



LARISSA EMANUELY RODRIGUES BRAGA

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO CONTROLE DA CEFALÉIA CRÔNICA:
REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Cuiabá/MT

2026

LARISSA EMANUELY RODRIGUES BRAGA

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO CONTROLE DA CEFALEIA CRÔNICA:
REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Projeto de Conclusão de Curso
apresentado à Banca Avaliadora do Curso
de Biomedicina, da Faculdade Fasipe,
como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina

Orientador(a): Laura Marina Siqueira Maia
de Athayde

Cuiabá/MT

2026

LARISSA EMANUELY RODRIGUES BRAGA

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO CONTROLE DA CEFALEIA CRÔNICA:
REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina da FASIPE-CPA, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em BIOMEDICINA.

Aprovado em:

Professor Orientador: Me. Laura Marina S. Maia de Athayde
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor(a) Avaliador(a):
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor(a) Avaliador(a): Prof.
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Profº. Me. Michell Charles de Souza Costa
Coordenador do Curso de Biomedicina
FASIPE - Faculdade CPA

Cuiabá- MT
2026

APÊNDICE V

PROTOCOLO DE ENTREGA DA VERSÃO FINAL

Eu _____, orientador(a), pelo presente termo declaro ter feito a devida revisão do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “ _____ ” de autoria do(a) Graduando(a),

_____, do(a) qual fui orientador(a) e certifiquei de que todas as orientações, sugestões e necessidades de correções feitas pela Banca Examinadora da Defesa foram acatadas e cumpridas.

Sendo assim, o texto está pronto para ser entregue à Coordenação de Curso de Biomedicina conforme previsto no Regulamento de Trabalho de Conclusão de Curso.

Cuiabá- MT, de de 2026.

Assinatura do Orientador

DEDICO,

Este trabalho aos meus pais e familiares, pelo amor, incentivo e apoio incondicional em todos os momentos da minha formação acadêmica.

Ao meu esposo, por todo amor, companheirismo, incentivo e compreensão durante os momentos de dedicação aos estudos. Seu apoio foi fundamental para que eu pudesse seguir em frente e alcançar mais esta conquista.

Ao meu filho, razão do meu esforço diário e maior inspiração para buscar crescimento pessoal e profissional. Que esta realização sirva de exemplo de perseverança e determinação em sua caminhada.

E a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste sonho e para o meu crescimento pessoal e profissional.

AGRADEÇO,

Agradeço a Deus pela oportunidade de concluir esta etapa e por me conceder sabedoria e perseverança durante toda a graduação.

À minha orientadora, Prof.^a Laura Marina Siqueira Maia de Athayde, pela orientação, dedicação e importantes contribuições para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores da Faculdade FASIPE, pelos ensinamentos transmitidos ao longo da minha formação acadêmica e profissional.

A todos os colegas, amigos e pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para a realização desta pesquisa, meu sincero agradecimento.

Por fim, agradeço a todos que fizeram parte desta trajetória e colaboraram para que este momento se tornasse possível.

EPÍGRAFE

Não chegamos a ser quem somos sem
atravessar aquilo que nos desafia.

Hannah Arendt

BRAGA, Larissa Emanuely Rodrigues. **Toxina botulínica tipo A no controle da cefaleia crônica:** revisão integrativa da literatura. 2026. 48 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) – FASIPE CPA, Cuiabá, 2026.

RESUMO

A cefaleia crônica constitui um importante problema de saúde pública, caracterizada pela ocorrência frequente de episódios de dor de cabeça que comprometem significativamente a qualidade de vida, a produtividade e o bem-estar dos indivíduos acometidos. Entre as principais formas clínicas destacam-se a enxaqueca crônica e a cefaleia do tipo tensional crônica, condições frequentemente associadas à sensibilização periférica e central do sistema nervoso. Nesse contexto, a toxina botulínica tipo A (BoNT-A) tem sido utilizada como alternativa terapêutica para pacientes com resposta insatisfatória aos tratamentos convencionais. O presente estudo teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a eficácia e a segurança da BoNT-A no tratamento da cefaleia crônica. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Scopus, Web of Science e LILACS, utilizando estudos publicados nos últimos 25 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram incluídos ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos observacionais e diretrizes clínicas relacionados ao uso da BoNT-A em pacientes adultos com cefaleia crônica. Os resultados demonstraram que a aplicação da toxina botulínica tipo A promove redução significativa da frequência e da intensidade das crises, além de contribuir para a melhora da funcionalidade, da qualidade de vida e da produtividade dos pacientes. Observou-se ainda que o tratamento apresenta perfil de segurança favorável, com eventos adversos predominantemente leves e transitórios. Conclui-se que a BoNT-A constitui uma alternativa eficaz e segura para o manejo profilático da cefaleia crônica, especialmente em pacientes refratários às terapias convencionais, embora sejam necessários estudos adicionais para aprimorar a padronização dos protocolos e identificar fatores preditivos de resposta terapêutica.

Palavras-chave: Cefaleia crônica; Enxaqueca crônica; Toxina botulínica tipo A.

BRAGA, Larissa Emanuely Rodrigues. **Botulinum Toxin Type A in the Management of Chronic Headache: An Integrative Literature Review.** 2026. 48 p. Undergraduate Thesis (Bachelor's Degree in Biomedicine) – FASIPE CPA College, Cuiabá, Brazil, 2026.

ABSTRACT

Chronic headache is an important public health issue characterized by the frequent occurrence of headache episodes that significantly impair quality of life, productivity, and overall well-being. Among the most prevalent clinical forms are chronic migraine and chronic tension-type headache, conditions often associated with peripheral and central sensitization of the nervous system. In this context, Botulinum Toxin Type A (BoNT-A) has emerged as a therapeutic alternative for patients who do not achieve satisfactory results with conventional treatments. The present study aimed to analyze, through an integrative literature review, the efficacy and safety of BoNT-A in the treatment of chronic headache. The research was conducted using the PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, and LILACS databases, considering studies published over the last 25 years in Portuguese, English, and Spanish. Clinical trials, systematic reviews, meta-analyses, observational studies, and clinical guidelines addressing the use of BoNT-A in adult patients with chronic headache were included. The results demonstrated that the application of Botulinum Toxin Type A significantly reduces the frequency and intensity of headache episodes, while also improving functionality, quality of life, and patient productivity. Furthermore, the treatment showed a favorable safety profile, with predominantly mild and transient adverse events. It is concluded that BoNT-A is an effective and safe therapeutic option for the prophylactic management of chronic headache, particularly in patients who are refractory to conventional therapies. However, further studies are needed to improve protocol standardization and identify predictive factors associated with therapeutic response.

Keywords: Chronic headache; Chronic migraine; Botulinum toxin type A.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh – Acetilcolina

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BoNT-A – Toxina Botulínica Tipo A

CGRP – Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (Calcitonin Gene-Related Peptide)

GBD – Estudo da Carga Global de Doenças (Global Burden of Disease)

HIT-6 – Teste de Impacto da Cefaleia (Headache Impact Test)

ICHD-3 – Classificação Internacional das Cefaleias – 3ª Edição (International Classification of Headache Disorders)

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MIDAS – Avaliação da Incapacidade por Enxaqueca (Migraine Disability Assessment)

PREEMPT – Pesquisa de Fase III para Avaliação da Terapia Profilática da Enxaqueca (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy)

SNAP-25 – Proteína Associada ao Sinaptossoma de 25 kDa (Synaptosomal-Associated Protein 25)

SNARE – Receptor de Proteína de Ligação Sensível ao N-etilmaleimida (Soluble N-Ethylmaleimide-Sensitive Factor Attachment Protein Receptor)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Principais mecanismos de ação da toxina botulínica tipo A (BoNT-A) na junção neuromuscular 20

Figura 2 – Pontos anatômicos de aplicação da toxina botulínica tipo A (BoNT-A) no tratamento profilático da enxaqueca crônica, segundo o protocolo PREEMPT 27

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais estudos sobre a utilização da toxina botulínica tipo A no tratamento da cefaleia crônica	36
--	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.2.1. Objetivo geral.....	15
1.2.2. Objetivos específicos.....	15
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 Cefaleia Crônica.....	16
2.2 Evidências científicas sobre o uso da BoNT-A no manejo da cefaleia crônica..	17
2.2.1 Mecanismo de ação da toxina botulínica tipo A.....	19
2.2.2 Avanços na Aplicação da Toxina Botulínica Tipo A no Tratamento da Cefaleia Crônica.....	21
2.2.3 Quais profissionais podem realizar a técnica.....	23
2.3 Efeitos da BoNT-A em relação à frequência, intensidade da dor e impacto na qualidade de vida dos pacientes.....	24
2.3.1 Influência do perfil do paciente e protocolos de aplicação.....	25
2.3.2 Comparação com terapias emergentes.....	27
2.3.3 Lacunas e perspectivas futuras.....	28
2.3.4 Impacto da BoNT-A na qualidade de vida.....	29
2.4 Os principais eventos adversos e o perfil de segurança associados à aplicação da BoNT-A no tratamento da cefaleia crônica.....	31
2.4.1. Considerações adicionais sobre perfil de segurança.....	33
3. METODOLOGIA.....	34
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	35
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
REFERÊNCIAS.....	45

1. INTRODUÇÃO

A cefaleia crônica é uma condição neurológica multifatorial caracterizada por episódios recorrentes ou persistentes de dor de cabeça, associados a mecanismos genéticos, neurovasculares, inflamatórios e ambientais, capazes de comprometer significativamente a qualidade de vida, a produtividade e o bem-estar emocional dos indivíduos. Entre os tipos mais frequentes se destacam a enxaqueca crônica e a cefaleia do tipo tensional, que podem se manifestar de forma contínua ou em crises frequentes, gerando impacto negativo nas atividades diárias, no desempenho profissional e nas relações sociais (GBD. 2018; Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018). Estima-se que a enxaqueca acometa aproximadamente 14% da população mundial, sendo considerada uma das principais causas de incapacidade em indivíduos economicamente ativos, especialmente entre mulheres (Bendtsen *et al.*, 2018).

A cronificação da cefaleia está associada a alterações neurofisiológicas complexas que envolvem a sensibilização periférica e central do sistema nervoso, tornando os indivíduos mais suscetíveis à percepção e manutenção da dor ao longo do tempo. Esse processo resulta em uma resposta exacerbada a estímulos dolorosos e não dolorosos, contribuindo para a persistência das crises e para a redução da eficácia de alguns tratamentos convencionais. Além dos aspectos biológicos, a cefaleia crônica apresenta importante impacto biopsicossocial, frequentemente relacionada a sintomas de ansiedade, depressão, distúrbios do sono, isolamento social, redução da produtividade laboral e prejuízos significativos à qualidade de vida, afetando não apenas o paciente, mas também suas relações familiares e profissionais (Goadsby *et al.*, 2017; Buse *et al.*, 2020).

No Brasil, as cefaleias representam importante causa de procura por atendimento médico e afastamento das atividades laborais, ocasionando impacto significativo nos sistemas de saúde e elevados custos socioeconômicos. Além da dor recorrente, muitos pacientes apresentam alterações emocionais associadas, como ansiedade, depressão, distúrbios do sono e redução da qualidade de vida, fatores que contribuem para a cronificação do quadro e dificultam o manejo clínico da doença (Lipton *et al.*, 2007).

A fisiopatologia da cefaleia crônica envolve mecanismos complexos de sensibilização periférica e central, caracterizados pela hiperexcitabilidade neuronal e pelo aumento da transmissão nociceptiva. Nesse processo, ocorre ativação persistente de vias relacionadas à dor, favorecendo a manutenção e intensificação

das crises ao longo do tempo. Embora existam diferentes abordagens terapêuticas preventivas, muitos pacientes apresentam resposta limitada aos tratamentos convencionais ou desenvolvem efeitos adversos que comprometem a adesão e a continuidade terapêutica. Essa realidade evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas inovadoras, eficazes e seguras, capazes de reduzir a frequência e intensidade das crises, além de promover melhora significativa da qualidade de vida e do bem-estar geral dos indivíduos acometidos (Herd *et al.*, 2019).

