REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO PREVENTIVO DA ENXAQUECA CRÔNICA PROTOCOLOS DE APLICAÇÃO EM REGIÕES CEFÁLICAS E CERVICAIS, MECANISMOS DE AÇÃO E EFICÁCIA CLÍNICA

BOTULINUM TOXIN IN THE PREVENTIVE TREATMENT OF CHRONIC MIGRAINE APPLICATION PROTOCOLS IN HEAD AND CERVICAL REGIONS, MECHANISMS OF ACTION AND CLINICAL EFFICACY

Ciências da Saúde • 27/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/795675188

Juliana Martins Ferreira[1]

Leandro Rago de Souza[2]

Patrícia Freitas Oliveira[3]

Suzana Gaspar Lopes de Medeiros[4]

Gustavo Lemos de Medeiros[5]

Diogo Henrique Pinto de Moura[6]

Poliana Barbosa Adorno[7]

Bianca de Oliveira Kaminski[8]

Rodney Capp Pallotta[9]

RESUMO

A enxaqueca crônica constitui uma condição neurológica incapacitante, caracterizada pela elevada frequência de episódios de cefaleia e por repercussões significativas na qualidade de vida dos pacientes. A toxina botulínica do tipo A representa uma alternativa terapêutica para a prevenção das crises, especialmente em indivíduos com resposta insuficiente aos tratamentos convencionais. O presente estudo teve como objetivo analisar a utilização da toxina botulínica do tipo A no tratamento preventivo da enxaqueca crônica, enfatizando os protocolos de aplicação em regiões cefálicas e cervicais, os mecanismos farmacológicos de ação e a eficácia clínica. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, descritiva e exploratória, fundamentada na análise de 14 publicações científicas disponibilizadas entre 2021 e 2025. A análise evidenciou que a onabotulinumtoxinA atua na modulação da transmissão nociceptiva e na redução da liberação de mediadores envolvidos na sensibilização neuronal, contribuindo para o controle das crises migranosas. O protocolo PREEMPT destacou-se pela padronização das aplicações em regiões cefálicas e cervicais, utilizando doses de 155 a 195 unidades, conforme critérios clínicos. Os estudos demonstraram benefícios relacionados à redução dos dias mensais de cefaleia, à diminuição da utilização de medicamentos sintomáticos e à melhora da capacidade funcional. Entretanto, foram identificadas variações individuais na resposta terapêutica e limitações nas evidências sobre tratamentos combinados. Conclui-se que a toxina botulínica do tipo A constitui uma opção preventiva eficaz e geralmente segura para a enxaqueca crônica, desde que administrada conforme protocolos reconhecidos e acompanhada de avaliação clínica individualizada.

Palavras-chave: Toxinas Botulínicas Tipo A; Transtornos de

Enxaqueca; Cefaleia; Tratamento Farmacológico; Injeções Intramusculares; Qualidade de Vida.

ABSTRACT

Chronic migraine is a debilitating neurological condition characterized by a high frequency of headache episodes and significant repercussions on patients' quality of life. Botulinum toxin type A represents a therapeutic alternative for the prevention of attacks, especially in individuals with an insufficient response to conventional treatments. This study aimed to analyze the use of botulinum toxin type A in the preventive treatment of chronic migraine, emphasizing application protocols in cephalic and cervical regions, pharmacological mechanisms of action, and clinical efficacy. This is an integrative literature review, with a qualitative, descriptive, and exploratory approach, based on the analysis of 14 scientific publications available between 2021 and 2025. The analysis showed that onabotulinumtoxinA acts in the modulation of nociceptive transmission and in the reduction of the release of mediators involved in neuronal sensitization, contributing to the control of migraine attacks. The PREEMPT protocol stood out for its standardized application in cephalic and cervical regions, using doses of 155 to 195 units, according to clinical criteria. Studies have demonstrated benefits related to the reduction of monthly headache days, decreased use of symptomatic medications, and improved functional capacity. However, individual variations in therapeutic response and limitations in evidence regarding combined treatments were identified. It is concluded that botulinum toxin type A constitutes an effective and generally safe preventive option for chronic migraine, provided it is administered according to recognized protocols and accompanied by individualized clinical evaluation.

Keywords: Botulinum Toxins Type A; Migraine Disorders; Headache; Drug Therapy; Injections Intramuscular; Quality of Life.

1. INTRODUÇÃO

A enxaqueca crônica constitui uma condição neurológica incapacitante, caracterizada pela ocorrência de cefaleia em pelo menos 15 dias por mês, durante período superior a três meses, sendo que, em pelo menos oito desses dias, os sintomas apresentam características migranosas. Essa condição representa um importante problema de saúde pública devido à elevada frequência das crises, à intensidade da dor e às repercussões negativas sobre a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Entre as principais manifestações clínicas encontram-se cefaleia pulsátil, náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia e limitações na realização das atividades cotidianas. A persistência dos sintomas pode comprometer o desempenho profissional, as relações sociais e o bem-estar psicológico, tornando necessário o desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de reduzir a frequência das crises e minimizar suas consequências. Nesse contexto, a utilização da toxina botulínica do tipo A tem adquirido relevância como alternativa para o tratamento preventivo da enxaqueca crônica, especialmente em pacientes que apresentam resposta insuficiente ou intolerância aos medicamentos preventivos convencionais (Lanteri-Minet *et al.*, 2022).

A toxina botulínica do tipo A, particularmente a onabotulinumtoxinA, representa uma modalidade terapêutica utilizada na prevenção da enxaqueca crônica, apresentando mecanismos de ação relacionados à modulação da transmissão neuronal e à redução da sensibilização das vias envolvidas no

processamento da dor. Diferentemente de sua aplicação tradicional para o bloqueio da contração muscular, seus efeitos sobre a enxaqueca envolvem principalmente a interferência na liberação de neurotransmissores e mediadores associados à nocicepção. Entre essas substâncias destaca-se o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, conhecido como CGRP, que participa dos processos neuroinflamatórios e da transmissão dos estímulos dolorosos no sistema trigeminovascular. A ação da toxina sobre terminações nervosas periféricas contribui para diminuir a excitabilidade neuronal e reduzir os estímulos responsáveis pela manutenção das crises migranosas. Dessa maneira, sua utilização apresenta fundamentos farmacológicos que ultrapassam o relaxamento muscular, envolvendo mecanismos complexos relacionados à fisiopatologia da enxaqueca crônica (Baraldi *et al.*, 2023).

A administração da toxina botulínica para prevenção da enxaqueca crônica segue protocolos específicos que estabelecem a distribuição das doses em regiões anatômicas cefálicas e cervicais. Entre os métodos utilizados, destaca-se o protocolo PREEMPT, desenvolvido a partir de estudos clínicos que investigaram a eficácia e a segurança da onabotulinumtoxinA em pacientes com enxaqueca crônica. Esse protocolo estabelece aplicações em músculos selecionados da região frontal, temporal, occipital e cervical, considerando a distribuição das estruturas musculares e das terminações nervosas relacionadas à transmissão da dor. A dose inicial padronizada corresponde a 155 unidades, distribuídas em 31 pontos de aplicação, com possibilidade de ampliação para 195 unidades em situações específicas, conforme a avaliação clínica e os critérios estabelecidos. A correta identificação das estruturas anatômicas, o conhecimento das técnicas de aplicação e o respeito aos intervalos terapêuticos são fundamentais para proporcionar

resultados satisfatórios e reduzir a ocorrência de complicações relacionadas ao procedimento (González-Quintanilla; Evers; Pascual, 2024).

