

Toxina botulínica tipo A no manejo da enxaqueca crônica: da modulação nociceptiva a eficácia clínica

Botulinum toxin type A in the management of chronic migraine: from nociceptive modulation to clinical efficacy

Toxina botulínica tipo A en el manejo de la migraña crónica: de la modulación nociceptiva a la eficacia clínica

DOI: 10.54033/cadpedv23n3-042

Originals received: 2/17/2026

Acceptance for publication: 3/10/2026

Gabryella Costa Sousa do Amaral

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Anápolis, Goiás, Brasil

E-mail: gabryellacosta@edu.uniube.br

Mariana Ribeiro de Faria

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Silvânia, Goiás, Brasil

E-mail: marianardf18@gmail.com

Jalsi Tacon Arruda

Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Goiânia, Goiás, Brasil

E-mail: jalsitacon@gmail.com

RESUMO

Introdução: A enxaqueca crônica é uma condição neurológica debilitante, impulsionada pela sensibilização central e hiperatividade do complexo trigeminocervical. A OnabotulinumtoxinA (TxBoA) consolidou-se como um profilático padrão-ouro, porém, a otimização de seu uso exige profunda compreensão neuroanatômica e farmacodinâmica. **Objetivo:** Sistematizar criticamente os achados literários contemporâneos acerca do uso da TxBoA na enxaqueca crônica, avaliando a eficácia profilática a longo prazo, os preditores anatômicos de resposta e o impacto na redução do consumo de medicações abortivas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura embasada em buscas nas bases PubMed, SciELO e BVS/LILACS. Foram incluídos artigos originais, revisões e diretrizes publicados entre 2010 e 2025. O processo de seleção seguiu as diretrizes

do fluxograma PRISMA. Resultados: A TxBoA atua mediante a clivagem da proteína SNAP-25, inibindo a exocitose periférica de neuropeptídeos nociceptivos (como CGRP). A eficácia cumulativa da intervenção demonstrou reduções sustentadas nos dias de cefaleia e no consumo de triptanos, mitigando o risco de Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos. A reprodutibilidade dos benefícios depende do rigor miológico na aplicação do protocolo PREEMPT (Pesquisa de Fase III Avaliando a Terapia Profilática para Enxaqueca). Eventos adversos, como ptose ou fraqueza cervical, são transitórios e frequentemente associados à difusão miotática. A individualização anatômica é imperativa, especialmente em pacientes idosos com sarcopenia cervical, enquanto o uso em adolescentes permanece *off-label*. Conclusão: A TxBoA é altamente eficaz e segura na profilaxia da enxaqueca crônica. A excelência clínica e a mitigação de efeitos adversos exigem do injetor um domínio minucioso da miologia craniofacial e cervical para a adequada modulação da via nociceptiva.

Palavras-chave: Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos. Profilaxia. Qualidade de Vida. Transtornos de Enxaqueca.

ABSTRACT

Background: Chronic migraine is a debilitating neurological condition driven by central sensitization and hyperactivity of the trigeminocervical complex. OnabotulinumtoxinA (TxBoA) has been established as a gold-standard prophylactic, yet its optimal use requires profound neuroanatomical and pharmacodynamic understanding. Objective: To critically systematize contemporary literature findings regarding the use of TxBoA in chronic migraine, evaluating long-term prophylactic efficacy, anatomical predictors of response, and the impact on reducing the consumption of abortive medications. Methods: An integrative literature review was conducted using PubMed, SciELO, and BVS/LILACS databases. Original articles, reviews, and guidelines published between 2010 and 2025 were included, following the PRISMA flow diagram guidelines. Results: TxBoA acts by cleaving the SNAP-25 protein, inhibiting the peripheral exocytosis of nociceptive neuropeptides (e.g., CGRP). The cumulative efficacy of the intervention demonstrated sustained reductions in headache days and triptan consumption, mitigating the risk of Medication-Overuse Headache. The reproducibility of benefits relies on myological rigor when applying the PREEMPT protocol (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy). Adverse events, such as ptosis or cervical weakness, are transient and frequently associated with myotatic diffusion. Anatomical individualization is imperative, especially in elderly patients with cervical sarcopenia, while its use in adolescents remains off-label. Conclusion: TxBoA is highly effective and safe for chronic migraine prophylaxis. Clinical excellence and mitigation of adverse effects require the injector to have meticulous mastery of craniofacial and cervical myology for the proper modulation of the nociceptive pathway.

Keywords: Medication-Overuse Headache. Migraine Disorders. Prophylaxis. Quality of Life.

RESUMEN

Introducción: La migraña crónica es una afección neurológica debilitante, impulsada por la sensibilización central y la hiperactividad del complejo trigeminocervical. La OnabotulinumtoxinA (TxBoA) se ha consolidado como un profiláctico de referencia, sin embargo, la optimización de su uso exige una profunda comprensión neuroanatómica y farmacodinámica. **Objetivo:** Sistematizar críticamente los hallazgos literarios contemporáneos sobre el uso de la TxBoA en la migraña crónica, evaluando la eficacia profiláctica a largo plazo, los predictores anatómicos de respuesta y el impacto en la reducción del consumo de medicaciones abortivas. **Metodología:** Se trata de una revisión integrativa de la literatura basada en búsquedas en las bases PubMed, SciELO y BVS/LILACS. Se incluyeron artículos originales, revisiones y directrices publicados entre 2010 y 2025. El proceso de selección siguió las directrices del diagrama de flujo PRISMA. **Resultados:** La TxBoA actúa mediante la escisión de la proteína SNAP-25, inhibiendo la exocitosis periférica de neuropéptidos nociceptivos (como el CGRP). La eficacia acumulativa de la intervención demostró reducciones sostenidas en los días de cefalea y en el consumo de triptanos, mitigando el riesgo de Cefalea por Uso Excesivo de Medicamentos. La reproducibilidad de los beneficios depende del rigor miológico en la aplicación del protocolo PREEMPT (Estudio de Fase III que Evalúa la Terapia Profiláctica para la Migraña). Los eventos adversos, como ptosis o debilidad cervical, son transitorios y frecuentemente asociados a la difusión miotática. La individualización anatómica es imperativa, especialmente en pacientes ancianos con sarcopenia cervical, mientras que el uso en adolescentes permanece *off-label*. **Conclusión:** La TxBoA es altamente eficaz y segura en la profilaxis de la migraña crónica. La excelencia clínica y la mitigación de efectos adversos exigen del inyector un dominio minucioso de la miología craneofacial y cervical para la adecuada modulación de la vía nociceptiva.

