

## **Perspectiva biomédica no uso da onabotulinumtoxinA: eficácia e gestão clínica para o tratamento da enxaqueca crônica**

**Biomedical perspective on onabotulinumtoxinA: efficacy and clinical management in chronic migraine treatment**

**Perspectiva biomédica sobre la onabotulinumtoxinA: eficacia y manejo clínico en el tratamiento de la migraña crónica**

Recebido: 22/04/2026 | Aceito: 30/04/2026 | Publicado: 02/05/2026

**Rosa Maria de Souza<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1971-427X>  
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil  
E-mail: meirerose1303@gmail.com

**Gabriel Henrique Avelino de Sá<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7987-3660>  
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil  
E-mail: gabrielhenrique.asa@gmail.com

**Risalva Alves dos Santos Andrade<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6639-1264>  
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil  
E-mail: isa\_andrade3108@hotmail.com

**Eberte Silva Melo<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7247-6939>  
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil  
E-mail: ebertesilvameo64@gmail.com

**Sérgio Willy Xavier da Costa<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1329-7548>  
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil  
E-mail: sergiowxbass@outlook.com

**Jalsi Tacon Arruda<sup>2</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-4850>  
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil  
Universidade Estadual de Goiás, Brasil  
E-mail: jalsitacon@gmail.com

### **Resumo**

A enxaqueca crônica é uma patologia neurológica debilitante, caracterizada pela sensibilização do sistema trigeminovascular, que afeta a funcionalidade e a qualidade de vida de uma parcela significativa da população global. O objetivo do presente estudo foi analisar a eficácia da onabotulinumtoxinA (toxina botulínica tipo A) no tratamento profilático desta condição, com ênfase no papel estratégico do profissional biomédico. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura (2016-2026) nas bases PubMed, SciELO, BVS e Cochrane, selecionando estudos que seguiram o protocolo PREEMPT. Os resultados demonstram que a neurotoxina atua via clivagem da proteína SNAP-25, inibindo a exocitose de neuropeptídeos nociceptivos (como o CGRP) e estabilizando o limiar de dor. Neste contexto, a atuação da biomedicina revela-se fundamental, pois a eficácia terapêutica depende diretamente do domínio ímpar da anatomia topográfica craniocervical para o mapeamento preciso das terminações sensoriais. O biomédico atua na gestão clínica avançada, aplicando o raciocínio farmacodinâmico para a execução segura do protocolo e adaptações posológicas focais (*follow-the-pain*). Conclui-se que a precisão técnica e o rigor anatômico inerentes à práxis biomédica são determinantes para a redução da morbidade, a mitigação de efeitos adversos e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes refratários aos tratamentos convencionais.

**Palavras-chave:** Biomedicina; Enxaqueca; Profilaxia; Toxina Botulínica Tipo A.

### **Abstract**

Chronic migraine is a debilitating neurological pathology characterized by the sensitization of the trigeminovascular system, affecting the functionality and quality of life of a significant portion of the global population. This study

---

<sup>1</sup> Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA; Universidade Estadual de Goiás – UEG, Brasil.

analyzed the efficacy of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in the prophylactic treatment of this condition, emphasizing the strategic role of the biomedical professional. An integrative literature review (2016-2026) was conducted using PubMed, SciELO, VHL, and Cochrane databases, selecting studies that followed the PREEMPT protocol. The results demonstrate that the neurotoxin acts via the cleavage of the SNAP-25 protein, inhibiting the exocytosis of nociceptive neuropeptides (such as CGRP) and stabilizing the pain threshold. In this context, the role of biomedicine proves to be fundamental, as therapeutic efficacy directly depends on an unparalleled mastery of craniocervical topographic anatomy for the precise mapping of sensory endings. The biomedical professional operates in advanced clinical management, applying pharmacodynamic reasoning for the safe execution of the protocol and focal dosage adjustments (follow-the-pain). It is concluded that the technical precision and anatomical rigor inherent to biomedical practice are decisive factors in reducing morbidity, mitigating adverse effects, and improving the quality of life for patient's refractory to conventional treatments.

**Keywords:** Biomedicine; Migraine; Prophylaxis; Botulinum Toxin Type A.

### Resumen

La migraña crónica es una patología neurológica debilitante, caracterizada por la sensibilización del sistema trigeminovascular, que afecta la funcionalidad y la calidad de vida de una parte significativa de la población mundial. El presente estudio analizó la eficacia de la onabotulinumtoxinA (toxina botulínica tipo A) en el tratamiento profiláctico de esta afección, con énfasis en el papel estratégico del profesional biomédico. Se realizó una revisión integrativa de la literatura (2016-2026) en las bases de datos PubMed, SciELO, BVS y Cochrane, seleccionando estudios que siguieron el protocolo PREEMPT. Los resultados demuestran que la neurotoxina actúa mediante el clivaje de la proteína SNAP-25, inhibiendo la exocitosis de neuropéptidos nociceptivos (como el CGRP) y estabilizando el umbral del dolor. En este contexto, la labor de la biomedicina resulta fundamental, ya que la eficacia terapéutica depende directamente del dominio excepcional de la anatomía topográfica craneocervical para el mapeo preciso de las terminaciones sensoriales. El biomédico actúa en el manejo clínico avanzado, aplicando el razonamiento farmacodinámico para la ejecución segura del protocolo y las adaptaciones posológicas focales (follow-the-pain). Se concluye que la precisión técnica y el rigor anatómico inherentes a la praxis biomédica son determinantes para la reducción de la morbilidad, la mitigación de los efectos adversos y la mejora de la calidad de vida de los pacientes refractarios a los tratamientos convencionales.

**Palabras clave:** Biomedicina; Migraña; Profilaxis; Toxina Botulínica Tipo A.

## 1. Introdução

A enxaqueca é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como uma das condições neurológicas mais debilitantes, exercendo um impacto socioeconômico significativo. É importante distinguir, inicialmente, a cefaleia da enxaqueca: enquanto a cefaleia é um termo genérico para qualquer dor de cabeça, já a enxaqueca é um distúrbio neurológico complexo, de base genética e neurovascular, caracterizado por crises de dor pulsátil, geralmente unilateral, acompanhadas de fotofobia, fonofobia e náuseas (Robblee et al., 2026). No espectro clínico, a enxaqueca episódica (forma aguda) manifesta-se em crises ocasionais, ocorrendo em menos de 15 dias por mês. Contudo, a progressão para a enxaqueca crônica representa um agravamento crítico, o paciente passa a conviver com cefaleia em 15 ou mais dias mensais, por pelo menos três meses, sendo que ao menos 8 desses dias preenchem os critérios para enxaqueca, resultando em um estado de incapacidade funcional limitante (Ashina et al., 2021; Ahmed et al., 2025).

Epidemiologicamente, a enxaqueca crônica afeta cerca de 2% da população mundial, mas sua carga é desproporcionalmente alta, respondendo por uma parcela significativa das consultas em neurologia e emergências. Segundo dados atualizados do *Global Burden of Disease Study*, essa condição permanece como a principal causa de incapacidade em indivíduos com menos de 50 anos, a fase mais produtiva da vida humana (Ailani et al., 2021; GBD, 2024). O manejo dessa doença enfrenta obstáculos severos, principalmente devido a “sensibilização central”, um fenômeno no qual o sistema nervoso permanece em estado de hiperalgisia, tornando as terapias farmacológicas orais, como anti-inflamatórios e triptanos, insuficientes ou até prejudiciais se utilizadas em excesso (Ashina et al., 2019; Barkataky et al., 2026).

O manejo refratário dessa condição exige abordagens terapêuticas avançadas e minimamente invasivas, cenário no qual a atuação do profissional biomédico ganha relevância. A onabotulinumtoxinA – toxina botulínica tipo A, conhecida comercialmente como Botox®, é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, usada terapêuticamente para

relaxar músculos e bloquear sinais nervosos (Amaral et al., 2026). Sua introdução no arsenal profilático representou uma mudança de paradigma. Inicialmente conhecida por suas propriedades na estética e em distúrbios motores, descobriu-se que sua aplicação em pontos específicos, mapeando os territórios de inervação dos ramos do nervo trigêmeo (V par craniano, ramos: oftálmico (V1), maxilar (V2) e mandibular (V3) e das raízes espinhais cervicais superiores, inibe a excitose mediada pelo complexo SNARE. Isso bloqueia a liberação periférica de neuropeptídeos pró-inflamatórios e vasodilatadores, notadamente o CGRP (*Calcitonin Gene-Related Peptide*), atenuando a aferência nociceptiva para o complexo trigeminocervical (Brin & Burstein, 2023; Ceccardi et al., 2023).

Ao contrário das medicações orais, as quais dependem da absorção sistêmica e possuem diversos efeitos colaterais, a toxina atua de forma localizada e prolongada, oferecendo uma nova perspectiva de controle para pacientes refratários (Pozor-Rosich et al., 2024; Barkataky et al., 2026). Estudos de vida real (*Real-World Evidence – RWE*) confirmam que essa intervenção reduz significativamente a carga da doença a longo prazo, apresentando um perfil de segurança superior as terapias preventivas tradicionais (Navarro-Pérez et al., 2024; Ahmed et al., 2025).

A relevância desta pesquisa pauta-se na necessidade de sistematizar as evidências sobre o mecanismo molecular e a eficácia clínica da toxina, especialmente em relação ao protocolo PREEMPT (*Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*). Este protocolo padronizou a aplicação em 31 a 39 pontos anatômicos, permitindo que o profissional biomédico, e outros especialistas da saúde, atuem com precisão científica e segurança técnica (Ashina et al., 2019). O problema central dessa temática consiste em analisar até que ponto a aplicação da onabotulinumtoxinA consegue reverter o quadro de sensibilização trigeminovascular e reduzir o impacto funcional na vida do paciente crônico em cenários de prática clínica atualizada?

