

Toxina botulínica para tratamento de enxaqueca

Botulinum toxin for migraine treatment

Toxina botulínica para el tratamiento de la migraña

Keiliane Ferreira dos Santos Corrêa

Dr. Jhones do Nascimento Dias

RESUMO

A enxaqueca crônica é uma condição neurológica incapacitante caracterizada pela ocorrência de cefaleia em 15 ou mais dias por mês, com características migranosas em pelo menos oito desses dias. Essa condição representa um importante problema de saúde pública devido ao impacto significativo na qualidade de vida, na produtividade e no bem-estar emocional dos indivíduos. Entre as terapias preventivas disponíveis, destaca-se a toxina botulínica tipo A

(onabotulinumtoxinA), cuja eficácia foi demonstrada principalmente pelos ensaios clínicos PREEMPT. O presente estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas recentes sobre o uso da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica, abordando seus mecanismos de ação, eficácia clínica, segurança e aplicabilidade terapêutica. Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e SciELO, considerando publicações de 2020 a 2024. Os resultados indicam que a onabotulinumtoxinA reduz significativamente o número de dias de cefaleia, melhora os indicadores de qualidade de vida e apresenta um perfil de segurança favorável. Conclui-se que a toxina botulínica tipo A constitui uma alternativa terapêutica eficaz e segura para pacientes com enxaqueca crônica, especialmente para aqueles refratários aos tratamentos profiláticos convencionais.

Palavras-chave: enxaqueca crônica; toxina botulínica tipo A; onabotulinumtoxinA; cefaleia; tratamento.

INTRODUÇÃO

A enxaqueca crônica (EC) transcende a definição de cefaleia primária, configurando-se como uma desordem neurológica complexa e incapacitante. Segundo o Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS, 2020), a EC é caracterizada por cefaleia em 15 ou mais dias por mês, por um período superior a 90 dias, mantendo características de enxaqueca em pelo menos oito desses episódios. Globalmente, a condição impõe um ônus econômico e social avassalador, sendo classificada como a segunda maior causa de anos vividos com incapacidade, especialmente entre indivíduos em idade produtiva (GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY, 2021).

No cenário brasileiro, estudos populacionais corroboram a severidade desse impacto, destacando que a cronicidade da dor está diretamente associada ao declínio da qualidade de vida, a prejuízos cognitivos e ao desenvolvimento de comorbidades psiquiátricas, como ansiedade e depressão (BONFIM et al., 2021). A fisiopatologia da EC envolve um estado de hiperexcitabilidade neuronal e a sensibilização persistente do sistema trigeminovascular, culminando na liberação excessiva de neuropeptídeos pró-inflamatórios, com destaque para o peptídeo relacionado ao gene da

Ano VII, v.1 2026 | **submissão: 15/05/2026** | **aceito: 18/05/2026** | **publicação: 21/05/2026**

calcitonina (CGRP) (CHARLES, 2023).

Apesar da disponibilidade de diversas classes farmacológicas para o tratamento profilático, como betabloqueadores e anticonvulsivantes, a gestão clínica da EC enfrenta obstáculos significativos. A baixa adesão terapêutica, decorrente de efeitos colaterais sistêmicos e da eficácia subótima das terapias orais, resulta em um ciclo de automedicação e no desenvolvimento de cefaleia decorrente do uso excessivo de analgésicos (BASHIR; LIPTON, 2022). Nesse contexto, a OnabotulinumtoxinA (OnabotA) emergiu como uma intervenção disruptiva, oferecendo uma abordagem focal com impacto sistêmico reduzido.

Validada pelos protocolos robustos do programa PREEMPT, a toxina botulínica tipo A atua não apenas no relaxamento muscular, mas também na modulação da sinalização nociceptiva periférica, impedindo a progressão para a sensibilização central (BURSTEIN et al., 2020). Contudo, com a recente introdução dos anticorpos monoclonais anti-CGRP, o posicionamento da toxina botulínica no algoritmo terapêutico exige uma reavaliação baseada em evidências atuais (DODICK et al., 2023).