Palabras clave: Cefalea por Uso Excesivo de Medicamentos. Profilaxis. Calidad de Vida. Trastornos Migrañosos.

1 INTRODUÇÃO

A enxaqueca crônica é uma condição neurológica debilitante, definida clinicamente pela ocorrência de cefaleia em 15 ou mais dias por mês (Mello e Jacociunas, 2023). O quadro algico manifesta-se tipicamente de forma pulsátil, uni ou bilateral e com intensidade moderada a severa, associando-se frequentemente a náuseas, fotofobia e fonofobia (International Headache Society, 2018). Com prevalência global estimada entre 1% e 2%, está entre as principais causas mundiais de incapacidade, acometendo de forma desproporcional indivíduos em idade produtiva. O ônus imposto pela doença

transcende a morbidade física, comprometendo de maneira substancial a funcionalidade laboral, a qualidade de vida e o bem-estar biopsicossocial do paciente (Escher *et al.*, 2017; Nascimento *et al.*, 2023).

O impacto devastador dessa condição foi evidenciado pelo *Global Burden of Disease* que elenca a enxaqueca como a segunda maior causa de anos vividos com incapacidade (YLDs - *Years Lived with Disability*) no mundo, e a primeira entre a população feminina jovem. Essa alta prevalência de morbidade traduz-se em um comprometimento substancial da qualidade de vida, ratificando a doença como uma das condições neurológicas mais incapacitantes (Bo e Rocha, 2022).

A etiopatogenia da enxaqueca crônica é multifatorial, emergindo da complexa interação entre fatores ambientais e predisposição genética. Polimorfismos em genes como o *CACNA1A* (*calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A*) e o *DRD2* (*dopamine receptor D2*) estão fortemente associados a suscetibilidade a doença, enquanto distúrbios neurovasculares hereditários, a exemplo do CADASIL (Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia), corroboram a profunda influência genética na reatividade vascular encefálica (Blumenfeld *et al.*, 2010; Ferrari *et al.*, 2022).

Do ponto de vista neuroanatômico e funcional, o cerne da fisiopatologia da enxaqueca (ou migrânea) reside na ativação do sistema trigeminovascular e do Complexo Trigemínocervical (CTC). As fibras aferentes nociceptivas de primeira ordem, oriundas do gânglio trigeminal (predominantemente da divisão oftálmica, V1), convergem com as aferências somáticas das raízes nervosas cervicais superiores (C1 e C2) no núcleo do trato espinhal do nervo trigêmeo (*pars caudalis*). Esta convergência topográfica e sináptica constitui o substrato anatômico fundamental que justifica, clinicamente, a irradiação da dor e a hipersensibilidade frequentemente referidas nas regiões occipital e cervical posterior (Goadsby; Holland, 2020).

A despolarização contínua dessas vias aferentes promove a liberação de neuropeptídeos vasoativos e pró-inflamatórios nas terminações perivasculares, com destaque para o Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP –

calcitonin related polypeptide alpha), a Substância P e o Polipeptídeo Ativador da Adenilato Ciclase Pituitária (PACAP – *adenylate cyclase activating polypeptide 1*) (Edvinsson, 2019). Essa cascata neuroquímica desencadeia inflamação neurogênica e vasodilatação meníngea, resultando na redução do limiar de excitabilidade neuronal e na consequente sensibilização periférica. A manutenção desse bombardeio nociceptivo culmina na sensibilização central, perpetuando o quadro crônico. Simultaneamente, neurotransmissores como serotonina, dopamina, acetilcolina e óxido nítrico exercem papel crucial na neuromodulação do tônus vascular e no processamento central da dor, orquestrando a complexidade sintomatológica da doença (Ferrari *et al.*, 2022).

A abordagem terapêutica da enxaqueca crônica engloba intervenções não farmacológicas, como neuromodulação comportamental (*biofeedback*), técnicas de relaxamento e higiene do sono, intrinsecamente aliadas ao tratamento farmacológico. O manejo abortivo das crises agudas fundamenta-se na prescrição de analgésicos simples, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e triptanos. A terapia profilática de primeira linha tem se apoiado no uso de neuromoduladores orais, incluindo betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, antidepressivos tricíclicos e neuromoduladores anticonvulsivantes (Ailani *et al.*, 2021). Contudo, uma parcela substancial dos pacientes apresenta resposta terapêutica subótima ou descontinua o tratamento devido a intolerância aos efeitos adversos sistêmicos, evidenciando a necessidade de alternativas mais específicas.

A compreensão aprofundada da via nociceptiva impulsionou uma verdadeira mudança de paradigma no tratamento profilático, marcada pela introdução das terapias alvo-específicas. O advento dos anticorpos monoclonais anti-CGRP ou direcionados ao seu receptor (como erenumabe, galcanezumabe e fremanezumabe), juntamente com os antagonistas de pequenas moléculas do receptor de CGRP (*gepants*), reconfigurou o cenário clínico moderno (Edvinsson, 2019; Ailani *et al.*, 2021). É exatamente neste panorama de avanço terapêutico e busca por maior tolerabilidade que a toxina botulínica tipo A consolida seu papel estratégico.

