

O USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA O TRATAMENTO DE ENXAQUECA CRÔNICA

THE USE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A FOR THE TREATMENT OF CHRONIC MIGRAINE

Oliveira, LD*
Gouvêa, FP†
Taranto, MFR.‡

Medaglia, DSA

Pereira, LMO

RESUMO

Esse artigo buscou avaliar o uso terapêutico da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica, com o propósito de compreender sua eficácia, segurança e aplicabilidade clínica. Trata-se de uma revisão de literatura realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medline, PubMed e Lilacs, utilizando descritores relacionados à toxina botulínica e à enxaqueca crônica. Foram aplicados critérios de inclusão que privilegiaram estudos recentes, publicados entre 2020 e 2025, com metodologias quantitativas ou qualitativas voltadas ao tratamento preventivo da doença. Excluíram-se revisões duplicadas e pesquisas que abordassem outras aplicações da substância. Os resultados indicaram que a toxina botulínica tipo A reduz significativamente a frequência, a intensidade e a duração das crises, melhora a qualidade de vida e apresenta baixo índice de eventos adversos. Além disso, verificou-se sua atuação sobre mecanismos periféricos e centrais da dor, modulando a excitabilidade cortical e diminuindo a sensibilização trigeminovascular. Conclui-se que a toxina botulínica tipo A representa uma alternativa eficaz, segura e duradoura para o manejo da enxaqueca crônica, consolidando-se como uma estratégia preventiva relevante na prática clínica.

Palavras-chave: Toxina botulínica. Enxaqueca crônica. Tratamento. Eficácia.

ABSTRACT

This article aimed to evaluate the therapeutic use of botulinum toxin type A in the treatment of chronic migraine, seeking to understand its efficacy, safety, and clinical applicability. A literature review was conducted using databases such as the Virtual Health Library (BVS), Medline, PubMed, and Lilacs, with descriptors related to botulinum toxin and chronic migraine. Inclusion criteria favored recent studies, published between 2020 and 2025, employing quantitative or qualitative methodologies focused on preventive treatment of the disease. Duplicated reviews and studies addressing other uses of the substance were excluded. The results indicated that botulinum toxin type A significantly reduces the frequency, intensity, and duration of migraine attacks, improves quality of life, and presents a low incidence of adverse events. Moreover, it acts on both peripheral and central pain mechanisms, modulating cortical excitability and reducing trigeminovascular sensitization. It is concluded that botulinum toxin type A

*Graduando (a) do curso de Biomedicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN. E-mail: leticiadias88@yahoo.com

†Graduando (a) do curso de Biomedicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN. E-mail: nandagouvea188@gmail.com

‡Professor do curso de Biomedicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN. E-mail: martinelle.taranto@afya.com.br

represents an effective, safe, and long-lasting alternative for managing chronic migraine, consolidating its role as a relevant preventive strategy in clinical practice.

Keywords: Botulinum toxin. Chronic migraine. Treatment. Efficacy.

1 INTRODUÇÃO

A toxina botulínica (TB) é uma substância produzida durante a esporulação da bactéria *Clostridium botulinum*, que é gram-positiva e anaeróbica. Essa bactéria foi identificada em 1895, durante um surto de botulismo. Existem oito variantes conhecidas da toxina, classificadas como sorotipos A, B, Cb, C2, D, E, F e G, embora apenas os tipos A e B sejam utilizados comercialmente (Martina *et al.*, 2021).

No campo da estética facial, o tipo A (TBA) é o mais amplamente aplicado, especialmente após sua aprovação pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2002 (Martina *et al.*, 2021). Paralelamente, a toxina botulínica passou a ser explorada em outros contextos terapêuticos, incluindo o tratamento da enxaqueca crônica (ENX), devido à sua capacidade de interferir na transmissão neuromuscular.

Em linhas gerais, a enxaqueca crônica é uma condição neurovascular caracterizada pela dilatação significativa dos vasos sanguíneos cranianos, manifestando-se por crises de dor intensa, latejante e recorrente, que podem afetar um ou ambos os lados da cabeça (Levy *et al.*, 2023). Além da dor, podem ocorrer sintomas como náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia.

Em aproximadamente 20% dos casos, a dor é precedida pela chamada aura, que compreende manifestações visuais como luzes piscando, pontos cintilantes, áreas de visão embaçada ou até perda visual temporária, podendo ainda incluir formigamento ou dormência facial (Jacobs e Dussor, 2016).

A intensidade das crises varia de leve a intensa, com duração que pode se estender de horas a dias ou até semanas, o que impacta de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes. De acordo com Mannix (2016), o número médio de crises mensais é de aproximadamente 1,5, com duração entre duas e 48 horas, predominando entre indivíduos de 35 a 45 anos e com maior incidência em mulheres (18%) do que em homens (6%). Quando a frequência e a intensidade das crises comprometem a qualidade de vida, indica-se o início de medidas profiláticas.

Nesse cenário, a toxina botulínica tipo A representa um avanço terapêutico relevante para doenças que envolvem contrações musculares exacerbadas, como a enxaqueca crônica. Seu mecanismo de ação relaciona-se à inibição da liberação de acetilcolina na junção

neuromuscular, o que impede a contração muscular nos locais de aplicação. Estudos indicam que a toxina botulínica é capaz de enfraquecer a musculatura dolorosa, proporcionando alívio da dor não apenas nas regiões afetadas pelos efeitos neuromusculares, mas também agindo diretamente sobre os mecanismos de modulação da dor (Mataket *al.*, 2019).