Este artigo tem como objetivo, analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a utilização da toxina botulínica do tipo A no tratamento preventivo da enxaqueca crônica, com ênfase nos protocolos de aplicação em regiões cefálicas e cervicais, nos mecanismos farmacológicos de ação e na eficácia clínica, considerando seus benefícios na redução da frequência e intensidade das crises, na melhora da qualidade de vida dos pacientes e nos aspectos relacionados à segurança do tratamento.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A eficácia clínica da toxina botulínica no tratamento preventivo da enxaqueca crônica tem sido investigada por estudos observacionais e pesquisas de acompanhamento prolongado, que demonstram benefícios relacionados à redução dos dias mensais de cefaleia, à diminuição da intensidade dos sintomas e à melhora da capacidade funcional dos pacientes. Além da frequência das crises, a avaliação dos resultados terapêuticos considera indicadores relacionados à utilização de medicamentos para alívio da dor, à incapacidade provocada pela doença e à qualidade de vida. A resposta clínica pode variar conforme as características individuais, a duração da enfermidade, a presença de condições associadas e o histórico de tratamentos anteriores. Nesse sentido, a manutenção de ciclos regulares de aplicação e o acompanhamento especializado representam aspectos importantes para avaliar a efetividade do procedimento e determinar a necessidade de ajustes terapêuticos. Os resultados obtidos em estudos de prática clínica reforçam a

importância da onabotulinumtoxinA como uma alternativa preventiva para indivíduos com enxaqueca crônica (Santoro *et al.*, 2025).

Apesar dos benefícios demonstrados, a utilização da toxina botulínica exige avaliação criteriosa das indicações, contraindicações, possíveis efeitos adversos e características clínicas dos pacientes. Entre as intercorrências relacionadas ao tratamento encontram-se dor no local da aplicação, desconforto cervical, fraqueza muscular transitória e alterações funcionais decorrentes da distribuição inadequada do medicamento. A segurança do procedimento depende do conhecimento anatômico das regiões cefálicas e cervicais, da execução correta da técnica e do acompanhamento dos resultados ao longo dos ciclos terapêuticos. Além disso, a identificação de fatores associados à resposta clínica pode contribuir para o planejamento individualizado e para a seleção de pacientes com maior possibilidade de benefício. Diante dessas considerações, torna-se relevante compreender os protocolos de aplicação, os mecanismos farmacológicos e os resultados clínicos relacionados à utilização da toxina botulínica na prevenção da enxaqueca crônica, contribuindo para uma abordagem terapêutica fundamentada em evidências científicas (Navarro-Pérez *et al.*, 2024).

A enxaqueca crônica apresenta características clínicas que exigem estratégias terapêuticas direcionadas não apenas ao controle das crises agudas, mas também à prevenção de sua recorrência e à redução da incapacidade associada à doença. A utilização frequente de medicamentos sintomáticos pode contribuir para a manutenção de padrões persistentes de cefaleia em determinados pacientes, especialmente quando ocorre uso excessivo de analgésicos e outras substâncias destinadas ao alívio imediato da dor. Nesse cenário, a

onabotulinumtoxinA representa uma alternativa preventiva que pode ser considerada conforme a gravidade do quadro, as respostas aos tratamentos anteriores e as recomendações clínicas aplicáveis. A possibilidade de associação com medicamentos direcionados ao CGRP também tem despertado interesse científico, principalmente em indivíduos que apresentam resposta parcial às estratégias preventivas isoladas. Entretanto, a combinação terapêutica exige avaliação individualizada, considerando a disponibilidade de evidências, os custos e a segurança do tratamento. A seleção adequada da abordagem preventiva depende da compreensão dos mecanismos envolvidos na enxaqueca e das particularidades clínicas de cada paciente (Ailani; Blumenfeld, 2022).

A eficácia da onabotulinumtoxinA na prevenção da enxaqueca crônica está relacionada à administração periódica do medicamento em regiões musculares específicas, seguindo parâmetros estabelecidos por protocolos clínicos. O estudo REPOSE investigou a utilização de doses entre 156 e 195 unidades em pacientes adultos com enxaqueca crônica, fornecendo informações sobre os resultados terapêuticos e a segurança dessa faixa de dosagem em condições reais de atendimento. A distribuição das aplicações em regiões cefálicas e cervicais busca alcançar terminações nervosas periféricas envolvidas na transmissão dos estímulos dolorosos, respeitando as características anatômicas e as recomendações técnicas. A possibilidade de utilizar doses superiores ao esquema básico permite contemplar determinadas necessidades clínicas, desde que sejam observados os limites previstos e os critérios de segurança. A padronização das aplicações contribui para a reprodutibilidade dos procedimentos e facilita a comparação dos resultados entre diferentes estudos. Dessa maneira, a utilização de protocolos fundamentados em evidências representa um

componente importante para a efetividade do tratamento preventivo da enxaqueca crônica (Ahmed *et al.*, 2025).

A utilização da toxina botulínica em pacientes com enxaqueca crônica refratária tem sido investigada como alternativa terapêutica para situações nas quais os tratamentos preventivos convencionais não proporcionam controle satisfatório dos sintomas. Entre as possibilidades estudadas encontra-se a associação da onabotulinumtoxinA com anticorpos monoclonais direcionados ao CGRP ou ao seu receptor, considerando que essas intervenções apresentam mecanismos farmacológicos distintos. A toxina botulínica atua principalmente sobre terminações nervosas periféricas, enquanto os anticorpos monoclonais interferem diretamente na sinalização relacionada ao CGRP. Essa diferença sugere a possibilidade de efeitos complementares sobre os processos envolvidos na transmissão da dor migranosa. Em uma investigação retrospectiva com pacientes resistentes a diferentes tratamentos, foram observados benefícios clínicos após a utilização combinada dessas abordagens. Entretanto, o número reduzido de participantes e as limitações metodológicas indicam a necessidade de estudos controlados para estabelecer com maior precisão a eficácia e a segurança da associação terapêutica (Argyriou *et al.*, 2022).

A resposta à aplicação da onabotulinumtoxinA pode ser influenciada por diferentes características clínicas, incluindo a frequência inicial das crises, a presença de condições associadas e o histórico de tratamentos preventivos. A avaliação desses fatores é importante porque a redução dos episódios de cefaleia não ocorre de maneira uniforme entre todos os pacientes, sendo possível observar diferentes níveis de benefício após os ciclos de aplicação. Em

investigação realizada com indivíduos diagnosticados com enxaqueca crônica, foram analisadas as alterações na frequência das crises e a influência de manifestações associadas, como ansiedade, depressão e bruxismo. A análise desses aspectos permite compreender que o tratamento preventivo deve considerar a complexidade clínica dos pacientes, evitando interpretações fundamentadas exclusivamente na intensidade inicial da dor. O acompanhamento longitudinal também contribui para identificar modificações na incapacidade funcional e determinar a continuidade do tratamento. Assim, a avaliação individualizada constitui uma etapa importante para compreender os resultados obtidos com a utilização da toxina botulínica (Aydinlar; Soyukibar; Dikmen, 2024).

Os mecanismos farmacológicos da toxina botulínica na prevenção da enxaqueca crônica envolvem processos relacionados à modulação da atividade neuronal e à redução da sensibilização periférica. A onabotulinumtoxinA interfere na liberação de mediadores envolvidos na transmissão nociceptiva, contribuindo para diminuir a ativação de estruturas relacionadas ao sistema trigeminovascular. Além disso, estudos experimentais e clínicos têm investigado a possibilidade de que seus efeitos possam complementar aqueles produzidos por medicamentos direcionados à sinalização do CGRP. Essa hipótese fundamenta pesquisas sobre a associação entre toxina botulínica e anticorpos monoclonais em pacientes com enxaqueca crônica refratária. Entretanto, a demonstração de mecanismos farmacológicos potencialmente complementares não representa, isoladamente, comprovação de superioridade clínica da terapia combinada. A interpretação dos resultados exige considerar o delineamento das pesquisas, as características dos participantes e a presença de grupos

comparadores. Dessa forma, o aprofundamento dos conhecimentos sobre os mecanismos de ação pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias preventivas mais individualizadas (Corasaniti *et al.*, 2023).