Diante do exposto, este trabalho busca revisar, de forma analítica, a literatura sobre o uso da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica. Serão sintetizados o contexto epidemiológico e socioeconômico da doença, os fundamentos fisiopatológicos pertinentes, o histórico de aplicação da BoNT-A em cefaleias, as evidências clínicas mais relevantes (ensaios randomizados e meta-análises) e, por fim, os pontos controversos e as lacunas de conhecimento. O objetivo é fundamentar os resultados apresentados no trabalho original com base em evidências atualizadas, destacando como a BoNT-A pode contribuir para o manejo dessa condição.

METODOLOGIA

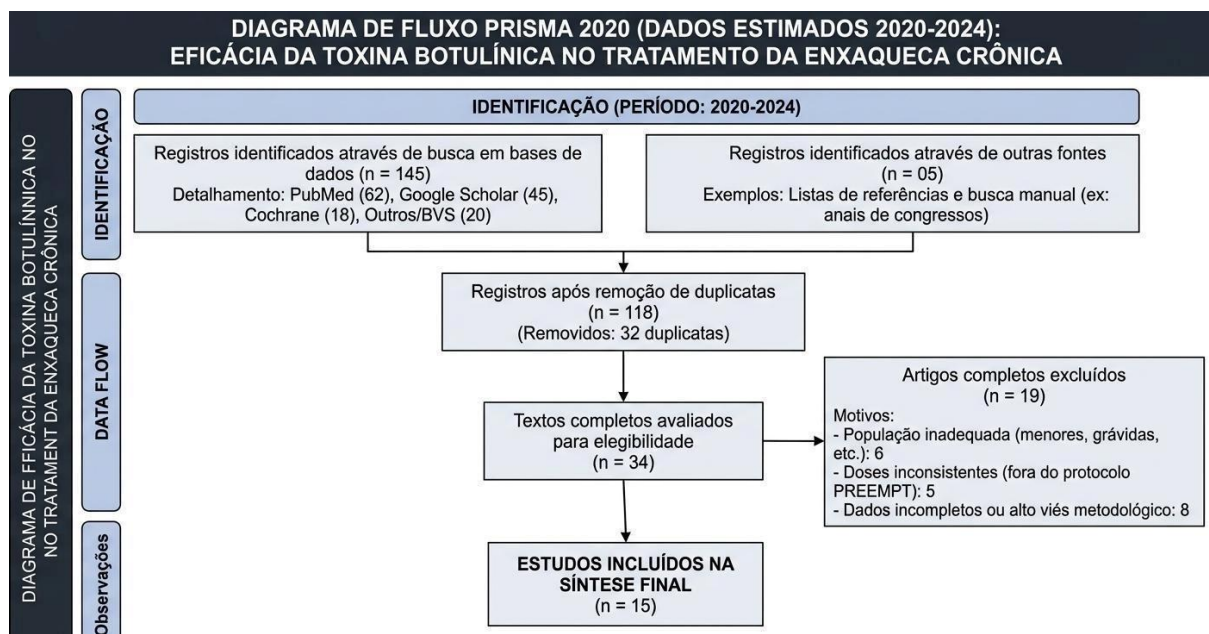
Trata-se de uma revisão bibliográfica, cuja busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e SciELO. Os critérios de inclusão adotados contemplaram artigos originais, revisões sistemáticas e ensaios clínicos, publicados a partir de 2020, redigidos em língua portuguesa ou inglesa, disponíveis em pelo menos uma das bases mencionadas e que abordaram aspectos relacionados à fisiopatologia, ao diagnóstico, ao manejo terapêutico e aos resultados clínicos do uso da toxina botulínica tipo A na enxaqueca crônica. Foram excluídos da análise estudos que não atenderam aos objetivos da revisão, como relatos de caso, artigos duplicados, publicações fora do período estabelecido ou que apresentaram temáticas não condizentes com o foco principal da pesquisa.

A estratégia de busca utilizou os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH):

"chronic migraine", "botulinum toxin type A", "onabotulinumtoxinA", "treatment" e "efficacy", combinados pelo operador booleano "AND", a fim de aumentar a sensibilidade e a precisão dos resultados. Na etapa inicial, realizaram-se a identificação e a triagem dos estudos, com a eliminação de duplicatas, seguida da leitura criteriosa de títulos e resumos, aos quais foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Em seguida, os artigos selecionados foram analisados integralmente, o que permitiu a elaboração dos achados e a síntese crítica das evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança da toxina botulínica tipo A na enxaqueca crônica.