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo analisar a eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento profilático da enxaqueca crônica por meio de uma revisão integrativa da literatura. Para tanto, investigou-se o mecanismo de neuromodulação da toxina, a fundamentação morfofuncional do protocolo PREEMPT, detalhando a técnica de aplicação e as áreas musculares envolvidas. Ainda foram avaliados os desfechos clínicos que demonstram a redução da frequência das crises e a melhora na qualidade de vida dos pacientes, validando a segurança e a viabilidade do procedimento no contexto da prática biomédica.

## 2. Metodologia

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, método que permite a análise e a síntese de conhecimentos científicos já produzidos por outros pesquisadores, possibilitando a geração de novas perspectivas a partir de estudos primários. De acordo com as diretrizes metodológicas, este delineamento é fundamental na área da saúde por fornecer um embasamento robusto para a prática clínica baseada em evidências, integrando dados de diferentes abordagens metodológicas (Pereira et al., 2018; Snyder, 2019; Risemberg et al., 2026). Para a estruturação deste trabalho, seguiram-se seis etapas interdependentes: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; definição dos critérios de inclusão e exclusão, e das informações a serem extraídas; avaliação dos estudos incluídos; interpretação dos resultados e, por fim, síntese do conhecimento.

A estratégia de busca e a seleção dos artigos foram conduzidas e estruturadas de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). O levantamento ocorreu por meio de consulta eletrônica as bases de dados PubMed (*National Library of Medicine*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e *Cochrane Library*. Para garantir a precisão na recuperação dos dados, utilizou-se o cruzamento de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do *Medical Subject Headings* (MeSH), compreendendo os termos: “Migraine Disorders”, “Botulinum Toxins, Type A”, “OnabotulinumtoxinA” e “prevention and control”. A estratégia de busca

foi construída utilizando os operadores booleanos AND e OR. O recorte temporal abrangeu publicações entre 2016 e 2026, visando capturar a produção científica consolidada na última década e as atualizações terapêuticas mais contemporâneas.

Os critérios de inclusão definidos foram: artigos originais disponíveis na íntegra, publicados em português ou inglês, que abordassem especificamente o uso da onabotulinumtoxinA no tratamento profilático da enxaqueca crônica em adultos, sob as diretrizes do protocolo PREEMPT. Foram excluídos estudos de revisão bibliográfica, relatos de caso isolados, resumos de congressos, teses, dissertações e pesquisas que tratassem do uso da toxina para fins exclusivamente estéticos ou para outros tipos de cefaleias não classificadas como enxaqueca crônica pela *International Classification of Headache Disorders (ICHD-3rd)*. A adoção deste critério diagnóstico rigoroso objetivou garantir a homogeneidade clínica e fisiopatológica da amostra analisada.

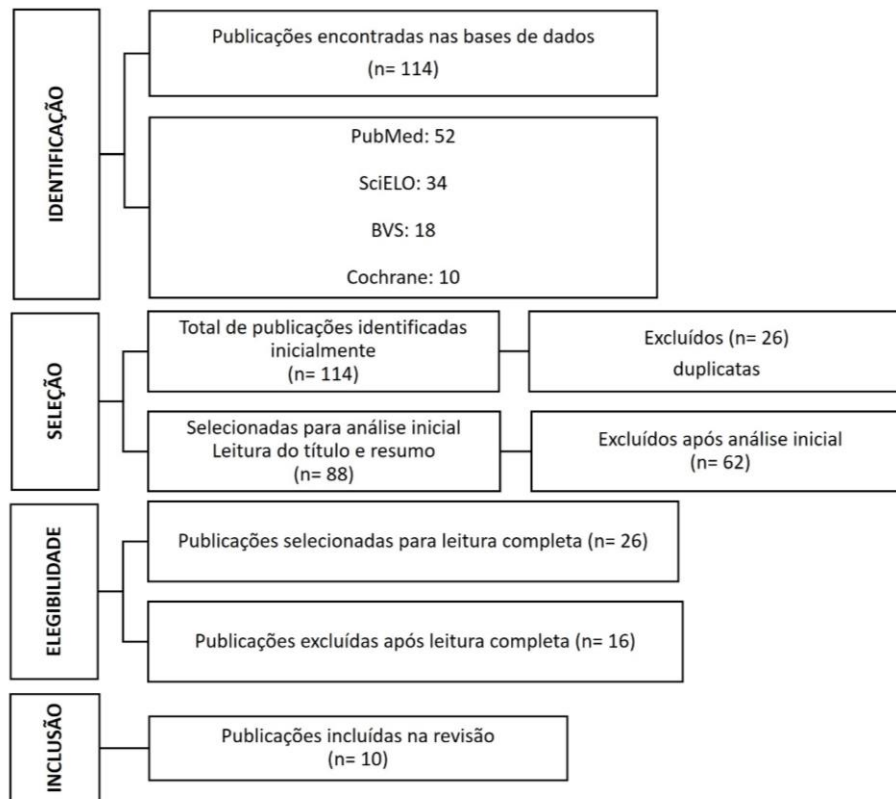
A extração de dados procedeu de forma sistemática. Os artigos selecionados foram organizados em uma matriz de síntese contendo: autoria, ano de publicação, desenho do estudo, amostra populacional, intervenção realizada e principais desfechos clínicos observados, com foco essencial na redução da frequência mensal de dias de dor e na mitigação do impacto funcional. Por fim, os dados extraídos foram discutidos qualitativamente, confrontando as evidências moleculares e clínicas documentadas nos estudos primários para sustentar a eficácia e a segurança da prática biomédica neste contexto terapêutico.

### 3. Resultados e Discussão

A busca sistematizada nas bases de dados eletrônicas retornou um total de 114 registros, distribuídos da seguinte forma: 52 artigos recuperados no PubMed, 34 no SciELO, 18 na BVS e 10 na Cochrane Library. Após a consolidação inicial dos achados, foram identificadas e removidas 26 duplicatas, restando 88 registros para a próxima etapa de triagem.

A análise preliminar de títulos e resumos resultou na exclusão de 62 trabalhos que não contemplavam o escopo da pesquisa, permitindo a pré-seleção de 26 artigos para leitura e avaliação integral. Subsequentemente, a aplicação rigorosa dos critérios de elegibilidade, que priorizaram estudos clínicos focados no tratamento da enxaqueca crônica sob as diretrizes do protocolo PREEMPT usando a onabotulinumtoxinA, culminou na exclusão de 16 estudos. As principais justificativas para essas exclusões envolveram a abordagem exclusiva da enxaqueca episódica, o uso estético da toxina ou a ausência de aderência ao protocolo terapêutico padronizado. Dessa forma, a amostra final foi composta por dez artigos científicos, os quais fundamentaram a extração de dados e a discussão desta revisão integrativa, conforme o fluxo metodológico detalhado no diagrama de seleção (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma de seleção dos estudos (PRISMA).



Fonte: Elaborado pelos Autores (2026).

O Quadro 1 sintetiza as características e principais achados dos dez estudos incluídos na presente revisão, abrangendo os ensaios clínicos PREEMPT 1 e 2 (Aurora et al., 2010; Diener et al., 2010), os dados de longo prazo do COMPEL (Blumenfeld et al., 2018), a diretriz oficial da *European Headache Federation* (Bendtsen et al., 2018), a revisão sistemática da *Cochrane* (Herd et al., 2018), os dados de vida real do REPOSE (Ahmed et al., 2019), o estudo comparativo FORWARD (Rothrock et al., 2019), a revisão metodológica de Domititz et al. (2022), além das análises recentes sobre mecanismos e prática clínica (Brin & Burstein, 2023; Corasaniti et al., 2023).

A análise transversal desses dados evidencia que a aplicação seriada da onabotulinumtoxinA, em estrita adesão aos sítios anatômicos e as dosagens preconizadas pelo protocolo PREEMPT, atua como fator preditivo para o sucesso terapêutico. Além disso, consolida-se um perfil de tolerabilidade altamente favorável, com eventos adversos predominantemente localizados, de natureza leve e transitória.

