, outra medida é observar a data de validade (CERESER et al., 2008).

3.1 Mecanismo de Ação da Toxina Botulínica

A TxB é um conjunto de proteínas decorrente do *Clostridium botulinum*, que atua no sistema nervoso periférico inibindo a liberação exocitótica da acetilcolina bloqueando a transmissão neuromuscular, chegando até as membranas pré-sinápticas onde impendem a ação da acetilcolina nas terminações nervosas, resultando na paralisia temporária do local (SPOSITO, 2009).

A aplicação de TxB gera uma desnervação química, não total, e uma redução da contratatura muscular, agindo nas fibras musculares causando um bloqueio das fibras intrafusais provocando um relaxamento sem acarretar em uma paralisia total “ação antinociceptiva”, com a liberação da acetilcolina, se a aplicação for em tecido glandular obtêm-se o bloqueamento de secreção. Sua aplicação diluída é feito no músculo, em seguida espalha-se rapidamente no interstício, estritamente na placa neuromuscular, e assim inibe os terminais nervosos de liberar a acetilcolina (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005; SPOSITO, 2009).

A ação no músculo estriado esquelético leva cerca de 2 a 5 dias, podendo se estender até duas semanas, após essa ação o efeito pode durar de 01 mês e meio a 06 meses. Enquanto estiver no tempo de efeito mais intenso, se analisar as fibras musculares por meio de exames histológicos, observa-se alteração e atrofia muscular. A restituição dessa paralisia é feita de duas formas, a primeira é o brotamento neural no qual possui formação de novos brotamentos axonais, conseqüentemente reinervação e formação de novas placas terminais menores com a reinervação muscular temporária (receptores de acetilcolina extrajuncionais) e a segunda é pela regeneração das proteínas de acoplamento das vesículas de acetilcolina (complexo SNARE), cuja função é restabelecida entre um e quatro meses. É comprovado que a TxB possa diminuir moderadamente o tônus da musculatura que está em sofrimento pela dor, contanto interrompendo e

disponibilizando alívio para o paciente, permitindo assim que seja feita a prática de exercícios físicos, no qual é muito importante no tratamento (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Têm-se conhecimento que a TxB inibe a dor e também acredita-se que ela cause um efeito anestésico, pois observado em um tratamento de pacientes com distonia cervical e disfunção temporomandibular a dor teve uma redução importante. Os efeitos causados da TxB após a aplicação são conhecidos e acredita-se que seja devido ao bloqueio da liberação de acetilcolina das vesículas pré-sinápticas, mas estudos em animais mostram uma provável interação entre a TxB e as com tecidos periféricos que acabam influenciando indiretamente nos mecanismos centrais da dor. Análise em laboratórios demonstraram que a TxB-A tem ação inibitória sobre o nociceptor através da inibição da liberação dos neuropeptídios (glutamato, CGRP e substância P) que ficam com a responsabilidade da neurotransmissão da via dor, então além de ser inibidor da liberação da acetilcolina também inibe alguns neurotransmissores e neuropeptídios explicando a ação anti-inflamatória e analgésica (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009; CANALES, 2017).

3.2 Toxina Botulínica Tratando a Enxaqueca Crônica

No tratamento convencional das enxaquecas, são usados medicamentos de diversos grupos e se preciso associados com vitaminas para diminuir a dor e o desconforto gerado. Não se tem um medicamento específico, pois varia de paciente para paciente e de qual tipo da migrânea está sendo tratada. Os medicamentos em um determinado tempo de uso podem acabar gerando efeitos colaterais indesejados e às vezes serem ineficazes para o tratamento, havendo a necessidade da troca do medicamento e ocorre uso abusivo de medicamento. Salienta-se que menos da metade dos doentes fazem o devido do tratamento para a EC (CARVALHO; GAGLIANI, 2017).

Apesar de não existir estudos que comprovem a eficiência da toxina botulínica, ela vem sendo muito usada para tratamento de enxaqueca crônica, levado como base, resultados de testes feitos por grupos de doentes, e tem-se uma análise de que a toxina aplicada nos músculos temporais e cervicais reduziu as dores por volta do terceiro mês após a aplicação (MARQUES, 2014).