A TBA, portanto, atua reduzindo a dor e prevenindo a secreção glandular, demonstrando efeitos além dos músculos, o que sugere uma ação complexa sobre o sistema nervoso periférico e central. Entretanto, é essencial compreender detalhadamente o mecanismo de ação da TBA para o manejo adequado da dor e garantir a correta aplicação farmacológica, respeitando dosagem, intervalo entre sessões e condições clínicas individuais. Ressalta-se, ainda, que o procedimento deve ser realizado exclusivamente por profissionais qualificados e devidamente capacitados (Mataket *al.*, 2019).

Diante desse panorama, a enxaqueca crônica configura-se como um desafio terapêutico significativo, afetando milhões de pessoas em todo o mundo e gerando impactos substanciais na qualidade de vida dos pacientes. O tratamento farmacológico convencional, baseado em analgésicos e medicamentos preventivos, nem sempre apresenta resposta satisfatória e, frequentemente, está associado a efeitos colaterais indesejados decorrentes do uso prolongado. Por isso, a toxina botulínica tipo A desponta como uma alternativa terapêutica promissora, capaz de prevenir e reduzir a frequência das crises de forma mais segura e com menor dependência medicamentosa.

Partindo dessas premissas, o objetivo geral deste estudo consiste em avaliar o uso terapêutico da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica, buscando compreender sua eficácia e aplicabilidade clínica. De modo específico, pretende-se analisar, por meio de revisão de literatura, a efetividade da toxina botulínica tipo A quando comparada a terapias convencionais, investigar seus mecanismos de ação no sistema nervoso e como contribuem para a redução da dor durante as crises, além de avaliar os efeitos colaterais e a segurança do uso da substância em pacientes com essa condição.

2METODOLOGIA

O presente estudo caracterizou-se como uma revisão de literatura narrativa com abordagem qualitativa e descritiva, cujo objetivo foi analisar evidências científicas disponíveis acerca do uso terapêutico da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica, considerando sua eficácia, mecanismos de ação, segurança e aplicabilidade clínica.

A pesquisa bibliográfica foi conduzida entre os meses de agosto e outubro de 2025, contemplando as seguintes bases de dados científicas: Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medline, PubMed e Lilacs, por meio de acesso eletrônico. Foram utilizados descritores controlados e não controlados em português e inglês, combinados por operadores booleanos, a saber: “*toxina botulínica tipo A*”, “*onabotulinumtoxinA*”, “*enxaqueca crônica*”, “*chronicmigraine*”, “*tratamento preventivo*” e “*therapeutic use*”. As combinações aplicadas incluíram expressões como “*botulinumtoxintype A AND chronicmigraine*” e “*onabotulinumtoxinA AND therapeuticefficacy*”, de modo a ampliar a sensibilidade das buscas.

Foram definidos como critérios de inclusão: (a) estudos publicados entre 2020 e 2025; (b) artigos originais disponíveis na íntegra; (c) pesquisas realizadas em seres humanos; (d) publicações nos idiomas inglês, português ou espanhol; e (e) trabalhos que abordassem especificamente o uso da toxina botulínica tipo A no tratamento preventivo ou terapêutico da enxaqueca crônica. Foram excluídos artigos de revisão sistemática ou integrativa, relatos de caso, dissertações, teses, resumos de eventos científicos e estudos que tratassem da toxina botulínica em outras condições neurológicas não relacionadas à enxaqueca.

Após a identificação inicial dos resultados, os títulos e resumos foram analisados de forma independente, selecionando-se apenas os artigos que atendiam integralmente aos critérios estabelecidos. Os textos elegíveis foram lidos na íntegra para extração das informações pertinentes, incluindo autores, ano de publicação, tipo de estudo, metodologia empregada, população estudada, intervenções, resultados e principais conclusões.

A organização dos resultados foi realizada em três etapas: (1) levantamento quantitativo do número de publicações encontradas por base de dados; (2) sistematização dos estudos selecionados em quadro contendo título, autores, tipo de método e idioma; e (3) elaboração de um quadro síntese com as principais considerações de cada artigo, contemplando os efeitos terapêuticos, a efetividade clínica, os aspectos neurofisiológicos e o perfil de segurança da toxina botulínica tipo A. Essa estruturação permitiu integrar os resultados de diferentes estudos e identificar tendências e convergências relevantes à compreensão do tema investigado.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 apresenta o número de estudos encontrados nas principais bases de dados científicas pesquisadas, evidenciando o volume e a abrangência das publicações relacionadas

ao uso terapêutico da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica. As buscas realizadas em outubro de 2025 resultaram em um total expressivo de trabalhos, com destaque para o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medline e PubMed, que reuniram a maior quantidade de registros pertinentes ao tema. Esses dados indicam a relevância crescente do assunto na literatura biomédica internacional e a consolidação do interesse científico em torno da eficácia e aplicabilidade clínica da toxina botulínica tipo A em contextos de dor crônica e neurológica.

Tabela 1 - Número de estudos relacionados ao assunto

Nome da base	Número de estudos
Portal regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)	227
Medline	213
Pubmed	180
Lilacs	6

Fonte: conforme as bases em out/2025.