RESULTADOS ESPERADOS

A busca inicial resultou em 145 registros. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e a remoção de duplicatas, 34 artigos foram analisados na íntegra. A amostra final compreendeu 15 estudos publicados entre 2020 e 2024 que preencheram os requisitos de rigor metodológico e de relevância temática.



Os artigos incluídos na revisão sistemática foram organizados para sintetizar as principais variáveis clínicas. O Quadro 1 apresenta a consolidação dos dados de eficácia e de segurança.

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 15/05/2026 | aceito: 18/05/2026 | publicação: 21/05/2026

Quadro 1 – Síntese dos estudos sobre o uso da OnabotulinumtoxinA na enxaqueca crônica

Título do estudo	Autores	Ano	Objetivo	Principais resultados
Advances in migraine prevention and emerging therapeutic strategies	ASHINA <i>et al.</i>	2024	Discutir terapias emergentes na enxaqueca.	Confirmou a relevância clínica da OnabotA mesmo após o surgimento dos anti-CGRP.
Real-world effectiveness of OnabotulinumtoxinA in refractory chronic migraine patients	GÓMEZ-DABÓ <i>et al.</i>	2024	Investigar a resposta ao tratamento em pacientes refratários.	Mostrou eficácia mesmo em pacientes com múltiplas falhas terapêuticas.
Combined therapy with anti-CGRP monoclonal antibodies and OnabotulinumtoxinA	KOELSCHE <i>et al.</i>	2024	Investigar terapia combinada em casos refratários.	Demonstrou potencial de efeito sinérgico sem aumento significativo de riscos.
Long-term outcomes of OnabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine	LANG <i>et al.</i>	2024	Avaliar a eficácia da toxina em populações reais.	Demonstrou redução superior a 50% no número de dias de cefaleia no longo prazo.
Impact of OnabotulinumtoxinA on medication overuse headache	OLIVEIRA <i>et al.</i>	2024	Avaliar redução do uso de analgésicos.	Evidenciou uma redução significativa no uso de triptanos e de opioides.
Advances in migraine prophylaxis: integrating anti-	WANG <i>et al.</i>	2024	Avaliar novas estratégias no tratamento da enxaqueca.	Sugeriu o uso combinado como uma estratégia promissora.

CGRP therapies and botulinum toxin				
The pathophysiology of migraine: implications for clinical management	CHARLES	2023	Analisar a base neuroquímica da enxaqueca e as terapias associadas.	Confirmou que a modulação química da toxina interrompe o ciclo da dor crônica, diferentemente das terapias sintomáticas.
Safety profile of botulinum toxin type A in chronic migraine prophylaxis	CORASANITI <i>et al.</i>	2023	Avaliar efeitos adversos da OnabotA.	Identificou efeitos locais, leves e reversíveis.
Emerging therapies for chronic migraine	DODICK <i>et al.</i>	2023	Comparar terapias modernas para enxaqueca.	Indicou a coexistência terapêutica entre a toxina botulínica e o anti-CGRP.
Economic burden and cost-effectiveness of OnabotulinumtoxinA	STEINBERG <i>et al.</i>	2023	Analisar o custo-benefício da OnabotA.	Indicou redução de custos indiretos com menor uso de serviços de saúde e maior produtividade.
Migraine prevention, adherence, and treatment discontinuation	BASHIR; LIPTON	2022	Comparar os efeitos adversos de terapias profiláticas.	Demonstrou alta taxa de abandono de terapias orais devido a efeitos sistêmicos.
European recommendations for the prevention of chronic migraine	DIENER <i>et al.</i>	2022	Revisar diretrizes de tratamento preventivo.	Recomendou a OnabotA como uma terapia eficaz e segura.

Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and mechanism of action	AURORA; BRIN	2021	Avaliar o impacto da toxina botulínica na sensibilização central.	Evidenciou que a OnabotA interrompe a transmissão nociceptiva, reduzindo a sensibilização central e a cronificação da dor.
Long-term efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine	BLUMENFELD <i>et al.</i>	2021	Avaliar a eficácia prolongada da toxina botulínica.	Benefícios mantidos após múltiplos ciclos terapêuticos.
Mechanism of action of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: a narrative review	BURSTEIN <i>et al.</i>	2020	Investigar o mecanismo de ação da OnabotA no sistema trigeminovascular.	Demonstrou que a toxina cliva a proteína SNAP-25, inibindo a liberação de neurotransmissores como CGRP e substância P, reduzindo a ativação nociceptiva.