Historicamente reconhecida por suas aplicações neuromusculares e

estéticas, a toxina botulínica tipo A (TxBoA), uma neurotoxina biológica produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, materializou-se nas últimas décadas como um pilar terapêutico no manejo profilático da enxaqueca crônica. Seu mecanismo de ação analgésico transcende o bloqueio colinérgico clássico; no contexto da nocicepção, a TxBoA atua mediante a clivagem da proteína SNAP-25 (Sinaptossoma-Associada a 25 kDa), inibindo a exocitose de vesículas contendo neuropeptídeos pró-inflamatórios e excitatórios (como CGRP, substância P e glutamato) nas terminações nervosas trigeminais e cervicais (Edvinsson, 2019; Nascimento *et al.*, 2023).

Atuando de forma sinérgica às demais terapias, porém com um perfil de neuromodulação localizada nas aferências pericranianas, esse bloqueio atenua a hiperatividade aferente, revertendo progressivamente os quadros de sensibilização periférica e central. Isso se traduz clinicamente na mitigação da frequência e da severidade das crises, oferecendo uma alternativa de alta eficácia estrutural para pacientes refratários às terapias sistêmicas convencionais (Dodick *et al.*, 2010; Bo e Rocha, 2022).

Apesar de sua ampla consolidação na prática clínica, impulsionada por protocolos padronizados, a otimização do seu uso demanda contínua análise crítica das evidências emergentes. É imperativo reavaliar constantemente a eficácia terapêutica, a segurança a longo prazo e a adequação topográfica dos protocolos de aplicação frente à variabilidade anatômica dos pacientes.

Diante desse cenário, o presente estudo de revisão integrativa propõe-se a sistematizar criticamente os achados literários contemporâneos acerca do uso da TxBoA na enxaqueca crônica. Como objetivos específicos, busca-se avaliar a manutenção da eficácia profilática a longo prazo, discutir preditores anatômicos de resposta baseados na distribuição dos sítios de injeção e analisar o impacto da intervenção na redução do consumo de medicações abortivas, como os triptanos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que permite a

síntese de múltiplos estudos publicados, proporcionando uma compreensão abrangente e fundamentada sobre um fenômeno específico. O desenvolvimento deste estudo seguiu as seis etapas metodológicas propostas por Mendes, Silveira e Galvão (2008): 1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) avaliação dos estudos incluídos; 5) interpretação dos resultados; e 6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

A elaboração da pergunta norteadora baseou-se na estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e *Outcome/Desfecho*), delineando o seguinte questionamento: *"Qual é a eficácia e o perfil de segurança da toxina botulínica tipo A (TxBoA) no manejo profilático de pacientes adultos com enxaqueca crônica?"*.

O levantamento bibliográfico foi conduzido entre setembro e novembro de 2025. Para assegurar a representatividade das buscas, foram consultadas as bases de dados eletrônicas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS/LILACS)

A estratégia de busca foi formulada utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e o *Medical Subject Headings* (MeSH). Os cruzamentos foram realizados com o auxílio dos operadores booleanos *AND* e *OR*, resultando em: *("Chronic Migraine" OR "Migraine Disorders") AND ("Botulinum Toxins, Type A" OR "OnabotulinumtoxinA") AND ("Prophylaxis" OR "Therapeutics")*.

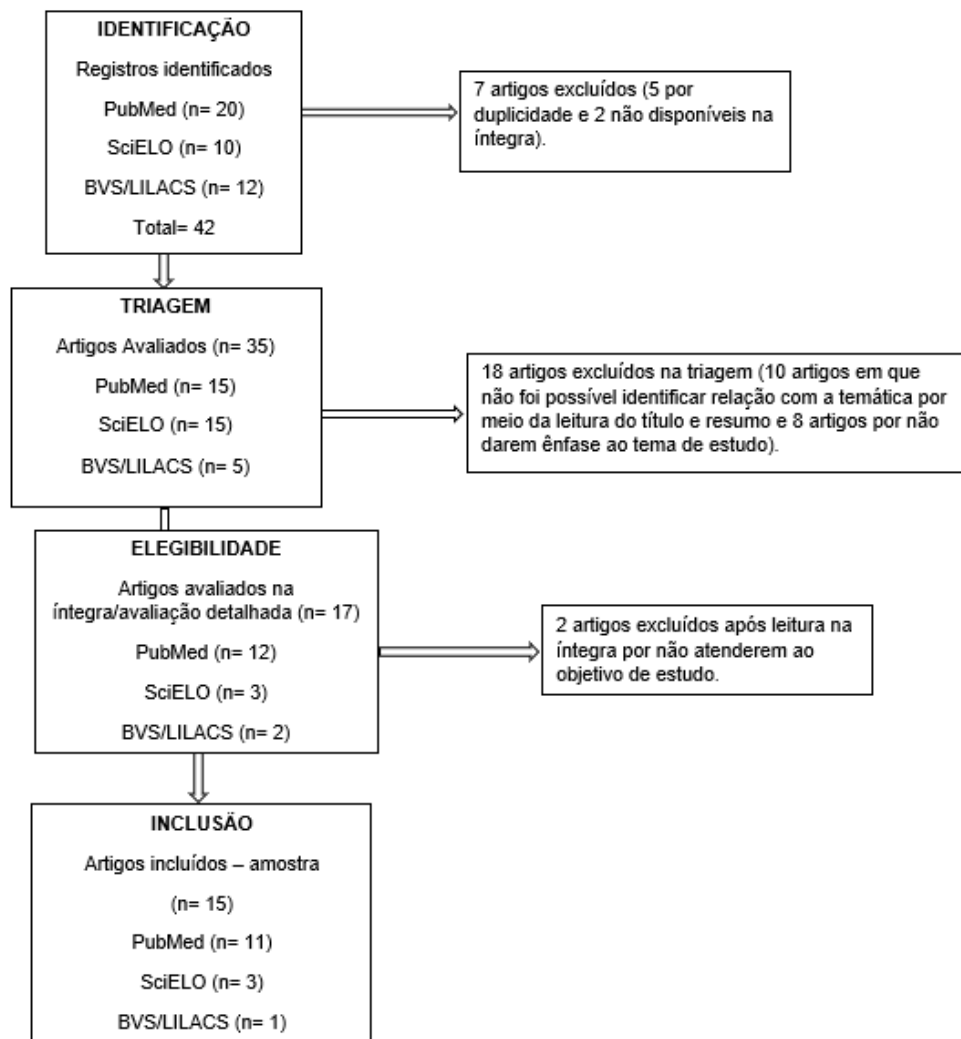
Os critérios de inclusão adotados foram: artigos originais (ensaios clínicos randomizados, coortes e estudos transversais), revisões sistemáticas e meta-análises; publicados na íntegra; nos idiomas inglês, português ou espanhol; com recorte temporal de 2010 (ano de publicação do ensaio clínico pivotal PREEMPT) a 2025; e que abordassem diretamente os desfechos clínicos, protocolos anatômicos de aplicação ou fisiopatologia da TxBoA na enxaqueca crônica. Como critérios de exclusão: artigos de opinião, cartas ao editor, relatos de caso isolados, estudos *in vitro* ou em modelos animais, além dos artigos duplicados nas bases de dados.