3.3 Mecanismo de Ação da TxB-A para Enxaqueca

Não se tem uma comprovação científica sobre o mecanismo de ação da toxina botulínica A para o tratamento da enxaqueca. A TxB-A age bloqueando a liberação de acetilcolina, diminuindo ou inativando temporariamente os músculos, após um período de três meses esse bloqueio começa a voltar sua atividade normal, podendo se estender em um tempo de seis meses. Ainda não se sabe onde exatamente é o mecanismo que controla a dor, porém em estudos mais recentes, acredita-se que seja por uma modificação no feedback sensorial do sistema nervoso que bloqueiam fibras internas no fuso do músculo, acometendo em uma paralisação, alterando as vias aferentes. Supõe que a TxB-A diminua a liberação do glutamato das fibras nociceptivas primárias aferentes com a redução do corno dorsal da medula espinhal, diminuindo a ativação dos neurônios nociceptivos centrais. Não tendo um estudo que comprove, há a sugestão que a TxB é eficaz para o tratamento da EC por sua efetividade direta na sensibilização periférica e indireta na sensibilização central (CARVALHO; GAGLIANI, 2017).

Em 2010, a FDA liberou a aprovação de uso da TxB-A em doses de 155 a 195 unidades para o uso de prevenção das dores de EC, a partir de um estudo duplamente cego e com controle de placebo, se dividiu em grupos chamados de PREEMPT 1 e PREEMPT 2, onde avaliavam os pacientes ao longo de 56 semanas, seus horários de dores por dia e quantos dias da semana sentiam dores. Ao final observou-se que pacientes do PREEMPT1 que foram tratados com doses de TxB-A tiveram quase que uma igualdade às taxas de pacientes de controle placebo, mas ambos diminuíram a frequência de dores diárias e mensais, porém obteve-se uma resposta mais satisfatória com os resultados dos pacientes do PREEMPT2, que teve seu controle placebo com menos eficácia do que os pacientes tratados com a toxina. Com a continuação do estudo, um pouco menos da metade dos pacientes foram controle placebo e os outros receberam doses de TxB-A e foram observados por 56 semanas. O grupo que recebeu doses da toxina conseguiram resultados mais satisfatórios do que do placebo, conseguindo-se assim uma prova da funcionalidade da TxB-A. Tendo em vista a melhora na qualidade de vida que os tratados obtiveram (TAVARES; BARROS; SALGADO, 2017).

4. A VACINA PARA TRATAMENTO DA ENXAQUECA

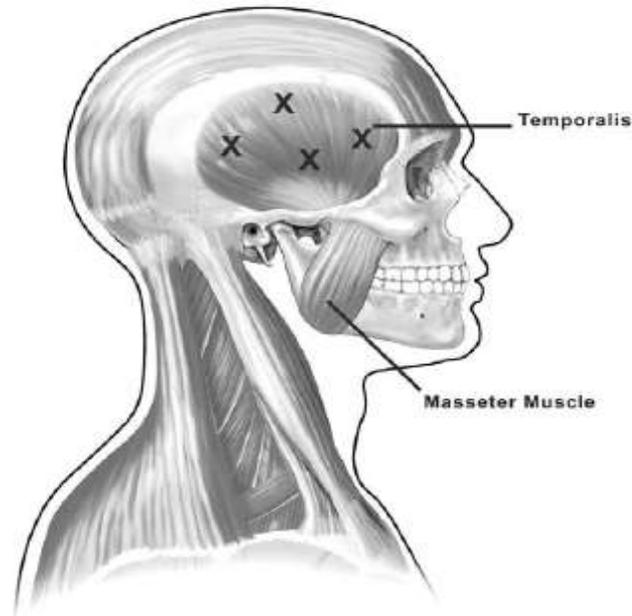
Antigamente não acreditavam que as doses de TxB pudessem causar uma resposta imune porque as dosagens injetadas eram pequenas e a dosagem para acarretar em botulismo era alta, assim não poderia ocorrer a produção de anticorpos e também os pacientes tiveram resultados positivos para a redução da dor, então descartaram a hipótese do efeito vacina da toxina. Nos dias atuais compreende-se que uma alta dosagem da TxB pode causar um efeito imunogênico, pois os anticorpos neutralizantes vão agir causando uma possível neutralização da toxina, tornando-se assim o tratamento ineficaz, tendo que tentar uma outra marca de toxina e outro sorotipo para tentar reverter. Como os tratamentos dos pacientes são de um longo tempo, se houver aplicação com doses altas ou com menos tempo do que o recomendado poderá desenvolver posteriormente a neutralização da toxina. As aplicações devem ser feitas na Unidade Internacional liberada pela FDA (<1000UI), podendo ter a necessidade de uma aplicação de correção ou para reforçar, o tempo que a TxB-A leva para perder sua ação nos terminais colinérgicos é de seis meses, sendo então esse o prazo mínimo para uma nova aplicação (MARQUES, 2014).