Diante das limitações observadas nos tratamentos convencionais, a toxina botulínica tipo A (BoNT-A) surge como uma alternativa promissora no manejo profilático da cefaleia crônica. Embora amplamente conhecida por suas aplicações estéticas, seu uso terapêutico vem sendo progressivamente expandido para diversas condições neurológicas e musculares, incluindo distonias, espasticidade e enxaqueca crônica. Acredita-se que a BoNT-A atue por meio da inibição da liberação de neurotransmissores envolvidos na transmissão da dor, como glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), reduzindo os processos de sensibilização periférica e central associados à cronificação das cefaleias (Herd *et al.*, 2019). Estudos clínicos demonstram que sua aplicação pode reduzir a frequência dos episódios dolorosos, diminuir a intensidade das crises e minimizar o impacto funcional da doença, apresentando, em geral, boa tolerabilidade e perfil de segurança favorável (Dodick *et al.*, 2010).

Em diversos países, incluindo o Brasil, a toxina botulínica tipo A já possui aprovação para o tratamento profilático da enxaqueca crônica refratária. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a utilização da onabotulinumtoxina A para pacientes adultos com enxaqueca crônica, consolidando sua relevância terapêutica no contexto neurológico (ANVISA, 2021). Entretanto, apesar dos resultados positivos descritos na literatura, ainda existem divergências relacionadas aos protocolos de aplicação, doses utilizadas, duração dos efeitos terapêuticos e critérios de resposta clínica, além da limitação de estudos nacionais de longo prazo que avaliem a eficácia e segurança dessa intervenção.

Diante desse cenário, torna-se essencial compreender de forma aprofundada a eficácia, a segurança e as estratégias de aplicação da toxina botulínica tipo A no tratamento da cefaleia crônica. Uma revisão integrativa da literatura permite organizar criticamente o conhecimento científico disponível, identificar lacunas existentes e esclarecer aspectos relacionados à seleção de pacientes, protocolos terapêuticos e desfechos clínicos, contribuindo para o aprimoramento da prática clínica e para o direcionamento de futuras pesquisas na área da neurologia.

Nesse contexto, surge o seguinte questionamento norteador: quais são as evidências científicas disponíveis acerca da eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A no manejo da cefaleia crônica, especialmente em relação à redução da frequência das crises, intensidade da dor e melhora da qualidade de vida dos pacientes? A partir dessa problemática, o presente estudo busca reunir e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis, identificando as potencialidades, limitações e perspectivas terapêuticas do uso da BoNT-A no tratamento da cefaleia crônica, contribuindo para o aprimoramento das condutas clínicas e para o desenvolvimento de novos protocolos terapêuticos.

1.2.1. Objetivo geral

- Analisar, por meio de revisão da literatura, a eficácia e a segurança da toxina botulínica tipo A no tratamento da cefaleia crônica.

1.2.2. Objetivos específicos

- Identificar e descrever as evidências científicas disponíveis sobre o uso da BoNT-A no manejo da cefaleia crônica;
- Avaliar os efeitos da BoNT-A em relação à frequência, intensidade da dor e impacto na qualidade de vida dos pacientes;
- Apresentar os principais eventos adversos e o perfil de segurança associados à aplicação da BoNT-A no tratamento da cefaleia crônica.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Cefaleia Crônica

A cefaleia crônica corresponde a um grupo de condições neurológicas caracterizadas pela presença de dor de cabeça em quinze ou mais dias por mês, por um período superior a três meses, sendo a enxaqueca crônica e a cefaleia do tipo tensional crônica as formas mais prevalentes. Trata-se de uma enfermidade complexa e multifatorial, influenciada por fatores genéticos, neuroquímicos, hormonais, emocionais e ambientais, que podem atuar de maneira isolada ou associada no desencadeamento e manutenção das crises (ICHD-3, 2018). Além do sofrimento físico, a doença está frequentemente associada a prejuízos emocionais, sociais e laborais, afetando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (Lipton *et al.*, 2007).

A fisiopatologia da cefaleia crônica envolve mecanismos centrais e periféricos relacionados à sensibilização do sistema nervoso. Na enxaqueca crônica, observa-se ativação do sistema trigeminovascular, com liberação de mediadores inflamatórios e neurotransmissores, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), substância P e glutamato, responsáveis pela amplificação e perpetuação da dor (Goadsby; Holland; Martins-Oliveira *et al.*, 2017). A sensibilização central faz com que o cérebro se torne progressivamente mais responsivo aos estímulos dolorosos, favorecendo a cronificação das crises e dificultando a resposta aos tratamentos convencionais.

A elevada prevalência da cefaleia crônica representa importante problema de saúde pública em escala mundial. Segundo dados do Global Burden of Disease, a enxaqueca figura entre as principais causas de incapacidade em indivíduos com menos de 50 anos, acometendo aproximadamente 14% da população global, com maior incidência no sexo feminino (GBD, 2018; Disease and injury incidence and prevalence collaborators, 2018). No Brasil, estudos epidemiológicos demonstram impacto expressivo sobre produtividade, absenteísmo laboral e custos relacionados à assistência em saúde, evidenciando a magnitude social e econômica da doença (Peres *et al.*, 2019).

O tratamento da cefaleia crônica envolve abordagem multidisciplinar e individualizada, considerando frequência das crises, intensidade da dor, presença de comorbidades e impacto funcional. Entre as terapias farmacológicas mais utilizadas estão betabloqueadores, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e anticorpos

monoclonais anti-CGRP, além de analgésicos e triptanos para controle agudo das crises (Bendtsen *et al.*, 2018). Medidas não farmacológicas, como higiene do sono, atividade física regular, manejo do estresse e psicoterapia, também desempenham papel importante na redução da frequência e intensidade das cefaleias, especialmente em pacientes com fatores emocionais associados.

Apesar da disponibilidade de diferentes estratégias terapêuticas, parcela significativa dos pacientes apresenta resposta limitada ao tratamento ou desenvolve efeitos adversos que comprometem a adesão terapêutica. Outro problema frequente é a cefaleia por uso excessivo de medicação, condição associada ao consumo repetitivo de analgésicos e anti-inflamatórios, que contribui para manutenção e agravamento das crises (Herd *et al.*, 2019). Em muitos casos, a persistência da dor leva ao isolamento social, redução da capacidade laboral, ansiedade, depressão e piora progressiva da funcionalidade, tornando a doença ainda mais incapacitante.

Diante desse cenário, novas abordagens terapêuticas vêm sendo incorporadas ao manejo da cefaleia crônica, entre elas a BoNT-A, aprovada em diversos países para profilaxia da enxaqueca crônica refratária. Estudos demonstram que sua aplicação pode reduzir significativamente o número de dias de dor, melhorar a qualidade de vida e diminuir o uso de medicações abortivas, especialmente em pacientes com falha terapêutica prévia (Dodick *et al.*, 2010). Dessa forma, compreender os aspectos clínicos, fisiopatológicos e terapêuticos da cefaleia crônica é fundamental para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes e individualizadas no cuidado aos pacientes.

2.2 Evidências científicas sobre o uso da BoNT-A no manejo da cefaleia crônica

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*, microrganismo encontrado naturalmente no solo, em ambientes aquáticos e em alimentos malconservados. Inicialmente associada ao botulismo, doença rara e potencialmente grave causada pela ação da toxina sobre o sistema nervoso, a substância passou a ser estudada para fins terapêuticos devido à sua capacidade de bloquear temporariamente a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas, promovendo relaxamento muscular controlado (Rossetto; Montecucco, 2014). Ao longo das últimas décadas, diferentes formulações da toxina botulínica tipo A foram desenvolvidas e aprovadas para uso médico em diversas condições neurológicas e musculares, incluindo distonias, espasticidade e enxaqueca crônica, consolidando-se também como importante recurso terapêutico além das

aplicações estéticas (Dressler; Hallett, 2006).

O uso da BoNT-A no tratamento da cefaleia crônica se consolidou a partir dos estudos PREEMPT (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy), conduzidos por Dodick *et al.* (2010), que representaram um marco na literatura. Esses ensaios clínicos randomizados demonstraram que a aplicação da BoNT-A, em doses entre 155 e 195 unidades distribuídas em 31 a 39 pontos, reduziu de forma significativa a frequência mensal de dias com cefaleia e melhorou os indicadores de incapacidade e qualidade de vida quando comparada a placebos. De acordo com os autores, “a onabotulinumtoxina A é um tratamento profilático eficaz para a enxaqueca crônica” (Dodick *et al.*, 2010, p. 928), estabelecendo assim a primeira evidência robusta de eficácia profilática da toxina para essa condição.

Após os resultados do programa PREEMPT, diferentes revisões sistemáticas e meta-análises reforçaram a eficácia da BoNT-A. Em síntese, as evidências apontam uma redução média de dois dias de enxaqueca por mês em comparação ao placebo, resultado estatisticamente significativo e clinicamente relevante (HERD *et al.*, 2019). A revisão da *Cochrane Database of Systematic Reviews* observou ainda que os benefícios são mais pronunciados em indivíduos com enxaqueca crônica, não havendo evidência suficiente para uso rotineiro em casos episódicos. Os autores ressaltaram que, embora os efeitos adversos sejam frequentes, geralmente se limitam a sintomas leves e transitórios, sem repercussões graves (Herd *et al.*, 2019).

As diretrizes clínicas internacionais também consolidaram o uso da BoNT-A com base nas evidências acumuladas. A *European Headache Federation* publicou, em 2018, uma diretriz consensual recomendando a aplicação da onabotulinumtoxina conforme o protocolo PREEMPT, com reaplicações a cada 12 semanas (Bendtsen *et al.*, 2018). O documento orienta que o tratamento deve ser indicado preferencialmente após falha de duas ou mais terapias profiláticas orais, e destaca a necessidade de avaliação individualizada em casos de uso excessivo de analgésicos. Tais recomendações traduzem a evidência científica em diretrizes de prática clínica padronizadas, consolidando a BoNT-A como uma opção terapêutica segura e eficaz para pacientes refratários.

Em relação ao perfil de segurança, estudos demonstram que a BoNT-A é bem tolerada e apresenta baixo índice de descontinuação. Lipton *et al.* (2016) observaram que, ao longo de um ano de tratamento, os eventos adversos mais comuns foram dor e rigidez cervical, ptose palpebral e fraqueza muscular leve, todos transitórios e autolimitados. Esses achados foram corroborados por uma revisão sistemática específica sobre segurança, na qual Corasaniti *et al.* (2023) concluíram

que a incidência de eventos graves é extremamente rara e que a toxina apresenta “perfil de segurança favorável quando administrada conforme protocolos padronizados” (Corasaniti et al., 2023, p. 4).

Entretanto, a literatura ainda apresenta heterogeneidade metodológica significativa. Diferenças nos critérios diagnósticos utilizados, especialmente entre as versões da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD), na definição de resposta terapêutica, nos pontos de aplicação e nas doses administradas dificultam comparações diretas entre os estudos (Herd et al., 2019; Bendtsen et al., 2018). Essa variabilidade reforça a importância de revisões sistemáticas atualizadas e da estratificação por subgrupos clínicos, como presença de abuso de medicação, tempo de doença e esquemas de aplicação, para que se possa alcançar maior precisão na interpretação dos resultados (Herd et al., 2019; Bendtsen et al., 2018).