A seleção dos estudos ocorreu de forma sistemática por meio da leitura independente de títulos e resumos. Os artigos que atenderam aos critérios preliminares foram lidos na íntegra para avaliação final de elegibilidade. Os dados extraídos foram organizados em uma matriz de síntese contemplando: autoria, ano de publicação, desenho metodológico, tamanho da amostra, desfechos principais e nível de evidência, permitindo uma análise crítica e comparativa da literatura atual.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A busca inicial nas bases de dados eletrônicas resultou na identificação de 42 artigos potenciais (PubMed = 20; SciELO = 10; BVS/Lilacs = 12). Após a remoção de 7 registros duplicados, 35 estudos foram submetidos a triagem de títulos e resumos. Destes, 18 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão preliminares. Procedeu-se, então, a leitura na íntegra de 17 artigos, dos quais 2 foram excluídos com justificativa, conforme detalhado no fluxograma prisma (Figura 1). A amostra final desta revisão integrativa foi composta por 15 estudos, cujas características principais e desfechos clínicos estão sumarizados na tabela de síntese (Tabela 1).

Figura 1. Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos na revisão integrativa, conforme as diretrizes PRISMA.



Fonte: Elaborado pelos autores (2026)

Tabela 1. Estudos analisados nesta revisão integrativa.

ESTUDO	DESENHO	AMOSTRA	INTERVENÇÃO	PRINCIPAIS DESFECHOS CLÍNICOS
PREEMPT 1 Dodick <i>et al.</i> , 2010	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	n = 679 adultos com en- xaqueca crônica	155U a 195U de ona- botulinumtoxinA distri- buídas em 31 a 39 lo- cais: mm. prócero, corrugador, frontal, temporal, occipital, pa- rascinais cervicais e trapézio.	O desfecho primário não atingiu significância estatís- tica; porém, houve redução significativa nos dias de ce- faleia por mês e melhora nos desfechos secundários (dias incapacitantes, uso de medicação de resgate, qualidade de vida).
Sociedade Brasileira de Cefaleia, 2019	Consenso de especialistas, diretriz clínica	Painel de neuro- logistas especi- alistas em cefa- leia	Protocolo padrão de 155U (PREEMPT), com possibilidade de doses adicionais (fol- low-the-pain) nos mm.	Recomendação de eficácia estabelecida para o uso profilático na enxaqueca crônica;

			itemporal, occipital e trapézio (até 195U).	Reforça a importância da técnica correta de aplicação para evitar ptose e fraqueza cervical.
Bo & Rocha, 2022	Revisão de literatura	Análise de estudos secundários e primários	Aplicação padrão da TxBoA para modulação nociceptiva.	Demonstrou que a redução da dor gerada pelo bloqueio nociceptivo reflete em melhora significativa da comorbidade psiquiátrica (redução de escores de depressão); Efeito bidirecional.
Nascimento <i>et al.</i> , 2023	Estudo transversal e retrospectivo	n = 102 pacientes em tratamento regular com TxBoA	Protocolo de 155U a 195U (intervalos regulares de 12 semanas vs. intervalos atrasados pela pandemia.	O atraso nos ciclos de aplicação resultou em piora acentuada da frequência, severidade da dor e incapacidade (demonstrando o efeito <i>wear-off</i> da fenda sináptica ao final de 3 meses).
Mello & Jacociunas, 2023	Revisão sistemática	Síntese de múltiplos ensaios clínicos	Protocolos padronizados de aplicação na musculatura pericraniana e cervical.	Confirma a eficácia sustentada a longo prazo na redução dos dias de cefaleia e melhora substancial na qualidade de vida (<i>headache impact test - hit-6</i>).
PREEMPT 2 Diener <i>et al.</i> , 2010	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	N = 705 adultos com enxaqueca crônica	Injeções de onabotulinumtoxinA (155u–195u) distribuídas em 31–39 pontos na musculatura da cabeça e pescoço, repetidas a cada 12 semanas.	Desfecho primário atingiu significância estatística; também houve melhora significativa nos desfechos secundários (dias incapacitantes, uso de medicação de resgate, qualidade de vida); Confirmou estatisticamente a eficácia da toxina botulínica.