4.1 Pontos de Aplicação da TxB para o Tratamento da Enxaqueca

A enxaqueca gera uma tensão na musculatura e compressão dos nervos trigêmeos, ocasionando assim a dor por efeito tensional e reflexo. Os músculos que estão em ação são os Corrugadores, Proceros, Frontais, Temporais, Suboccipitais, Occipitais e Trapézio (METELO, 2014).

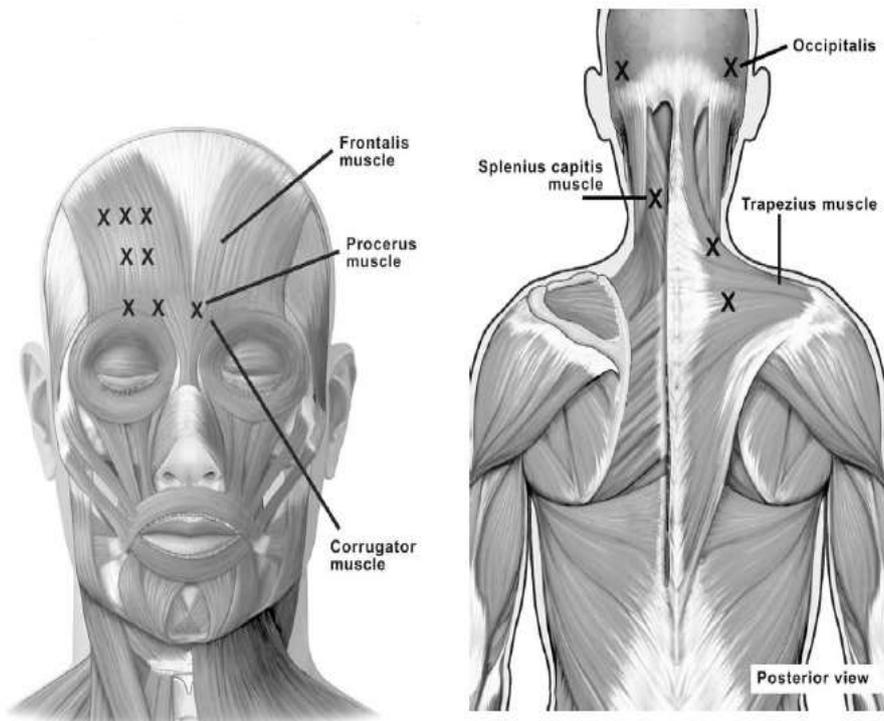
As figuras a seguir mostram a aplicação dos pontos nos músculos temporais e masseter, em estudos realizados por Blumenfeld, Dodick e Silberstein em 2004 (CARVALHO; GAGLIANI, 2014). Figura 01

Figura 01 - Aplicação dos pontos nos músculos Temporais e Masseter.



Fonte: Blumenfeld, Dodick e Silberstein (2004)

Figura 02 - Aplicação nos músculos: Procerus, Corrugador, Frontal, Occipital, Suboccipitais e Trapézio.



Fonte: (Blumenfeld, Dodick e Silberstein, 2004)

Têm-se em termo discursivo, se para iniciar um tratamento com a TxB-A é necessário a interrupção de uso de medicamentos para enxaqueca crônica. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) alerta que o uso deve ser interrompido, tendo afirmativa aprovada por alguns estudiosos. Outro ponto a ser abordado é sobre o custo benefício que a toxina pode trazer para o paciente e também o tempo do tratamento, alguns estudos tiveram 2 anos de acompanhamento trimestrais com doentes que reduziram sua dor para menos dias nos meses e outros obtiveram o alcance de reduzir a enxaqueca crônica para enxaqueca episódica. A EC é uma doença que precisa ser mais explorada, por acometer mais a classe socioeconômica e ter uma etiologia muito diversificada e não é sempre que o tratamento com TxB-A é satisfatório, acaba caindo no desinteresse de pesquisadores. Acredita-se que ela tenha uma ação maior do que apenas na inibição da liberação da acetilcolina (TAVARES; BARROS, 2017).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse trabalho foi feito com o intuito de mostrar que toxina botulínica pode reduzir as dores causadas pela enxaqueca crônica, doença que tem diversas causas e acomete de 1% a 2% de pessoas em todo o mundo.

Sendo assim, a causa da enxaqueca varia de paciente para paciente, os medicamentos se usados por um longo tempo ou uma alta dosagem, podem piorar o quadro de dor e sobrecarregar alguns órgãos. A TxB-A age bloqueando a função muscular, causando um relaxamento e diminuindo a dor, sendo uma condição mais segura e eficaz. Suas altas dosagens podem causar o efeito vacina, impossibilitando a sua ação nesse paciente. Orienta-se que aplicações da toxina sejam feitas no intervalo mínimo de seis meses.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, L. R. P. **O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA**. 2017. 24 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2017.