O Quadro 1 reúne os estudos selecionados para compor a revisão narrativa sobre o uso terapêutico da toxina botulínica tipo A na enxaqueca crônica. Os trabalhos foram escolhidos com base em critérios de relevância, rigor metodológico e contribuição direta ao tema, contemplando diferentes delineamentos — como ensaios clínicos randomizados, estudos longitudinais, retrospectivos e observacionais. A diversidade de abordagens metodológicas, bem como a presença de investigações realizadas em diferentes contextos e populações, reflete a amplitude das pesquisas sobre a toxina botulínica tipo A e permite uma análise comparativa abrangente de sua efetividade, mecanismos de ação, segurança e impacto clínico em pacientes com enxaqueca crônica.

Quadro 1 - Estudos selecionados para a revisão narrativa

	Título do estudo	Pesquisadores	Tipo de método / abordagem	Idioma
1	Efeitos preventivos da terapia de longo prazo com neurotoxina botulínica: comparação dos benefícios "experimentados" e da "suspeita" agravamento entre entidades patológicas	(Hefter e Samadzadeh, 2025)	Estudo transversal	Inglês
2	Eficácia da onabotulinumtoxina A (BOTOX) em pacientes pediátricos com enxaqueca: um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo na população pediátrica	(Shah <i>et al.</i> , 2020)	Ensaio clínico randomizado	Inglês

	com dor			
3	O tratamento preventivo pode reverter o comprometimento cognitivo na enxaqueca crônica	(González-Mingotet <i>et al.</i> , 2022)	Estudo longitudinal	Inglês
4	Experiência com injeções de toxina botulínica A para enxaquecas crônicas em uma clínica pediátrica de dor crônica	(Santana e Liu, 2021)	Estudo retrospectivo	Inglês
5	Desgaste do efeito da toxina botulínica ao longo do tratamento intervalado na enxaqueca crônica: uma revisão retrospectiva de gráficos com análise de diários de dor	(Ruscheweyhet <i>et al.</i> , 2020)	Estudo retrospectivo	Inglês
6	Um estudo de grupo único sobre o efeito da OnabotulinumtoxinaA em pacientes com enxaqueca crônica associada à cefaleia por uso excessivo de medicação: o catastrofismo da dor desempenha um papel	(Grazzi <i>et al.</i> , 2023)	Estudo observacional longitudinal de grupo único	Inglês
7	Efeitos clínicos e neurofisiológicos da neurotoxina botulínica tipo A na enxaqueca crônica	(Valente <i>et al.</i> , 2021)	Estudo longitudinal	Inglês
8	Tratamento com OnabotulinumtoxinaA na enxaqueca crônica: investigação de seus efeitos sobre a incapacidade, a intensidade da dor de cabeça e da dor cervical.	(Onanet <i>et al.</i> , 2022)	Estudo longitudinal	Inglês
9	A OnabotulinumtoxinaA melhora a qualidade de vida na enxaqueca crônica: o estudo PREDICT.	(Boudreauet <i>et al.</i> , 2021)	Estudo observacional prospectivo multicêntrico	Inglês
10	A OnabotulinumtoxinaA modula a excitabilidade cortical visual na enxaqueca crônica: efeitos do tratamento de 12 semanas.	(Torrente <i>et al.</i> , 2022)	Estudo longitudinal	Inglês
11	OnabotulinumtoxinaA na enxaqueca crônica: a resposta é dependente da dose?	(Zandieh e Cutrer, 2022)	Estudo retrospectivo de comparação pareada	Inglês
12	Excelente resposta à OnabotulinumtoxinaA: definições diferentes, preditores diferentes.	(Ornelloet <i>et al.</i> , 2022)	Estudo observacional retrospectivo com análise de coorte	Inglês

Fonte: conforme os estudos listados

O Quadro 2 sintetiza as principais conclusões dos estudos selecionados, destacando os resultados mais relevantes acerca da eficácia, dos efeitos fisiológicos e do perfil de segurança da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica. As evidências apresentadas confirmam resultados consistentes quanto à redução da frequência e intensidade das crises, melhora na qualidade de vida e diminuição da incapacidade associada à condição. Além disso, os estudos abordam aspectos complementares, como a influência da dose, os efeitos neurofisiológicos, a resposta em populações específicas e a durabilidade do efeito terapêutico, permitindo uma compreensão aprofundada da aplicabilidade clínica e do potencial preventivo da toxina botulínica tipo A.