Por fim, a literatura recente aponta novos caminhos para a pesquisa clínica e translacional envolvendo a BoNT-A. A comparação direta com terapias emergentes, como os anticorpos monoclonais anti-CGRP, e a investigação de marcadores clínicos e biológicos preditores de resposta são estratégias promissoras para aprimorar a seleção de pacientes. Além disso, estudos observacionais de longo prazo são essenciais para confirmar a durabilidade da resposta e monitorar a segurança em uso prolongado. Assim, o corpo de evidências disponível até o momento respalda o uso da BoNT-A como tratamento profilático eficaz e seguro na cefaleia crônica, embora persistam lacunas que justificam a continuidade de estudos multicêntricos e revisões sistemáticas atualizadas (Lipton et al., 2016; Herd et al., 2019; Bendtsen et al., 2018).

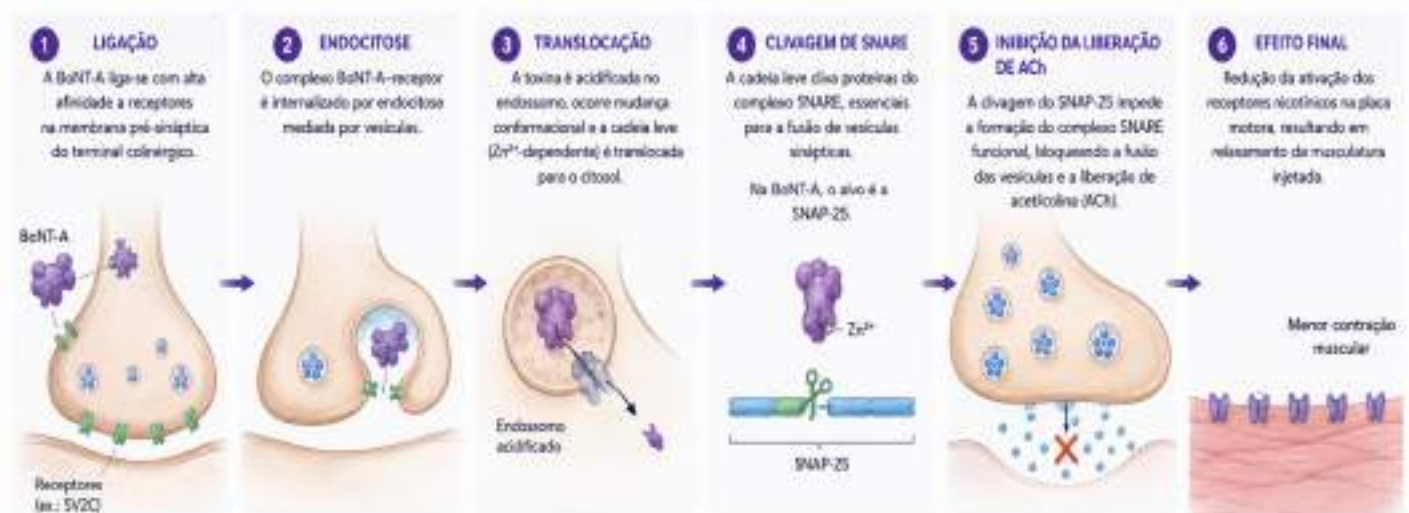
2.2.1 Mecanismo de ação da toxina botulínica tipo A

A toxina botulínica tipo A (BoNT-A) exerce seus efeitos terapêuticos por meio de mecanismos neuroquímicos complexos que vão além do simples relaxamento muscular. Inicialmente utilizada para o tratamento de distúrbios neuromusculares, sua aplicação na enxaqueca crônica passou a ser amplamente estudada após a observação de melhora clínica em pacientes submetidos ao tratamento. Atualmente, sabe-se que sua ação envolve a modulação de vias relacionadas à transmissão e à perpetuação da dor, atuando tanto em mecanismos periféricos quanto centrais da nocicepção (Goadsby et al., 2017; Burstein et al., 2014).

Um dos principais mecanismos de ação da BoNT-A (Figura 1) consiste no bloqueio da proteína SNAP-25 (Synaptosomal-Associated Protein 25), componente essencial do complexo SNARE, responsável pela fusão das vesículas sinápticas com

a membrana neuronal. Após penetrar nas terminações nervosas, a toxina promove a clivagem da SNAP-25, impedindo a liberação de neurotransmissores para a fenda sináptica. Esse bloqueio interrompe a comunicação neuronal normal e constitui a base molecular dos efeitos clínicos observados após a aplicação da toxina (Rossetto; Montecucco, 2014).

Figura 1: Principais mecanismos de ação da toxina botulínica tipo A (BoNT-A) na junção neuromuscular. A BoNT-A liga-se aos receptores pré-sinápticos, é internalizada por endocitose e promove a clivagem da proteína SNAP-25 do complexo SNARE, impedindo a liberação de acetilcolina (ACh). Como resultado, ocorre bloqueio temporário da transmissão neuromuscular e redução da contração muscular.



Fonte: Adaptado de: PIRAZZINI, M. et al. *Botulinum neurotoxins: Biology, pharmacology, and toxicology*. Nature Reviews Microbiology, 2017; ROSSETTO, O.; MONTECUCCO, C. *Presynaptic neurotoxins with enzymatic activities*. Handbook of Experimental Pharmacology, 2008.

A consequência mais conhecida desse processo é a inibição da liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares. Sem a liberação adequada desse neurotransmissor, ocorre redução temporária da contração muscular, produzindo relaxamento localizado. Embora esse efeito tenha sido inicialmente associado aos benefícios observados em pacientes com cefaleia, estudos posteriores demonstraram que a melhora clínica não pode ser explicada apenas pela redução da atividade muscular, indicando a participação de mecanismos neurosensoriais mais amplos na modulação da dor (Dressler; Hallett, 2006).

Além da acetilcolina, a BoNT-A interfere na liberação de diversos mediadores envolvidos na transmissão nociceptiva. Entre eles destaca-se o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), considerado um dos principais neurotransmissores

associados à fisiopatologia da enxaqueca. A redução da liberação de CGRP contribui para diminuir a neuroinflamação e a ativação do sistema trigeminovascular, mecanismos diretamente relacionados ao desencadeamento e à manutenção das crises de cefaleia. Dessa forma, a toxina atua não apenas sobre a musculatura, mas também sobre vias neuroquímicas fundamentais para a geração da dor (Durham; Crockett, 2006; Goadsby et al., 2017).

No nível periférico, a BoNT-A reduz a sensibilização das terminações nervosas responsáveis pela percepção dolorosa. A sensibilização periférica ocorre quando estímulos inflamatórios ou lesivos aumentam a excitabilidade dos nociceptores, tornando-os mais responsivos aos estímulos. Ao inibir a liberação de neurotransmissores pró-inflamatórios, como substância P, glutamato e CGRP, a toxina reduz a atividade dessas fibras nervosas, diminuindo a frequência e a intensidade dos impulsos dolorosos enviados ao sistema nervoso central (Burstein *et al.*, 2014).

A redução da sensibilização periférica repercute também sobre os mecanismos centrais da dor. Estudos sugerem que a menor entrada de estímulos nociceptivos provenientes da periferia contribui para reduzir a sensibilização central, fenômeno caracterizado pela hiperexcitabilidade dos neurônios envolvidos no processamento da dor. Como resultado, ocorre uma modulação nociceptiva mais eficiente, com diminuição da amplificação dos sinais dolorosos e menor tendência à cronificação das crises. Essa ação integrada sobre os sistemas periférico e central ajuda a explicar a eficácia da BoNT-A na profilaxia da enxaqueca crônica e reforça seu papel como importante ferramenta terapêutica no manejo dessa condição (Aoki, 2005; Goadsby *et al.*, 2017; Burstein *et al.*, 2014).

2.2.2 Avanços na Aplicação da Toxina Botulínica Tipo A no Tratamento da Cefaleia Crônica

A BoNT-A tem se consolidado como uma alternativa terapêutica eficaz na profilaxia da cefaleia crônica, especialmente em casos refratários aos tratamentos convencionais. Estudos clínicos demonstraram que a aplicação de BoNT-A pode reduzir significativamente a frequência e a intensidade das crises de enxaqueca, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A eficácia do tratamento é atribuída à capacidade da toxina de inibir a liberação de neurotransmissores envolvidos na transmissão da dor, como o glutamato e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), além de modular a atividade dos nervos sensoriais periféricos (Mello, 2023).

No contexto brasileiro, diversos estudos têm investigado o uso da BoNT-A no tratamento da enxaqueca crônica. Santos et al. (2023) realizaram uma revisão sistemática com 30 estudos publicados entre 2014 e 2022 e concluíram que a toxina botulínica é eficaz na redução da frequência e intensidade das dores de cabeça em pacientes com enxaqueca crônica. Os autores destacam que os efeitos adversos são geralmente leves e transitórios, incluindo dor no local da aplicação, ptose palpebral e rigidez cervical (Santos *et al.*, 2023).

Além disso, a aplicação de BoNT-A tem mostrado benefícios adicionais, como a redução do consumo de analgésicos e a diminuição da incidência de cefaleia por uso excessivo de medicamentos. Estudos recentes sugerem que a toxina botulínica pode atuar não apenas na modulação da dor, mas também na prevenção da cronificação da enxaqueca, representando uma estratégia valiosa na abordagem terapêutica dessa condição (Mello, 2023).

Entretanto, apesar dos avanços, a literatura ainda apresenta desafios metodológicos que dificultam a comparação direta entre os estudos. A variabilidade nos protocolos de aplicação, nas doses utilizadas e nos critérios de inclusão e exclusão dos pacientes contribui para a heterogeneidade dos resultados. Estudos futuros com maior rigor metodológico e padronização dos protocolos são necessários para consolidar a posição da BoNT-A como tratamento de primeira linha na cefaleia crônica e para aprimorar a individualização terapêutica dos pacientes (Santos *et al.*, 2023; Mello, 2023).

Além das evidências anteriores, uma meta-análise recente, envolvendo 1.139 pacientes com cefaleia crônica associada ao uso excessivo de analgésicos, demonstrou que a aplicação da BoNT-A reduziu em média 1,92 dias de dor de cabeça por mês em comparação ao placebo, apresentando diferença estatisticamente significativa (Jackson; Kuriyama; Hayashino, 2012). Resultados semelhantes foram observados em ensaios clínicos que aplicaram o protocolo PREEMPT, nos quais os pacientes tratados com BoNT-A apresentaram melhora consistente na frequência de dias com dor, redução no uso de medicações agudas e aumento da qualidade de vida após cinco ciclos de tratamento (Dodick et al., 2010).

No que se refere à segurança, revisão sistemática recente destacou que os eventos adversos relacionados à aplicação da BoNT-A são geralmente leves e transitórios, sendo menos expressivos do que aqueles observados com o uso de terapias orais como o topiramato (Cochrane, 2019; Chen et al., 2023). Ainda assim, a literatura aponta a necessidade de padronização dos protocolos de injeção e diluição, a fim de aprimorar a reprodutibilidade dos resultados e determinar com maior precisão

os subgrupos de pacientes que mais se beneficiam da toxina botulínica (Chen et al., 2023).

2.2.3 Quais profissionais podem realizar a técnica

A aplicação da toxina botulínica tipo A pode ser realizada por diferentes profissionais da área da saúde, desde que devidamente habilitados, capacitados e respaldados pelos respectivos conselhos profissionais. No contexto médico, a utilização da BoNT-A é amplamente empregada por neurologistas, dermatologistas, cirurgiões plásticos e médicos com formação específica em procedimentos terapêuticos e estéticos, especialmente no tratamento da enxaqueca crônica, distonias e espasticidades musculares (Dodick *et al.*, 2010). A segurança e a eficácia do procedimento estão diretamente relacionadas ao conhecimento anatômico, à técnica de aplicação e à correta avaliação clínica do paciente.