BEZERRA, C. C. F. **Botulismo**. (2018). Disponível em: <<https://www.infoescola.com/doencas/botulismo/>>. Acesso em: 05 nov. 2018.

BOTULISMO. Ceará: Fisfar-ufc, (2017). Anual. Disponível em: <<http://www.fisfar.ufc.br/petmedicina/images/stories/botulismo.pdf>>. Acesso em: 11 dez. 2018.

CANALES, G. T. **EFICACIA TERAPÊUTICA DO TRATAMENTO COM TOXINA BOTULÍNICA NA DOR MIOFASCIAL PERSISTENTE.** 2017. 62 f. Tese (Doutorado) - Curso de Odontologia, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2017.

CARVALHO, A.V. C.; GAGLIANI, L. H. **TOXINA BOTULÍNICA: TRATAMENTO DE ENXAQUECAS.** *Unilus: Ensino e Pesquisa, Santos*, v. 11, n. 22, p.63-76, 2014. Anual.

CERESER, N. D. et al. **Botulismo de origem alimentar.** *Ciência Rural, Santa Maria*, v. 38, n. 1, p.280-287, 2008. Bimestral.

COLHADO, O. C. G.; BOEING, M.; ORTEGA, L. B. **Toxina Botulínica no Tratamento da Dor.** *Revista Brasileira de Anestesiologia, Maringá*, v. 59, n. 3, p.366-381, jun. 2009. Mensal.

DRESSLER, D.; SABERI, F. A.; BARBOSA, E. R. **Botulinum toxin: mechanisms of action.** *Arquivos de Neuro-psiquiatria, [s.l.]*, v. 63, n. 1, p.180-185, mar. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2005000100035>.

FRAGA, J. C. S.; FILHO A. A. **Botulismo: Relato de Caso,** *Belo Horizonte*, v. 15, n. 3, p.188-191, 2005. Anual.

MALVEIRA, L. C. **Migrânea ou Enxaqueca.** 2011. 23 f. Monografia (Especialização) - Curso de Atenção Básica em Saúde da Família, Universidade Federal de Minas Gerais, Uberaba, 2011.

MARQUES, J. R. S. **A Toxina Botulínica: O seu uso clínico.** 2014. 59 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

METELO, C. S. **APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DA TOXINA BOTULÍNICA.** 2014. 104 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências FARMACÊUTICAS, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2014.

OLESEN, J. et al. **Classificação Internacional de Cefaleias.** 3. ed. [s.i.]: Tradução Portuguesa, 2014. 168 p.

SILVA, J. F. N. **A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações: Revisão Bibliográfica.** 2012. 154 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Legal, Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2012.

SPOSITO, M. M. M. **Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação.** *Acta Fisiatr, São Paulo*, v. 16, n. 1, p.25-37, 2009. Anual.

TAVARES, F. C. **A TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA CRÔNICA.** 2017. 34 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Ciências Biomédicas, Universidade do Porto, Porto, 2017.

TEPPER, D.; VALENÇA, Traduzido Por M. M.. **Onabotulinum A (Toxina Onabotulínica do tipo A, Botox®)**. Headache: The Journal of Head and Face Pain, [s.l.], v. 54, n. 4, p.791-792, abr. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.12346>.

AGRADECIMENTO

Quero agradecer primeiramente ao meu bom Deus que sempre me deu força para continuar em todas as vezes que eu fraquejei e pensei em desistir, Ele esteve ao meu lado me dando paciência, determinação e oportunidades. Palavras não sabem expressar a minha gratidão, somente na minha intimidade, no silêncio do meu quarto em minhas conversas com Ele eu desabafo e agradeço.

Ao meus pais, que sem eles eu não teria dado o primeiro passo para uma vida acadêmica, que foram minha fortaleza, sempre perdendo minhas falhas e me dando todo o suporte que alguém possa receber. Foram presentes, atenciosos, preocupados, aconselhadores e enfim, o meu muito obrigada à vocês.

Caros colegas, que jornada!! Três anos e meio convivendo com vocês, com uns mais do que com outros, aprendendo sempre um pouco mais a cada dia. Levarei em meu coração a lembrança dessa fase única da vida.

Meu chatinho preferido, que em muitas vezes me socorreu de última hora, como eu sempre deixo para fazer tudo assim. Me xingando por isso, mas sempre presente que deu mais alegria e motivação para terminar esse ano de 2018.

Não sou de muitas palavras, mas não poderia deixar de citar meus professores e orientador que acabaram sendo de suma importância na minha formação e aprendizado, alguns viraram amigos e quero levar comigo por essa jornada que é a vida.