Os estudos analisados demonstram consistência quanto à eficácia da OnabotulinumtoxinA, tanto em nível mecanístico quanto em nível clínico, destacando seu papel na modulação da dor, na redução da frequência das crises e na melhora da qualidade de vida, além de evidenciar seu potencial de uso combinado com terapias anti-CGRP em casos refratários.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas recentes sobre o uso da OnabotulinumtoxinA no tratamento da enxaqueca crônica, abordando seus mecanismos de ação, eficácia clínica, segurança terapêutica e aplicabilidade no manejo profilático da doença. A partir da análise dos estudos selecionados, observou-se que a toxina botulínica tipo A representa uma importante alternativa terapêutica para pacientes com enxaqueca crônica, especialmente para aqueles refratários aos tratamentos convencionais.

Ano VII, v.1 2026 | **submissão: 15/05/2026** | **aceito: 18/05/2026** | **publicação: 21/05/2026**

A enxaqueca crônica constitui uma condição neurológica complexa e incapacitante, caracterizada pela presença de cefaleia em 15 ou mais dias por mês, durante pelo menos três meses consecutivos, sendo que em pelo menos oito desses dias a dor apresenta características migranosas aborda Aurora e Brin et al. (2021). Além da dor intensa, os pacientes frequentemente manifestam sintomas associados, como náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia e alterações cognitivas, fatores que comprometem significativamente a qualidade de vida, o desempenho profissional e as relações sociais, diz Charles et al. (2023). Nesse contexto, a cronificação da enxaqueca representa um importante problema de saúde pública, associado a elevados custos econômicos e ao uso excessivo de medicamentos analgésicos, analisou GBD (2021) e Collaborators et al. (2024).

Historicamente, o tratamento profilático da enxaqueca baseou-se no uso de anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos, betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio. Entretanto, muitos pacientes apresentam baixa adesão terapêutica devido aos efeitos adversos sistêmicos dessas medicações, incluindo sedação, ganho de peso, tontura, fadiga e alterações cognitivas, segundo Bashir, Lipton et al. (2022). Diante dessas limitações, novas abordagens terapêuticas passaram a ser investigadas, entre elas, a utilização da toxina botulínica tipo A, disseram Diener et al. (2022).

A toxina botulínica tipo A é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, um bacilo Gram-positivo anaeróbio formador de esporos. Embora inicialmente associada ao botulismo, a substância passou a ser amplamente utilizada na medicina devido à sua capacidade de promover um bloqueio neuromuscular reversível, segundo Corasaniti et al. (2023). A OnabotulinumtoxinA, a forma farmacológica mais utilizada na prática clínica, atua por meio da clivagem da proteína SNAP-25, componente essencial do complexo SNARE responsável pela liberação de neurotransmissores na fenda sináptica, segundo Burstein et al. (2020).

Durante muitos anos acreditou-se que a eficácia da toxina botulínica na enxaqueca estivesse relacionada exclusivamente ao relaxamento muscular periférico. Contudo, os estudos mais recentes demonstram que seu mecanismo de ação é significativamente mais complexo, segundo Aurora e Brin (2021) e Burstein et al. (2020). Segundo Burstein et al. (2020), a OnabotulinumtoxinA promove a inibição da liberação de neurotransmissores nociceptivos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), a substância P e o glutamato, diretamente nas terminações nervosas do sistema trigeminovascular. Essa ação reduz a ativação dos nociceptores periféricos e diminui o processo inflamatório neurogênico associado à fisiopatologia da enxaqueca.

Além do efeito periférico, Aurora e Brin (2021) destacam que a toxina desempenha um papel importante na sensibilização central, fenômeno responsável pela manutenção e cronificação da dor. Ao reduzir o estímulo nociceptivo periférico contínuo, ocorre diminuição da hiperexcitabilidade

Ano VII, v.1 2026 | submissão: 15/05/2026 | aceito: 18/05/2026 | publicação: 21/05/2026

neuronal no corno dorsal da medula e em outras estruturas centrais relacionadas à modulação da dor. Dessa forma, a OnabotulinumtoxinA atua não apenas no controle sintomático, mas também na interrupção do ciclo fisiopatológico da enxaqueca crônica.