Além da medicina, outros profissionais da saúde também possuem regulamentação para atuação com toxina botulínica em procedimentos minimamente invasivos, entre eles cirurgiões-dentistas, farmacêuticos, enfermeiros e biomédicos habilitados em estética, conforme normativas específicas de seus respectivos conselhos federais. No caso da Biomedicina, o Conselho Federal de Biomedicina (CFBM) regulamentou a atuação do biomédico esteta por meio da Resolução nº 241/2014, autorizando a utilização de substâncias e técnicas estéticas, incluindo a toxina botulínica, desde que o profissional possua habilitação específica em Biomedicina Estética e capacitação técnica adequada.

O biomédico habilitado em Biomedicina Estética pode atuar em procedimentos relacionados à harmonização facial e terapias estéticas minimamente invasivas, respeitando os limites técnicos e éticos definidos pelo conselho profissional. A regulamentação prevê que esses profissionais devem possuir formação complementar reconhecida, registro ativo no Conselho Regional de Biomedicina e atuação em ambientes devidamente regularizados sanitariamente. Entretanto, a atuação do biomédico em procedimentos invasivos têm sido objeto de debates judiciais recentes, especialmente em relação aos limites legais estabelecidos pela chamada Lei do Ato Médico (Lei nº 12.842/2013).

Independentemente da categoria profissional, a literatura enfatiza que a aplicação da toxina botulínica exige profundo conhecimento anatômico, domínio técnico e avaliação individualizada do paciente, fatores essenciais para minimizar complicações e garantir resultados seguros e eficazes. Estudos demonstram que

falhas técnicas na escolha dos pontos de aplicação, dose inadequada ou desconhecimento anatômico podem aumentar o risco de assimetrias, ptose palpebral e fraqueza muscular transitória, reforçando a importância da qualificação profissional contínua e da observância dos protocolos clínicos padronizados (Bendtsen *et al.*, 2018; Herd *et al.*, 2019).

2.3 Efeitos da BoNT-A em relação à frequência, intensidade da dor e impacto na qualidade de vida dos pacientes

No controle da cefaleia crônica, especialmente na enxaqueca, tem sido amplamente demonstrada em ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas a eficácia do uso da BoNT-A. Dodick *et al.* (2010) observaram que a aplicação da BoNT-A reduziu significativamente o número de dias de cefaleia por mês em pacientes com enxaqueca crônica, demonstrando efeito profilático consistente quando comparado ao placebo. Segundo os autores, “A onabotulinumtoxinaA é um tratamento profilático eficaz para enxaqueca crônica.” (Dodick *et al.*, 2010, p. 921). Esses resultados foram reforçados por análises subsequentes do programa PREEMPT, que consolidaram a BoNT-A como uma alternativa eficaz para prevenção das crises.

Lipton *et al.* (2016) destacam que, além da redução na frequência das crises, houve diminuição significativa na intensidade da dor entre os pacientes tratados com BoNT-A. Essa melhora é evidenciada pela redução no número de dias com dor moderada ou severa, sugerindo não apenas menor ocorrência das crises, mas também menor impacto funcional durante os episódios. Em estudo semelhante, Matharu *et al.* (2017) observaram que o uso regular da BoNT-A levou à redução média de 8 a 9 dias de cefaleia por mês, além de melhora significativa nas escalas de dor avaliadas.

O impacto positivo da BoNT-A na qualidade de vida é outro aspecto amplamente documentado. De acordo com Lipton *et al.* (2016), pacientes submetidos ao tratamento apresentaram melhora expressiva nos escores dos questionários *Headache Impact Test* (HIT-6) e *Migraine Disability Assessment* (MIDAS), refletindo benefícios em aspectos físicos, psicológicos e sociais. Esses achados indicam que o efeito da toxina vai além da redução da dor, promovendo ganhos funcionais que repercutem na produtividade e nas atividades cotidianas.

No contexto brasileiro, estudos recentes reforçam esses resultados internacionais. Pak *et al.* (2021), ao avaliarem pacientes com enxaqueca crônica tratados em centros de referência nacionais, identificaram melhora progressiva no

controle da dor e redução significativa do consumo de analgésicos após três ciclos de aplicação da BoNT-A. Condé (2023), em revisão integrativa, também verificou que o tratamento reduziu a frequência e a intensidade das crises e proporcionou aumento na percepção de bem-estar e satisfação com a terapia, com baixa incidência de eventos adversos.

Apesar dos resultados positivos, a magnitude da resposta clínica pode variar conforme o perfil dos pacientes e o protocolo de aplicação adotado. Herd et al. (2019) e Bendtsen et al. (2018) ressaltam que fatores como dose total, pontos de aplicação e tempo de cronificação da dor influenciam a resposta terapêutica. Assim, a padronização do método, como preconizado pelo protocolo PREEMPT, é fundamental para garantir reprodutibilidade dos resultados e segurança no manejo clínico da cefaleia crônica com BoNT-A.

Por fim, a literatura ainda aponta lacunas importantes, como a ausência de estudos comparativos entre BoNT-A e terapias recentes, a exemplo dos anticorpos monoclonais anti-CGRP. Além disso, há variação nos desfechos e na definição de resposta clínica, o que dificulta a comparação entre estudos (Parecer técnico-científico, 2020). Dessa forma, a continuidade das pesquisas é essencial para esclarecer o tempo ideal entre aplicações, o número de ciclos necessários e o impacto de longo prazo sobre a qualidade de vida e a funcionalidade dos pacientes.

2.3.1 Influência do perfil do paciente e protocolos de aplicação

Apesar dos resultados positivos, a magnitude da resposta clínica pode variar conforme o perfil dos pacientes e o protocolo de aplicação adotado. Herd et al. (2019) e Bendtsen et al. (2018) ressaltam que fatores como dose total, pontos de aplicação e tempo de cronificação da dor influenciam a resposta terapêutica. Assim, a padronização do método, como preconizado pelo protocolo PREEMPT, é fundamental para garantir reprodutibilidade dos resultados e segurança no manejo clínico da cefaleia crônica com BoNT-A.

No Brasil, autores como Mello et al. (2023) destacam que pacientes com enxaqueca crônica e uso frequente de analgésicos apresentam melhora significativa após a administração da BoNT-A, indicando que a seleção adequada dos pacientes é determinante para o sucesso do tratamento. Os autores enfatizam que a individualização do esquema de aplicação, respeitando intervalos de 12 semanas e pontos de injeção específicos, maximiza os benefícios e minimiza os efeitos adversos.

Além disso, o perfil individual do paciente exerce impacto significativo sobre

os resultados clínicos da BoNT-A na cefaleia crônica. Em uma revisão sistemática conduzida por Clare P. Herd et al. (2019), foi evidenciado que a heterogeneidade dos protocolos, incluindo doses utilizadas, número de pontos de aplicação e duração da cronificação da dor — contribui para a variabilidade na resposta terapêutica (Herd; Tomlinson; Rick *et al.*, 2019). Essa revisão apontou que, em onde se seguiu estritamente o protocolo PREEMPT (aplicações a cada 12 semanas, 31-39 pontos, dose entre 155 U e 195 U), os resultados foram mais consistentes, o que reforça a importância da padronização na prática clínica (Bendtsen *et al.*, 2018).

No cenário brasileiro, embora ainda existam lacunas em grandes ensaios randomizados multicêntricos, a revisão de Andriele do P. Mello e Laura Vicedo Jacociunas (2023) demonstrou que pacientes com enxaqueca crônica e uso frequente de analgésicos obtiveram melhora significativa após tratamento com BoNT-A, especialmente quando respeitados os intervalos de aplicação (~12 semanas) e os pontos de injeção recomendados pelo PREEMPT. Eles enfatizam que a seleção adequada dos pacientes, por exemplo, tempo de evolução da dor, perfil de uso medicamentoso e comorbidades, e a adoção de esquema individualizado de aplicação são determinantes para o sucesso terapêutico e para reduzir efeitos adversos leves (Mello; Jacociunas, 2023).

A aplicação da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica segue protocolos padronizados, especialmente o protocolo PREEMPT (Figura 2), que recomenda injeções em regiões específicas da musculatura craniocéfálica e cervical, com o objetivo de reduzir a sensibilização nociceptiva associada à dor. Entre os principais locais de aplicação estão os músculos frontal, temporal e occipital. Na região frontal, as aplicações são realizadas no músculo frontal, visando atuar sobre áreas frequentemente relacionadas à dor e tensão muscular. Na região temporal, as injeções concentram-se no músculo temporal, local associado à irradiação da dor em muitos pacientes com enxaqueca. Já na região occipital, a aplicação ocorre predominantemente nos músculos occipitais e cervicais posteriores, áreas envolvidas na modulação da dor e na sensibilização do sistema trigeminovascular. O protocolo PREEMPT estabelece a administração de 155 a 195 unidades distribuídas em 31 a 39 pontos anatômicos, com reaplicações periódicas a cada 12 semanas, demonstrando eficácia e segurança no controle profilático da enxaqueca crônica (Dodick *et al.*, 2010; Bendtsen *et al.*, 2018).

Figura 2: Pontos anatômicos de aplicação da toxina botulínica tipo A (BoNT-A) no tratamento profilático da enxaqueca crônica, segundo o protocolo PREEMPT. A figura demonstra as regiões musculares-alvo nas vistas frontal, lateral e posterior, incluindo músculos frontal, corrugador, prócero, temporal, occipital, cervical e trapézio, com distribuição padronizada das unidades aplicadas.



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

2.3.2 Comparação com terapias emergentes

A literatura ainda aponta lacunas importantes, como a ausência de estudos comparativos entre BoNT-A e terapias recentes, como os anticorpos monoclonais anti-CGRP. Estudos iniciais indicam que essas terapias podem ter eficácia semelhante ou superior em determinados subgrupos de pacientes, mas a toxina botulínica mantém vantagem em termos de segurança e baixo índice de descontinuação (Santos *et al.*, 2023). Pesquisas futuras devem considerar ensaios multicêntricos e randomizados para avaliar a eficácia relativa e custo-benefício dessas abordagens.

Ainda que o OnabotulinumtoxinA (BoNT-A) tenha se estabelecido como opção de profilaxia para a Cefaleia Crônica, a chegada dos anticorpos monoclonais anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (anti-CGRP) renovou as perspectivas terapêuticas. Em uma análise de tratamento indireto composta por dez estudos (6.325 pacientes), foi observado que os anti-CGRP foram estatisticamente superiores à BoNT-A na redução da necessidade de analgésicos agudos (diferença média ponderada -1,31 dias/mês; $p=0,02113$) e apresentaram menor risco de eventos adversos graves ($RR = 0,505$; $p<0,001$) no contexto de cefaleia crônica (Lu *et al.*, 2021). Essa evidência reforça que, para determinados subgrupos de pacientes, terapias emergentes como os anti-CGRP podem oferecer eficácia equivalente ou potencialmente superior à toxina botulínica.

Mesmo assim, a BoNT-A mantém vantagens relevantes no cenário clínico. Estudos recentes com dados do mundo real comparando anti-CGRP e BoNT-A indicam que, embora os anticorpos apresentem maior magnitude de redução de dias de cefaleia (-11,9 vs -7,6 dias/mês ao longo de 12 meses; $p=0,0002$) e melhor escore de incapacidade (-31,7 vs -19,2 pontos no MIDAS) entre pacientes com enxaqueca crônica, ambos os tratamentos apresentaram perfil de segurança comparável e baixíssima taxa de descontinuação por efeitos adversos (Montisano *et al.*, 2024). Dessa forma, embora os anti-CGRP surjam como forte concorrente, a BoNT-A continua sendo uma opção de primeira linha viável, especialmente em contextos onde o custo, experiência clínica ou comorbidades do paciente favorecem sua utilização.