**Quadro 1** - Síntese dos estudos selecionados para a revisão integrativa.

AUTORIA	OBJETIVO	METODOLOGIA	CONCLUSÃO	LIMITAÇÕES DA PESQUISA
<p>Aurora et al., 2010                      Estudo PREEMPT 1. Primeiro de dois ensaios clínicos do programa PREEMPT.</p>	<p>Avaliar a eficácia clínica, tolerabilidade e segurança da onabotulinumtoxinA como tratamento profilático em adultos com diagnóstico de enxaqueca crônica.</p>	<p>Estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.                      Amostra: 679 adultos com enxaqueca crônica (definida como <math>\geq 15</math> dias de cefaleia por mês).                      Protocolo de aplicação: 31 injeções em locais e doses fixas, com possibilidade de injeções adicionais (até 39 pontos) focadas na dor (<i>follow-the-pain</i>).                      O tratamento foi administrado em dois ciclos (no dia 0 e na 12ª semana).</p>	<p>OnabotulinumtoxinA não alcançou significância estatística no desfecho primário (a redução da frequência de episódios de dor não se diferenciou do grupo placebo na semana 24).                      Demonstrou eficácia clínica e estatística significativa em desfechos secundários:                      Redução expressiva no número de dias de cefaleia                      Dias de enxaqueca                      Redução drástica no uso de medicações abortivas (triptanos)                      Melhora substancial na qualidade de vida dos pacientes.</p>	<p>Limitação metodológica: uso de “episódios de cefaleia” como métrica principal. <i>PREEMPT 2 mudou o desfecho para “dias de dor”</i>.                      Alta taxa de resposta no grupo controle (placebo), um fenômeno frequente em ensaios clínicos voltados a dor neurológica (o ato da agulha em múltiplos pontos craniocervicais pode gerar um efeito de neuromodulação local momentâneo devido ao agulhamento).                      O período controlado por placebo foi de apenas 24 semanas (dois ciclos de aplicação), o que limita a avaliação de segurança profilática rigorosa a longo prazo estritamente dentro desta fase (embora o estudo possuísse uma fase de extensão aberta posterior de 32 semanas para compensar isso). Seguimento limitado a 24 semanas; não aplicável a enxaqueca episódica.</p>
<p>Diener et al., 2010                      Estudo PREEMPT 2. Segundo ensaio clínico do programa PREEMPT.</p>	<p>Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da onabotulinumtoxinA como tratamento profilático para pacientes adultos com enxaqueca crônica, confirmando os achados do programa clínico global.</p>	<p>Estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.                      Amostra: 705 pacientes adultos com diagnóstico rigoroso de enxaqueca crônica.                      Intervenção: randomização (1:1) para receber onabotulinumtoxinA (155 U a 195 U) ou placebo (solução salina).                      Protocolo de aplicação: idêntico ao PREEMPT 1, com injeções a cada 12 semanas (31 a 39 sítios anatômicos fixos nas regiões cefálica e cervical), avaliados durante uma fase duplo-cega de 24 semanas.                      Ajuste metodológico (Desfecho Primário): Diferente do PREEMPT 1 (que focou em “episódios” de dor), o PREEMPT 2</p>	<p>A onabotulinumtoxinA atingiu o desfecho primário com significância estatística, demonstrando uma redução substancial e superior ao placebo no número de dias de cefaleia por mês.                      Apresentou superioridade em todos os desfechos secundários de eficácia: redução drástica dos dias de enxaqueca, diminuição das horas cumulativas de dor nos dias de crise, queda expressiva no consumo de medicações agudas (triptanos/analgésicos) e melhora significativa na qualidade de vida (comprovada pela redução nos escores do HIT-6).                      O perfil de eventos adversos corroborou a segurança da toxina, sendo a grande maioria de gravidade leve a moderada, localizados nos sítios de injeção (como dor cervical e ptose transitória), sem efeitos sistêmicos graves.                      Redução significativa no número de dias de cefaleia/mês, melhora nos índices de incapacidade (MIDAS, HIT-6) e</p>	<p>Assim como no PREEMPT 1, o grupo controle apresentou uma resposta expressiva de melhora. Na prática clínica e em ensaios de dor, a aplicação de múltiplas injeções intramusculares no crânio e pescoço (mesmo contendo apenas soro fisiológico) desencadeia um forte efeito placebo e uma possível neuromodulação mecânica passageira local, o que exige um tamanho de amostra muito grande para provar a superioridade estatística da toxina.                      Presença de cefaleia por uso excessivo de medicamentos (CUEM). Cerca de dois terços da amostra apresentavam uso excessivo de medicações na linha de base.                      Embora isso reflita o cenário de “vida real” dos consultórios, do ponto de vista puramente estatístico, atua como uma variável de confusão</p>

		<p>estabeleceu como desfecho primário a mudança na frequência de dias de cefaleia a partir da linha de base até a semana 24. Essa métrica é muito mais fidedigna a realidade fisiopatológica da doença crônica.</p> <p>Análise agrupada (<i>pooled analysis</i>) de dois estudos de fase 3, multicêntricos e randomizados. A amostra total incluiu 1.384 pacientes com enxaqueca crônica, divididos entre grupo onabotulinumtoxinA (n=688) e grupo placebo (n=696).</p>	<p>perfil de segurança favorável.</p>	<p>que pode mascarar ou retardar a visualização da eficácia profilática pura da toxina.</p> <p>A fase rigorosamente controlada por placebo durou apenas 24 semanas (dois ciclos). Para avaliar o efeito cumulativo completo e a segurança a longo prazo, fez-se necessária a análise da fase de extensão aberta (que ocorreu nas 32 semanas seguintes) e a análise agrupada de ambos os estudos (que o próprio Diener publicaria anos mais tarde, em 2015).</p>
<p>Blumenfeld et al., 2018                  Estudo COMPEL  <i>Chronic Migraine OnabotulinumtoxinA Prolonged Efficacy open-Label</i></p>	<p>Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade a longo prazo da onabotulinumtoxinA como tratamento profilático em adultos com enxaqueca crônica, além de investigar o impacto contínuo da terapia nas comorbidades e na qualidade de vida.</p>	<p>Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo e <i>open-label</i>.</p> <p>Amostra: 716 pacientes adultos diagnosticados com enxaqueca crônica.</p> <p>Intervenção: administração seriada do protocolo PREEMPT padronizado (155 U de toxina botulínica em 31 sítios anatômicos fixos cervicocraniais), com aplicações a cada 12 semanas.</p> <p>Acompanhamento: acompanhou os pacientes por 108 semanas (mais de 2 anos de tratamento ininterrupto), abrangendo um total de 9 ciclos de aplicação.</p> <p>Desfechos avaliados: desfecho primário consistiu na redução da frequência de dias de cefaleia na 108ª semana em relação a linha de base. Desfechos secundários abrangeram o impacto funcional da doença (avaliado pelo escore HIT-6) e a evolução de comorbidades frequentemente negligenciadas, como alterações de sono, ansiedade e depressão.</p>	<p>O COMPEL trouxe evidências biológicas e clínicas inquestionáveis de que a eficácia da toxina botulínica é sustentada e de caráter cumulativo.</p> <p>Houve uma redução expressiva e contínua no número de dias de dor (redução média de 10,7 dias mensais ao final de 108 semanas). Além do bloqueio nociceptivo, o estudo foi pioneiro em comprovar uma melhora estatisticamente significativa nos escores de qualidade de vida (HIT-6) e uma redução clinicamente relevante nos sintomas de depressão e ansiedade associados a dor crônica.</p> <p>Em relação à segurança, o estudo provou que a onabotulinumtoxinA é excelente a longo prazo, os eventos adversos (como ptose ou dor cervical) não apresentaram efeitos cumulativos tóxicos; pelo contrário, a incidência desses eventos diminuiu progressivamente ciclo após ciclo. Houve melhoria sustentada na funcionalidade e na qualidade de vida por mais de 2 anos, com um perfil de segurança favorável e poucos eventos adversos graves.</p>	<p>A ausência de um grupo controle (placebo) mascarado ao longo dos dois anos torna o estudo suscetível ao efeito de expectativa, tanto por parte do paciente quanto do pesquisador. Contudo, farmacologistas argumentam que em estudos com duração superior a dois anos, o efeito placebo tende a se exaurir, o que valida a sustentabilidade biológica dos achados ao final do período.</p> <p>Dada a extensa duração da pesquisa, cerca de 48% dos pacientes não completaram os dois anos de acompanhamento (apenas 52,1% chegaram a 108ª semana - viés de descontinuação). Essa taxa de abandono, embora esperada em ensaios clínicos longitudinais de dor crônica, pode introduzir um “viés de sobrevivência” na amostra final, fazendo com que os dados da 108ª semana reflitam predominantemente o subgrupo de pacientes que melhor tolerou e respondeu biologicamente a terapia.</p>
<p>Bendtsen et al., 2018                  Diretriz oficial</p>	<p>Desenvolver diretrizes clínicas (<i>guidelines</i>) e um consenso oficial da</p>	<p>Documento de consenso especializado e revisão crítica. A EHF reuniu um comitê europeu de <i>experts</i> em distúrbios</p>	<p>O consenso estabeleceu a onabotulinumtoxinA como uma recomendação de força máxima (Classe A) para a enxaqueca crônica, sendo considerada eficaz e altamente</p>	<p>A principal limitação inerente a este tipo de documento é que, embora as constatações de eficácia e segurança da toxina sejam ancoradas</p>

<p>(<i>guideline</i>)                  European                  Headache                  Federation                  (EHF).</p>	<p>Federação Europeia de Cefaleia para orientar, padronizar e otimizar o uso da onabotulinumtoxinA no tratamento profilático da enxaqueca crônica na prática clínica.</p>	<p>neurovasculares.                  Realizaram uma revisão sistemática da literatura disponível até a data (incluindo os ensaios de fase 3 e estudos de vida real) para responder a questões clínicas práticas que não haviam sido totalmente elucidadas pelos ensaios originais.                  Quando a evidência estatística era insuficiente, as recomendações foram formuladas com base no método de consenso e na vasta experiência clínica dos especialistas.</p>	<p>tolerada. Além de validar a eficácia da droga, o documento padronizou condutas fundamentais para o acompanhamento do paciente:                  Fidelidade ao protocolo: Reiterou que a aplicação deve seguir estritamente as diretrizes do PREEMPT (155 U a 195 U distribuídas em 31 a 39 sítios anatômicos a cada 12 semanas).                  Critério de resposta terapêutica: Definiu formalmente que um paciente só deve ser classificado como “não respondedor” se apresentar uma redução inferior a 30% no número de dias de cefaleia por mês. Reafirmou que a falha terapêutica só deve ser decretada após a realização de 2 a 3 ciclos completos (24 a 36 semanas).                  Critério de interrupção (desmame): Recomendou a interrupção do tratamento preventivo injetável nos pacientes que alcançarem uma estabilização sustentada da doença, definida como a ocorrência de menos de 10 dias de cefaleia por mês durante um período contínuo de 3 meses.                  Manejo de comorbidades: Confirmou que a toxina é uma opção de primeira linha mesmo para pacientes com Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos (CUEM), não sendo obrigatório o desmame prévio dos analgésicos para iniciar o bloqueio neuromuscular.</p>	<p>em evidências empíricas de alta qualidade (metanálises e ensaios randomizados), várias das decisões de manejo pragmático, como o momento exato de suspender a medicação, a definição arbitrária de 30% para “não respondedores” e as condutas para ajustes finos na posologia; foram baseadas em opinião de especialistas.                  O próprio painel reconhece a escassez de ensaios clínicos controlados desenhados especificamente para validar estratégias de descontinuação a longo prazo, o que aponta para a necessidade de estudos prospectivos focados em protocolos de desmame.</p>
<p>Herd et al., 2018</p>	<p>Avaliar a eficácia e a segurança da toxina botulínica tipo A na prevenção da enxaqueca (crônica e episódica) em adultos, comparando a intervenção tanto com o uso de placebo quanto com tratamentos profiláticos orais ativos (como anticonvulsivantes).</p>	<p>Revisão sistemática e metanálise conduzida sob o rigor metodológico da Colaboração Cochrane.                  Amostra: incluiu 28 ensaios clínicos randomizados (ECRs) duplo-cegos, totalizando 4.190 participantes adultos com diagnóstico de enxaqueca crônica ou episódica.                  Análise de dados: agruparam e compararam os dados extraídos sobre a redução na frequência de dias de enxaqueca por mês (desfecho primário da maioria dos ECRs), dias de cefaleia, proporção de pacientes “respondedores” (que atingiram redução</p>	<p>A metanálise confirmou, com alto nível de evidência, que a onabotulinumtoxinA é estatística e clinicamente superior ao placebo no tratamento profilático exclusivo da enxaqueca crônica, proporcionando uma redução média adicional de aproximadamente dois dias de enxaqueca por mês em relação a resposta do grupo controle.                  A toxina botulínica apresentou uma taxa de abandono de tratamento por eventos adversos significativamente menor quando comparada aos medicamentos preventivos orais de primeira linha (como o topiramato).                  Concluiu que, para a <i>enxaqueca episódica</i>, a droga não oferece um benefício clínico relevante em relação ao placebo, validando o uso do protocolo PREEMPT</p>	<p>A principal limitação apontada pelos autores da Cochrane, inerente ao desenho de estudos com a onabotulinumtoxinA, é a extrema dificuldade de manter um ensaio perfeitamente duplo-cego (viés de quebra de cegamento - <i>Unblinding</i>).                  Os efeitos neuromusculares visíveis e sensoriais da toxina (como a paralisia do músculo frontal, atenuação de rugas de expressão facial ou fraqueza cervical leve) podem revelar ao paciente e ao investigador em qual grupo ele foi alocado, introduzindo um potencial viés de expectativa ou de aferição.                  A metanálise observou alta heterogeneidade estatística entre alguns dos estudos menores. As</p>