A associação entre onabotulinumtoxinA e anticorpos monoclonais direcionados ao CGRP tem sido investigada em pacientes que permanecem sintomáticos apesar da utilização de tratamentos preventivos. Em um estudo observacional realizado em centros especializados, foram analisados os resultados da introdução de anticorpos monoclonais em indivíduos previamente tratados com toxina botulínica. A investigação buscou compreender a segurança e os possíveis benefícios adicionais da combinação, considerando a redução da frequência das crises e a tolerabilidade das intervenções. Os resultados sugeriram que determinados pacientes podem apresentar melhora clínica com a utilização conjunta das terapias, especialmente quando o controle obtido com uma única abordagem é insuficiente. Entretanto, os dados provenientes de estudos observacionais devem ser interpretados com cautela, pois fatores relacionados à seleção dos participantes, ao histórico terapêutico e à ausência de randomização podem influenciar os resultados. Portanto, a utilização combinada representa uma possibilidade a ser avaliada individualmente, sem substituir a necessidade de evidências clínicas mais robustas (Mechtler *et al.*, 2021).

A identificação de fatores associados à resposta terapêutica constitui um aspecto relevante para o planejamento do tratamento preventivo da enxaqueca crônica. Uma investigação retrospectiva envolvendo 131 pacientes avaliou a influência de características clínicas e comportamentais sobre os resultados da

onabotulinumtoxinA. Durante o acompanhamento de 12 meses, foi observada redução na frequência dos episódios de cefaleia, passando de 26 episódios antes do tratamento para 10 episódios ao final do período analisado. Os resultados também indicaram modificações relacionadas ao uso excessivo de medicamentos sintomáticos em parte dos participantes. Esses achados demonstram que a avaliação da eficácia deve considerar tanto a evolução da frequência das crises quanto as mudanças no comportamento terapêutico dos pacientes. Entretanto, a variabilidade individual reforça a necessidade de acompanhamento clínico e de identificação de fatores que possam comprometer os resultados. A análise desses elementos pode contribuir para o aperfeiçoamento das estratégias preventivas e para a definição de expectativas terapêuticas realistas (Mendes-Andrade *et al.*, 2025).

A utilização de terapias preventivas combinadas para enxaqueca crônica apresenta fundamentos relacionados à complexidade dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença. A onabotulinumtoxinA e os medicamentos direcionados ao CGRP atuam sobre diferentes componentes da transmissão nociceptiva, o que tem motivado investigações sobre possíveis benefícios adicionais quando utilizados conjuntamente. Entretanto, a adoção dessa estratégia exige considerar a heterogeneidade das respostas individuais e as limitações das evidências disponíveis. Estudos observacionais sugerem resultados favoráveis em determinados pacientes com enxaqueca refratária, mas ainda existem questões relacionadas à seleção dos candidatos, à duração ideal da associação e à avaliação de sua relação entre custos e benefícios. A ausência de evidências definitivas provenientes de ensaios clínicos randomizados limita conclusões sobre a superioridade da combinação em comparação com tratamentos isolados. Nesse contexto, a escolha

terapêutica deve considerar as recomendações clínicas, a gravidade da doença e os resultados obtidos com intervenções anteriores (Pellesi, 2023).

A eficácia da onabotulinumtoxinA também pode ser avaliada por indicadores relacionados ao impacto da enxaqueca nos períodos entre as crises, considerando que os pacientes podem apresentar manifestações incapacitantes mesmo quando não estão experimentando episódios agudos de cefaleia. Entre essas manifestações encontram-se fadiga, fotofobia, alterações cognitivas e hipersensibilidade a estímulos, que podem comprometer a qualidade de vida e a realização das atividades cotidianas. Um estudo prospectivo envolvendo 150 pacientes acompanhados durante 12 meses identificou redução dos dias mensais de enxaqueca de 18,6 para 8,3, além de melhora nos indicadores relacionados à carga interictal. Também foram observadas reduções na utilização de medicamentos sintomáticos, demonstrando que os benefícios do tratamento podem ultrapassar a diminuição da frequência das crises. Esses resultados reforçam a importância de avaliar diferentes dimensões da resposta terapêutica, incluindo a incapacidade funcional e as manifestações persistentes entre os episódios migranosos. Dessa maneira, o acompanhamento clínico deve contemplar indicadores abrangentes que permitam compreender os efeitos da toxina botulínica sobre a evolução da enxaqueca crônica (Sánchez-Huertas *et al.*, 2025).

3. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, natureza descritiva e caráter exploratório, desenvolvida com o objetivo de analisar as evidências

científicas relacionadas à utilização da toxina botulínica do tipo A no tratamento preventivo da enxaqueca crônica, com ênfase nos protocolos de aplicação em regiões cefálicas e cervicais, nos mecanismos farmacológicos de ação e na eficácia clínica dessa modalidade terapêutica. A escolha desse método fundamenta-se na possibilidade de reunir, examinar e interpretar resultados provenientes de diferentes investigações científicas, permitindo uma compreensão abrangente das aplicações terapêuticas da onabotulinumtoxinA, de seus benefícios, limitações e aspectos relacionados à segurança do procedimento.

A pesquisa bibliográfica foi delimitada a publicações científicas disponibilizadas entre janeiro de 2021 e dezembro de 2025, considerando a necessidade de reunir evidências recentes sobre o tema. Para a identificação dos estudos, foram consideradas as bases de dados PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), além de consultas complementares ao Google Acadêmico. A seleção dessas fontes justifica-se pela abrangência de suas publicações nas áreas de Neurologia, Farmacologia e Ciências da Saúde, possibilitando o acesso a investigações relacionadas à prevenção da enxaqueca crônica por meio da administração de toxina botulínica.

Para orientar a identificação das publicações, foram considerados descritores e termos científicos em português e inglês, incluindo "Toxina Botulínica Tipo A", "Enxaqueca Crônica", "Transtornos de Enxaqueca", "Tratamento Preventivo", "Botulinum Toxins, Type A", "Chronic Migraine", "Migraine Disorders", "OnabotulinumtoxinA", "Preventive Treatment" e "PREEMPT Protocol". Os termos foram organizados em estratégias de busca utilizando os operadores

booleanos AND e OR, com a finalidade de relacionar os diferentes componentes do tema e ampliar a identificação de estudos pertinentes. As combinações priorizaram pesquisas que abordassem os mecanismos de ação da toxina botulínica, as regiões anatômicas utilizadas para aplicação, os esquemas de dosagem, os intervalos entre os ciclos terapêuticos e os resultados clínicos observados em pacientes diagnosticados com enxaqueca crônica.

Os critérios de inclusão compreenderam artigos científicos publicados entre 2021 e 2025, redigidos em português ou inglês, que apresentassem relação direta com a utilização da toxina botulínica do tipo A na prevenção da enxaqueca crônica. Foram considerados estudos clínicos, pesquisas observacionais, estudos retrospectivos, revisões sistemáticas, metanálises e outras publicações científicas relevantes para a compreensão dos mecanismos farmacológicos, protocolos terapêuticos e resultados clínicos. Também foram priorizados trabalhos que apresentassem informações sobre a distribuição das aplicações em regiões cefálicas e cervicais, a frequência das crises migranosas, a intensidade da dor, a incapacidade funcional, a qualidade de vida e os possíveis efeitos adversos relacionados ao tratamento.

Como critérios de exclusão, foram estabelecidas publicações anteriores a 2021, estudos sem relação direta com o tema proposto, trabalhos que abordassem exclusivamente a utilização estética da toxina botulínica e investigações direcionadas ao tratamento de condições neurológicas distintas da enxaqueca crônica. Também foram considerados inadequados estudos que não apresentassem informações suficientes para a análise dos objetivos estabelecidos, publicações duplicadas e materiais sem fundamentação científica verificável. Pesquisas relacionadas à enxaqueca episódica foram

excluídas quando seus resultados não permitiam estabelecer relações pertinentes com a população diagnosticada com enxaqueca crônica.

A organização do material científico foi estruturada a partir da identificação dos estudos relevantes, da leitura dos títulos e resumos e da avaliação integral das publicações selecionadas. Para a elaboração da revisão, foram utilizados 14 trabalhos científicos publicados no período delimitado, contemplando investigações sobre eficácia terapêutica, segurança, mecanismos de ação, protocolos de aplicação e acompanhamento clínico. A análise das publicações considerou informações referentes aos autores, ano de publicação, objetivos, delineamento metodológico, características da população estudada, intervenções realizadas e principais resultados apresentados. Essa organização permitiu estabelecer relações entre os diferentes estudos e identificar aspectos convergentes e divergentes nas evidências disponíveis.