*Legenda: n = tamanho amostral pesquisado; mm. Músculos; U – unidades aplicadas.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026)

3.1 MECANISMO DE AÇÃO E FARMACODINÂMICA

A OnabotulinumtoxinA (TxBoA) é uma neurotoxina cuja ação farmacodinâmica ocorre em múltiplas etapas estruturais. Sua cadeia pesada liga-se a receptores pré-sinápticos específicos, mediando a internalização da molécula por endocitose (BLUMENFELD *et al.*, 2018). No citosol, a cadeia leve atua como uma endopeptidase dependente de zinco, clivando seletivamente a proteína SNAP-25 do complexo SNARE. Nas junções neuromusculares motoras,

essa clivagem impede a fusão de vesículas e a subsequente exocitose de acetilcolina, resultando no relaxamento muscular temporário, gerando um efeito amplamente explorado no tratamento de distonias, estrabismo e hiperidrose (JANKOVIC, 2017).

Na profilaxia da enxaqueca crônica o efeito terapêutico primário não decorre da inibição colinérgica, mas sim da neuromodulação nociceptiva periférica e central. A TxBa bloqueia a exocitose de vesículas contendo neuropeptídeos pró-inflamatórios e excitatórios, como o CGRP, a substância P e o glutamato, nas terminações de fibras C (não mielinizadas) e fibras A-delta (A δ , levemente mielinizadas), que são especializações sensoriais do sistema nervoso periférico, atuando principalmente como nociceptores (receptores de dor) e termorreceptores. Ao atuar na fenda sináptica, a toxina interrompe a sinalização aferente em direção ao gânglio trigeminal, atenuando a neuroinflamação e revertendo a hiperatividade do sistema trigeminovascular (EDVINSSON, 2019).

3.2 INDICAÇÕES CLÍNICAS E DIRETRIZES

Do ponto de vista clínico, a TxBa possui indicação formal para o manejo da enxaqueca crônica, definida pela presença de cefaleia em 15 ou mais dias mensais, por um período superior a três meses, com características migranosas em pelo menos oito desses dias (HERD *et al.*, 2019; SANTOS *et al.*, 2023). Tradicionalmente recomendada para pacientes refratários, intolerantes as terapias orais ou com uso excessivo de sintomáticos, o papel da toxina tem evoluído. Diretrizes contemporâneas, a exemplo dos consensos da *American Headache Society* (AHS) e da Sociedade Brasileira de Cefaleia (SBC), já a posicionam como tratamento de primeira linha em diversos cenários, prescindindo da falha prévia de múltiplos neuromoduladores orais (SBC *et al.*, 2019).

Em contrapartida, a intervenção não possui indicação para migrânea episódica, cefaleia do tipo tensional ou outras cefaleias primárias. O uso é estritamente contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos

componentes da formulação, infecção ativa nos sítios de injeção ou portadores de doenças da junção neuromuscular, dado o risco de exacerbação da fraqueza motora. Seu emprego durante a gestação é desaconselhado pela insuficiência de dados de segurança. No período da lactação, exige-se ponderação criteriosa de forma individualizada, face a limitada evidência sobre a excreção da droga no leite materno e seus potenciais efeitos no neonato. Portanto, a indicação terapêutica deve ser alicerçada em uma avaliação neurológica pormenorizada, integrando o histórico clínico, as comorbidades e a ponderação rigorosa do impacto funcional na qualidade de vida do paciente (BO; ROCHA, 2022).

3.3 O PROTOCOLO PREEMPT (PHASE III RESEARCH EVALUATING MIGRAINE PROPHYLAXIS THERAPY)

A validação clínica da OnabotulinumtoxinA como profilaxia padrão-ouro fundamenta-se nos ensaios clínicos de fase III, PREEMPT 1 e PREEMPT 2. Trata-se de estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, que recrutaram conjuntamente 1.384 adultos com diagnóstico rigoroso de enxaqueca crônica (DIENER *et al.*, 2010; HERD *et al.*, 2019).

A intervenção padronizada consolidou um paradigma terapêutico de dose e locais fixos, consistindo na infiltração intramuscular de 155 Unidades (U) de TxBoA, distribuídas em 31 pontos de injeção bilaterais e simétricos (5 U por sítio, com volume de 0,1 mL). O mapeamento miológico predefinido abrange sete grupamentos musculares craniofaciais e cervicais específicos: músculo corrugador do supercílio, prócero, ventre frontal e ventre occipital do músculo occipitofrontal, músculo temporal, paravertebrais cervicais (incluindo os músculos esplênios, eretores da espinha (longuíssimo e iliocostal) e o grupo transversoespinal (semiespinhais, multifídios); e, por fim o feixe superior do músculo trapézio. O protocolo instituiu a estratégia *follow-the-pain* (seguir a dor), permitindo a administração de até 40 U adicionais (totalizando um limite de 195 U em 39 locais) nos músculos temporal, occipital e trapézio, guiada pela topografia predominante da dor relatada pelo paciente (SBC *et al.*, 2019).

Um aspecto farmacodinâmico imperativo estabelecido pelo programa PREEMPT é a ciclicidade do tratamento. A janela de eficácia neuromoduladora na fenda sináptica trigeminal apresenta declínio previsível (efeito *wear-off*) próximo a décima semana (NASCIMENTO *et al.*, 2023). Consequentemente, as infiltrações devem ser estritamente repetidas a cada 12 semanas para sustentar a dessensibilização central e periférica, refutando intervalos mais longos (como 4 a 6 meses), outrora sugeridos por extrapolações de uso estético (MELLO; JACOCIUNAS, 2023).

Embora ambos os ensaios PREEMPT compartilhassem desenhos experimentais análogos, a análise de seus desfechos evidenciou nuances metodológicas. No ensaio PREEMPT 1, o desfecho primário original, que foi a redução na frequência de episódios de enxaqueca, não obteve significância estatística, embora o estudo tenha demonstrado uma redução expressiva no número de dias com cefaleia em comparação ao placebo. Em contrapartida, o ensaio PREEMPT 2 atingiu plenamente seu desfecho primário (redução de dias com cefaleia), além de confirmar melhorias substanciais em múltiplos desfechos secundários. A análise agrupada (*pooled analysis*) de ambos os estudos corroborou a eficácia global e sustentada da intervenção, resultando não apenas na diminuição dos dias de dor, mas também na redução significativa do uso de medicações abortivas agudas e na melhora expressiva nos escores de qualidade de vida (DODICK *et al.*, 2010).