		50% nas crises) e dados de segurança (frequência de eventos adversos e taxas de descontinuação do tratamento).	estritamente para pacientes cronicados.	conclusões sólidas sobre a enxaqueca crônica foram fortemente ancoradas (e dependentes) do peso amostral massivo do programa PREEMPT, uma vez que vários dos outros ECRs incluídos possuíam amostras reduzidas (n<50) ou apresentavam falhas no relato sobre o sigilo de alocação, reduzindo a qualidade da evidência desses ensaios isolados.
Ahmed et al., 2019 Estudo REPOSE <i>Real-life use of botulinum toxin for the symptomatic treatment of adults with chronic migraine, measuring healthcare resource utilisation, and Patient-reported OutcomeS observed in practice</i>	Avaliar a eficácia profilática, segurança, tolerabilidade e o impacto na qualidade de vida do uso a longo prazo (24 meses) da onabotulinumtoxinA em pacientes adultos com enxaqueca crônica em um cenário de prática clínica de “vida real” ( <i>real-world evidence</i> ).	Estudo multicêntrico, prospectivo, observacional, não intervencionista e <i>open-label</i> . Amostra: mais de 600 pacientes adultos diagnosticados com enxaqueca crônica, acompanhados em clínicas de cefaleia e neurologia. Intervenção: pacientes receberam a onabotulinumtoxinA a cada 12 semanas, seguindo a prática habitual de seus médicos e guiados pelo protocolo padrão (155 U a 195 U). Acompanhamento: estendeu-se por 24 meses (8 ciclos de aplicação). Desfechos avaliados: frequência de dias de cefaleia, desfechos reportados pelo paciente sobre qualidade de vida (utilizando os questionários MSQ – <i>Migraine-Specific Quality-of-Life</i> e o EQ-5D – <i>EuroQol-5D</i> ), avaliação da utilização de recursos de saúde e monitoramento contínuo de reações adversas medicamentosas.	O estudo REPOSE comprovou que os benefícios profiláticos estabelecidos nos ensaios clínicos (PREEMPT) são totalmente replicáveis e sustentáveis no cenário do “mundo real”. A intervenção resultou em uma redução drástica e contínua na frequência de dias de dor mensais (reduzindo de uma média basal de 20,6 dias para 7,4 dias após o 8º ciclo). Além do controle da dor, o estudo destacou uma melhora clinicamente e estatisticamente significativa em todos os domínios de qualidade de vida (físico, preventivo e emocional). O perfil de segurança também foi corroborado a longo prazo, sendo a terapia amplamente bem tolerada, com as reações adversas classificadas como leves a moderadas e localizadas no sítio de injeção, sem sinais de toxicidade cumulativa.	Por não ser um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, o estudo é vulnerável ao efeito placebo e a vieses de expectativa tanto do médico quanto do paciente (estudo observacional e aberto). Típico de estudos de “vida real”, a coleta de dados de eficácia e impacto na qualidade de vida depende inteiramente do preenchimento de questionários e diários pelo paciente, o que pode introduzir imprecisões de relato (viés de memória e subjetividade - <i>recall bias</i> ). Como o estudo não era intervencionista, os profissionais tinham liberdade para ajustar doses entre 155 U e 195 U e adotar a técnica <i>follow-the-pain</i> de acordo com o julgamento clínico individual. Embora isso reflita a realidade exata da prática clínica, essa falta de rigidez metodológica dificulta a padronização exata da dose-resposta em comparação com ensaios clínicos fechados.
Rothrock et al., 2019 Estudo FORWARD <i>Evaluating the Comparative</i>	Avaliar a eficácia comparativa, a segurança, a tolerabilidade e a taxa de retenção (adesão terapêutica) da onabotulinumtoxinA em	Ensaio clínico de fase 4, multicêntrico, randomizado, de grupos paralelos e <i>open-label</i> . Amostra: 282 pacientes adultos diagnosticados com enxaqueca crônica. Intervenção: participantes foram	O ensaio demonstrou que a onabotulinumtoxinA apresenta uma eficácia global e um perfil de tolerabilidade estatística e clinicamente superiores ao topiramato. Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo da toxina atingiu o desfecho primário de 50% de redução nos dias de dor (40% para onabotulinumtoxinA	O estudo não utilizou a técnica duplo-cego (ou <i>double-dummy</i> , que envolveria dar injeções de placebo para o grupo do topiramato e pílulas de placebo para o grupo da toxina). Essa transparência na alocação pode introduzir viés de expectativa. No entanto, os autores justificam

<p><i>Effectiveness of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine</i></p>	<p>comparação ao topiramato oral na prevenção de crises em pacientes adultos com enxaqueca crônica.</p>	<p>randomizados (1:1) para receber injeções de onabotulinumtoxinA (155 U a cada 12 semanas, seguindo os 31 pontos fixos do protocolo PREEMPT) ou topiramato em dose diária ajustável (50 a 100 mg/dia). Acompanhamento: tratamento foi avaliado ao longo de 36 semanas. Desfechos avaliados: desfecho primário foi a proporção de pacientes “respondedores”, definidos como aqueles que alcançaram uma redução &lt;50% na frequência de dias de cefaleia nas semanas finais (32 a 36). Desfechos secundários focaram nas taxas de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos intoleráveis.</p>	<p><i>versus</i> 12% para topiramato, na análise de pacientes que completaram o estudo). Contudo, o achado mais contundente para a prática clínica foi a drástica diferença na adesão terapêutica: o grupo do topiramato apresentou uma taxa de abandono de tratamento alta, impulsionada por eventos adversos sistêmicos intoleráveis (como parestesia, disfunção cognitiva, lentificação do raciocínio e fadiga). Em contrapartida, a onabotulinumtoxinA demonstrou uma taxa de descontinuação irrisória por eventos adversos, consolidando-se não apenas como mais eficaz, mas como uma intervenção muito mais viável e sustentável a longo prazo.</p>	<p>que esse desenho pragmático foi escolhido deliberadamente para refletir o cenário de “vida real”, no qual o paciente sabe qual terapia está recebendo. A taxa de abandono no grupo do topiramato foi tão elevada (cerca de 50% de descontinuação precoce nas primeiras 12 semanas) que dificultou a análise estatística longitudinal direta nas 36 semanas (<i>intention-to-treat</i>). Essa limitação estatística converte-se em um forte argumento clínico: ela prova exatamente a tese central do estudo de que profiláticos orais são mal tolerados pelos pacientes crônicos.</p>
<p>Domitrz et al., 2022</p>	<p>Avaliar o papel, a relevância e a posição atual da onabotulinumtoxinA na profilaxia da enxaqueca crônica em adultos, comparando sua eficácia, segurança, tolerabilidade e farmacoeconomia em relação as terapias preventivas orais clássicas e aos recentes anticorpos monoclonais direcionados a via do CGRP.</p>	<p>Revisão crítica da literatura e documento de posicionamento (<i>position paper</i>) elaborado por um painel de especialistas. Os autores realizaram um levantamento abrangente, cruzando dados de ensaios clínicos randomizados controlados (fase 3) com estudos observacionais de “vida real”. A análise focou na fisiopatologia da toxina (bloqueio de exocitose da SNAP-25 e inibição da liberação de neuropeptídeos nas fibras C), no impacto clínico sustentado e nas taxas de adesão do paciente frente a diferentes abordagens farmacológicas.</p>	<p>O estudo concluiu que a onabotulinumtoxinA permanece como uma intervenção profilática altamente eficaz, segura e indispensável para a enxaqueca crônica, mesmo na era das novas terapias biológicas. Um dos achados centrais desta revisão diz respeito a adesão terapêutica: enquanto os medicamentos orais clássicos (como topiramato e amitriptilina) apresentam elevadas taxas de abandono devido a efeitos colaterais sistêmicos inaceitáveis, a onabotulinumtoxinA demonstra excelente aderência a longo prazo. Isso ocorre devido ao seu perfil de eventos adversos (que são majoritariamente locais, leves e transitórios) e a conveniência do cronograma de aplicações trimestrais. O estudo reafirma que a neuromodulação periférica promovida pela toxina é clinicamente robusta na reversão da sensibilização central, atuando de forma custo-efetiva no sistema de saúde ao reduzir o consumo de analgésicos e as idas a unidades de emergência.</p>	<p>Por ser uma revisão narrativa e um documento de posicionamento (<i>expert about position paper</i>), o estudo não emprega o rigor quantitativo e estatístico de uma metanálise sistemática (como as da Cochrane), estando vulnerável a potenciais vieses de seleção da literatura por parte dos autores. Na ocasião da publicação, existia uma notável escassez de ensaios clínicos randomizados do tipo <i>head-to-head</i>, que comparassem diretamente a onabotulinumtoxinA aos anticorpos monoclonais anti-CGRP. Consequentemente, as comparações sobre qual terapia seria absolutamente superior foram indiretas (baseadas em estudos distintos), limitando inferências comparativas definitivas.</p>
<p>Brin; Burstein, 2023</p>	<p>Elucidar e atualizar o mecanismo de ação abrangente da</p>	<p>Revisão narrativa e atualização neurobiológica de alto nível (“<i>expert review</i>”).</p>	<p>O estudo consolida o paradigma de que a eficácia da onabotulinumtoxinA na enxaqueca crônica é puramente antinociceptiva, e não miorelaxante.</p>	<p>A principal limitação (reconhecida no campo da neurobiologia da dor) é que grande parte da compreensão microscópica do tráfego</p>