A análise dos dados foi conduzida de maneira qualitativa, por meio da interpretação descritiva e comparativa das informações apresentadas nas publicações selecionadas. Os resultados foram organizados em três eixos temáticos principais: mecanismos de ação da toxina botulínica na fisiopatologia da enxaqueca crônica; protocolos de aplicação em regiões cefálicas e cervicais, com destaque para o protocolo PREEMPT; e eficácia clínica e segurança do tratamento preventivo. No primeiro eixo, foram considerados os mecanismos relacionados à modulação da transmissão nociceptiva e à redução da liberação de mediadores envolvidos na sensibilização neuronal. No segundo, foram examinadas as características dos protocolos terapêuticos, incluindo distribuição anatômica, doses utilizadas e intervalos de aplicação. No terceiro, foram analisados os

resultados relacionados à redução dos dias mensais de cefaleia, à melhora da qualidade de vida, à diminuição da incapacidade funcional e à ocorrência de efeitos adversos.

A interpretação dos resultados considerou as diferenças metodológicas entre os estudos, especialmente quanto ao número de participantes, ao período de acompanhamento, às características clínicas dos pacientes e aos critérios utilizados para avaliar a resposta terapêutica. Também foram observadas as limitações das pesquisas retrospectivas e observacionais, uma vez que seus resultados podem ser influenciados por fatores individuais e pela ausência de grupos comparadores. A comparação entre os autores buscou identificar evidências consistentes sobre os benefícios da onabotulinumtoxinA, sem desconsiderar as divergências relacionadas à resposta clínica, à necessidade de ciclos sucessivos e à possibilidade de associação com outras modalidades preventivas.

Por se tratar de uma revisão integrativa fundamentada em publicações científicas previamente disponibilizadas, o estudo não envolveu recrutamento de participantes, realização de procedimentos clínicos ou coleta direta de informações pessoais. Dessa maneira, não houve intervenção em seres humanos nem utilização de dados individuais identificáveis. Foram respeitados os princípios éticos relacionados à produção científica, mediante a identificação das fontes consultadas, a apresentação fiel dos resultados publicados e a utilização das normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para elaboração das citações e referências bibliográficas.

Por fim, a síntese das evidências foi direcionada à compreensão da importância da toxina botulínica do tipo A como alternativa

terapêutica para a prevenção da enxaqueca crônica, considerando os fundamentos farmacológicos, a padronização das aplicações e os resultados clínicos demonstrados na literatura. A integração dessas informações possibilitou uma análise crítica sobre a utilização da onabotulinumtoxinA, destacando a necessidade de conhecimento anatômico, seleção adequada dos pacientes, acompanhamento especializado e avaliação periódica da resposta terapêutica, contribuindo para a compreensão das possibilidades e limitações dessa modalidade de tratamento.

4. ANÁLISE DOS DADOS

A utilização da toxina botulínica do tipo A no tratamento preventivo da enxaqueca crônica representa um importante avanço nas estratégias terapêuticas destinadas ao controle de uma condição neurológica caracterizada pela elevada frequência das crises e por repercussões significativas sobre a qualidade de vida. A análise dos estudos selecionados demonstra que a onabotulinumtoxinA apresenta benefícios relacionados à redução dos episódios de cefaleia, à melhora da capacidade funcional e à diminuição da necessidade de medicamentos sintomáticos. Entretanto, os autores apresentam diferentes perspectivas quanto aos mecanismos farmacológicos, aos protocolos de administração, aos fatores associados à resposta clínica e à possibilidade de utilização combinada com outras modalidades preventivas. Nesse contexto, Lanteri-Minet *et al.* (2022) destacam a consistência dos resultados obtidos em estudos observacionais, enquanto Baraldi *et al.* (2023) enfatizam os fundamentos farmacológicos que justificam a utilização da toxina botulínica na prevenção das crises migranosas. Embora apresentem enfoques distintos, ambos os estudos convergem ao reconhecer a relevância dessa intervenção no

tratamento da enxaqueca crônica, demonstrando que sua utilização deve considerar tanto os mecanismos envolvidos na transmissão da dor quanto os resultados clínicos observados durante o acompanhamento dos pacientes.

Ao analisar a eficácia clínica, Lanteri-Minet *et al.* (2022) apresentam uma metanálise fundamentada em estudos de prática clínica, identificando redução significativa dos dias mensais de cefaleia após a administração da onabotulinumtoxinA. Os resultados indicaram diminuição média de aproximadamente 10,64 dias mensais de cefaleia após cerca de 24 semanas de tratamento, além de melhorias relacionadas à incapacidade funcional e à utilização de medicamentos sintomáticos. Em comparação, Santoro *et al.* (2025) investigaram os resultados da utilização da toxina botulínica durante períodos prolongados, com acompanhamento de pacientes por até 11 anos. Enquanto Lanteri-Minet *et al.* (2022) oferecem uma visão abrangente dos resultados provenientes de diferentes investigações, Santoro *et al.* (2025) direcionam sua análise à manutenção dos benefícios e à tolerabilidade durante o tratamento continuado. Essa diferença metodológica é relevante, pois demonstra que a eficácia terapêutica deve ser avaliada tanto pela resposta inicial quanto pela persistência dos resultados ao longo dos ciclos de aplicação. A convergência entre os autores fortalece a compreensão de que a onabotulinumtoxinA pode proporcionar benefícios sustentados em pacientes adequadamente selecionados, embora a magnitude da resposta apresente variações individuais.

A comparação entre Santoro *et al.* (2025) e Navarro-Pérez *et al.* (2024) permite aprofundar a discussão sobre a segurança da utilização prolongada da toxina botulínica. Ambos investigaram aspectos relacionados à continuidade do tratamento, considerando

que a enxaqueca crônica frequentemente exige intervenções preventivas durante períodos extensos. Santoro *et al.* (2025) destacam a importância da manutenção dos resultados terapêuticos e da tolerabilidade clínica, enquanto Navarro-Pérez *et al.* (2024) concentram sua investigação na segurança da administração repetida durante um acompanhamento retrospectivo de cinco anos. A análise conjunta desses estudos demonstra que a continuidade do tratamento constitui uma possibilidade clínica relevante, desde que acompanhada de avaliações periódicas e monitoramento dos possíveis efeitos adversos. Entretanto, a natureza observacional dessas pesquisas exige cautela na interpretação dos resultados, pois a permanência dos pacientes em acompanhamento pode estar relacionada à obtenção de respostas favoráveis e à tolerabilidade individual. Dessa forma, os estudos apresentam evidências complementares, mas não eliminam a necessidade de investigações controladas destinadas à avaliação dos efeitos de longo prazo.

No que se refere aos protocolos de aplicação, González-Quintanilla, Evers e Pascual (2024) destacam a importância da padronização das técnicas de administração da onabotulinumtoxinA, especialmente por meio do protocolo PREEMPT. Esse método estabelece a aplicação de 155 unidades distribuídas em 31 pontos localizados em sete grupos musculares das regiões cefálicas e cervicais, com possibilidade de ampliação para 195 unidades conforme critérios clínicos específicos. Em comparação, Ahmed *et al.* (2025) investigaram a utilização de doses entre 156 e 195 unidades no estudo REPOSE, contribuindo para a compreensão da segurança e da eficácia dessa faixa de dosagem em condições reais de atendimento. Enquanto González-Quintanilla, Evers e Pascual (2024) enfatizam os fundamentos técnicos e a organização anatômica do

procedimento, Ahmed *et al.* (2025) apresentam evidências relacionadas à aplicação desses parâmetros na prática clínica. A aproximação entre os estudos demonstra que a padronização representa um elemento importante para a segurança e a reprodutibilidade do tratamento, mas não impede que determinadas características individuais sejam consideradas durante o planejamento terapêutico.