3.4 EFICÁCIA CUMULATIVA E IMPACTO MULTIDIMENSIONAL

Além da mitigação aguda nos dias de cefaleia, o tratamento com OnabotulinumtoxinA demonstra uma robusta eficácia cumulativa a médio e longo prazos. Ensaio clínicos de extensão evidenciam um declínio contínuo e progressivo na frequência e intensidade das crises, frequentemente consolidado a partir do segundo ou terceiro ciclo de aplicação (24 a 36 semanas). Esse perfil farmacodinâmico progressivo está intrinsecamente associado a redução sustentada do consumo de analgésicos de resgate e triptanos, desempenhando um papel profilático crucial na prevenção e no desmame da Cefaleia por Uso

Excessivo de Medicamentos (CEAM) (FREITAS *et al.*, 2021).

Concomitantemente aos desfechos álgicos, métricas validadas de qualidade de vida (como os escores HIT-6 e MIDAS) revelam melhorias globais no funcionamento biopsicossocial dos pacientes. A literatura reporta a otimização da arquitetura do sono, a restauração da funcionalidade sociolaboral e um impacto secundário positivo na saúde mental. A redução crônica da carga nociceptiva reflete-se na diminuição dos escores de ansiedade e depressão reativas, ratificando a TxBoA não apenas como um supressor de crises, mas como um modulador multidimensional do bem-estar global (Mello & Jacociunas, 2023).

3.5 PERFIL DE SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DA ONABOTULINUMTOXINA

A OnabotulinumtoxinA apresenta um perfil de segurança e tolerabilidade amplamente consolidado no manejo da enxaqueca crônica, sobretudo quando administrada em estrita observância a topografia padronizada pelo protocolo PREEMPT. A expressiva maioria dos eventos adversos documentados é de caráter transitório e de intensidade leve a moderada (HERD *et al.*, 2019). Os relatos mais prevalentes circunscrevem-se aos sítios de injeção, englobando algia ou hiperestesia local, eritema, pequenos hematomas, edema puntiforme e exacerbação transitória da cefaleia nas primeiras 24 a 48 horas pós-procedimento. Tais manifestações reativas são autolimitadas, inerentes ao trauma mecânico da agulha ou ao volume injetado, não configurando falha terapêutica tampouco complicações clínicas de maior morbidade.

Eventos adversos de incidência intermediária a rara estão intimamente atrelados a difusão miotática adjacente da neurotoxina e a consequente paresia de grupamentos musculares não alvo. Destacam-se a sensação de peso cervical (frequentemente decorrente do relaxamento de feixes mais profundos dos músculos esplênio e semiespinhal do pescoço) e assimetrias faciais temporárias, como a ptose palpebral ou superciliar, geralmente secundária a migração indesejada da toxina através do septo orbital em direção ao músculo levantador

da pálpebra superior, quando as injeções frontais e corrugadoras são realizadas muito próximas a margem supraorbital. Quadros de fadiga muscular regional ou disfagia leve são ainda mais infrequentes. A fisiopatologia destes achados corrobora a sua natureza estritamente reversível, com resolução espontânea nas semanas subsequentes, à medida que ocorre o brotamento axonal terminal (*sprouting*) e a restauração da exocitose sináptica (Mello & Jacociunas, 2023).

Reações adversas sistêmicas ou de gravidade elevada são excepcionais no contexto profilático da enxaqueca, desde que o limite de dose terapêutica (tipicamente entre 155 U e 195 U) seja respeitado (SBC *et al.*, 2019). A manutenção deste perfil de segurança favorável é indissociável da *expertise* técnica do injetor. O domínio minucioso da miologia craniofacial e cervical, aliado a adesão rigorosa a profundidade dos planos de clivagem e a angulação precisa da agulha preconizados pelo protocolo, atua como o principal fator mitigador de intercorrências, garantindo a eficácia neuromoduladora máxima com o mínimo de dispersão tecidual indesejada.

3.6 VARIABILIDADE SOCIODEMOGRÁFICA E INDIVIDUALIZAÇÃO TERAPÊUTICA

Análises de subgrupos populacionais indicam que a eficácia da TxBoA é consistente, embora a estratificação demográfica exija particularidades na condução clínica. Na população pediátrica e em adolescentes, o uso permanece predominantemente *off-label* (ROBBINS *et al.*, 2023). Ensaios clínicos nesta faixa etária apresentam resultados heterogêneos, frequentemente confundidos por elevadas taxas de resposta ao placebo e pela influência das flutuações hormonais associadas a maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, requerendo estudos prospectivos mais rigorosos.

Em adultos (18 a 65 anos), estrato com o mais alto nível de evidência (Nível 1), o protocolo padronizado de 12 semanas apresenta seu rendimento máximo. A eficácia mantém-se estatisticamente significativa independentemente do sexo (embora coortes apontem para uma responsividade sutilmente superior em mulheres) e da refratariedade histórica da doença, beneficiando inclusive

pacientes com diagnóstico de enxaqueca crônica estabelecido há mais de uma década. Comorbidades sistêmicas leves e controladas, como hipertensão arterial, não alteram o perfil de segurança ou de resposta do fármaco (BO; ROCHA, 2022).

Na população geriátrica (>65 anos), embora a neuromodulação nociceptiva permaneça eficaz, a abordagem exige refinamento topográfico. A presença de sarcopenia fisiológica, a redução da massa muscular cervical e a polifarmácia impõem cautela. Nestes pacientes, doses plenas na musculatura paravertebral cervical e no trapézio podem precipitar episódios de fraqueza extensora do pescoço (síndrome da cabeça caída - *dropped head syndrome*), tornando a individualização das doses nestes sítios anatômicos uma premissa de segurança (Mello & Jacociunas, 2023).