	<p>onabotulinumtoxinA, detalhando sua atuação para além da junção neuromuscular.</p> <p>O foco central é explicar como a interação da toxina com as terminações nervosas sensoriais e a clivagem da proteína SNAP-25 modulam a fisiopatologia da enxaqueca crônica e interrompem a sinalização da dor.</p>	<p>Os autores sintetizaram décadas de evidências experimentais, estudos pré-clínicos (modelos animais e ensaios <i>in vitro</i>) e dados clínicos translacionais para mapear a jornada molecular exata da toxina.</p> <p>O estudo descreve detalhadamente as etapas de ligação (receptores SV2), internalização endossomal, translocação da cadeia leve, clivagem proteolítica e as consequências na rede nociceptiva trigeminal.</p>	<p>Os autores concluem que a toxina atua preferencialmente nas fibras sensoriais aferentes primárias (fibras C amielínicas e fibras A<math>\delta</math> mielinizadas finas). Ao clivar de forma duradoura a SNAP-25 nessas terminações nervosas periféricas, a onabotulinumtoxinA bloqueia a inserção de canais iônicos (como o TRPV1) na membrana neuronal e impede drasticamente a exocitose de neuropeptídeos pró-inflamatórios (CGRP, Substância P) e neurotransmissores excitatórios (glutamato).</p> <p>A principal conclusão é que ao “silenciar” essa liberação periférica, a toxina extingue a neuroinflamação meníngea e cessa o bombardeio contínuo de sinais álgicos para o cérebro, o que permite a dessensibilização secundária dos neurônios de segunda ordem no complexo trigeminocervical e no tálamo.</p> <p>Contudo, os autores destacam a necessidade de estudos adicionais com maior padronização metodológica para validar esses achados em diferentes contextos e ampliar a generalização dos resultados.</p>	<p>intracelular, da ligação aos receptores SV2 e da interrupção do CGRP provém de estudos em modelos animais (em roedores) e culturas de células <i>in vitro</i>.</p> <p>Embora os desfechos clínicos comprovem a eficácia, a translação exata de cada etapa molecular do modelo animal para a complexidade da conectividade cortical humana impõe limitações interpretativas.</p> <p>Por ser uma revisão narrativa escrita por <i>experts</i> (incluindo o pesquisador-chefe histórico da farmacêutica desenvolvedora do medicamento original), o artigo funciona mais como um documento de fundamentação teórica e consolidação de conhecimento do que como uma revisão sistemática isenta, não utilizando a metodologia quantitativa para pesar o risco de vies dos estudos pré-clínicos citados.</p>
<p>Corasaniti et al., 2023</p>	<p>Avaliar quantitativamente o perfil de segurança da onabotulinumtoxinA no tratamento preventivo da enxaqueca crônica, mensurando especificamente a ocorrência de Eventos Adversos Relacionados ao Tratamento (TRAES – <i>Treatment-Related Adverse Events</i>) em comparação ao placebo e a outros tratamentos profiláticos ativos, como o topiramato.</p>	<p>Revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) atualizada até o ano de 2023.</p> <p>Amostra: 9 estudos de alta qualidade metodológica foram incluídos na revisão sistemática e 7 foram elegíveis para a síntese quantitativa (metanálise), englobando 1.787 tratados com onabotulinumtoxinA <i>versus</i> 1.778 no grupo controle/placebo.</p> <p>Análise de dados: Risco Relativo (RR) por meio de gráficos de <i>forest plot</i> para comparar a incidência de TRAES entre a neurotoxina e os grupos comparadores, avaliando também o grau de heterogeneidade estatística (<math>I^2</math>) entre os ensaios.</p>	<p>A metanálise confirmou com alto grau de certeza a segurança da onabotulinumtoxinA na prática clínica. O achado estatístico mais expressivo para a conduta terapêutica foi a comprovação de que, embora a neurotoxina produza compreensivelmente mais eventos adversos locais do que o placebo (devido a natureza da injeção neuromuscular múltipla), ela apresenta uma incidência de eventos adversos significativamente menor do que o topiramato oral.</p> <p>Os autores concluem que a toxina possui um mecanismo de ação único que a isenta da toxicidade sistêmica típica dos anticonvulsivantes preventivos, consolidando a onabotulinumtoxinA como uma opção terapêutica não apenas eficaz, mas notavelmente mais segura e tolerável.</p>	<p>A principal limitação metodológica foi a alta heterogeneidade (<math>I^2=96\%</math>; <math>p&lt;0,00001</math>) entre os ensaios clínicos incluídos. Essa variabilidade decorre das diferentes metodologias de relato de segurança adotadas por cada autor e das diferenças nas populações de cada ensaio.</p> <p>Os autores ressaltam que, apesar da evidência robusta contra o topiramato, a literatura ainda carece de ECRs com poder estatístico adequado que avaliem a segurança da toxina botulínica quando utilizada <i>em combinação</i> com as opções terapêuticas mais recentes (como os anticorpos monoclonais anti-CGRP), apontando essa lacuna como uma prioridade para pesquisas futuras.</p>

Fonte: Elaborado pelos Autores (2026).

### 3.1 Fisiopatologia da Enxaqueca Crônica e o Sistema Trigeminovascular

A transição da enxaqueca episódica para a forma crônica transcende a mera piora clínica, configurando-se como um processo dinâmico de reestruturação neurofuncional. O substrato biológico fundamental para a compreensão dessa cronicidade reside na ativação anômala do sistema trigeminovascular. Este sistema compreende os neurônios pseudo-unipolares do gânglio trigeminal, cujas fibras aferentes inervam estruturas intracranianas altamente sensíveis a dor, notadamente os vasos meníngeos e a dura-máter (Kowacs et al., 2019; Ashina et al., 2021).

A cascata fisiopatológica é frequentemente desencadeada pela Depressão Alastrada Cortical, uma onda lenta de despolarização neuronal e glial que varre o córtex cerebral. Esse fenômeno excita os nociceptores perivascularres trigeminais, deflagrando a liberação antidrômica de neuropeptídeos vasoativos, com destaque para a Substância P, a neurocinina A e, de forma mais proeminente, o Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP). A literatura evidencia que níveis elevados de CGRP no fluido cerebroespinal e no plasma correlacionam-se diretamente com a gravidade e a persistência das crises, estabelecendo este peptídeo como o principal efector da via nociceptiva (Edvinsson, 2017; Ceccardi et al., 2023).

No microambiente periférico, a liberação exacerbada desses neuromediadores promove uma intensa inflamação neurogênica, caracterizada por vasodilatação arterial, extravasamento plasmático e degranulação de mastócitos. Forma-se, assim, um “ambiente inflamatório” que reduz drasticamente o limiar de disparo dos terminais nervosos, consolidando a sensibilização periférica. Quando esse bombardeio nociceptivo aferente se torna constante, ocorre a facilitação sináptica em neurônios de segunda ordem no complexo trigeminocervical (como dorsal da medula espinhal superior) e em núcleos talâmicos, instaurando o quadro de sensibilização central (Ashina et al., 2021).

Esse estado de hiperexcitabilidade e plasticidade mal adaptativa explica a refratariedade clínica aos tratamentos convencionais, como triptanos e anti-inflamatórios. Além do impacto algico direto, a hiperativação crônica dessas vias apresenta forte correlação com comorbidades sistêmicas, incluindo transtornos de ansiedade e prejuízos severos na qualidade do sono, fatores que operam em um ciclo bidirecional de agravamento do prognóstico do paciente (Pozo-Rosich et al., 2024).

A reversão da sensibilização trigeminovascular exige intervenções profiláticas capazes de atuar diretamente na junção neuroefetora. O controle depende da interrupção do influxo nociceptivo antes que este atinja o sistema nervoso central, justificando o uso de terapias neuromoduladoras avançadas, como o bloqueio da exocitose de neuropeptídeos, inseridas no escopo da prática clínica e biomédica especializada (Robblee et al., 2026).