A distribuição anatômica das aplicações constitui um aspecto fundamental para compreender os resultados obtidos com a toxina botulínica. González-Quintanilla, Evers e Pascual (2024) descrevem a importância das regiões frontal, temporal, occipital e cervical na organização dos protocolos preventivos, considerando a localização das estruturas musculares e das terminações nervosas envolvidas na transmissão da dor. Ahmed *et al.* (2025), por sua vez, contribuem para essa discussão ao avaliar a utilização clínica de diferentes doses dentro da faixa estudada. A comparação evidencia que a eficácia do tratamento não depende exclusivamente da quantidade total de unidades administradas, mas também da distribuição adequada do medicamento e do respeito às características anatômicas das regiões selecionadas. Nesse sentido, a aplicação em músculos como frontal, corrugador do supercílio, prócero, temporal, occipital, trapézio e grupos musculares cervicais deve seguir critérios técnicos específicos. A execução inadequada pode comprometer os resultados e favorecer manifestações adversas, como desconforto cervical, fraqueza muscular e alterações funcionais transitórias. Portanto, os estudos reforçam a importância da capacitação profissional e da utilização de protocolos fundamentados em evidências científicas.

A discussão sobre os mecanismos farmacológicos apresenta contribuições importantes de Baraldi *et al.* (2023) e Corasaniti *et al.* (2023), que abordam a ação da onabotulinumtoxinA sobre processos relacionados à transmissão nociceptiva. Baraldi *et al.* (2023) destacam que os benefícios preventivos da toxina botulínica ultrapassam sua capacidade de produzir relaxamento muscular, envolvendo a interferência na liberação de mediadores associados à sensibilização periférica. Corasaniti *et al.* (2023), por outro lado, relacionam esses mecanismos à possibilidade de associação com terapias direcionadas ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, conhecido como CGRP. Embora os estudos apresentem perspectivas diferentes, ambos reconhecem a participação das vias trigeminovasculares na fisiopatologia da enxaqueca crônica. A comparação demonstra que a compreensão dos mecanismos de ação constitui um elemento importante para justificar a utilização preventiva da toxina botulínica e investigar novas possibilidades terapêuticas. Entretanto, a existência de mecanismos farmacológicos complementares não permite concluir, isoladamente, que a associação entre diferentes medicamentos seja superior à utilização individual de cada intervenção.

Baraldi *et al.* (2023) também contribuem para diferenciar os efeitos da toxina botulínica na enxaqueca daqueles observados em suas aplicações estéticas e em outras condições neuromusculares. Na prevenção das crises migranosas, a ação sobre terminações nervosas periféricas está relacionada à diminuição da liberação de substâncias envolvidas na transmissão dos estímulos dolorosos, contribuindo para reduzir a sensibilização das vias nociceptivas. Em comparação, González-Quintanilla, Evers e Pascual (2024) relacionam os fundamentos farmacológicos às características dos protocolos de aplicação, demonstrando a importância da seleção

das regiões anatômicas para alcançar os efeitos terapêuticos pretendidos. Essa aproximação permite compreender que a localização das aplicações não representa apenas uma escolha baseada na distribuição muscular, mas também considera estruturas periféricas envolvidas no processamento da dor. Dessa maneira, os mecanismos farmacológicos e os protocolos anatômicos apresentam relação direta, sendo necessário compreendê-los de forma integrada para interpretar os resultados clínicos da onabotulinumtoxinA.

Outro aspecto relevante refere-se à variabilidade da resposta terapêutica, discutida por Aydinlar, Soyukibar e Dikmen (2024) e Mendes-Andrade *et al.* (2025). Aydinlar, Soyukibar e Dikmen (2024) investigaram características clínicas que poderiam influenciar os resultados da aplicação da toxina botulínica, considerando manifestações associadas à enxaqueca crônica, como ansiedade, depressão e bruxismo. Mendes-Andrade *et al.* (2025), por sua vez, analisaram fatores relacionados à resposta terapêutica em uma investigação retrospectiva envolvendo 131 pacientes acompanhados durante 12 meses. Os resultados apresentados por Mendes-Andrade *et al.* (2025) indicaram redução da frequência dos episódios de cefaleia, passando de 26 episódios antes do tratamento para 10 episódios ao final do acompanhamento. Embora os estudos apresentem delineamentos e características populacionais distintos, ambos demonstram a importância de considerar fatores individuais na avaliação da eficácia. A comparação evidencia que a resposta à onabotulinumtoxinA não deve ser interpretada como uniforme, pois diferentes condições clínicas podem influenciar a evolução dos sintomas e a percepção dos benefícios terapêuticos.

A presença de condições associadas à enxaqueca crônica merece atenção especial, uma vez que fatores psicológicos, comportamentais e neuromusculares podem interferir na incapacidade funcional e na qualidade de vida. Aydinlar, Soyukibar e Dikmen (2024) destacam a relevância da avaliação de manifestações associadas, enquanto Mendes-Andrade *et al.* (2025) enfatizam a identificação de fatores capazes de influenciar os resultados durante o acompanhamento clínico. A principal convergência entre essas investigações está no reconhecimento da necessidade de uma abordagem individualizada, que considere características além da frequência inicial das crises. Entretanto, é importante diferenciar associação estatística de relação causal, pois a presença de determinada condição clínica não significa necessariamente que ela seja responsável pela redução ou ausência de resposta à toxina botulínica. Dessa forma, os estudos contribuem para ampliar a compreensão dos fatores relacionados à evolução terapêutica, mas também demonstram a necessidade de investigações prospectivas que permitam estabelecer relações mais consistentes entre características individuais e resultados clínicos.

A avaliação da eficácia também apresenta diferenças importantes entre Lanteri-Minet *et al.* (2022) e Sánchez-Huertas *et al.* (2025). Enquanto Lanteri-Minet *et al.* (2022) analisaram principalmente indicadores relacionados à frequência dos dias mensais de cefaleia e à incapacidade provocada pela doença, Sánchez-Huertas *et al.* (2025) ampliaram essa perspectiva ao investigar a carga interictal, correspondente às manifestações que podem permanecer presentes nos períodos entre as crises migranosas. No estudo prospectivo de Sánchez-Huertas *et al.* (2025), envolvendo 150 pacientes acompanhados durante 12 meses, foi observada redução dos dias mensais de enxaqueca de 18,6 para 8,3, acompanhada de

melhorias em indicadores relacionados ao impacto da doença. A comparação demonstra que a avaliação da resposta terapêutica não deve se restringir à contagem dos episódios dolorosos, pois manifestações como fadiga, fotofobia e alterações cognitivas também podem comprometer a funcionalidade dos pacientes. Assim, os estudos apresentam resultados complementares e reforçam a importância de utilizar diferentes indicadores para compreender os benefícios clínicos da toxina botulínica.

A análise conjunta de Sánchez-Huertas *et al.* (2025) e Santoro *et al.* (2025) permite discutir a relação entre eficácia terapêutica e qualidade de vida durante o acompanhamento prolongado. Sánchez-Huertas *et al.* (2025) demonstram que a redução da frequência das crises pode ser acompanhada de melhorias em manifestações presentes entre os episódios migranosos, enquanto Santoro *et al.* (2025) destacam a importância da avaliação continuada da efetividade e da tolerabilidade do tratamento. A principal contribuição dessa comparação consiste em demonstrar que os resultados da onabotulinumtoxinA devem ser interpretados de maneira abrangente, considerando tanto indicadores objetivos quanto repercussões funcionais percebidas pelos pacientes. Entretanto, a comparação direta da magnitude dos resultados exige cautela, pois os estudos apresentam diferentes períodos de acompanhamento, instrumentos de avaliação e características populacionais. Dessa forma, a integração das evidências favorece uma compreensão mais completa dos benefícios preventivos, sem desconsiderar as limitações metodológicas existentes.

A utilização combinada da toxina botulínica com anticorpos monoclonais direcionados ao CGRP constitui uma das principais questões discutidas na literatura recente. Ailani e Blumenfeld (2022)

apresentam fundamentos clínicos para considerar essa associação em determinados pacientes com enxaqueca crônica que permanecem sintomáticos apesar do tratamento preventivo. Argyriou *et al.* (2022), por sua vez, investigaram a utilização da onabotulinumtoxinA associada a anticorpos monoclonais em pacientes com enxaqueca crônica refratária, identificando resultados favoráveis em uma investigação retrospectiva. Embora ambos os estudos reconheçam a possibilidade de benefícios adicionais, apresentam diferenças importantes quanto à natureza das evidências. Ailani e Blumenfeld (2022) discutem principalmente a justificativa clínica e os fundamentos da associação terapêutica, enquanto Argyriou *et al.* (2022) apresentam observações provenientes de pacientes submetidos ao tratamento combinado. Essa diferença demonstra que a plausibilidade farmacológica e a experiência clínica podem contribuir para a formulação de hipóteses, mas não substituem a necessidade de ensaios clínicos controlados para confirmar a superioridade da combinação.