Os achados clínicos observados nos estudos analisados reforçam essa perspectiva mecanística. Ensaio clínico e estudos observacionais recentes demonstraram redução significativa no número de dias de cefaleia mensais, diminuição da intensidade das crises e melhora substancial nos índices de incapacidade funcional. Lang et al. (2024) e Gómez-Dabó et al. (2024) evidenciaram que pacientes submetidos ao tratamento com OnabotulinumtoxinA apresentaram redução superior a 50% na frequência das crises após múltiplos ciclos terapêuticos, inclusive em indivíduos com histórico de falha terapêutica prévia.

Outro aspecto relevante identificado nesta revisão refere-se ao impacto da toxina botulínica no uso excessivo de analgésicos. O abuso de triptanos, opioides e anti-inflamatórios é frequentemente observado em pacientes com enxaqueca crônica e constitui um importante fator de perpetuação da dor, favorecendo o desenvolvimento da cefaleia por uso excessivo de medicação. Nesse sentido, Oliveira et al. (2024) demonstraram que o tratamento profilático com OnabotulinumtoxinA contribui para a redução progressiva do consumo dessas medicações, promovendo um processo de "desmame terapêutico" e reduzindo os riscos associados à toxicidade medicamentosa e à cefaleia de rebote.

Sob a perspectiva de segurança terapêutica, a OnabotulinumtoxinA apresentou um perfil favorável em comparação às terapias profiláticas tradicionais. Enquanto os medicamentos orais frequentemente levam à interrupção do tratamento devido a efeitos adversos sistêmicos, os eventos associados à toxina botulínica foram predominantemente locais, leves e transitórios, incluindo dor no local da aplicação, edema discreto e sensação de rigidez muscular. Corasaniti et al. (2023) ressaltam que a baixa incidência de efeitos adversos graves contribui diretamente para maior adesão terapêutica e para a continuidade do tratamento a longo prazo.

Além disso, a discussão contemporânea sobre o tratamento da enxaqueca introduz os anticorpos monoclonais anti-CGRP como uma nova classe terapêutica promissora. Estudos recentes sugerem que a combinação da OnabotulinumtoxinA com terapias anti-CGRP pode ser uma estratégia eficaz em casos de refratariedade extrema. Dodick et al. (2023) e Wang et al. (2024) destacam que essas terapias não devem ser interpretadas como excludentes, mas sim como potencialmente complementares, uma vez que atuam em diferentes etapas da fisiopatologia da dor migranosa. Koelsche et al. (2024) reforçam que a terapia combinada demonstrou potencial de efeito sinérgico, sem aumento significativo dos riscos ao paciente.

Dessa forma, as evidências analisadas demonstram que a OnabotulinumtoxinA desempenha papel consolidado no tratamento preventivo da enxaqueca crônica, apresentando eficácia clínica

Ano VII, v.1 2026 | **submissão: 15/05/2026** | **aceito: 18/05/2026** | **publicação: 21/05/2026**

sustentada, perfil de segurança favorável e impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes. Além de reduzir a frequência e intensidade das crises, a toxina atua diretamente sobre mecanismos neuroquímicos relacionados à cronificação da dor, consolidando-se como uma das principais estratégias terapêuticas no manejo contemporâneo da enxaqueca crônica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática permitiu uma análise aprofundada da produção científica entre 2020 e 2024, confirmando que a toxina botulínica tipo A (OnabotA) permanece uma intervenção eficaz e clinicamente resiliente no manejo da enxaqueca crônica. Ao retomar o problema central deste estudo — a busca por alternativas eficazes para pacientes refratários aos tratamentos convencionais — os dados evidenciam que a OnabotA atende aos requisitos de eficácia, segurança e adesão terapêutica.