3.7 FORMULAÇÕES COMERCIAIS E COMPARAÇÃO FARMACOLÓGICA

No panorama regulatório global e nacional, a OnabotulinumtoxinA (comercializada sob a marca BOTOX®, Allergan/AbbVie) consolida-se como a única formulação de toxina botulínica do tipo A (TxBoA) com aprovação formal pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a profilaxia da enxaqueca crônica. Sua chancela clínica e de bula está intrinsecamente vinculada a reprodutibilidade do protocolo PREEMPT, exigindo a administração seriada de 155 U a 195 U, distribuídas em sítios miológicos padronizados, em intervalos rigorosos de 12 semanas (AILANI *et al.*, 2021; Mello & Jacociunas, 2023; YAMAMOTO *et al.*, 2023).

Outras formulações da toxina botulínica tipo A, como a AbobotulinumtoxinA (Dysport®, Ipsen) e a IncobotulinumtoxinA (Xeomin®, Merz Pharmaceuticals), encontram-se amplamente disponíveis no mercado para indicações urológicas, estéticas e no manejo de distonias focais. No contexto da cefalialgia, o emprego dessas formulações para a enxaqueca crônica permanece caracterizado como uso *off-label* estrutural (ROBBINS *et al.*, 2023). É importante destacar que as preparações diferem significativamente em sua estrutura macromolecular. A IncobotulinumtoxinA, por exemplo, é purificada e isenta de

proteínas complexantes acessórias, o que impacta os perfis de difusão tecidual e a imunogenicidade a longo prazo. Consequentemente, as unidades biológicas de atividade não são bioequivalentes ou intercambiáveis entre as marcas (JANKOVIC, 2017).

Apesar da limitação de ensaios prospectivos comparativos diretos (*head-to-head*), estudos de coorte retrospectivos e dados de vida real sugerem que a IncobotulinumtoxinA apresenta eficácia profilática análoga a OnabotulinumtoxinA na redução de dias de cefaleia, usualmente adotando-se uma conversão empírica de dose de 1:1 na prática neurológica. Contudo, relatos apontam para discretas variações na tolerabilidade local, como maior ardência no local de injeção relacionada ao pH do diluente (YAMAMOTO *et al.*, 2023; LUCCHESE *et al.*, 2024).

Embora fatores como custo e disponibilidade institucional frequentemente motivem a substituição das marcas, tal transição exige extremo critério técnico do injetor. O futuro deste paradigma, entretanto, encontra-se em expansão; ensaios clínicos globais de Fase III (programa MINT – da Merz Therapeutics, para a avaliação do Xeomin® (incobotulinumtoxinaA)) estão atualmente em andamento para avaliar a eficácia e pleitear a aprovação regulatória definitiva da IncobotulinumtoxinA para a prevenção da enxaqueca.

3.8 APLICABILIDADE PRÁTICA DO PROTOCOLO

Os achados clínicos contemporâneos reiteram a reprodutibilidade universal do protocolo PREEMPT como alicerce terapêutico. Contudo, a excelência clínica reside na capacidade de aliar esta padronização aos ajustes anatômicos individualizados (paradigma *follow-the-pain*), respeitando as assimetrias musculares e as particularidades demográficas. Dessa forma, garante-se a máxima supressão periférica da exocitose de neuropeptídeos, o que, em última análise, sustenta a reversão fisiológica da sensibilização central característica da enxaqueca crônica (LUCCHESE *et al.*, 2024).

3.9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresenta limitações inerentes ao desenho de revisão integrativa. Destaca-se a heterogeneidade metodológica dos artigos incluídos, que variam desde ensaios clínicos randomizados até coortes retrospectivas de vida real. Adicionalmente, a escassez de estudos prospectivos comparativos diretos (*head-to-head*) entre as diferentes formulações comerciais de toxina botulínica tipo A restringe conclusões definitivas sobre a superioridade ou intercambialidade absoluta entre as marcas na prática clínica. Por fim, a sub-representação de dados primários robustos para populações nos extremos etários (adolescentes e idosos) limita a generalização universal dos achados.

4 CONCLUSÃO

A toxina botulínica tipo A (TxBoA) consolida-se como um pilar terapêutico incontestável e de alta eficácia na profilaxia da enxaqueca crônica. Seu mecanismo de neuromodulação nociceptiva periférica promove reduções clinicamente significativas na frequência de dias de cefaleia, na severidade das crises e no consumo de medicações, revertendo o ciclo de cronificação da dor e mitigando o profundo ônus socioeconômico e funcional imposto pela doença.

A reprodutibilidade destes benefícios e a manutenção de um perfil de segurança favorável estão intrinsecamente vinculadas ao rigor topográfico do protocolo PREEMPT, cuja execução exige excelência miológica do injetor. O mais alto nível de evidência repousa sobre a população adulta (18 a 65 anos), na qual a terapia padronizada demonstra resultados cumulativos e transformadores na qualidade de vida. Em contrapartida, a prescrição para a população pediátrica e adolescente permanece *off-label*, demandando ensaios clínicos randomizados com delineamento rigoroso para atestar a segurança e a eficácia neste grupo, assim como a individualização anatômica se faz imperativa na população geriátrica.

Como perspectivas futuras, faz-se necessária a condução de estudos longitudinais voltados a identificação de preditores anatômicos e moleculares de

resposta terapêutica, permitindo a otimização precoce dos ciclos. Ademais, a expansão de ensaios clínicos avaliando novas formulações estruturais, como a IncobotulinumtoxinA, será fundamental para diversificar o arsenal terapêutico, refinar as estratégias de desmame analgésico e consolidar a medicina de precisão no manejo da enxaqueca crônica refratária.