2.3.3 Lacunas e perspectivas futuras

Além disso, há variação nos desfechos e na definição de resposta clínica, o que dificulta a comparação entre estudos (Parecer Técnico-Científico, 2020). Estudos longitudinais são essenciais para esclarecer o tempo ideal entre aplicações, o número de ciclos necessários e o impacto de longo prazo sobre a qualidade de vida e a funcionalidade dos pacientes. Pesquisas futuras também podem explorar biomarcadores preditivos de resposta à BoNT-A, otimizando a seleção de pacientes e ampliando a personalização do tratamento (Mello, 2023; Santos *et al.*, 2023).

Observa-se que, apesar dos avanços clínicos com a utilização da BoNT-A na Cefaleia Crônica, persistem lacunas importantes no desenho dos estudos. Em particular, há grande variação entre os estudos quanto à definição de “resposta clínica” (ex.: redução de 30 % vs. 50 % nos dias de dor), nos intervalos entre ciclos de aplicação e na duração do seguimento, o que compromete comparações diretas e

meta-análises robustas (Becker, 2020; Dorow *et al.*, 2023). Além disso, poucos estudos longitudinais com mais de 24 meses de seguimento avaliavam o impacto da BoNT-A sobre desfechos de longo prazo como qualidade de vida, funcionalidade laboral e custo-benefício, elementos essenciais para consolidar sua utilização em rotina clínica.

Outro campo promissor para pesquisas futuras é a investigação de biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento com BoNT-A, o que permitiria uma seleção mais individualizada dos pacientes e a otimização dos protocolos de aplicação. Meta-análise recente identificou que menor tempo de evolução da dor e menor número de dias de cefaleia por mês antes do tratamento estão associados a melhor resposta terapêutica à BoNT-A (Wang *et al.*, 2024).

Estudos pré-clínicos também sugerem alterações em biomarcadores inflamatórios e de peptídeos como o Péptido Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP) após aplicação da toxina, o que reforça a hipótese de que mecanismos biológicos medíveis podem guiar a personalização terapêutica (Li; Zhang; Xu, 2023). Em vista disso, programas de pesquisa devem contemplar ensaios multicêntricos, randomizados, com construção de bancos de dados de biomarcadores e custos, para definir protocolos otimizados e subgrupos de pacientes com maior probabilidade de benefício.

2.3.4 Impacto da BoNT-A na qualidade de vida

A enxaqueca crônica produz efeitos que ultrapassam a experiência da dor, interferindo diretamente na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. A frequência elevada das crises compromete atividades cotidianas, relações interpessoais, desempenho profissional e participação social, tornando a doença uma das principais causas de incapacidade em adultos economicamente ativos (Lipton *et al.*, 2007). Nesse contexto, a avaliação dos resultados terapêuticos não deve se limitar à redução dos episódios dolorosos, mas considerar também seus efeitos sobre aspectos funcionais, emocionais e sociais.

Entre os benefícios mais frequentemente relatados pelos pacientes submetidos ao tratamento com toxina botulínica tipo A está a melhora da produtividade. A redução da frequência e da intensidade das crises permite menor número de faltas ao trabalho e diminuição do chamado presenteísmo, situação em que o indivíduo permanece em atividade, mas com desempenho comprometido pela dor. Estudos derivados do programa PREEMPT demonstraram que pacientes

tratados com BoNT-A apresentaram melhora significativa em indicadores relacionados à capacidade funcional e ao desempenho nas atividades laborais quando comparados aos grupos de controle (Lipton *et al.*, 2011).

Outro aspecto relevante se refere aos impactos emocionais associados à cefaleia crônica. A convivência constante com a dor, a imprevisibilidade das crises e as limitações impostas pela doença favorecem o desenvolvimento de sintomas ansiosos e depressivos. Embora a BoNT-A não seja um tratamento específico para transtornos mentais, a redução da carga da doença frequentemente resulta em melhora do bem-estar psicológico. Pacientes que apresentam diminuição da frequência das crises tendem a relatar menor preocupação antecipatória com novos episódios e maior sensação de controle sobre a própria condição clínica (Buse *et al.*, 2020).

A melhora da funcionalidade constitui outro desfecho importante observado em pacientes tratados com a toxina. Muitas pessoas com enxaqueca crônica restringem atividades simples do cotidiano, como dirigir, praticar exercícios físicos, participar de eventos sociais ou realizar tarefas domésticas, devido ao receio de desencadear crises. Com a diminuição dos dias de dor, ocorre aumento gradual da autonomia e da capacidade de executar atividades anteriormente limitadas pela doença. Essa recuperação funcional representa um dos principais indicadores de sucesso terapêutico na prática clínica (Dodick *et al.*, 2010).

O sono também pode ser positivamente influenciado pelo tratamento. A relação entre cefaleia crônica e distúrbios do sono é amplamente descrita na literatura, sendo comum que pacientes apresentem insônia, sono fragmentado ou sensação persistente de descanso insuficiente. A redução da frequência das crises dolorosas contribui para a melhora da qualidade do sono, favorecendo processos de recuperação física e emocional. Além disso, noites mais reparadoras podem influenciar positivamente outros aspectos da saúde, incluindo humor, concentração e desempenho cognitivo (Goadsby *et al.*, 2017).

Os benefícios observados frequentemente repercutem na retomada de atividades profissionais, acadêmicas e sociais anteriormente prejudicadas pela doença. Muitos pacientes relatam maior participação em compromissos familiares, lazer e projetos pessoais após o controle mais efetivo das crises. Embora a resposta terapêutica possa variar entre os indivíduos, a possibilidade de recuperar rotinas interrompidas pela dor representa um ganho significativo para a qualidade de vida e para a percepção de bem-estar geral (Lipton *et al.*, 2016).

Estudos de acompanhamento de longo prazo demonstram que essas

melhorias tendem a se manter em pacientes que respondem adequadamente ao tratamento, especialmente quando a BoNT-A é utilizada dentro de protocolos padronizados e associada a outras medidas terapêuticas. Além da redução dos dias de cefaleia, os resultados incluem menor impacto da doença sobre a vida cotidiana e maior satisfação com o tratamento, fatores que contribuem para a adesão terapêutica e para a continuidade do cuidado (Bendtsen *et al.*, 2018).

Dessa forma, os benefícios proporcionados pela toxina botulínica tipo A não se restringem ao controle da dor. A melhora da produtividade, da funcionalidade, da qualidade do sono e dos aspectos emocionais demonstra que o tratamento pode promover mudanças relevantes na vida dos pacientes, reforçando a importância de uma abordagem terapêutica que considere não apenas os sintomas clínicos, mas também as dimensões biopsicossociais envolvidas na cefaleia crônica.

2.4 Os principais eventos adversos e o perfil de segurança associados à aplicação da BoNT-A no tratamento da cefaleia crônica

A segurança da BoNT-A no tratamento da cefaleia crônica tem sido amplamente comprovada em ensaios clínicos e estudos observacionais. De acordo com Dodick *et al.* (2010), a incidência geral de eventos adversos é baixa e, em sua maioria, de natureza leve a moderada, sendo os mais frequentes dor local, sensação de peso na região da aplicação e rigidez cervical. O estudo PREEMPT, conduzido em larga escala, concluiu que “A toxina botulínica tipo A foi segura e geralmente bem tolerada” (Dodick *et al.*, 2010, p. 929), não havendo registro de reações sistêmicas graves atribuídas ao fármaco.

Lipton *et al.* (2016) reforçam que os efeitos colaterais são autolimitados e tendem a diminuir nas aplicações subsequentes, conforme o paciente se adapta ao procedimento. Entre os sintomas mais comuns relatados estão dor no local da injeção (8 a 10%), fraqueza muscular leve (3 a 5%) e ptose palpebral transitória (1 a 2%). A maior parte desses eventos desaparece espontaneamente em até duas semanas, sem necessidade de suspensão do tratamento, o que contribui para o alto índice de adesão e a baixa taxa de descontinuidade observada nos estudos longitudinais.

No cenário brasileiro, Pak *et al.* (2021) observaram que os efeitos adversos relatados foram semelhantes aos descritos na literatura internacional, predominando dor cervical leve e desconforto no local da aplicação. Nenhum caso de reação grave foi registrado, reforçando o bom perfil de segurança da BoNT-A em condições reais de uso. O estudo destacou ainda que a satisfação dos pacientes permaneceu elevada

mesmo na presença de efeitos colaterais leves, evidenciando boa tolerabilidade clínica.

Em revisão integrativa, Condé (2023) concluiu que a BoNT-A apresenta baixo potencial de toxicidade sistêmica, devido à administração em pequenas doses e à ação local da substância. Segundo a autora, “o mecanismo de bloqueio da liberação de acetilcolina nas terminações nervosas motoras não compromete funções vitais, tornando o risco de efeitos sistêmicos extremamente raro” (CONDÉ, 2023, p. 105). O principal fator de segurança é a execução técnica correta pelo profissional habilitado, respeitando os pontos de aplicação e a dose recomendada pelo protocolo PREEMPT.

Herd *et al.* (2019) acrescentam que a maioria dos eventos adversos decorre de erro técnico na aplicação ou da difusão do produto para músculos adjacentes. Assim, a capacitação adequada do profissional é determinante para minimizar riscos e garantir a eficácia terapêutica. O consenso da *European Headache Federation* (Bendtsen *et al.*, 2018) recomenda que o procedimento seja realizado em ambiente clínico adequado, com aplicação de 155 a 195 unidades distribuídas em 31 a 39 pontos específicos, garantindo padronização e segurança.

Um aspecto relevante na avaliação do perfil de segurança é a variabilidade individual. Pacientes com histórico de doenças neuromusculares, alergias a componentes da formulação ou uso concomitante de aminoglicosídeos requerem monitoramento adicional, conforme orientações do Ministério da Saúde (Parecer Técnico-Científico, 2020). A BoNT-A permanece segura nesses casos quando as diretrizes técnicas são seguidas, ressaltando a importância da anamnese detalhada e do acompanhamento clínico contínuo.

Estudos recentes destacam que a BoNT-A não apenas apresenta baixo risco de eventos adversos graves, mas também mantém efeito terapêutico consistente em tratamentos de longo prazo. Lipton *et al.* (2016) reportaram que, após cinco ciclos de aplicação, não houve aumento na incidência de eventos adversos, indicando estabilidade do perfil de segurança mesmo com uso prolongado. Estes achados são corroborados por Mello *et al.* (2023), que enfatizam a importância de protocolos de reaplicação regulares para manter eficácia e segurança.

A literatura evidencia que a segurança da BoNT-A está relacionada à dose e à técnica de injeção. Conover *et al.* (2022) observaram que doses superiores a 200 unidades ou aplicação fora dos pontos recomendados aumentam a probabilidade de fraqueza muscular e desconforto local, embora eventos sistêmicos continuem raros. Portanto, aderir aos protocolos padronizados é fundamental para minimizar riscos e otimizar resultados clínicos.

A experiência clínica brasileira reforça a segurança do tratamento. Pacientes tratados em centros de referência relataram alta satisfação, mesmo com eventos adversos leves e transitórios, e a taxa de descontinuidade foi mínima (Pak et al., 2021; Condé, 2023). Esses dados confirmam que a BoNT-A é uma das opções profiláticas mais seguras e eficazes para manejo da cefaleia crônica, combinando baixo risco de efeitos adversos com benefícios clínicos consistentes.

2.4.1. Considerações adicionais sobre perfil de segurança

Estudos recentes indicam que a BoNT-A apresenta baixo risco de interações medicamentosas significativas. Segundo Silberstein et al. (2020), a toxina pode ser administrada concomitantemente com terapias profiláticas orais, incluindo betabloqueadores e anticonvulsivantes, sem aumento relevante na ocorrência de eventos adversos. Essa característica amplia sua aplicabilidade, especialmente em pacientes refratários que necessitam de terapias combinadas.