### 3.2 Mecanismo de Ação Molecular da OnabotulinumtoxinA

A utilização da onabotulinumtoxinA no tratamento da enxaqueca crônica fundamenta-se em um mecanismo de neuromodulação altamente seletivo, que transcende o simples relaxamento da musculatura estriada esquelética. Diferentemente da aplicação estética, na qual o foco reside na junção neuromuscular para a inibição da acetilcolina na placa motora, o efeito antinociceptivo na enxaqueca ocorre primordialmente nas fibras sensoriais aferentes de pequeno calibre (fibras C e A $\delta$ ) do nervo trigêmeo. Do ponto de vista biomolecular, esta neurotoxina é composta por uma cadeia pesada (100 kDa) e uma cadeia leve (50 kDa), unidas por uma ponte dissulfeto essencial para a sua ativação intracelular (Pozo-Rosich et al., 2024).

O processo ocorre em etapas bioquímicas precisas. Inicialmente, a cadeia pesada garante a seletividade celular ao reconhecer e ligar-se a receptores de superfície nas terminações nervosas sensoriais, especialmente a proteína da vesícula sináptica 2 (SV2) e gangliosídeos específicos. Após essa interação de alta afinidade, a toxina é internalizada por endocitose. O ambiente ácido do endossomo promove a translocação da cadeia leve para o citosol celular, evento seguido pela redução da ponte dissulfeto, que libera a cadeia leve, uma metaloprotease zinco-dependente, para exercer sua atividade proteolítica (Rummel, 2013; Rossetto et al., 2014).

O evento central deste mecanismo é a clivagem irreversível da proteína SNAP-25 (*Synaptosomal-Associated Protein*

25kDa), um componente crítico do complexo SNARE (*Soluble NSF Attachment Protein Receptor*). Em condições fisiológicas, a formação funcional do complexo SNARE é imprescindível para a ancoragem e fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática. A destruição da SNAP-25 impossibilita esse ancoramento vesicular, interrompendo drasticamente a exocitose de neurotransmissores excitatórios (como o glutamato) e de neuropeptídeos pró-inflamatórios, notadamente o CGRP e a Substância P. Pesquisas de biologia estrutural confirmam que a lenta taxa de renovação (turnover) da SNAP-25 clivada nos neurônios sensoriais é o que garante a janela terapêutica prolongada da toxina (Ceccardi et al., 2023; Pozo-Rosich et al., 2024).

Além de bloquear a liberação desses mediadores, evidências demonstram que a toxina também reduz a expressão de receptores de dor na membrana neuronal, como o canal de potencial receptor transitório vaniloide 1 (TRPV1). A redução da concentração destas substâncias nas terminações nervosas periféricas mitiga a inflamação neurogênica (neuroinflamação estéril das meninges) e eleva o limiar de disparo dos nociceptores, impedindo que os sinais dolorosos sejam amplificados (Ashina et al., 2021).

A evidência científica corrobora que esta ação periférica promove uma modulação indireta e profunda da sensibilização central por meio de um processo de plasticidade neural reversa. Ao suprimir de forma persistente o aporte de sinais excitatórios provenientes da periferia, a onabotulinumtoxinA permite que os neurônios de segunda ordem no complexo trigeminocervical e nos núcleos talâmicos recuperem o seu limiar de resposta fisiológica. Esse fenômeno de “dessensibilização central” atua na raiz da fisiopatologia da enxaqueca crônica, interrompendo o ciclo de retroalimentação nociceptiva e validando a eficácia a longo prazo dessa intervenção (Pozo-Rosich et al., 2024).

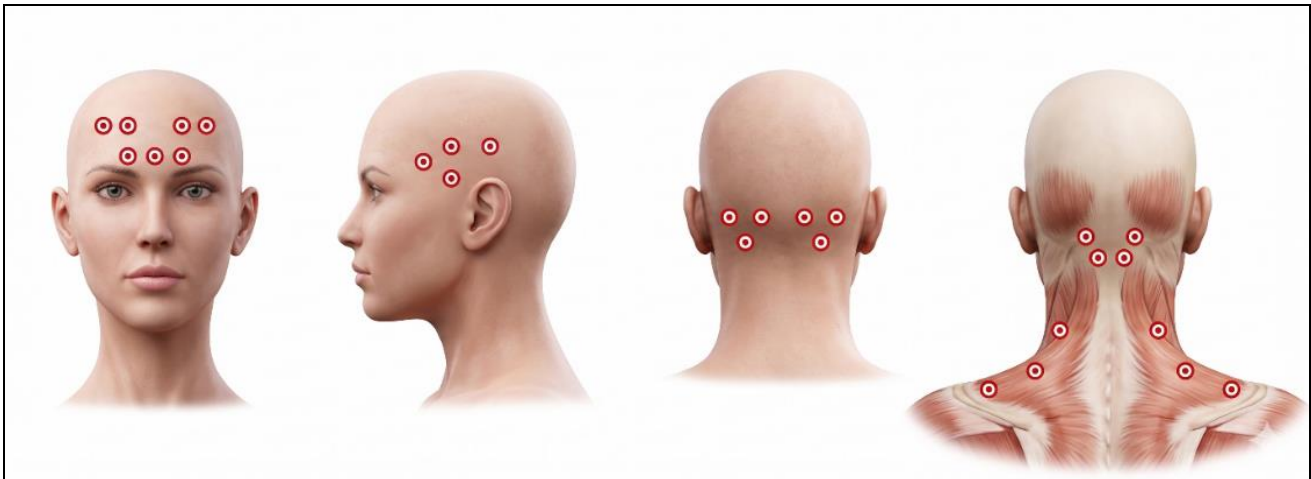
### 3.3 Protocolo Clínico PREEMPT

O programa clínico PREEMPT (*Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*) estabeleceu as diretrizes diagnósticas e terapêuticas que validaram a onabotulinumtoxinA como padrão-ouro na profilaxia da enxaqueca crônica. Diferente de outras aplicações da toxina, este protocolo exige uma abordagem diagnóstica rigorosa e uma técnica de injeção específica baseada no paradigma de “dose fixa em locais fixos” (*fixed-site, fixed-dose*), complementada pela estratégia de “seguir a dor” (*follow-the-pain*), na qual doses adicionais são administradas nos focos de maior hiperalgesia (Ashina et al., 2021). A padronização consiste na administração mínima de 155 U, distribuídas em 31 pontos anatômicos precisos, podendo chegar a 195 U em até 39 pontos (Diener et al., 2010).

Sob a óptica topográfica, as injeções abrangem sete grupamentos musculares das regiões cefálica e cervical: músculo corrugador do supercílio, prócero, temporal, occipitofrontal, músculos paraespinhais cervicais e o trapézio. A seleção destes sítios (Figura 2) correspondem as áreas de maior densidade de terminações nervosas sensoriais, nas quais os ramos aferentes dos nervos trigêmeo e occipital perfuram a fáscia muscular.

De acordo com as diretrizes atualizadas da *American Headache Society*, essa distribuição espacial estratégica garante que a neurotoxina atue de forma abrangente na dessensibilização periférica (Robblee et al., 2026). Ao bloquear a exocitose de neuropeptídeos inflamatórios exatamente nos locais de maior reatividade neuromuscular e sensorial, a toxina modula a transmissão nociceptiva antes de sua amplificação para o complexo trigeminocervical (Pozo-Rosich et al., 2024).

**Figura 2** - Mapeamento anatômico dos pontos de aplicação da OnabotulinumtoxinA segundo o protocolo PREEMPT.



Fonte: Adaptado de Dodick et al. (2010).

Do ponto de vista da eficácia clínica, a adesão estrita ao mapeamento anatômico traduz-se em resultados robustos. Metanálises e estudos observacionais de vida real, como o REPOSE e o COMPEL, confirmam a superioridade da toxina sobre o placebo (Chamani et al., 2026). Evidencia-se não apenas a redução significativa na frequência mensal de crises, mas também uma diminuição acentuada na intensidade da dor e na necessidade de medicações abortivas da dor, como triptanos e analgésicos (Ashina et al., 2023). Esse desfecho é de extrema relevância clínica, pois a mitigação do consumo excessivo de fármacos orais atua diretamente na prevenção da Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos, um fator complicador prevalente que agrava a sensibilização central em pacientes crônicos (Blumenfeld et al., 2017; Lang et al., 2024; Blumenfeld et al., 2026).

Sob a perspectiva da segurança farmacológica, a intervenção destaca-se pela ausência dos efeitos colaterais sistêmicos graves frequentemente associados aos medicamentos orais (como ganho de peso, hipotensão e alterações cognitivas induzidas por neuromoduladores e antidepressivos). Os eventos adversos relatados com o uso da toxina são predominantemente locais, leves e transitórios, como ptose palpebral e mialgia cervical, cuja incidência tende a diminuir com a continuidade das aplicações e com a precisão técnica do profissional habilitado (Aurora et al., 2010; Diener et al., 2010; Blumenfeld et al., 2018; Blumenfeld et al., 2025).

A dinâmica temporal do tratamento preconiza repetições em intervalos rígidos de 12 semanas, período que corresponde ao ciclo fisiológico de regeneração do complexo SNARE e da proteína SNAP-25. É importante compreender que a neuromodulação apresenta um efeito biológico cumulativo. Evidências comprovam que uma parcela significativa de pacientes, inicialmente classificados como “não respondedores” no primeiro ciclo, frequentemente alcançam benefício clínico expressivo após a segunda ou terceira aplicação (Diener et al., 2010). Portanto, a manutenção do protocolo a longo prazo é essencial não apenas para evitar a recidiva da sensibilização central, mas para garantir a estabilização do sistema trigeminovascular e a restauração sustentada da qualidade de vida do paciente.