Quadro 2 - Principais conclusões dos estudos selecionados

Pesquisadores	Principais considerações
(Hefter e Samadzadeh, 2025)	O estudo analisado reforça evidências de que a toxina botulínica tipo A (BoNT/A) produz melhora significativa na gravidade de condições neurológicas crônicas, incluindo a enxaqueca, embora essa resposta varie conforme o tipo de distúrbio tratado. Entre os pacientes avaliados, observou-se redução média de 45% a 70% na severidade da doença após o uso contínuo da BoNT/A, o que sugere um benefício clínico relevante e sustentado ao longo do tempo. Especificamente no grupo com enxaqueca, embora o benefício total tenha sido o menor entre os subgrupos analisados, ainda se constatou percepção positiva de melhora e estabilização do quadro, indicando que a terapia pode retardar a progressão da doença e contribuir para o controle das crises.
(Shah <i>et al.</i> , 2020)	O estudo analisou a aplicação terapêutica da onabotulinumtoxinA (OBTA) no tratamento de enxaquecas crônicas em pacientes pediátricos e verificou redução estatisticamente significativa na frequência e na intensidade das crises em comparação ao placebo. Participaram 15 indivíduos entre 8 e 17 anos com diagnóstico de enxaqueca crônica há pelo menos seis meses, submetidos a um protocolo de 155 unidades aplicadas em 31 pontos de injeção, com intervalos de três meses. Os resultados mostraram melhora relevante nas variáveis de frequência ($p=0,038$), intensidade ($p=0,047$) e pontuação na escala de incapacidade PedMIDAS ($p=0,047$), enquanto a duração das crises não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p=0,148$). Nenhum evento adverso grave foi relatado, indicando um perfil de segurança favorável ao uso da toxina. Assim, o estudo confirma a efetividade clínica da OBTA na redução dos sintomas da enxaqueca crônica, especialmente em relação à intensidade e à frequência das dores, reforçando seu potencial terapêutico em protocolos controlados.
(González-Mingotet <i>et al.</i> , 2022)	O estudo investigou o impacto da enxaqueca crônica na cognição e na qualidade de vida dos pacientes durante o período interictal, bem como a reversibilidade dessas alterações após o uso de tratamento preventivo, incluindo a toxina botulínica tipo A e terapias orais. Participaram 46 pacientes com enxaqueca crônica e 50 indivíduos do grupo controle. Antes do tratamento, os pacientes com enxaqueca apresentaram desempenho cognitivo inferior, com pontuações significativamente mais baixas nos testes Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) e Trail Making Test (TMT-B), além de pior qualidade de vida ($p<0,05$). Após três meses de tratamento preventivo, observou-se melhora significativa em todos os

	parâmetros cognitivos e na qualidade de vida ($p<0,05$), com exceção da tarefa de cópia do ROCF ($p=0,79$). Não houve diferença estatística entre os tipos de tratamento utilizados. Os resultados confirmam a presença de prejuízos cognitivos associados à enxaqueca crônica e demonstram que o tratamento preventivo, incluindo o uso da toxina botulínica tipo A, contribui para a melhora desses parâmetros e do bem-estar geral dos pacientes.
(Santana e Liu, 2021)	O estudo retrospectivo avaliou a segurança e a eficácia das injeções de toxina botulínica tipo A em 65 pacientes pediátricos, com idades entre 11 e 18 anos, diagnosticados com enxaqueca crônica e atendidos em uma clínica de dor infantil entre 2013 e 2018. A maioria dos participantes (74%) havia utilizado mais de seis medicamentos antes do início do tratamento. Após a aplicação da toxina, observou-se uma redução média de $5,2 \pm 2,2$ pontos na escala analógica visual de dor no acompanhamento realizado seis semanas depois. A dose média administrada foi de $173,2 \pm 35$ unidades, correspondendo a aproximadamente $2,8 \pm 1,1$ unidades por quilo. Apenas dois casos de eventos adversos leves foram registrados — tontura e febre baixa com linfonodos cervicais aumentados —, ambos resolvidos em poucos minutos. Os resultados confirmam a boa tolerância e a eficácia da toxina botulínica tipo A na redução da dor em pacientes pediátricos com enxaqueca crônica, indicando segurança no uso terapêutico em curto prazo.
(Ruscheweyhet <i>et al.</i> , 2020)	O estudo retrospectivo avaliou a perda gradual do efeito terapêutico da onabotulinumtoxinA (OnabotA) ao longo do ciclo de tratamento em pacientes com enxaqueca crônica. Foram analisados 112 pacientes (média de idade 45 ± 12 anos, 82% mulheres) que apresentaram pelo menos 30% de resposta ao tratamento e mantiveram diários de cefaleia por 13 semanas após a aplicação. Observou-se aumento significativo no número de dias com dor de cabeça nas semanas 12 ($+0,52 \pm 1,96$; $p<0,009$) e 13 ($+1,15 \pm 1,95$; $p<0,001$), em comparação às semanas 5 a 8 após a injeção, indicando desgaste do efeito da toxina. O uso de medicação de resgate também aumentou nas semanas 12 ($p\leq 0,027$) e 13 ($p<0,001$). Em nível individual, 51% dos pacientes apresentaram redução de eficácia igual ou superior a 30% nas semanas 12 e 13, enquanto 25% relataram essa diminuição já nas semanas 10 e 11. Fatores como idade, sexo, dose ou número de ciclos não influenciaram o desgaste do efeito. Os resultados demonstram que a eficácia da toxina botulínica tipo A tende a diminuir a partir da 12ª semana de tratamento, o que pode impactar o controle clínico da enxaqueca crônica e a qualidade de vida dos pacientes.
(Grazzi <i>et al.</i> , 2023)	O estudo observacional longitudinal avaliou os efeitos da onabotulinumtoxinA em pacientes com enxaqueca crônica associada ao uso excessivo de medicação (CM-MOH), investigando variáveis como frequência de cefaleia, consumo de medicamentos, incapacidade, impacto da dor, alodinia cutânea e catastrofização da dor. Foram incluídos 96 pacientes, dos quais 79 completaram o acompanhamento de 12 meses, recebendo cinco sessões de aplicação de 195 UI da toxina distribuídas em 31 pontos, com intervalos de três meses. Observou-se melhora significativa em todas as variáveis analisadas até o sexto mês — exceto na alodinia cutânea e na subescala de magnificação do questionário de catastrofização da dor —, e essa melhora se manteve até o 12º mês. A redução da catastrofização da dor, especialmente no componente de desamparo, foi identificada como um importante preditor da diminuição da frequência das crises e do uso de medicamentos. Esses resultados demonstram a efetividade da toxina botulínica tipo A na redução dos