Mechtler *et al.* (2021) também investigaram a associação entre onabotulinumtoxinA e anticorpos monoclonais direcionados ao CGRP, contribuindo para ampliar as evidências provenientes da prática clínica. Os autores avaliaram pacientes que receberam terapias combinadas, considerando aspectos relacionados à eficácia e à segurança. Em comparação, Argyriou *et al.* (2022) concentraram sua investigação em indivíduos com enxaqueca crônica resistente a diferentes modalidades preventivas. A principal convergência entre os estudos consiste na identificação de possíveis benefícios adicionais em pacientes que não apresentam controle satisfatório com tratamentos isolados. Entretanto, a diferença entre as populações investigadas dificulta a comparação direta dos resultados, pois indivíduos com maior resistência terapêutica podem

apresentar respostas distintas daquelas observadas em pacientes com características clínicas menos complexas. Além disso, a ausência de randomização e de grupos controles adequados limita a atribuição dos resultados exclusivamente à associação farmacológica. Dessa maneira, os estudos oferecem evidências promissoras, mas ainda insuficientes para estabelecer recomendações universais sobre a utilização combinada.

A discussão apresentada por Pellesi (2023) complementa os resultados de Mechtler *et al.* (2021) e Argyriou *et al.* (2022), ao analisar criticamente o estágio das evidências relacionadas à combinação da toxina botulínica com medicamentos direcionados ao CGRP. Enquanto Mechtler *et al.* (2021) e Argyriou *et al.* (2022) apresentam resultados observacionais, Pellesi (2023) enfatiza a necessidade de compreender as limitações metodológicas dessas investigações antes de estabelecer conclusões definitivas. Essa comparação é importante porque demonstra que resultados clínicos favoráveis não representam necessariamente comprovação de superioridade terapêutica. A ausência de ensaios clínicos randomizados adequados, a heterogeneidade das populações estudadas e as diferenças entre os esquemas terapêuticos dificultam a definição da magnitude dos benefícios adicionais. Portanto, a contribuição de Pellesi (2023) consiste em reforçar a necessidade de interpretação crítica das evidências e de desenvolvimento de estudos capazes de esclarecer quais pacientes podem apresentar maior benefício com a associação.

Corasaniti *et al.* (2023) aprofundam essa discussão ao relacionar os mecanismos farmacológicos da onabotulinumtoxinA e dos medicamentos direcionados ao CGRP com a possibilidade de efeitos terapêuticos complementares. Diferentemente de estudos que se

concentram exclusivamente nos resultados observados em pacientes, os autores também discutem a necessidade de investigações clínicas controladas para avaliar a eficácia e a segurança da combinação. Em comparação, Ailani e Blumenfeld (2022) destacam a aplicabilidade clínica dessa estratégia em situações específicas, enquanto Pellesi (2023) enfatiza as limitações das evidências disponíveis. A análise conjunta demonstra que existe concordância quanto à relevância científica da associação terapêutica, mas também evidencia diferenças na interpretação de sua aplicabilidade. Enquanto alguns autores valorizam os resultados promissores da prática clínica, outros ressaltam que a utilização combinada deve ser considerada com cautela até que estudos metodologicamente mais robustos permitam estabelecer recomendações consistentes. Dessa forma, a associação entre toxina botulínica e terapias direcionadas ao CGRP permanece como uma possibilidade relevante, especialmente em pacientes com enxaqueca crônica refratária.

A segurança da aplicação da toxina botulínica também deve ser analisada em conjunto com os protocolos anatômicos e os fatores individuais dos pacientes. Navarro-Pérez *et al.* (2024) destacam a importância do acompanhamento prolongado para identificar possíveis manifestações adversas relacionadas aos ciclos repetidos de tratamento. González-Quintanilla, Evers e Pascual (2024), por outro lado, enfatizam a necessidade de respeitar os parâmetros técnicos de aplicação, considerando a distribuição das doses e a localização das estruturas anatômicas. Ahmed *et al.* (2025) complementam essa discussão ao apresentar informações sobre a utilização de diferentes doses em condições reais de atendimento. A comparação entre os estudos demonstra que a segurança terapêutica depende de fatores interligados, incluindo a técnica de

administração, a dose utilizada, as características clínicas dos pacientes e o acompanhamento dos resultados. Dessa maneira, a avaliação de segurança não deve se limitar à identificação imediata de efeitos adversos, sendo necessário considerar também a tolerabilidade durante os ciclos sucessivos de tratamento.

Em relação aos possíveis efeitos adversos, Navarro-Pérez *et al.* (2024) e Santoro *et al.* (2025) apresentam contribuições importantes para compreender a tolerabilidade da onabotulinumtoxinA durante períodos prolongados. As manifestações relacionadas ao procedimento podem incluir desconforto nos locais de aplicação, dor cervical e fraqueza muscular transitória, sendo necessário avaliar sua intensidade, duração e repercussões funcionais. Enquanto Navarro-Pérez *et al.* (2024) direcionam sua investigação especificamente à segurança de longo prazo, Santoro *et al.* (2025) analisam a efetividade e a tolerabilidade em um período de acompanhamento ainda mais extenso. A convergência entre os estudos reforça a importância do monitoramento clínico, especialmente em pacientes submetidos a múltiplos ciclos terapêuticos. Entretanto, a interpretação dos resultados deve considerar que indivíduos com efeitos adversos persistentes ou ausência de benefício podem interromper o tratamento, influenciando as características das populações avaliadas em estudos retrospectivos. Assim, embora os resultados sejam favoráveis à utilização continuada da toxina botulínica, a decisão terapêutica deve permanecer fundamentada na avaliação individualizada.

A relação entre dose administrada e resposta clínica representa outro aspecto importante para a discussão. Ahmed *et al.* (2025) investigaram a utilização de doses entre 156 e 195 unidades,

enquanto González-Quintanilla, Evers e Pascual (2024) destacam o protocolo PREEMPT como referência para a distribuição anatômica das aplicações. A análise conjunta demonstra que a possibilidade de utilizar doses superiores ao esquema básico deve estar relacionada às recomendações técnicas e às necessidades clínicas identificadas durante o acompanhamento. Entretanto, não é possível concluir que o aumento da dose resulte necessariamente em maior eficácia para todos os pacientes, pois a resposta terapêutica depende de diferentes fatores. Além disso, a utilização de quantidades superiores exige atenção à distribuição dos pontos de aplicação e à possibilidade de efeitos adversos relacionados à ação muscular do medicamento. Dessa forma, a individualização deve ocorrer dentro dos parâmetros de segurança estabelecidos, evitando modificações arbitrárias nos protocolos reconhecidos.

A comparação entre Mendes-Andrade *et al.* (2025) e Lanteri-Minet *et al.* (2022) permite discutir a importância do acompanhamento clínico na interpretação dos resultados terapêuticos. Mendes-Andrade *et al.* (2025) observaram redução expressiva da frequência dos episódios de cefaleia durante 12 meses de acompanhamento, enquanto Lanteri-Minet *et al.* (2022) identificaram benefícios relevantes a partir da integração de resultados provenientes de diferentes estudos observacionais. Embora ambos apresentem resultados favoráveis, as diferenças metodológicas impedem a comparação direta da magnitude das reduções observadas. A metanálise de Lanteri-Minet *et al.* (2022) oferece uma perspectiva mais abrangente, enquanto a investigação de Mendes-Andrade *et al.* (2025) permite examinar características específicas de uma população acompanhada em determinado contexto clínico. Essa diferença demonstra que a interpretação dos resultados deve considerar o delineamento da pesquisa, os critérios de inclusão, a

frequência inicial das crises e o período de avaliação. Portanto, a consistência das evidências deve ser analisada de maneira crítica, evitando generalizações fundamentadas exclusivamente em resultados isolados.