### 3.4 O Papel do Biomédico na Prática Clínica e a Gestão do Protocolo PREEMPT

As evidências de eficácia clínica da onabotulinumtoxinA demonstram uma resposta terapêutica robusta e estatisticamente superior ao placebo, com benefícios que se consolidam a longo prazo. Conforme dados de metanálises e estudos de coorte, pacientes submetidos ao protocolo PREEMPT apresentam uma redução média superior a dois dias de enxaqueca por mês em relação ao grupo controle já nas primeiras 24 semanas, evidenciando uma curva de melhora ascendente

em ciclos subsequentes. Estudos indicam que a neurotoxina é eficaz mesmo em indivíduos refratários a múltiplos tratamentos profiláticos orais prévios, sugerindo que a modulação direta do sistema trigeminovascular oferece uma via terapêutica mais resiliente (Pozo-Rosich et al., 2024; Chamani et al., 2026).

Neste cenário, a atuação do profissional biomédico ganha contornos de gestão clínica. Além da redução na frequência absoluta das crises, observa-se uma diminuição acentuada na intensidade da dor e na necessidade de medicações. Esse monitoramento é relevante para a prática biomédica, pois o declínio no consumo de fármacos contribui diretamente para a mitigação da Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos (Ashina et al., 2023; Lang et al., 2024).

No que tange à farmacocinética e à segurança, a onabotulinumtoxinA apresenta uma biodisponibilidade local singular, com difusão tecidual limitada ao sítio de injeção, minimizando a absorção sistêmica. Diferentemente dos profiláticos orais de primeira linha (como betabloqueadores e anticonvulsivantes), que frequentemente culminam em taxas de abandono de até 50% em seis meses devido a efeitos adversos como ganho de peso, bradicardia e alterações cognitivas, a intervenção injetável apresenta alta tolerabilidade. Os eventos adversos são majoritariamente leves, localizados e transitórios, a exemplo de mialgia no sítio de injeção ou ptose palpebral leve (Aurora et al., 2010; Diener et al., 2010; Blumenfeld et al., 2018; Blumenfeld et al., 2026). Essa natureza localizada reduz significativamente o risco de interações medicamentosas, consolidando o procedimento como uma opção segura para pacientes poliqueixosos ou com comorbidades metabólicas.

Estudos de monitoramento molecular revelam que a janela terapêutica de 12 semanas é ditada pelo tempo de meia-vida da clivagem da proteína SNAP-25 nos terminais nervosos sensoriais, período necessário para a síntese da proteína e restauração parcial do maquinário de exocitose (Pozo-Rosich et al., 2024). Esse dado fundamenta o papel crucial do biomédico na rigorosa adesão ao cronograma clínico. O escape da dor entre as aplicações exige do profissional um apurado raciocínio morfofuncional para realizar ajustes de dose ou incorporar pontos de aplicação suplementares, adotando a estratégia de “seguir a dor” (*follow-the-pain*), a fim de garantir a estabilidade do limiar nociceptivo do paciente (Robblee et al., 2026).

Outro ponto de convergência nas evidências atuais é a baixa incidência de imunogenicidade. A formação de anticorpos neutralizantes contra a onabotulinumtoxinA é extremamente rara no manejo da enxaqueca (inferior a 1%), o que se justifica pelas baixas doses totais empregadas no protocolo PREEMPT quando comparadas ao tratamento de distonias musculares severas. Essa estabilidade imunológica assegura que o profissional biomédico possa manter o paciente sob controle profilático ao longo de anos sem a necessidade de escalonamento constante de dose (Ashina et al., 2021).

Estudos de vida real, como o COMPEL e o REPOSE, confirmaram que essa sustentabilidade biológica se traduz em melhoras expressivas nos índices de qualidade de vida, reduzindo o absenteísmo e restaurando a funcionalidade social do indivíduo (Blumenfeld et al., 2017; Blumenfeld et al., 2025). Já em relação a farmacoeconomia, embora o custo inicial da neurotoxina seja superior ao das terapias orais genéricas, a economia gerada pela redução das idas a unidades de emergência e pela recuperação da produtividade laboral (redução do presenteísmo durante as crises) torna a intervenção amplamente custo-efetiva (Blumenfeld et al., 2018; Blumenfeld et al., 2026).

Sob a perspectiva biomédica, a aplicação da onabotulinumtoxinA configura-se como uma intervenção que alia rigor científico, impacto clínico e relevância social. O profissional biomédico, ao dominar os mecanismos moleculares da toxina, que envolvem a ligação seletiva a proteína da vesícula sináptica 2 (SV2), a internalização endocítica e a clivagem da proteína SNAP-25, e compreender a fisiopatologia da enxaqueca crônica, garante precisão técnica, reduzindo riscos e maximizando benefícios terapêuticos (Aurora et al., 2010; Diener et al., 2010). A atuação biomédica na aplicação da onabotulinumtoxinA transcende o bloqueio antinociceptivo, configurando-se como uma ferramenta estratégica e essencial de restauração biopsicossocial na gestão da enxaqueca crônica.

A Biomedicina consolida-se como área essencial na gestão da enxaqueca crônica, unindo evidência clínica robusta (Aurora et al., 2010; Diener et al., 2010), impacto em qualidade de vida (Blumenfeld et al., 2018; Ahmed et al., 2019;

Blumenfeld et al., 2021) e sustentabilidade econômica (Batty et al., 2013). O biomédico, ao integrar ciência molecular, prática clínica e análise socioeconômica, torna-se protagonista na promoção de um cuidado seguro, eficaz e socialmente transformador.

### 3.5 Limitações do Estudo

Apesar do rigor metodológico adotado na condução desta revisão integrativa, é importante reconhecer certas limitações inerentes ao desenho da pesquisa e a literatura analisada. Primeiramente, destaca-se a heterogeneidade metodológica entre os estudos primários incluídos. A amostra engloba desde ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (padrão-ouro em nível de evidência) até estudos observacionais prospectivos (*open-label*). Essa variação nos delineamentos pode introduzir vieses de confusão ao comparar diretamente as taxas de eficácia.

Em segundo lugar, a avaliação dos desfechos clínicos em estudos de vida real depende substancialmente do autorrelato dos pacientes, por meio de diários de cefaleia. Esse método, embora amplamente validado na neurologia, são inerentemente suscetíveis ao viés de memória e a subjetividade na percepção da dor.

Ainda, os rigorosos critérios de inclusão adotados nesta revisão, que restringiram a análise exclusivamente a pacientes adultos com enxaqueca crônica sob as diretrizes estritas do protocolo PREEMPT, limitam a generalização (validade externa) dos achados para populações com enxaqueca episódica ou para outras síndromes dolorosas craniofaciais. Por fim, o risco de vieses de publicação não pode ser totalmente descartado, uma vez que estudos com resultados positivos ou estatisticamente significativos têm maior probabilidade de serem publicados nas bases de dados consultadas. Contudo, essas limitações não invalidam a robustez das evidências anatômicas, moleculares e clínicas apresentadas, mas sinalizam a necessidade de cautela na extrapolação dos dados e apontam caminhos para futuras investigações primárias.

## 4. Considerações Finais

O presente estudo evidenciou a eficácia da onabotulinumtoxinA como uma intervenção profilática de alto impacto e segurança no manejo da enxaqueca crônica refratária. A análise transversal da literatura consolidou a premissa de que sua atuação transcende o relaxamento da musculatura estriada esquelética, fundamentando-se em uma neuromodulação periférica mediada pela clivagem irreversível da proteína SNAP-25. Este bloqueio molecular impede a exocitose de neuropeptídeos pró-inflamatórios, notadamente o CGRP, mitigando a inflamação neurogênica e desarticulando o ciclo de sensibilização central no complexo trigeminocervical.

Os desfechos embasados pelo protocolo PREEMPT atestam que a administração seriada da neurotoxina promove não apenas uma redução significativa na frequência mensal de dias de dor, mas também o resgate da funcionalidade biopsicossocial do indivíduo. Destaque para o perfil de segurança superior diante dos tratamentos preventivos orais convencionais; a ausência de efeitos sistêmicos deletérios, aliada a alta tolerabilidade local, que mitiga as expressivas taxas de abandono terapêutico e assegura a adesão a longo prazo.

Conclui-se, portanto, que a inserção do profissional biomédico neste cenário terapêutico é de suma importância, visto que o procedimento não é apenas a mera execução de um produto injetável, configurando-se como um pilar de gestão clínica avançada. A aplicação rigorosa e segura do protocolo exige um domínio ímpar da anatomia topográfica craniocervical para o mapeamento preciso das terminações sensoriais, bem como raciocínio farmacodinâmico para o manejo estratégico dos ciclos de 12 semanas e adaptações posológicas focais (*follow-the-pain*). É esta expertise morfológica e técnica do profissional biomédico que garante a estabilização do limiar nociceptivo do paciente e atua diretamente na redução da morbidade associada ao uso abusivo de analgésicos.

Por fim, embora o corpo de evidências atual seja robusto, o fomento a novos estudos prospectivos voltados a

identificação de biomarcadores preditivos de resposta clínica poderá refinar ainda mais a triagem de pacientes. Dessa forma, consolida-se a toxina botulínica tipo A, aliada a práxis biomédica especializada, como uma ferramenta indispensável e transformadora na prática clínica moderna para o controle de distúrbios neurovasculares crônicos.