	sintomas clínicos e na melhora funcional de pacientes com enxaqueca crônica associada ao uso excessivo de analgésicos.
(Valente <i>et al.</i> , 2021)	O estudo avaliou as alterações na excitabilidade e na plasticidade cortical de pacientes com enxaqueca crônica submetidos ao tratamento com toxina botulínica tipo A (BoNT/A), utilizando estimulação magnética transcraniana (TMS). Foram incluídos 22 participantes, sendo 11 com enxaqueca episódica e 11 com enxaqueca crônica. No início do estudo, os pacientes com enxaqueca crônica apresentaram limiar motor mais baixo em ambos os hemisférios, indicando maior hiperexcitabilidade cortical, além da ausência de inibição intracortical fisiológica (ICI) e aumento da facilitação intracortical (ICF). Após quatro ciclos de tratamento com BoNT/A ao longo de um ano, observou-se redução parcial da excitabilidade cortical e melhora clínica significativa, evidenciada pela diminuição do escore MIDAS de 20,7 para 9,8 ($p = 0,008$). Apesar da persistência de alguma alteração na resposta cortical, o tratamento com toxina botulínica tipo A promoveu melhora expressiva nos parâmetros clínicos e neurofisiológicos associados à enxaqueca crônica.
(Onanet <i>et al.</i> , 2022)	O estudo investigou os efeitos do tratamento com onabotulinumtoxinA (ONA) sobre a dor cervical, a incapacidade funcional e a intensidade das crises em pacientes com enxaqueca crônica. Foram incluídos 134 participantes que receberam aplicação de 195 unidades da toxina distribuídas em 39 pontos, conforme o protocolo PREEMPT “Follow-the-Pain”. As avaliações foram realizadas antes e três meses após o tratamento, utilizando instrumentos como o <i>NeckDisability Index</i> , o <i>MigraineDisability Assessment</i> , a Escala Visual Analógica de dor e o <i>HeadacheImpact Test</i> . Após o tratamento, observou-se redução significativa da incapacidade, passando de nível grave para leve em relação ao pescoço e para moderado em relação à enxaqueca ($p < 0,001$). A intensidade da dor cervical e da cefaleia diminuiu quase pela metade ($p < 0,001$), enquanto o número médio de dias mensais com dor reduziu-se de 20 para 6 ($p < 0,000$). Além disso, houve melhora expressiva na qualidade de vida ($p < 0,001$). Os resultados demonstram que a onabotulinumtoxinA é eficaz na diminuição da dor cervical e da incapacidade associada à enxaqueca crônica, com melhora substancial do quadro clínico e funcional dos pacientes.
(Boudreauet <i>et al.</i> , 2021)	O estudo PREDICT avaliou, em condições reais, a qualidade de vida relacionada à saúde em adultos com enxaqueca crônica tratados com onabotulinumtoxinA (BoNT/A) ao longo de dois anos. Participaram 184 pacientes, com média de idade de 45 anos, majoritariamente mulheres (84,8%), que receberam de 155 a 195 unidades da toxina a cada 12 semanas, totalizando até sete ciclos de tratamento. Após o primeiro ciclo, houve redução média de 3,5 dias de cefaleia por mês, chegando a uma diminuição de 6,5 dias mensais após o quarto ciclo ($p < 0,0001$). A qualidade de vida, medida pelo questionário <i>Migraine-Specific Quality of Life</i> (MSQ), apresentou melhora significativa nas três dimensões avaliadas — restritiva, preventiva e emocional — tanto após o quarto ciclo quanto ao final do estudo ($p < 0,0001$). Em relação à segurança, 41,8% dos participantes relataram algum evento adverso, sendo apenas 12% considerados relacionados ao tratamento; quatro participantes apresentaram eventos graves, nenhum associado à toxina. O estudo demonstrou melhora sustentada na qualidade de vida e redução da frequência e intensidade das crises, com perfil de segurança favorável ao uso prolongado da toxina botulínica tipo A em pacientes com enxaqueca crônica.