Outro ponto importante se refere à segurança psicológica e à percepção do paciente. Estudos de qualidade de vida, como os conduzidos por Pak et al. (2021), demonstraram que a redução da dor e a previsibilidade das aplicações geram maior sensação de controle sobre a doença, contribuindo para adesão e satisfação, mesmo na presença de eventos adversos leves. Dessa forma, o perfil de segurança deve ser interpretado de forma global, considerando efeitos físicos e psicológicos.

A toxicidade sistêmica da BoNT-A é praticamente inexistente devido à aplicação localizada e às doses relativamente pequenas utilizadas. Conforme Condé (2023), relatos de complicações graves são extremamente raros e geralmente associados a falha técnica, reforçando que a formação adequada do profissional é o fator mais relevante para garantir segurança. Estudos internacionais apontam que protocolos de aplicação padronizados reduzem significativamente qualquer risco potencial (Bendtsen et al., 2018).

A avaliação de pacientes especiais, como gestantes, idosos ou portadores de comorbidades neurológicas, ainda carece de estudos robustos. No entanto, revisões recentes indicam que, quando respeitadas as contraindicações e o monitoramento médico, não há aumento significativo do risco (Silberstein *et al.*, 2020). Tal constatação amplia a possibilidade de tratamento seguro em diferentes populações clínicas. A BoNT-A apresenta baixo potencial de indução de resistência imunológica. Herd *et al.* (2019) destacam que a formação de anticorpos neutralizantes é rara, especialmente quando doses recomendadas e intervalos de 12 semanas são respeitados. Esse fator é essencial para a manutenção da eficácia ao longo do tempo,

sem necessidade de alteração frequente do esquema terapêutico.

Finalmente, a combinação de baixo risco de eventos adversos, eficácia comprovada e possibilidade de uso em longo prazo consolidam a BoNT-A como tratamento de primeira linha para pacientes com enxaqueca crônica refratária. A literatura brasileira e internacional evidencia que a segurança não se limita a medidas clínicas isoladas, mas deve ser compreendida como um conjunto de fatores, técnicos, fisiológicos e psicossociais, que tornam a terapia altamente confiável (Pak et al., 2021; Mello et al., 2023).

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada a partir da análise de artigos científicos publicados nos últimos 25 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, com o objetivo de investigar a eficácia e a segurança da toxina botulínica tipo A (BoNT-A) no tratamento da cefaleia crônica, especialmente da enxaqueca crônica. A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Scopus, Web of Science e LILACS, utilizando os descritores: “toxina botulínica tipo A”, “enxaqueca crônica”, “cefaleia crônica”, “cefaleia do tipo tensional crônica” e “tratamento”, combinados por operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos observacionais e diretrizes clínicas que abordem a utilização da BoNT-A em pacientes adultos com diagnóstico de cefaleia crônica, segundo os critérios da International Classification of Headache Disorders (ICHD), apresentando desfechos relacionados à frequência e intensidade das crises, qualidade de vida, uso de medicação abortiva e eventos adversos.

Foram excluídos estudos duplicados, artigos indisponíveis na íntegra, pesquisas voltadas para outras aplicações da toxina botulínica, estudos envolvendo cefaleias não crônicas ou população pediátrica, além de relatos de caso, resumos simples, dissertações e trabalhos sem rigor metodológico definido. Após a seleção dos estudos, foi realizada leitura integral e análise crítica das publicações incluídas, com organização descritiva e comparativa dos achados, visando identificar evidências científicas consistentes, limitações metodológicas e lacunas existentes na literatura acerca do uso da BoNT-A no manejo da cefaleia crônica.

Depois da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas 31 (trinta e uma) referências para compor a presente revisão, incluindo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos observacionais, diretrizes clínicas e documentos técnicos de relevância científica, dentre as referências selecionadas, 12 (doze) estudos de maior relevância metodológica foram utilizados como base para a síntese dos resultados.

Os estudos selecionados foram analisados quanto aos aspectos relacionados à eficácia da toxina botulínica tipo A na redução da frequência e intensidade das crises, impacto sobre a qualidade de vida, perfil de segurança, mecanismos de ação e aplicabilidade clínica. A síntese dos dados foi realizada de forma descritiva e comparativa, buscando identificar convergências, divergências, limitações metodológicas e perspectivas futuras relacionadas ao uso da BoNT-A no manejo da cefaleia crônica.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com o objetivo de identificar as principais evidências científicas relacionadas ao uso da toxina botulínica tipo A (BoNT-A) no tratamento da cefaleia crônica, foram selecionados os estudos de maior relevância e impacto encontrados durante a revisão da literatura. Os trabalhos incluídos contemplam ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, diretrizes clínicas e estudos voltados à compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na ação da BoNT-A.

Em conjunto, essas publicações contribuíram para consolidar o conhecimento atual acerca da eficácia, segurança e impacto do tratamento sobre a qualidade de vida dos pacientes. O Quadro 1 apresenta uma síntese dos principais estudos analisados, destacando seus objetivos centrais e as contribuições mais relevantes para a compreensão do papel da toxina botulínica no manejo da cefaleia crônica.

Quadro 1: Principais estudos sobre a utilização da toxina botulínica tipo A no tratamento da cefaleia crônica.

Autor/Ano	Título/Tema Central	Contribuição para os Resultados
Dodick et al. (2010)	Programa PREEMPT	Demonstrou redução significativa da frequência das crises e estabeleceu as bases para a utilização da BoNT-A na enxaqueca crônica.
Herd et al. (2019)	Revisão Sistemática Cochrane	Confirmou a eficácia e a segurança da BoNT-A em pacientes com enxaqueca crônica.
Bendtsen et al. (2018)	Diretriz da European Headache Federation	Consolidou recomendações clínicas para utilização da BoNT-A conforme protocolo PREEMPT.
Lipton et al. (2011)	Qualidade de vida nos estudos PREEMPT	Evidenciou melhora significativa da funcionalidade e da qualidade de vida.
Lipton et al. (2016)	Seguimento de longo prazo	Demonstrou manutenção dos benefícios clínicos e da segurança ao longo do tratamento.
Goadsby et al. (2017)	Fisiopatologia da enxaqueca	Fundamentou os mecanismos neurobiológicos relacionados à cronificação da dor e à ação da BoNT-A.
Durham e Crockett (2006)	CGRP e modulação da dor	Demonstraram a participação do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca e sua modulação pela BoNT-A.
Aoki (2005)	Mecanismos antinociceptivos	Evidenciou que a toxina atua diretamente sobre mecanismos nociceptivos além do relaxamento muscular.
Burstein et al. (2014)	Sensibilização periférica e central	Explicaram a participação dos processos de sensibilização na cronificação da cefaleia.
Buse et al. (2020)	Impacto psicossocial da enxaqueca	Destacaram a associação entre enxaqueca crônica, ansiedade, depressão e prejuízo na qualidade de vida.
Jackson, Kuriyama e Hayashino (2012)	Meta-análise	Demonstraram benefícios da BoNT-A em pacientes com cefaleia associada ao uso excessivo de medicamentos.
Silberstein et al. (2020)	Terapias combinadas	Evidenciaram a possibilidade de associação da BoNT-A com outras estratégias profiláticas.

Fonte: Elaborado pela autora (2026).

A análise dos estudos selecionados demonstra consenso entre os autores quanto à relevância da cefaleia crônica como um importante problema de saúde pública mundial. Os dados apresentados pelo *Global Burden of Disease* (GBD, 2018) evidenciam que a enxaqueca figura entre as principais causas de incapacidade em indivíduos com menos de 50 anos, enquanto Peres *et al.* (2019) destacam o impacto expressivo da doença no contexto brasileiro, especialmente em relação ao absenteísmo laboral, à redução da produtividade e aos custos assistenciais. Complementando essa perspectiva, Lipton *et al.* (2007) enfatizam que os prejuízos decorrentes da cefaleia crônica extrapolam os sintomas físicos, afetando significativamente a qualidade de vida, as relações sociais e o desempenho profissional dos pacientes.

Em conjunto, esses autores reforçam que a doença deve ser compreendida não apenas como um problema clínico, mas também como uma condição com importantes repercussões sociais e econômicas.

No que se refere aos mecanismos fisiopatológicos, observa-se convergência entre os autores ao apontarem a participação da sensibilização periférica e central na cronificação da dor. Goadsby *et al.* (2017) descrevem a ativação do sistema trigeminovascular e a liberação de neurotransmissores, como CGRP, glutamato e substância P, como elementos centrais na perpetuação das crises de enxaqueca. Essa compreensão amplia a visão tradicional da doença, anteriormente associada predominantemente a alterações vasculares, e evidencia o papel dos mecanismos neurobiológicos na manutenção da dor crônica.

Sob essa perspectiva, a cefaleia crônica passa a ser entendida como uma condição complexa, na qual, fatores biológicos, emocionais e ambientais interagem continuamente, favorecendo a persistência dos sintomas e dificultando o controle clínico em determinados pacientes.

Em relação ao tratamento, os estudos analisados demonstram que, embora existam diversas opções terapêuticas disponíveis, parcela significativa dos pacientes permanece sintomática ou apresenta limitações decorrentes dos efeitos adversos dos tratamentos convencionais. Bendtsen *et al.* (2018) defendem a adoção de estratégias individualizadas e multidisciplinares, associando terapias farmacológicas e medidas não medicamentosas.

Nesse contexto, os achados de Dodick *et al.* (2010) e Herd *et al.* (2019) destacam a toxina botulínica tipo A como uma alternativa eficaz para pacientes com enxaqueca crônica refratária, promovendo redução dos dias de dor e melhora da qualidade de vida. A partir desses resultados, observa-se uma tendência crescente de incorporação da BoNT-A aos protocolos terapêuticos internacionais, especialmente em indivíduos que não respondem adequadamente às abordagens profiláticas tradicionais.

Os estudos analisados demonstram que a consolidação da toxina botulínica tipo A como alternativa terapêutica para a enxaqueca crônica ocorreu principalmente a partir dos resultados do programa PREEMPT. Dodick *et al.* (2010) foram os primeiros a demonstrar, por meio de ensaios clínicos randomizados de grande escala, que a aplicação da BoNT-A promovia redução significativa da frequência das crises e melhora dos índices de incapacidade relacionados à doença. Posteriormente, Herd *et al.* (2019), em revisão sistemática da Cochrane, corroboraram esses achados ao identificar benefícios clínicos consistentes em pacientes com enxaqueca crônica,

reforçando a robustez das evidências disponíveis. A convergência entre os resultados desses estudos fortalece a compreensão de que a BoNT-A representa uma opção terapêutica eficaz, especialmente para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos profiláticos convencionais.

Outro aspecto relevante observado na literatura refere-se à incorporação dessas evidências às recomendações clínicas internacionais. Bendtsen et al. (2018) destacam que a eficácia demonstrada pelos estudos clínicos permitiu a inclusão da BoNT-A nas diretrizes da European Headache Federation, estabelecendo critérios padronizados para sua utilização. Essa padronização possui importância significativa para a prática clínica, pois reduz a variabilidade dos resultados e aumenta a segurança terapêutica. Além disso, os autores ressaltam que a seleção adequada dos pacientes, especialmente daqueles com histórico de falha terapêutica prévia ou uso excessivo de analgésicos, contribui para potencializar os benefícios observados com o tratamento.

Em relação ao perfil de segurança, observa-se consenso entre os autores quanto à boa tolerabilidade da BoNT-A. Lipton *et al.* (2016) verificaram que os eventos adversos mais frequentes são leves e transitórios, sem impacto significativo sobre a continuidade do tratamento.