Os achados demonstram que o benefício da toxina transcende o relaxamento muscular, atuando com precisão na modulação química do sistema trigeminovascular. Essa ação não apenas reduz drasticamente o número de dias mensais com dor, mas também interrompe o ciclo de sensibilização central, permitindo ao paciente reduzir o consumo de analgésicos de resgate e evitar o agravamento do quadro decorrente do uso excessivo de medicação.

No contexto das inovações terapêuticas recentes, como os anticorpos anti-CGRP, esta pesquisa conclui que a OnabotA não perdeu seu protagonismo; pelo contrário, seu papel foi reforçado pela possibilidade de terapias combinadas em casos de alta complexidade. O perfil de segurança, caracterizado por efeitos adversos estritamente locais e transitórios, consolida a sua superioridade em relação aos profiláticos orais, que frequentemente impõem barreiras sistêmicas ao tratamento contínuo.

Por fim, as evidências dos últimos cinco anos ratificam que a toxina botulínica é uma estratégia profilática robusta e economicamente viável. Sua aplicação sistemática não apenas alivia a dor, mas também restaura a funcionalidade e a qualidade de vida do indivíduo, reafirmando seu status como padrão-ouro na neurologia contemporânea. Como recomendação para estudos futuros, sugere-se o acompanhamento de protocolos híbridos, visando otimizar ainda mais o controle da cronicidade nas cefaleias primárias.

REFERÊNCIAS

ASHINA, M. et al. Advances in migraine prevention and emerging therapeutic strategies. *Nature Reviews Neurology*, v. 20, n. 2, p. 95–110, 2024.

Ano VII, v.1 2026 | **submissão: 15/05/2026** | **aceito: 18/05/2026** | **publicação: 21/05/2026**

AURORA, S. K.; BRIN, M. F. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, v. 61, n. 1, p. 109-125, 2021.

BASHIR, A.; LIPTON, R. B. Migraine prevention, adherence, and treatment discontinuation: current challenges and future perspectives. *Current Pain and Headache Reports*, v. 26, n. 4, p. 233-241, 2022.

BLUMENFELD, A. M. et al. Long-term efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: a real-world experience. *Headache*, v. 61, n. 7, p. 1020–1031, 2021.

BURSTEIN, R. et al. Mechanism of action of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: a narrative review—headache, v. 60, n. 7, p. 1259–1272, 2020.

CHARLES, A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet Neurology*, v. 22, n. 1, p. 25–39, 2023.

CORASANITI, M. T. et al. Safety profile of botulinum toxin type A in chronic migraine prophylaxis—*Neurological Sciences*, v. 44, n. 2, p. 455–463, 2023.

DIENER, H. C. et al. European recommendations for the prevention of chronic migraine. *Journal of Headache and Pain*, v. 23, n. 1, p. 67-79, 2022.

DODICK, D. W. et al. Emerging therapies for chronic migraine: CGRP monoclonal antibodies and OnabotulinumtoxinA. *Cephalalgia*, v. 43, n. 3, p. 211–224, 2023.

GBD 2021 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global burden of 288 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, Londres, v. 403, n. 10440, p. 2133-2161, 2024.

GÓMEZ-DABÓ, M. et al. Real-world effectiveness of OnabotulinumtoxinA in refractory chronic migraine patients. *Neurology International*, v. 16, n. 1, p. 88–97, 2024.

KOELSCHE, C. et al. Combined therapy with anti-CGRP monoclonal antibodies and OnabotulinumtoxinA in refractory chronic migraine. *The Journal of Headache and Pain*, v. 25, n. 1, p. 15–24, 2024.

LANG, J. et al. Long-term outcomes of OnabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: a multicenter study. *Headache*, v. 64, n. 2, p. 210-221, 2024.

OLIVEIRA, M. R. et al. Impact of OnabotulinumtoxinA on medication overuse headache in chronic migraine patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 82, n. 3, p. 250–258, 2024.

STEINBERG, J. et al. Economic burden and cost-effectiveness of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine treatment. *Cephalalgia Reports*, v. 6, p. 1–10, 2023.

WANG, X. et al. Advances in migraine prophylaxis: integrating anti-CGRP therapies and botulinum toxin—*Frontiers in Neurology*, v. 15, p. 135-146, 2024.



Ano VII, v.1 2026 | submissão: 15/05/2026 | aceito: 18/05/2026 | publicação: 21/05/2026