(Torrente <i>et al.</i> , 2022)	O estudo analisou os efeitos da onabotulinumtoxinA na prevenção da enxaqueca crônica e em possíveis alterações da excitabilidade cortical, avaliadas por meio da percepção de ilusões visuais induzidas por som — um parâmetro associado à integração multissensorial. Participaram pacientes com diagnóstico de enxaqueca crônica que iniciaram a terapia preventiva com a toxina, sendo avaliados no início do tratamento e após 12 semanas. Foram utilizados diários de cefaleia e questionários específicos para medir a frequência e a intensidade das crises, além de testes para investigar a integração sensorial. Após uma sessão de tratamento, observou-se redução significativa na carga de cefaleias e melhora no processamento multissensorial, evidenciada pelo aumento da suscetibilidade às ilusões sonoras-visuais. Os resultados mostraram que a onabotulinumtoxinA foi eficaz na prevenção das crises e contribuiu para a normalização parcial da excitabilidade cortical em pacientes com enxaqueca crônica.
(Zandieh e Cutrer, 2022)	O estudo retrospectivo comparou a eficácia de diferentes doses de onabotulinumtoxinA em pacientes com enxaqueca crônica, analisando o impacto sobre a frequência e a gravidade das crises. Foram incluídos 175 pacientes que receberam, inicialmente, pelo menos três ciclos de 150 unidades da toxina, seguidos de três ciclos com 200 unidades. A análise dos questionários autorreferidos mostrou redução significativa no número de dias com dor de cabeça (de $13,62 \pm 10,79$ para $11,02 \pm 10,61$; $p < 0,001$) e de dias com cefaleia intensa (de $5,88 \pm 6,73$ para $4,01 \pm 4,89$; $p < 0,001$) após o aumento da dose. Esse efeito positivo foi independente da localização da dor e da duração do tratamento prévio com 150 unidades, mantendo-se estável ao longo dos ciclos subsequentes. Além disso, o aumento da dose esteve associado à diminuição do período de perda de efeito terapêutico ($p < 0,05$). Os resultados demonstram que a dose de 200 unidades de onabotulinumtoxinA proporcionou maior controle da enxaqueca crônica em comparação à dose de 150 unidades, com benefícios sustentados durante o tratamento.
(Ornello <i>et al.</i> , 2022)	O estudo multicêntrico europeu analisou a taxa e os preditores de resposta excelente ao tratamento com onabotulinumtoxinA em pacientes com enxaqueca crônica acompanhados por, no mínimo, nove meses. Foram considerados “respondedores excelentes” dois grupos: aqueles com redução igual ou superior a 75% no número de dias mensais de cefaleia (respondedores percentuais) e aqueles com menos de quatro dias mensais de dor de cabeça (respondedores por frequência). Os resultados mostraram que aproximadamente 10% dos pacientes se enquadraram como respondedores percentuais e cerca de 5% como respondedores por frequência. Pacientes com uso excessivo de medicação apresentaram maior taxa de resposta excelente, inclusive após o primeiro e o segundo ciclos de tratamento. Observou-se ainda que mulheres foram menos propensas a alcançar resposta excelente baseada na frequência. O estudo evidenciou que a resposta favorável à onabotulinumtoxinA pode ser identificada precocemente, já após o primeiro ciclo de aplicação, e que o perfil clínico dos pacientes influencia a magnitude dos resultados terapêuticos.

Fonte: conforme os estudos listados

A análise dos estudos revela uma convergência consistente quanto à eficácia terapêutica da toxina botulínica tipo A na redução da frequência e da intensidade das crises de enxaqueca crônica, ainda que as abordagens metodológicas e as populações investigadas

apresentem variações significativas. Hefter e Samadzadeh (2025) observaram benefícios clínicos sustentados entre pacientes tratados por longo prazo, com redução média entre 45% e 70% na gravidade da doença, resultado que dialoga com as evidências relatadas por Boudreauet *al.* (2021), cujo estudo de acompanhamento de dois anos demonstrou diminuição progressiva dos dias de cefaleia e melhora na qualidade de vida mensurada pelo instrumento MSQ. Ambos os estudos apontam para a estabilidade do efeito terapêutico da toxina em regimes prolongados, ainda que a magnitude da resposta possa variar entre subgrupos, conforme indicado por Ornelloet *al.* (2022), que identificaram apenas uma parcela de pacientes classificados como respondedores excelentes, demonstrando que o perfil clínico exerce influência direta sobre a resposta ao tratamento.

Em populações pediátricas, as investigações conduzidas por Shah *et al.* (2020) e Santana e Liu (2021) reforçam a aplicabilidade da toxina botulínica tipo A com segurança e bons resultados terapêuticos. Ambos os estudos apontaram reduções significativas na frequência e intensidade das crises, associadas a perfis de tolerabilidade satisfatórios, sem registro de eventos adversos graves. Tais resultados confirmam que o mecanismo de ação da toxina, embora extensivamente estudado em adultos, mostra-se consistente também em faixas etárias mais jovens, o que expande a compreensão sobre sua aplicabilidade clínica em contextos de dor refratária. A convergência entre esses estudos, em conjunto com as evidências longitudinais de Grazzi *et al.* (2023), sugere que a toxina exerce influência não apenas sobre os parâmetros de dor, mas também sobre aspectos neurocomportamentais, como o catastrofismo da dor, o qual foi identificado como variável preditiva para a redução de crises e do consumo de medicamentos.

No campo dos estudos fisiológicos, Valente *et al.* (2021) e Torrente *et al.* (2022) exploraram dimensões neurobiológicas complementares, investigando as alterações na excitabilidade cortical e no processamento multissensorial após o uso da toxina. Valente *et al.* (2021) demonstraram redução da hiperexcitabilidade cortical e melhora clínica mensurável por meio da diminuição dos escores MIDAS, enquanto Torrente *et al.* constataram que mesmo uma única sessão foi capaz de restaurar parcialmente a integração sensorial, medida pela suscetibilidade às ilusões auditivo-visuais. A articulação entre esses resultados evidencia o impacto da toxina sobre os mecanismos centrais da dor e o papel de modulação cortical como via complementar ao efeito periférico. Essa modulação, ao ser associada à redução dos estímulos nociceptivos, oferece uma explicação neurofisiológica plausível para o alívio sustentado das crises relatado em estudos de longo prazo como o de Boudreauet *al.* (2021).