Resultados semelhantes foram relatados por Corasaniti et al. (2023), que identificaram baixa incidência de eventos graves e reforçaram a segurança da aplicação quando realizada conforme protocolos padronizados. Apesar dos resultados positivos, Herd *et al.* (2019) e Bendtsen *et al.* (2018) chamam atenção para a heterogeneidade metodológica presente em parte dos estudos, especialmente em relação aos critérios diagnósticos, doses empregadas e definição de resposta terapêutica. Tal limitação evidencia a necessidade de novas pesquisas multicêntricas e de longo prazo, capazes de aprimorar a compreensão sobre os fatores que influenciam a resposta clínica e a manutenção dos benefícios observados.

A análise dos estudos incluídos nesta revisão demonstra que a compreensão dos mecanismos de ação da BoNT-A evoluiu significativamente nas últimas décadas. Inicialmente, os benefícios observados no tratamento da enxaqueca crônica eram atribuídos predominantemente ao relaxamento muscular decorrente da inibição da liberação de acetilcolina.

Entretanto, estudos posteriores demonstraram que essa explicação isolada não era suficiente para justificar os resultados clínicos observados. Rossetto e Montecucco (2014) evidenciaram que a clivagem da proteína SNAP-25 representa um evento fundamental para a ação da toxina, enquanto Dressler e Hallett (2006)

destacaram que seus efeitos ultrapassam a simples interrupção da transmissão neuromuscular. Esses achados contribuíram para ampliar a compreensão sobre a atuação da BoNT-A em vias relacionadas ao processamento da dor, consolidando seu papel como agente modulador do sistema nervoso sensorial.

Outro aspecto amplamente discutido pelos autores refere-se à capacidade da BoNT-A de interferir nos mecanismos de sensibilização periférica e central envolvidos na cronificação da cefaleia. Durham e Crockett (2006) demonstraram que a toxina reduz a liberação de CGRP, neurotransmissor diretamente relacionado à neuroinflamação e à ativação do sistema trigeminovascular. De forma complementar, Burstein et al. (2014) e Goadsby et al. (2017) defendem que a redução dos estímulos nociceptivos periféricos contribui para diminuir a hiperexcitabilidade neuronal central, promovendo modulação mais eficiente da dor.

Sob essa perspectiva, a eficácia clínica da BoNT-A parece estar relacionada a uma ação integrada sobre diferentes etapas da fisiopatologia da enxaqueca, o que ajuda a explicar seus resultados positivos em pacientes com cefaleia crônica refratária e reforça sua importância dentro das estratégias terapêuticas atuais.

Os estudos analisados sugerem que os avanços relacionados à utilização da BoNT-A não se restringem apenas à redução da frequência das crises, mas abrangem também desfechos clínicos relevantes para o controle global da doença. Jackson, Kuriyama e Hayashino (2012) demonstraram benefícios significativos em pacientes com cefaleia crônica associada ao uso excessivo de medicamentos, condição frequentemente considerada um dos principais fatores de perpetuação da dor. Esses resultados indicam que a BoNT-A pode atuar não apenas como tratamento profilático, mas também como ferramenta auxiliar na interrupção de ciclos de cronificação associados ao consumo excessivo de analgésicos.

De forma semelhante, Dodick et al. (2010) observaram melhora progressiva dos pacientes ao longo dos ciclos de aplicação, sugerindo que os efeitos terapêuticos podem se tornar mais evidentes com a continuidade do tratamento e com a adequada adesão aos protocolos estabelecidos.

Outro ponto que merece destaque se refere à evolução da compreensão clínica sobre os benefícios da toxina botulínica. Enquanto os estudos iniciais concentravam-se principalmente na redução dos dias de cefaleia, pesquisas mais recentes passaram a valorizar indicadores relacionados à funcionalidade, ao uso de medicações agudas e à qualidade de vida dos pacientes.

Nesse contexto, Chen et al. (2023) e os dados compilados pela Cochrane (Herd et al., 2019) demonstram que a BoNT-A apresenta perfil de segurança favorável

quando comparada a algumas terapias profiláticas tradicionais, favorecendo a adesão ao tratamento em longo prazo. Entretanto, a literatura ainda evidencia a necessidade de maior padronização metodológica, especialmente em relação às doses, técnicas de aplicação e critérios de avaliação clínica, aspecto fundamental para ampliar a comparabilidade entre os estudos e fortalecer ainda mais as evidências disponíveis sobre a eficácia da toxina botulínica na cefaleia crônica.

A análise da literatura demonstra que a segurança e a eficácia da aplicação da toxina botulínica estão mais relacionadas à qualificação técnica do profissional do que à categoria profissional propriamente dita. Bendtsen et al. (2018) destacam que a correta identificação dos pontos anatômicos de aplicação e o respeito aos protocolos clínicos são fatores determinantes para o sucesso terapêutico, especialmente em tratamentos destinados à enxaqueca crônica. Nesse sentido, observa-se consenso entre os autores de que o domínio anatômico, a capacitação contínua e a avaliação individualizada do paciente são requisitos fundamentais para minimizar complicações e otimizar os resultados clínicos. Tal entendimento reforça a importância de processos formativos específicos e atualizações permanentes para os profissionais que atuam com a BoNT-A.

Dessa forma, destaca-se a ampliação da atuação multiprofissional nos procedimentos envolvendo a toxina botulínica. A regulamentação promovida pelos diferentes conselhos profissionais reflete a crescente incorporação da BoNT-A em diversas áreas da saúde, tanto com finalidade terapêutica quanto estética. Entretanto, a literatura e os próprios órgãos reguladores ressaltam que a expansão dessas competências deve estar acompanhada de critérios rigorosos de habilitação e responsabilidade técnica.

Herd et al. (2019) e Bendtsen et al. (2018) enfatizam que a ocorrência de eventos adversos geralmente está associada a falhas de técnica, erros de dosagem ou desconhecimento anatômico, e não à substância em si. Dessa forma, independentemente da profissão exercida, a qualidade da formação e o cumprimento das normativas vigentes permanecem como elementos essenciais para garantir a segurança do paciente e a efetividade do tratamento.

A análise dos estudos demonstra que a melhoria da qualidade de vida constitui um dos desfechos mais relevantes associados ao tratamento com BoNT-A. Embora a redução da frequência das crises seja frequentemente utilizada como principal indicador de eficácia, diversos autores ressaltam que a percepção de benefício pelos pacientes está fortemente relacionada à recuperação da autonomia e da capacidade funcional. Nesse sentido, Lipton et al. (2011) verificaram que a

diminuição dos dias de dor repercutiu positivamente em aspectos sociais, familiares e ocupacionais, evidenciando que os benefícios do tratamento extrapolam os parâmetros clínicos tradicionalmente avaliados.

Outro ponto frequentemente destacado na literatura refere-se à relação entre cefaleia crônica e saúde mental. Buse et al. (2020) observaram que pacientes com enxaqueca crônica apresentam maior prevalência de ansiedade, depressão e sofrimento psicológico quando comparados à população geral. Embora a BoNT-A não atue diretamente sobre transtornos psiquiátricos, a redução da carga da doença contribui para a diminuição do estresse associado à imprevisibilidade das crises. Dessa forma, a melhora emocional observada após o tratamento parece decorrer, em grande parte, da recuperação do controle sobre a própria condição clínica e da redução das limitações impostas pela dor.

A produtividade laboral representa outro aspecto amplamente discutido pelos autores. Lipton et al. (2007) destacam que a enxaqueca figura entre as principais causas de incapacidade em indivíduos economicamente ativos, gerando impactos expressivos sobre o desempenho profissional. Nesse contexto, os resultados observados por Lipton et al. (2011) indicam que a redução dos dias de cefaleia está associada à diminuição do absenteísmo e do presenteísmo, permitindo que os pacientes retomem suas atividades com maior eficiência. Tal aspecto possui relevância não apenas individual, mas também econômica, considerando os custos indiretos gerados pela doença.

Os estudos também sugerem que a melhora da funcionalidade ocorre de maneira progressiva ao longo dos ciclos de aplicação da BoNT-A. Dodick et al. (2010) observaram que muitos pacientes passaram a desempenhar atividades anteriormente evitadas devido ao receio de desencadear crises dolorosas. Essa recuperação funcional é particularmente importante em indivíduos com longo histórico de cronificação, nos quais a doença frequentemente promove restrições comportamentais e redução da participação social. Assim, a melhora clínica obtida com o tratamento favorece um processo gradual de reinserção nas atividades cotidianas.

Outro ponto diz respeito à influência da BoNT-A sobre a qualidade do sono. Embora esse desfecho seja menos explorado que a frequência das crises, Goadsby et al. (2017) destacam que existe relação bidirecional entre distúrbios do sono e enxaqueca crônica. A redução da dor e da frequência dos episódios pode favorecer noites mais reparadoras, contribuindo para melhora do humor, da capacidade cognitiva e da disposição física. Dessa forma, os benefícios observados após o

tratamento tendem a repercutir em diferentes dimensões da saúde, reforçando o caráter multifatorial da doença.

Por fim, os estudos de acompanhamento prolongado demonstram que os ganhos relacionados à qualidade de vida podem ser mantidos ao longo do tempo quando o tratamento é realizado de forma adequada. Lipton et al. (2016) e Bendtsen et al. (2018) observaram que pacientes responsivos à BoNT-A mantiveram melhora funcional e elevada satisfação terapêutica durante o seguimento clínico. Esses resultados reforçam que o sucesso do tratamento não deve ser avaliado apenas pela redução da dor, mas também pela capacidade de restaurar a funcionalidade, o bem-estar e a participação ativa dos pacientes em suas atividades pessoais, sociais e profissionais.

A análise dos estudos demonstra forte consenso quanto ao perfil de segurança favorável da BoNT-A no tratamento da cefaleia crônica. Os resultados do programa PREEMPT, conduzido por Dodick et al. (2010), já indicavam baixa incidência de eventos adversos graves, conclusão posteriormente reforçada por Lipton et al. (2016) em estudos de acompanhamento prolongado. Esses achados são particularmente relevantes porque a segurança representa um dos principais fatores associados à adesão terapêutica em doenças crônicas. Diferentemente de alguns tratamentos profiláticos orais, frequentemente associados à interrupção precoce devido a efeitos adversos sistêmicos, a BoNT-A apresenta efeitos predominantemente locais e transitórios, favorecendo a continuidade do tratamento.

A relação entre técnica de aplicação e ocorrência de eventos adversos também tem sido destacada nesses estudos. Herd et al. (2019) e Bendtsen et al. (2018) apontam que grande parte das complicações relatadas não decorre diretamente da substância, mas de falhas técnicas durante o procedimento. Eventos como ptose palpebral, desconforto cervical e fraqueza muscular localizada geralmente estão associados à difusão inadequada do produto ou à aplicação fora dos pontos recomendados. Essa constatação reforça a importância da capacitação profissional e da adoção rigorosa dos protocolos padronizados, especialmente do protocolo PREEMPT, amplamente validado pela literatura científica.

A segurança da BoNT-A também deve ser analisada sob a perspectiva do uso prolongado. Lipton *et al.* (2016) observaram que a incidência de eventos adversos não aumentou ao longo dos sucessivos ciclos de tratamento, sugerindo estabilidade do perfil de segurança mesmo após períodos prolongados de utilização. Esse aspecto é particularmente importante em pacientes com enxaqueca crônica refratária, que frequentemente necessitam de tratamento contínuo por vários meses ou anos. A

manutenção da tolerabilidade ao longo do tempo fortalece a posição da BoNT-A como uma alternativa viável para o manejo de longo prazo da doença.