## Referências

- Ahmed, F., Gaul, C., García-Moncó, J. C., Sommer, K., Martelletti, P., & REPOSE Principal Investigators (2019). An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *The journal of headache and pain*, 20(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0976-1>
- Ahmed, F., Gaul, C., Kollewe, K., Singh, R. C., & Sommer, K. (2025). Real-World Safety and Efficacy of 156 U - 195 U OnabotulinumtoxinA in Adults With Chronic Migraine: Results From the REPOSE Study. *BMC neurology*, 25(1), 197. <https://doi.org/10.1186/s12883-025-04087-7>
- Ailani, J., Burch, R. C., Robbins, M. S., & Board of Directors of the American Headache Society (2021). The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*, 61(7), 1021–1039. <https://doi.org/10.1111/head.14153>
- Amaral, G. C. S. do, Faria, M. R. de, & Arruda, J. T. (2026). Toxina botulínica tipo A no manejo da enxaqueca crônica: da modulação nociceptiva a eficácia clínica. *Caderno Pedagógico*, 23(3), e23380. <https://doi.org/10.54033/cadpedv23n3-042>
- Ashina, M., Hansen, J. M., Do, T. P., Melo-Carrillo, A., Burstein, R., & Moskowitz, M. A. (2019). Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *The Lancet. Neurology*, 18(8), 795–804. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1)
- Ashina, M., Katsarava, Z., Do, T. P., Buse, D. C., Pozo-Rosich, P., Özge, A., Krymchantowski, A. V., Lebedeva, E. R., Ravishankar, K., Yu, S., Sacco, S., Ashina, S., Younis, S., Steiner, T. J., & Lipton, R. B. (2021). Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet (London, England)*, 397(10283), 1485–1495. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7)
- Ashina, S., Terwindt, G. M., Steiner, T. J., Lee, M. J., Porreca, F., Tassorelli, C., Schwedt, T. J., Jensen, R. H., Diener, H. C., & Lipton, R. B. (2023). Medication overuse headache. *Nature reviews. Disease primers*, 9(1), 5. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00415-0>
- Barkatky, N., Ali, A., Lihite, R. J., Das, R., Barua, A. R., Ali, A. S., Borah, N. C., Barman, A., & Gang, S. (2026). Assessment of Quality of Life of Patients with Chronic Migraine on OnabotulinumtoxinA Therapy-A Study Performed at a Super Specialty Tertiary Hospital in Northeast India. *Neurology India*, 74(2), 256–260. <https://doi.org/10.4103/neurol-india.Neurol-India-D-25-00249>
- Batty, A. J., Hansen, R. N., Bloudek, L. M., Varon, S. F., Hayward, E. J., Pennington, B. W., Lipton, R. B., & Sullivan, S. D. (2013). The cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headache in adults with chronic migraine in the UK. *Journal of medical economics*, 16(7), 877–887. <https://doi.org/10.3111/13696998.2013.802694>
- Bendtsen, L., Sacco, S., Ashina, M., Mitsikostas, D., Ahmed, F., Pozo-Rosich, P., & Martelletti, P. (2018). Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *The journal of headache and pain*, 19(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0921-8>
- Blumenfeld, A. M., Charleston, L., 4th, Kuruvilla, D., Savage-Edwards, B., Lipton, R. B., Singh, R., Jacob, P., Lawrence, N. A., Wang, C., & O'Brien, H. L. (2025). OnabotulinumtoxinA treatment among diverse racial groups: Post hoc analysis of the phase 4 Chronic migraine OnabotulinumtoxinA Prolonged Efficacy open-Label (COMPEL) trial. *Headache*, 10.1111/head.70007. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/head.70007>
- Blumenfeld, A. M., Frishberg, B. M., Schim, J. D., Iannone, A., Schneider, G., Yedigiarova, L., & Manack Adams, A. (2021). Real-World Evidence for Control of Chronic Migraine Patients Receiving CGRP Monoclonal Antibody Therapy Added to OnabotulinumtoxinA: A Retrospective Chart Review. *Pain and therapy*, 10(2), 809–826. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00264-x>
- Blumenfeld, A. M., Rhyne, C., Martinez, K., Patel, A., Becker Infantides, K., Singh, R., Yushmanova, I., Battucci, S., Schwartz, M., & Forde, G. (2026). Real-World Retrospective Safety Analysis of OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Patients with Chronic Migraine and Concomitant Therapeutic Indications. *Pain and therapy*, 15(2), 535–553. <https://doi.org/10.1007/s40122-026-00816-z>
- Blumenfeld, A. M., Silberstein, S. D., Dodick, D. W., Aurora, S. K., Brin, M. F., & Binder, W. J. (2017). Insights into the Functional Anatomy Behind the PREEMPT Injection Paradigm: Guidance on Achieving Optimal Outcomes. *Headache*, 57(5), 766–777. <https://doi.org/10.1111/head.13074>
- Blumenfeld, A. M., Stark, R. J., Freeman, M. C., Orejudos, A., & Manack Adams, A. (2018). Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *The journal of headache and pain*, 19(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0840-8>
- Brin, M. F., & Burstein, R. (2023). Botox (onabotulinumtoxinA) mechanism of action. *Medicine*, 102(S1), e32372. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032372>
- Ceccardi, G., Schiano di Cola, F., Caratozzolo, S., Di Pasquale, M., Bolchini, M., Padovani, A., & Rao, R. (2023). Onabotulinumtoxin-A: Previous Prophylactic Treatment Might Improve Subsequent Anti-CGRP Monoclonal Antibodies Response in Patients with Chronic Migraine. *Toxins*, 15(12), 677. <https://doi.org/10.3390/toxins15120677>
- Chamani, G., Jasim, H., Minston, A., Dias, M. F., Poluha, R. L., Gonçalves, D. A. G., Christidis, M., Al-Moraissi, E. A., Christidis, N., De la Torre Canales, G., & Ernberg, M. (2026). Botulinum Toxin Type A for the Prevention of Migraines: An Umbrella Review of Systematic Reviews. *Toxins*, 18(1), 33. <https://doi.org/10.3390/toxins18010033>
- Corasaniti, M. T., Bagezza, G., Nicotera, P., Tarsitano, A., Tonin, P., Sandrini, G., Lawrence, G. W., & Scuteri, D. (2023). Safety of Onabotulinumtoxin A in Chronic Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Toxins*, 15(5), 332. <https://doi.org/10.3390/toxins15050332>

- Diener, H. C., Dodick, D. W., Aurora, S. K., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Brin, M. F., & PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 30(7), 804–814. <https://doi.org/10.1177/0333102410364677>
- Dodick, D. W., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Aurora, S. K., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Diener, H. C., Brin, M. F., & PREEMPT Chronic Migraine Study Group (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*, 50(6), 921–936. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x>
- Dodick, D. W., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Aurora, S. K., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Diener, H. C., Brin, M. F., & PREEMPT Chronic Migraine Study Group (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*, 50(6), 921–936. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x>
- Domitrz, I., Stawek, J., Słowik, A., Boczarska-Jedynak, M., Stepień, A., Rejda, K., Gierczyński, J., & Roźniecki, J. (2022). Onabotulinumtoxin A (ONA-Bot/A) in the treatment of chronic migraine. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 56(1), 39–47. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0061>
- Edvinsson L. (2017). The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*, 57 Suppl 2, 47–55. <https://doi.org/10.1111/head.13081>
- GBD 2021 Causes of Death Collaborators (2024). Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet (London, England)*, 403(10440), 2100–2132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00367-2)
- Herd, C. P., Tomlinson, C. L., Rick, C., Scotton, W. J., Edwards, J., Ives, N., Clarke, C. E., & Sinclair, A. (2018). Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD011616. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011616.pub2>
- Kowacs, F., Roesler, C. A. P., Piovesan, É. J., Sarmiento, E. M., Campos, H. C., Maciel, J. A., Calia, L. C., Barea, L. M., Ciciarelli, M. C., Valença, M. M., Costa, M. E. N. M., Peres, M. F. P., Kowacs, P. A., Rocha-Filho, P. A. S., Silva-Nêto, R. P., Villa, T. R., & Jurno, M. E. (2019). Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine. *Arquivos De Neuro-psiquiatria*, 77(7), 509–520. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190078>
- Erratum. (2019). Erratum. *Arquivos De Neuro-psiquiatria*, 77(10), 758–758. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20190078err>
- Lang, H., Peng, C., Wu, K., Chen, X., Jiang, X., He, L., & Chen, N. (2024). Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in the treatment of medication overuse headache: a systematic review. *Frontiers in neurology*, 15, 1453183. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1453183>
- Navarro-Pérez MP, González-Quintanilla V, Muñoz-Vendrell A, Madrugal E, Alpuente A, Latorre G, Molina F, Monzón MJ, Medrano V, García-Azorín D, González-Oria C, Gago-Veiga A, Velasco F, Beltrán I, Morollón N, Viguera J, Casas-Limón J, Rodríguez-Vico J, Cuadrado E, Irímia P, Iglesias F, Guerrero-Peral AL, Belvís R, Pozo-Rosich P, Pascual J and Santos-Lasaosa S (2024) Long-term safety of OnabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine patients: a five-year retrospective study. *Front. Neurol.* 15:1417831. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1417831>
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [Free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.
- Pozo-Rosich, P., Alpuente, A., Silberstein, S. D., & Burstein, R. (2024). Insights from 25 years of onabotulinumtoxinA in migraine - mechanisms and management. *Nature reviews. Neurology*, 20(9), 555–568. <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01002-5>
- Risemberg, R. I. C. et al. (2026). A importância da metodologia científica no desenvolvimento de artigos científicos. *E-Acadêmica*, 7(1), e0171675. <https://eacademica.org/eacademica/article/view/675>.
- Robblee J, Minen MT, Friedman BW, Cortel-LeBlanc MA, Cortel-LeBlanc A, Orr SL. (2026). 2025 guideline update to acute treatment of migraine for adults in the emergency department: The American Headache Society evidence assessment of parenteral pharmacotherapies. *Headache*, 66(1):53-76. <https://doi.org/10.1111/head.70016>
- Rossetto, O., Pirazzini, M., & Montecucco, C. (2014). Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nature reviews. Microbiology*, 12(8), 535–549. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3295>
- Rothrock, J. F., Adams, A. M., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Jo, E., Zhao, X., Blumenfeld, A. M., & FORWARD Study investigative group (2019). FORWARD Study: Evaluating the Comparative Effectiveness of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine. *Headache*, 59(10), 1700–1713. <https://doi.org/10.1111/head.13653>
- Rummel A. (2013). Double receptor anchorage of botulinum neurotoxins accounts for their exquisite neurospecificity. *Current topics in microbiology and immunology*, 364, 61–90. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-33570-9\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-33570-9_4)
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*. 104, 333-9. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>