A questão da durabilidade do efeito terapêutico foi explorada de maneira aprofundada por Ruscheweyhet *al.* (2020) e Zandieh e Cutrer (2022), que analisaram a perda progressiva da eficácia ao longo do ciclo de tratamento e o impacto da variação de dose sobre os resultados clínicos. Ruscheweyhet *al.* (2020) identificaram desgaste significativo do efeito a partir da 12^a semana, acompanhado de aumento no uso de medicação de resgate, enquanto Zandieh e Cutrer (2022) verificaram que o aumento da dose de 150 para 200 unidades foi associado à redução tanto dos dias de dor quanto da perda de efeito terapêutico. Esses dados complementares indicam que a eficácia do tratamento pode ser influenciada por ajustes de dosagem e frequência de aplicação, o que se reflete na necessidade de protocolos individualizados. Em consonância, Ornelloet *al.* (2022) reforçam a heterogeneidade das respostas, destacando que apenas uma parcela restrita dos pacientes atinge respostas excepcionais, o que confirma a importância de um acompanhamento clínico contínuo e personalizado.

Outro aspecto relevante identificado nas investigações é o impacto da toxina sobre a dor cervical e a incapacidade funcional associada à enxaqueca, conforme demonstrado por Onanet *al.* (2022). A redução significativa nas medidas de incapacidade cervical e cefálica, acompanhada da melhora da qualidade de vida, reforça que os benefícios do tratamento não se restringem à frequência das crises, mas se estendem ao funcionamento musculoesquelético e ao bem-estar geral. Esse resultado complementa o observado por Hefter e Samadzadeh (2025), que também relataram diminuição da severidade global da doença em pacientes tratados por períodos prolongados. A correlação entre melhora funcional e estabilidade clínica evidencia que o efeito da toxina transcende o alívio sintomático, sugerindo uma reorganização das vias neuromusculares envolvidas no ciclo de dor.

A relação entre a enxaqueca crônica e os comprometimentos cognitivos foi abordada por González Mingotet *al.* (2022), que identificaram déficits cognitivos reversíveis após o tratamento preventivo com toxina botulínica tipo A. Os resultados indicaram melhora significativa nas funções executivas e atencionais, paralela à redução da dor e à elevação da qualidade de vida, o que se alinha às observações neurofisiológicas de Valente *et al.* (2021) sobre a modulação da excitabilidade cortical. Essa intersecção entre aspectos cognitivos e neurofisiológicos amplia a compreensão do alcance terapêutico da toxina, demonstrando que sua ação se estende para além da supressão da dor, envolvendo também a restauração de circuitos cerebrais relacionados à percepção e ao controle da nocicepção.

Os estudos longitudinais e observacionais, como os de Grazzi *et al.* (2023) e Boudreauet *al.* (2021), convergem ao evidenciar que os efeitos benéficos da toxina botulínica tipo A são sustentados ao longo do tempo, mantendo eficácia clínica e perfil de segurança favorável. A ausência de eventos adversos graves relatada em múltiplos estudos, inclusive nos de Shah *et al.* (2020) e Santana e Liu (2021), reforça a consistência do perfil de segurança, independentemente da faixa etária. Essa estabilidade é corroborada pelos dados de Ornelloet *al.* (2022), que, ao identificar respondedores precoces logo após o primeiro ciclo de aplicação, sugerem que o início da resposta terapêutica pode ocorrer de maneira rápida, consolidando-se nas aplicações subsequentes. Essa característica é de particular relevância clínica, pois indica potencial para reduzir a frequência de intervenções farmacológicas e a dependência de analgésicos de uso contínuo.

As análises de longo prazo, como as realizadas por Hefter e Samadzadeh (2025) e Boudreauet *al.* (2021), associadas às observações fisiológicas de Valente *et al.* (2021) e Torrente *et al.* (2022), reforçam a ideia de que o tratamento com toxina botulínica tipo A atua de modo sistêmico sobre os mecanismos de sensibilização periférica e central. Essa integração entre resultados clínicos e neurofisiológicos permite compreender as razões pelas quais a melhora na dor é acompanhada por recuperação funcional e cognitiva, conforme relatado por González Mingotet *al.* (2022). Além disso, a redução do catastrofismo da dor descrita por Grazzi *et al.* (2023) aponta para uma interação entre fatores psicológicos e fisiológicos, o que evidencia o potencial terapêutico abrangente da toxina no manejo da enxaqueca crônica.

Por fim, os estudos de Zandieh e Cutrer (2022) e Ruscheweyhet *al.* (2020) acrescentam uma dimensão prática importante ao evidenciar que a duração e a consistência do efeito terapêutico podem ser moduladas pela dose e pela regularidade das aplicações. Em paralelo, os resultados de Onanet *al.* (2022) indicam que a melhora nas funções cervicais e musculares está associada à redução da intensidade das crises, o que complementa as conclusões clínicas de Boudreauet *al.* (2021) sobre o impacto positivo na qualidade de vida. Considerados em conjunto, os estudos analisados evidenciam um corpo robusto de evidências científicas sobre a aplicabilidade terapêutica da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica, destacando sua eficácia sustentada, segurança clínica e influência sobre múltiplos parâmetros fisiológicos e funcionais do paciente.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos estudos permite concluir que a toxina botulínica tipo A constitui uma intervenção eficaz e segura no tratamento da enxaqueca crônica, apresentando resultados consistentes na redução da frequência, da intensidade e da duração das crises. Os dados evidenciam que o tratamento proporciona melhora sustentada da qualidade de vida, com diminuição da incapacidade funcional e da dor, resultados observados tanto em pacientes adultos quanto pediátricos. A estabilidade do efeito terapêutico ao longo do tempo e o baixo índice de reações adversas reforçam sua viabilidade como terapia preventiva de longo prazo.