Os estudos brasileiros analisados apresentam resultados semelhantes aos encontrados na literatura internacional. Pak et al. (2021) verificaram predominância de efeitos adversos leves e transitórios, sem registro de eventos graves relacionados ao tratamento. De forma semelhante, Condé (2023) ressalta que a baixa toxicidade sistêmica decorre da administração localizada e das doses relativamente reduzidas empregadas na profilaxia da enxaqueca. A convergência desses achados sugere que os resultados observados em ensaios clínicos controlados também podem ser reproduzidos em condições reais de prática clínica.

Sobre a segurança da BoNT-A em pacientes submetidos a terapias combinadas, Silberstein *et al.* (2020) destacam que a toxina pode ser utilizada concomitantemente a outras estratégias profiláticas sem aumento expressivo do risco de eventos adversos. Essa característica amplia sua aplicabilidade clínica, especialmente em pacientes refratários ou com múltiplas comorbidades, nos quais a associação de tratamentos frequentemente se torna necessária para obtenção de resultados satisfatórios.

Por fim, a literatura sugere que o conceito de segurança não deve ser limitado à ausência de eventos adversos graves. Estudos de qualidade de vida indicam que a percepção de controle da doença, a previsibilidade das aplicações e a melhora funcional contribuem significativamente para a satisfação dos pacientes com o tratamento (Pak et al., 2021). Dessa forma, o perfil de segurança da BoNT-A deve ser compreendido de maneira ampla, envolvendo aspectos clínicos, funcionais e psicossociais que, em conjunto, explicam sua elevada aceitação e permanência como uma das principais opções terapêuticas para a enxaqueca crônica.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cefaleia crônica permanece como uma das condições neurológicas de maior impacto sobre a qualidade de vida da população, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. Mais do que episódios recorrentes de dor, trata-se de uma condição capaz de comprometer relações sociais, desempenho profissional, saúde mental e autonomia dos indivíduos. Ao longo desta revisão, tornou-se evidente que os prejuízos associados à doença vão muito além dos sintomas físicos, alcançando diferentes dimensões da vida cotidiana e tornando seu manejo um desafio constante para pacientes e profissionais de saúde.

Nesse contexto, a toxina botulínica tipo A vem ocupando espaço cada vez mais relevante entre as opções terapêuticas disponíveis. Os estudos analisados demonstraram resultados consistentes quanto à redução da frequência das crises e à diminuição da intensidade da dor, especialmente em pacientes com enxaqueca crônica refratária. Embora não represente uma solução definitiva para todos os casos, os benefícios observados indicam que a BoNT-A pode contribuir de forma significativa para o controle da doença e para a recuperação da funcionalidade dos pacientes.

Outro aspecto que merece destaque é o fato de que os efeitos do tratamento não se limitam à redução dos episódios dolorosos. Em diversos estudos foi possível observar melhora na qualidade do sono, na produtividade, no bem-estar emocional e na capacidade de retomada das atividades habituais. Esses resultados reforçam a necessidade de compreender a cefaleia crônica sob uma perspectiva mais ampla, considerando não apenas a dor, mas também suas repercussões físicas, psicológicas e sociais.

A revisão também permitiu compreender que a eficácia da BoNT-A está diretamente relacionada ao conhecimento crescente acerca dos mecanismos envolvidos na cronificação da dor. À medida que a ciência avança na compreensão da fisiopatologia da enxaqueca, novas possibilidades terapêuticas surgem e contribuem para tratamentos cada vez mais individualizados. Nesse cenário, a toxina botulínica representa um importante exemplo de como descobertas inicialmente voltadas para outras finalidades podem transformar a prática clínica e beneficiar pacientes que antes possuíam poucas alternativas de tratamento.

Por fim, embora as evidências disponíveis sejam favoráveis, ainda existem questões que merecem investigação, especialmente no que se refere à identificação dos pacientes com maior probabilidade de resposta, à comparação com terapias mais recentes e aos efeitos observados em longo prazo. A continuidade das pesquisas permitirá ampliar o conhecimento sobre essa abordagem terapêutica e aperfeiçoar sua utilização na prática clínica. Mais do que confirmar a eficácia da BoNT-A, os estudos futuros poderão contribuir para oferecer tratamentos cada vez mais seguros, acessíveis e adequados às necessidades individuais dos pacientes com cefaleia crônica.

REFERÊNCIAS

- AOKI, K. R. **Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A.** *NeuroToxicology*, New York, v. 26, n. 5, p. 785-793, 2005.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bula Profissional Botox® (toxina botulínica tipo A).** Brasília, 2021.
- BENDTSEN, L. et al. **Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation.** *The Journal of Headache and Pain*, Londres, v. 19, n. 1, p. 91, 2018.
- BECKER, Werner J. **Botulinum toxin in the treatment of headache: Where we are and where we need to go.** *Toxins*, v. 12, n. 12, p. 803, 2020.
- BURSTEIN, R.; NOSSAR, R.; BORSOOK, D. **Migraine: multiple processes, complex pathophysiology.** *The Journal of Neuroscience*, Washington, v. 35, n. 17, p. 6619-6629, 2015.
- BUSE, D. C. et al. **Migraine progression: a systematic review.** *Headache*, Hoboken, v. 60, n. 1, p. 306-338, 2020.
- CHEN, Y. et al. **Safety of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: systematic review and meta-analysis.** *Frontiers in Neurology*, v. 14, n. 121, p. 1–10, 2023.
- COCHRANE. **Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults.** Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 6, p. CD011616, 2019.
- CONDÉ, G. M. **O uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica.** *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 3, p. 65958, 2023.
- CONDÉ, L. **Uso da toxina botulínica tipo A na enxaqueca crônica: revisão integrativa.** *Revista Brasileira de Neurologia*, v. 29, n. 2, p. 100-112, 2023.
- CORASANITI, M. T. et al. **Safety of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: systematic review and meta-analysis.** *Frontiers in Neurology*, v. 14, p. 1-10, 2023.
- CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA (CFBM). **Resolução nº 241, de 29 de maio de 2014.** Dispõe sobre atos do profissional biomédico com habilitação em biomedicina estética e regulamenta a prescrição por este profissional para fins estéticos. Brasília, 2014.
- DRESSLER, D.; HALLETT, M. **Immunological aspects of Botox®, Dysport® and Myobloc™/NeuroBloc®.** *European Journal of Neurology*, Oxford, v. 13, supl. 1, p. 11-15, 2006.
- DODICK, D. W.; GOREN, A.; GOLDBERG, M. A.; et al. **OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the PREEMPT clinical program.** *Cephalalgia*, v. 30, n. 9, p. 921-930, 2010.
- DODICK, D. W.; et al. **OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine.** *Headache*, v. 50, n. 6, p. 921-933, 2010.
- DURHAM, P. L.; CROCKETT, C. M. **Regulation of calcitonin gene-related peptide**

secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A. *Headache*, Hoboken, v. 46, n. 9, p. 1380-1388, 2006.

GBD 2016 HEADACHE COLLABORATORS. **Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.** *The Lancet Neurology*, v. 17, n. 11, p. 954-976, 2018.

GOADSBY, P. J.; HOLLAND, P. R.; MARTINS-OLIVEIRA, M.; HOFFMANN, J.; SCHANKIN, C.; AKERMAN, S. **Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing.** *Physiological Reviews*, v. 97, n. 2, p. 553-622, 2017.

HERD, C. P.; TOMLINSON, C. L.; RICK, C.; SCOTTON, W. J.; EDWARDS, J.; IVES, N. J.; CLARKE, C. E.; SINCLAIR, A. J. **Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine.** *BMJ Open*, v. 9, n. 7, e027953, 2019.

JACKSON, J. L.; KURIYAMA, A.; HAYASHINO, Y. **Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis.** *JAMA*, v. 307, n. 16, p. 1736–1745, 2012.

LI, X.; ZHANG, Y.; XU, L. **Effects of botulinum toxin on biochemical biomarkers related to headache disorders: a systematic pre-clinical review.** *Toxins*, v. 17, n. 8, art. 377, 2023.

LIPTON, R. B. et al. **Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy.** *Neurology*, Minneapolis, v. 68, n. 5, p. 343-349, 2007.

LIPTON, R. B. et al. **Improvements in health-related quality of life with onabotulinumtoxinA treatment in patients with chronic migraine: results from the PREEMPT studies.** *Cephalalgia*, Londres, v. 31, n. 6, p. 610-621, 2011.

LIPTON, R. B.; GOREN, A.; GOLDBERG, M. A.; et al. **Botulinum toxin in the management of chronic migraine.** *Current Pain and Headache Reports*, v. 20, n. 6, p. 1-8, 2016.

LIPTON, R. B.; et al. **OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program.** *Cephalalgia*, v. 36, n. 9, p. 899-908, 2016.

LU, J.; ZHANG, Y.; GUO, Q.; LIU, Q.; XU, L.; HU, J.; NI, C.; LU, S.; ZHAO, L. **Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody Versus Botulinum Toxin for the Preventive Treatment of Chronic Migraine: Evidence From Indirect Treatment Comparison.** *Journal of Headache and Pain*, v. 22, n. 71, 2021.

MATHARU, M.; et al. **Long-term outcomes of onabotulinumtoxinA in chronic migraine.** *Journal of Neurology*, v. 264, n. 3, p. 523-532, 2017.

MELLO, A. T. T. **Toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica: revisão sistemática.** *Revista Brasileira de Neurologia*, v. 30, n. 1, p. 45-58, 2023.

MELLO, Andriele do P.; JACOCIUNAS, Laura V. **Toxina botulínica no tratamento**

da enxaqueca crônica: uma revisão sistemática. *Clinical and Biomedical Research*, v. 43, n. 2, p. 163-169, 2023.

MINAYO, M. C. de S. **O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde.** 14. ed. São Paulo: Hucitec, 2014.

MONTISANO, D. A.; GIOSSI, R.; CANELLA, M.; et al. **Real-world effectiveness of Anti-CGRP monoclonal antibodies compared to OnabotulinumtoxinA (RAMO) in chronic migraine: a retrospective, observational, multicenter, cohort study.** *Journal of Headache and Pain*, v. 25, art. 14, 2024.

PAK, A. T.; SILVA, M. S.; LIMA, J. P.; et al. **Adverse events related to botulinum toxin type A, reported in Brazil between 2019 and 2022.** ResearchGate, 2024.

PAK, L. C.; et al. **Avaliação da toxina botulínica em pacientes com enxaqueca crônica no Brasil.** *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 79, n. 5, p. 423-430, 2021.

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO. **Toxina botulínica tipo A no manejo da cefaleia crônica.** Ministério da Saúde, Brasília, 2020.

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO. **Parecer Técnico-Científico nº 11/2020: Uso da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica.** Ministério da Saúde, Brasília, 2020.

ROSSETTO, O.; MONTECUCCO, C. **Presynaptic neurotoxins with enzymatic activities.** *Handbook of Experimental Pharmacology*, Berlim, n. 184, p. 129-170, 2014.

SANTOS, J. C. L.; et al. **Uso da toxina botulínica como potencial tratamento da enxaqueca crônica: uma revisão da literatura.** *Revista Brasileira de Terapias*, v. 10, n. 2, p. 123-135, 2023.

SILBERSTEIN, S. D.; ALDRETE, J.; SANTORO, A.; et al. **Safety of Onabotulinumtoxin A in Chronic Migraine.** *Frontiers in Neurology*, v. 14, p. 10223125, 2023.

WANG, H.; et al. **Predictors of response to botulinum toxin type A in migraine: a meta-analysis.** [Revista não especificada], 2024.

WANG, Y.-F.; LIU, W.; LIU, X.; et al. **OnabotulinumtoxinA injection in the treatment of chronic migraine: a systematic review and meta-analysis.** *Toxins*, v. 12, n. 6, p. 221, 2020.