A utilização de medicamentos sintomáticos constitui outro indicador importante para avaliar os benefícios da prevenção da enxaqueca crônica. Lanteri-Minet *et al.* (2022) identificaram redução na utilização desses medicamentos em estudos de prática clínica, enquanto Mendes-Andrade *et al.* (2025) observaram modificações relacionadas ao uso excessivo de tratamentos destinados ao alívio das crises. Sánchez-Huertas *et al.* (2025) também relataram diminuição da utilização de medicamentos sintomáticos durante o acompanhamento dos pacientes tratados com onabotulinumtoxinA. A convergência entre os estudos sugere que a redução da frequência das crises pode contribuir para diminuir a necessidade de intervenções farmacológicas agudas. Entretanto, a interpretação dessa relação exige considerar que mudanças no consumo de medicamentos podem ser influenciadas por orientações clínicas, tratamentos associados e modificações comportamentais. Dessa maneira, a redução do uso de medicamentos sintomáticos deve ser compreendida como um indicador complementar da resposta preventiva, e não como evidência isolada de eficácia.

A incapacidade funcional associada à enxaqueca crônica também merece destaque, considerando que a doença pode comprometer atividades profissionais, acadêmicas, familiares e sociais. Sánchez-Huertas *et al.* (2025) demonstram a importância de avaliar manifestações presentes entre as crises, enquanto Lanteri-Minet *et al.* (2022) destacam melhorias em indicadores relacionados ao impacto da cefaleia. Santoro *et al.* (2025) complementam essa

perspectiva ao investigar a efetividade terapêutica durante acompanhamento prolongado. A comparação entre os estudos demonstra que a melhora clínica não deve ser definida exclusivamente pela diminuição dos episódios dolorosos, pois a recuperação funcional representa um componente fundamental do tratamento preventivo. Nesse sentido, a redução da frequência das crises pode favorecer maior participação nas atividades cotidianas, mas os benefícios devem ser avaliados por instrumentos capazes de identificar diferentes dimensões da qualidade de vida. Portanto, a utilização de indicadores abrangentes contribui para uma compreensão mais adequada da efetividade da onabotulinumtoxinA.

Outro ponto importante refere-se à necessidade de distinguir os resultados obtidos em pacientes com enxaqueca crônica daqueles observados em indivíduos com outras apresentações da doença. González-Quintanilla, Evers e Pascual (2024) enfatizam a utilização da onabotulinumtoxinA no contexto da enxaqueca crônica, enquanto Ailani e Blumenfeld (2022) discutem estratégias preventivas destinadas a pacientes que permanecem sintomáticos apesar dos tratamentos utilizados. Essa diferenciação é relevante porque a frequência das crises, a incapacidade funcional e o histórico terapêutico podem variar significativamente entre os indivíduos. Dessa forma, os resultados provenientes de populações com enxaqueca crônica não devem ser automaticamente extrapolados para pacientes com enxaqueca episódica ou outras condições dolorosas. A seleção adequada dos candidatos ao tratamento representa, portanto, um componente essencial para a interpretação das evidências e para a aplicação clínica dos protocolos preventivos.

As limitações metodológicas dos estudos selecionados também precisam ser consideradas. Lanteri-Minet *et al.* (2022) reuniram resultados de diferentes pesquisas observacionais, enquanto Santoro *et al.* (2025), Navarro-Pérez *et al.* (2024) e Mendes-Andrade *et al.* (2025) apresentaram investigações fundamentadas no acompanhamento de pacientes em condições reais de atendimento. Embora esses delineamentos contribuam para compreender a efetividade e a segurança do tratamento na prática clínica, apresentam limitações relacionadas à ausência de randomização, à heterogeneidade das populações e à possibilidade de fatores de confusão. Em comparação, estudos clínicos controlados permitem avaliar de maneira mais rigorosa a relação entre intervenção e resultado, embora possam apresentar critérios de seleção que restringem a representatividade da população atendida habitualmente. Dessa maneira, diferentes delineamentos científicos oferecem contribuições complementares, sendo necessário considerar suas características para estabelecer conclusões proporcionais à qualidade das evidências disponíveis.

A análise dos estudos também evidencia que a eficácia da onabotulinumtoxinA deve ser compreendida como resultado de uma interação entre mecanismos farmacológicos, técnica de aplicação e características clínicas individuais. Baraldi *et al.* (2023) enfatizam os processos envolvidos na modulação da transmissão nociceptiva, González-Quintanilla, Evers e Pascual (2024) destacam a importância dos protocolos anatômicos e Aydinlar, Soyukibar e Dikmen (2024) investigam fatores associados à variabilidade da resposta terapêutica. Essas contribuições demonstram que nenhum desses componentes, isoladamente, explica toda a complexidade dos resultados clínicos. A utilização adequada da toxina botulínica exige compreender a fisiopatologia da enxaqueca crônica, respeitar

os parâmetros técnicos estabelecidos e avaliar continuamente a evolução dos pacientes. Dessa forma, a integração entre conhecimento farmacológico, domínio anatômico e acompanhamento individualizado constitui um elemento fundamental para a segurança e a efetividade do tratamento preventivo.

Ao considerar as possibilidades futuras de tratamento, Corasaniti *et al.* (2023), Pellesi (2023) e Ailani e Blumenfeld (2022) demonstram que a investigação de estratégias combinadas representa uma área relevante para o desenvolvimento de novas abordagens preventivas. Entretanto, as contribuições de Argyriou *et al.* (2022) e Mechtler *et al.* (2021) indicam que os resultados favoráveis observados em séries de casos e estudos retrospectivos precisam ser confirmados por pesquisas controladas. A comparação entre esses autores demonstra que a utilização de tratamentos com mecanismos farmacológicos distintos apresenta justificativa científica, mas ainda existem limitações relacionadas à identificação dos pacientes que podem apresentar maior benefício, à definição dos esquemas terapêuticos e à avaliação dos resultados em longo prazo. Nesse sentido, o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados poderá contribuir para esclarecer a eficácia adicional das associações e estabelecer critérios mais consistentes para sua utilização.

De maneira geral, a análise comparativa dos estudos demonstra concordância quanto à relevância da onabotulinumtoxinA no tratamento preventivo da enxaqueca crônica, embora existam diferenças relacionadas aos métodos de investigação, aos períodos de acompanhamento e aos indicadores utilizados para avaliar a resposta terapêutica. Lanteri-Minet *et al.* (2022), Santoro *et al.* (2025), Sánchez-Huertas *et al.* (2025) e Mendes-Andrade *et al.* (2025)

apresentam evidências relacionadas à eficácia clínica e à redução do impacto da doença. González-Quintanilla, Evers e Pascual (2024) e Ahmed *et al.* (2025) contribuem para a compreensão dos protocolos de aplicação e da utilização de diferentes doses. Baraldi *et al.* (2023) aprofundam os fundamentos farmacológicos, enquanto Navarro-Pérez *et al.* (2024) destacam os aspectos relacionados à segurança. Aydinlar, Soyukibar e Dikmen (2024) ressaltam a importância dos fatores individuais, ao passo que Ailani e Blumenfeld (2022), Argyriou *et al.* (2022), Mechtler *et al.* (2021), Corasaniti *et al.* (2023) e Pellesi (2023) ampliam a discussão sobre as possibilidades e limitações das terapias combinadas.