Os mecanismos de ação descritos nos estudos demonstram que a toxina atua de forma integrada sobre o sistema nervoso periférico e central, modulando a liberação de mediadores inflamatórios e reduzindo a excitabilidade cortical. Essa atuação combinada explica a eficácia do tratamento não apenas no controle da dor, mas também na normalização de funções neurológicas comprometidas durante as crises.

Os resultados analisados indicam, ainda, que a toxina botulínica tipo A oferece vantagens clínicas em relação a terapias convencionais, por apresentar melhor tolerabilidade, menor ocorrência de efeitos sistêmicos e maior adesão dos pacientes, especialmente devido à necessidade de reaplicações em intervalos mais longos. Assim, sua aplicação destaca-se como uma estratégia terapêutica de relevância clínica e científica no manejo da enxaqueca crônica, contribuindo para o avanço das práticas neurológicas voltadas ao controle da dor e à promoção do bem-estar dos pacientes.

REFERÊNCIAS

BOUDREAU, G.; FINKELSTEIN, I.; GRABOSKI, C.; ONG, M.; CHRISTIE, S.; SOMMER, K.; BHOGAL, M.; DAVIDOVIC, G.; BECKER, W. OnabotulinumtoxinA improves quality of life in chronic migraine: the PREDICT study. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 49, n. 4, p. 540–552, 2022.

GONZÁLEZ-MINGOT, C. *et al.* Preventive treatment can reverse cognitive impairment in chronic migraine. **The Journal of Headache and Pain**, v. 23, n. 121, p. 1–10, 2022.

GRAZZI, L.; MONTANO, D.; RIZZOI, P.; GUSTAFESARO, E.; MARCASI, A.; FORNARI, A.; RAGGI, A. A single-group study on the effect of onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine associated with medication overuse headache: pain catastrophizing plays a role. **Toxins**, v. 15, n. 86, p. 1–10, 2023.

HEFTER, H.; SAMADZADEH, S. Preventive effects of botulinum neurotoxin in long-term therapy: comparison of the “experienced” benefits and “suspected” worsening across disease entities. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 480, p. 1–14, 2025.

JACOBS, B.; DUSSOR, G. Neurovascular contribution to migraine: moving beyond vasodilation. **Neuroscience**, v. 338, p. 130–144, 2016.

LEVY, D.; MOSKOWITZ, M. Meningeal mechanisms and the migraine connection. **Annual Review of Neuroscience**, v. 46, p. 39–58, 2023.

MANNIX, S.; SKALICKY, A.; BUSE, D.; DESAI, P.; SAPRA, S.; ORTMIEJER, B.; WINDELL, K.; HAREENDRAN, A. Measuring the impact of migraine for evaluating outcomes of preventive treatments for migraine headaches. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 14, n. 143, p. 1–11, 2016.

MARTINA, E.; DIOTALLEVI, F.; RADÌ, G.; CAMPANATI, A.; OFFIDANI, A. Therapeutic use of botulinum neurotoxins in dermatology: systematic review. **Toxins**, v. 13, n. 2, p. 120–133, 2021.

MATA, I.; BÖLSKEI, K.; BACH-ROJECKY, L.; HELYES, Z. Mechanisms of botulinum toxin type A action on pain. **Toxins**, v. 11, n. 8, p. 459, 2019.

ONAN, D.; BENTIVEGNA, E.; MARTELLETTI, P. Onabotulinumtoxin A treatment in chronic migraine: investigation of its effects on disability, headache and neck pain intensity. **Toxins**, v. 15, n. 29, p. 1–9, 2023.

ORNELLO, R.; BARALDI, C.; AHMED, F.; NEGRO, A.; MISCIO, A.; SANTORO, A. *et al.* Excellent response to onabotulinumtoxin A: different definitions, different predictors. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 10795, p. 1–14, 2022.

RUSCHEWEYH, R.; ATHWAL, B.; GRYGLAS-DWORAK, A.; FRATTALE, I.; LATSYSHEVA, N.; ORNELLO, R. *et al.* Wear-off of onabotulinumtoxin A effect over the treatment interval in chronic migraine: a retrospective chart review with analysis of headache diaries. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 60, n. 11, p. 2543–2555, 2020.

SANTANA, L.; LIU, C. Experience of botulinum toxin A injections for chronic migraine headaches in a pediatric chronic pain clinic. **Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 26, n. 2, p. 151–156, 2021.

SHAH, S.; CALDERON, M.; CRAIN, N. *et al.* Eficácia da onabotulinumtoxina A (BOTOX) em pacientes pediátricos com enxaqueca: um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo na população pediátrica com dor. **Anestesia Regional e Medicina da Dor**, v. 46, p. 41–48, 2021.

TORRENTE, A.; PILATI, L.; DE MARCO, S.; MACCORA, S.; ALONGE, P.; VASALLO, L.; LUPICA, A.; COPPOLA, S.; CAMARDA, C.; BOLOGNINI, N.; BRIGHINA, F. Onabotulinumtoxin A modulates visual cortical excitability in chronic migraine: effects of 12-week treatment. **Toxins**, v. 15, n. 23, p. 1–11, 2023.

VALENTE, M.; LETTIERI, C.; RUSSO, V.; JANES, F.; GIGLI, G. Clinical and neurophysiological effects of botulinum neurotoxin type A in chronic migraine. **Toxins**, v. 13, n. 6, p. 392–401, 2021.

ZANDIEH, A.; CUTRER, F. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: is the response dose dependent? **BMC Neurology**, v. 22, n. 218, p. 1–8, 2022.