REFERÊNCIAS

AILANI, J; BURCH, R; ROBBINS, M.S. Board of Directors of the American Headache Society. **The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice.** *Headache*. 2021; 61 (7): 1021-1039. Doi: <https://doi.org/10.1111/head.14153>

BLUMENFELD, A. *et al.* **Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study.** *J Headache Pain*. 2018; 19 (1): 13. Published 2018 Feb 5. Doi: <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0840-8>

BLUMENFELD, A. *et al.* **Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program.** *Headache*. 2010; 50 (9): 1406-1418. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01766.x>

BO, D. E. B.; ROCHA, E. D. M. C. **A comorbidade entre cefaleia crônica e depressão tratada com toxina botulínica: revisão da literatura.** *Brazilian Journal of Pain, São Paulo*, v. 5, n. 2, p. 154-160, abr./jun. 2022. BrJP. São Paulo, 2022 abr-jun; 5 (2):154-60. Doi: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20220028-pt>

DIENER, HC. *et al.* **OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial.** *Cephalalgia*. 2010; 30 (7): 804-814. Doi: <https://doi.org/10.1177/0333102410364677>

DODICK, D. W. *et al.* **OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program.** *Headache*. 2010; 50 (6): 921-936. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x>

EDVINSSON, L. **Role of CGRP in Migraine.** *Handb Exp Pharmacol*. 2019; 255: 121-130. Doi: https://doi.org/10.1007/164_2018_201

ESCHER, C.M. *et al.* **Botulinum toxin in the management of chronic migraine: clinical evidence and experience.** *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10 (2): 127-135. Doi: <https://doi.org/10.1177/1756285616677005>

FERRARI, M.D. *et al.* **Migraine.** *Nat Rev Dis Primers*. 2022; 8 (1): 2. Published 2022 Jan 13. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00328-4>

FREITAS, A.P. *et al.* **Aplicação da toxina botulínica na terapêutica da enxaqueca.** *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 7, n. 11, p. 444–451, 2021. Doi: <https://doi.org/10.51891/rease.v7i11.3083>

GOADSBY, P.J. *et al.* **Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing.** *Physiol Rev*. 2017;97(2):553-622. Doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>

GONZÁLEZ-QUINTANILLA, V.; EVERS, S.; PASCUAL, J.

OnabotulinumtoxinA: Discussion of the evidence for effectiveness of OnabotulinumA and its place in chronic migraine treatment. *Handb Clin Neurol*. 2024; 199: 87-106. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823357-3.00007-0>

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). **The International Classification of Headache Disorders**, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38 (1): 1-211. Doi: <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>

HERD, C.P. *et al.* **Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine**. *BMJ Open* 2019; 9: e027953. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027953>

JANKOVIC, J. **Botulinum toxin:** State of the art. *Movement Disorders*, v. 32, n. 8, p. 1131–1138, Aug. 2017. Doi: <https://doi.org/10.1002/mds.27072>

KOWACS, F. *et al.* **Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine**. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019; 77 (7): 509-520. Published 2019 Jul 29. Doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190078>

KOWACS, F. *et al.* **Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine**. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 77, n. 7, p. 509-520, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190078>

LANTERI-MINET, M. *et al.* **Effectiveness of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) for the preventive treatment of chronic migraine:** A meta-analysis on 10 years of real-world data. *Cephalalgia*. 2022 Dec; 42 (14): 1543-1564. Doi: <https://doi.org/10.1177/03331024221123058>

LUCCHESE, S.; DARIPA, B.; PULIMAMIDI, S. **A Retrospective Comparison of Onabotulinum Toxin A and Incobotulinum Toxin A in Terms of Efficacy, Tolerability, Duration of Effect, and Pain on Injection Administration Site for the Treatment of Chronic Migraine**. *Cureus*. 2024; 16 (2): e53969. Doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.53969>

LUCCHESE, S.; DARIPA, B.; PULIMAMIDI, S. **Onabotulinum toxin A vs. incobotulinum toxin A for the treatment of chronic migraine:** a retrospective review. Preprint. *Res Sq*. 2023; rs.3. rs-2624326. Published 2023 Mar 14. Doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2624326/v1>

MELLO, A. P.; JACOCIUNAS, L. V. **Toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica: uma revisão sistemática**. *Clinical and Biomedical Research*, Porto Alegre, v. 43, n. 2, p. 163-169, 2023. Doi: <https://doi.org/10.22491/2357-9730.125718>

MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.; GALVÃO, C.M. **Revisão integrativa:** método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto-enfermagem*, 2008 Oct; 17 (4): 758–64. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>

NASCIMENTO, H. *et al.* **Impact of delaying botulinum toxin treatment in patients with migraine during the COVID-19 pandemic**. *Arq Neuro-Psiquiatr*

[Internet]. 2023 Mar; 81 (3): 248–52. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1763490>

ROBBINS, M. S. *et al.* **Botulinum Toxin Off Label Use in Chronic Migraine Patients**: An American Headache Society Clinical Survey Study. *Neurology*, [S. l.], v. 100, n. 17 Supplement 2, abr. 2023. Doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000203351>

SANTOS, J.C.L. *et al.* **Use of botulinum toxin as a potetial treatment of chronic migraine**: A literature review. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 12, n. 5, p. e16612541613, 2023. Doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i5.41613>

STARK, C. *et al.* **Real-world effectiveness of onabotulinumtoxinA treatment for the prevention of headaches in adults with chronic migraine in Australia**: a retrospective study. *J Headache Pain*. 2019;20(1):81. Published 2019 Jul 15. Doi: <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1030-z>

YAMAMOTO, A. K. *et al.* **Onabotulinum toxin A vs. incobotulinum toxin A for the treatment of chronic migraine**: a retrospective review. *The Journal of Headache and Pain*, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 28, mar. 2023. Doi: <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01563-7>