Diante dessas considerações, verifica-se que a utilização da toxina botulínica do tipo A constitui uma estratégia preventiva relevante para pacientes com enxaqueca crônica, especialmente quando fundamentada em protocolos reconhecidos e acompanhada de avaliação clínica individualizada. As evidências analisadas demonstram benefícios relacionados à redução da frequência das crises, à melhora da incapacidade funcional e à diminuição do impacto da doença sobre a qualidade de vida. Entretanto, a variabilidade da resposta terapêutica, as diferenças metodológicas entre os estudos e as limitações das investigações sobre tratamentos combinados indicam a necessidade de continuidade das pesquisas científicas. Assim, a integração dos resultados permite compreender que a eficácia clínica da onabotulinumtoxinA depende da adequada seleção dos pacientes, do conhecimento dos mecanismos farmacológicos, da execução correta dos protocolos de aplicação em regiões cefálicas e cervicais e do acompanhamento periódico dos resultados, contribuindo para uma abordagem preventiva mais segura, fundamentada e individualizada.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa da literatura permitiu analisar a utilização da toxina botulínica do tipo A no tratamento preventivo da enxaqueca crônica, considerando os protocolos de aplicação em regiões cefálicas e cervicais, os mecanismos farmacológicos de ação e a eficácia clínica dessa modalidade terapêutica. As evidências científicas analisadas demonstraram que a onabotulinumtoxinA representa uma alternativa eficaz para a redução da frequência das crises migranosas e da incapacidade funcional associada à doença, contribuindo para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Os resultados também evidenciaram que os benefícios terapêuticos dependem da adequada seleção dos indivíduos, da utilização de protocolos padronizados e do acompanhamento clínico durante os ciclos de tratamento.

Em relação aos mecanismos de ação, verificou-se que os efeitos preventivos da toxina botulínica não se restringem ao relaxamento muscular, envolvendo principalmente a modulação da transmissão nociceptiva e a redução da liberação de mediadores relacionados à sensibilização neuronal. A interferência na atividade das terminações nervosas periféricas contribui para diminuir os estímulos envolvidos na manutenção da dor migranosa, justificando sua aplicação como estratégia preventiva. Quanto aos protocolos terapêuticos, destacou-se a importância do método PREEMPT, que estabelece parâmetros específicos para a distribuição das doses em regiões cefálicas e cervicais, favorecendo a padronização dos procedimentos e a segurança das aplicações.

No que se refere à eficácia clínica, os estudos analisados indicaram resultados favoráveis na redução dos dias mensais de cefaleia, na

diminuição da necessidade de medicamentos sintomáticos e na melhora dos indicadores de incapacidade e qualidade de vida. Entretanto, observou-se que a resposta terapêutica apresenta variações individuais, podendo ser influenciada pelas características clínicas dos pacientes, pela gravidade da doença e pelo histórico de tratamentos anteriores. Em relação à segurança, a onabotulinumtoxinA apresentou perfil de tolerabilidade favorável, embora possam ocorrer efeitos adversos, como dor nos locais de aplicação, desconforto cervical e fraqueza muscular transitória, reforçando a necessidade de conhecimento anatômico e execução adequada da técnica.

Conclui-se, portanto, que a toxina botulínica do tipo A constitui uma opção terapêutica relevante, eficaz e geralmente segura para a prevenção da enxaqueca crônica, especialmente quando administrada conforme protocolos reconhecidos e acompanhada de avaliação clínica individualizada. Dessa forma, o objetivo proposto foi contemplado, uma vez que a análise das evidências permitiu compreender os principais mecanismos farmacológicos, as características dos protocolos de aplicação e os benefícios clínicos associados ao tratamento. Ressalta-se, contudo, a importância da realização de novos estudos clínicos controlados e de acompanhamento prolongado para ampliar o conhecimento sobre os fatores relacionados à resposta terapêutica, aperfeiçoar as estratégias de aplicação e estabelecer com maior precisão os benefícios de possíveis associações com outras modalidades preventivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, F.; GAUL, C.; KOLLEWE, K. *et al*. Real-world safety and efficacy of 156 U - 195 U onabotulinumtoxinA in adults with chronic migraine: results from the REPOSE study. BMC Neurology, v. 25, n. 1, p. 23-25, 2025.

AILANI, J.; BLUMENFELD, A. M. Combination CGRP monoclonal antibody and onabotulinumtoxinA treatment for preventive treatment in chronic migraine. Headache, v. 62, n. 1, p. 106-108, 2022.

ARGYRIOU, A. A.; DERMITZAKIS, E. V.; XIROMERISIOU, G. *et al*. OnabotulinumtoxinA add-on to monoclonal anti-CGRP antibodies in treatment-refractory chronic migraine. Toxins, v. 14, n. 12, p. 847-849, 2022.

AYDINLAR, E. I.; SOYUKIBAR, E.; DIKMEN, P. Y. The effectiveness and predictors influencing the outcome of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: understanding from diverse patient profiles in a single session. Frontiers in Neurology, v. 15, p. 12-14, 2024.

BARALDI, C.; LO CASTRO, F.; ORNELLO, R. *et al*. OnabotulinumtoxinA: still the present for chronic migraine. Toxins, v. 15, n. 1, p. 59-61, 2023.

CORASANITI, M. T.; LAWRENCE, G. W.; BAGETTA, G. *et al*. Combination of anti-CGRP/CGRP-R mAbs with onabotulinumtoxin A as a novel therapeutic approach for refractory chronic migraine: a retrospective study of real-world clinical evidence and a protocol for a double-blind, randomized clinical trial to establish the efficacy and safety. Frontiers in Pharmacology, v. 14, p. 89-92, 2023.

GONZÁLEZ-QUINTANILLA, V.; EVERS, S.; PASCUAL, J. OnabotulinumtoxinA: discussion of the evidence for effectiveness of

OnabotulinumA and its place in chronic migraine treatment. Handbook of Clinical Neurology, v. 19, p. 87-106, 2024.

LANTERI-MINET, M.; DUCROS, A.; FRANCOIS, C. *et al*. Effectiveness of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) for the preventive treatment of chronic migraine: a meta-analysis on 10 years of real-world data. Cephalalgia, v. 42, n. 14, p. 1543-1564, 2022.

MECHTLER, L.; SAIKALI, N.; MCVIGE, J. *et al*. Real-world evidence for the safety and efficacy of CGRP monoclonal antibody therapy added to onabotulinumtoxinA treatment for migraine prevention in adult patients with chronic migraine. Frontiers in Neurology, v. 12, p.788-789, 2021.

MENDES-ANDRADE, L.; MENDES-ANDRADE, I.; MEDEIROS, B. *et al*. Risk factors affecting the therapeutic effect of onabotulinum toxin a on chronic migraine. Pain Management, v. 15, n. 2, p. 65-71, 2025.

NAVARRO-PÉREZ, M. P.; GONZÁLEZ-QUINTANILLA, V.; MUÑOZ-VENDRELL, A. *et al*. Long-term safety of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine patients: a five-year retrospective study. Frontiers in Neurology, v. 15, p. 56-59, 2024.

PELLESI, L. Combining onabotulinumtoxin A with a CGRP antagonist for chronic migraine prophylaxis: where do we stand? Frontiers in Pain Research, v. 4, p. 129-132, 2023.

SÁNCHEZ-HUERTAS, A.; CAMEJO-MAS, O.; GARCIA-ROLDAN, S. *et al*. OnabotulinumtoxinA is an effective treatment for reducing the interictal burden in patients with chronic migraine: a prospective observational study. Toxins, v. 17, n. 9, p. 463-465, 2025.

SANTORO, A.; FONTANA, A.; COPETTI, M. *et al*. Real-world insights into the effectiveness and tolerability of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a long-term evaluation of up to 11 years. Toxins, v. 17, n. 4, p. 208-210, 2025.

---

[1] Doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Brasil.

[2] Cirurgião Dentista. Doutor em Biotecnologia. Universidade do Vale do Taquari. Lajeado, Rio Grande do Sul, Brasil.

[3] Cirurgiã Dentista e Graduanda em Fonoaudiologia. Uniube. Minas Gerais, Brasil.

[4] Médica. Unigranrio/Afya. Rio de Janeiro, Brasil.

[5] Médico. Pós-Graduado em Neurologia. PUC-Rio. Rio de Janeiro, Brasil.

[6] Graduando em Medicina. Faculdade Serra Dourada. Lorena, Brasil.

[7] Cirurgiã Dentista. Pós-Graduada em Bucomaxilofacial. Faculdade Fanvance. Brasil.

[8] Cirurgiã Dentista. Pós-Graduada em ProHarmony. Santa Catarina, Brasil.

[9] Cirurgião Dentista. USP. São Paulo, Brasil.