



## Uso da toxina botulínica do tipo A no tratamento da enxaqueca crônica: uma revisão narrativa

Hyasmyn Nassabay Moreira<sup>1</sup>; Gabriela Silva Canuto<sup>2</sup>; Solange Maria Franco de Vasconcelos<sup>3</sup>

### Como Citar:

MOREIRA, Hyasmyn Nassabay; CANUTO, Gabriela Silva; DE VASCONCELOS, Solange Maria Franco. Uso da toxina botulínica do tipo A no tratamento da enxaqueca crônica: uma revisão narrativa. Revista Sociedade Científica, vol. 9, n. 1, p. 750-780, 2026. <https://doi.org/10.61411/rsc2026119619>

DOI: 10.61411/rsc2026119619

### Área do conhecimento:

Ciências da Saúde

### Sub-área:

Medicina; Neurologia

**Palavras-chave:** Enxaqueca crônica; Toxina botulínica tipo A; Dor crônica; Tratamento profilático.

**Publicado:** 9 de abril de 2026.

### Resumo

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura sobre o uso da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica, com foco em sua eficácia terapêutica, mecanismos de ação e segurança clínica. A enxaqueca crônica é uma condição neurológica altamente incapacitante, caracterizada por crises frequentes e impacto significativo na qualidade de vida, especialmente em pacientes refratários aos tratamentos farmacológicos convencionais. A metodologia baseou-se na análise de artigos científicos, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e diretrizes nacionais e internacionais, obtidos em bases de dados confiáveis. Os estudos analisados demonstram que a toxina botulínica tipo A promove redução significativa na frequência e intensidade das crises, com diminuição média de até 40–50% dos dias mensais de dor, conforme evidenciado pelos ensaios clínicos PREEMPT. Além disso, observa-se melhora funcional e redução do uso de medicações abortivas, com baixo índice de efeitos adversos. Conclui-se que a toxina botulínica tipo A representa uma opção terapêutica eficaz e segura no manejo da enxaqueca crônica, configurando-se como alternativa relevante para pacientes com resposta insatisfatória às terapias convencionais.

## Use of botulinum toxin type A in the treatment of chronic migraine: a narrative review

### Abstract

This study is a narrative review of the literature on the use of botulinum toxin type A in the treatment of chronic migraine, focusing on its therapeutic efficacy, mechanisms of action, and clinical safety. Chronic migraine is a highly disabling neurological condition

<sup>1</sup>Centro Universitário Módulo, Caraguatatuba-SP, Brasil. Email: ✉

<sup>2</sup>Centro Universitário Módulo, Caraguatatuba-SP, Brasil. Email: ✉

<sup>3</sup>Centro Universitário Módulo, Caraguatatuba-SP, Brasil. Email: ✉



characterized by frequent attacks and a significant impact on quality of life, particularly in patients refractory to conventional pharmacological therapies. The methodology was based on the analysis of scientific articles, clinical trials, systematic reviews, and national and international guidelines retrieved from databases such as PubMed, Scielo, and LILACS. The reviewed studies demonstrate that botulinum toxin type A significantly reduces the frequency and intensity of migraine attacks, with an average reduction of up to 40–50% in monthly headache days, as evidenced by the PREEMPT clinical trials. Additionally, improvements in functional capacity and reduced use of abortive medications were observed, with a low incidence of adverse effects. It is concluded that botulinum toxin type A is an effective and safe therapeutic option for the management of chronic migraine, representing a relevant alternative for patients with inadequate response to conventional treatments.

**Keywords:** Chronic migraine; Botulinum toxin type A; Chronic pain; Prophylactic treatment.

## 1. Introdução

A enxaqueca crônica é uma condição neurológica complexa e altamente incapacitante, caracterizada pela ocorrência de dor de cabeça em 15 ou mais dias por mês, por um período superior a três meses, sendo que pelo menos oito desses dias apresentam características típicas de enxaqueca. Essa condição está associada a importante impacto funcional, prejuízo na qualidade de vida e elevado ônus socioeconômico, especialmente em indivíduos que não respondem adequadamente às terapias farmacológicas convencionais [46].

Do ponto de vista fisiopatológico, a enxaqueca crônica envolve a ativação do sistema trigeminovascular, com liberação de neuropeptídeos pró-inflamatórios, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e a substância P, promovendo inflamação neurogênica, sensibilização periférica e central e manutenção da dor. Esses



mecanismos contribuem para a cronificação da doença e explicam, em parte, a limitação de eficácia de muitos tratamentos profiláticos orais, como betabloqueadores, antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes, os quais frequentemente apresentam efeitos adversos e baixa adesão terapêutica [4,29].

Nesse contexto, a toxina botulínica tipo A emergiu como uma alternativa terapêutica relevante para o manejo da enxaqueca crônica, especialmente em pacientes refratários aos tratamentos convencionais. Inicialmente conhecida por sua ação no bloqueio da liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, a toxina demonstrou, em estudos mais recentes, efeitos analgésicos e neuromoduladores independentes do relaxamento muscular. Esses efeitos incluem a inibição da liberação de mediadores inflamatórios envolvidos na dor, como o CGRP e a substância P, além da modulação da excitabilidade neuronal no sistema trigeminovascular [17,44].

A eficácia da toxina botulínica tipo A na prevenção da enxaqueca crônica foi consolidada a partir dos ensaios clínicos multicêntricos PREEMPT 1 e 2, que demonstraram redução significativa na frequência e intensidade das crises, bem como melhora da qualidade de vida e diminuição do uso de medicações abortivas [5,17]. Esses resultados levaram à aprovação da onabotulinumtoxina A por agências regulatórias, como a Food and Drug Administration (FDA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estabelecendo protocolos padronizados de aplicação para essa indicação clínica [6].

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, o uso da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca crônica, abordando seus mecanismos de ação, eficácia terapêutica e segurança clínica, com base em evidências científicas atuais. Busca-se, assim, contribuir para a compreensão do papel dessa terapia no manejo da dor crônica e para a consolidação de práticas clínicas fundamentadas em evidências.



## 2. Referencial teórico

### 2.1. O tratamento da enxaqueca através dos tempos

Desde as civilizações antigas, a enxaqueca era reconhecida como uma condição debilitante. Há registros no Egito Antigo, em Papiros médicos como o de Ebers datado de aproximadamente 1500 a.C., um dos mais extensos documentos médicos da Antiguidade, contendo centenas de receitas e orientações terapêuticas. considerado pilare da história da medicina, revela o modo como o Egito Antigo combinava tratamentos baseados em rituais e plantas. Entre os muitos tratamentos registrados, há referências específicas a dores de cabeça, um problema já reconhecido e tratado de diversas formas no Egito Antigo com preparações à base de ervas, resinas e minerais aplicadas sobre a cabeça ou inaladas. Esses registros indicam que as dores de cabeça eram compreendidas sob o ponto de vista físico como resultado de esforço, calor ou inflamações [41].

Na Grécia, Hipócrates descreveu sintomas compatíveis com a enxaqueca com aura e indicava repouso e sangrias, de acordo com a teoria dos quatro humores. Galeno, no Império Romano, recomendava ventosas e ervas, consolidando práticas físico-religiosas que seguiram até a Idade Média [39].

Antes do surgimento dos tratamentos modernos, diversas culturas antigas já desenvolviam métodos naturais e eficazes para o alívio das dores de cabeça e enxaquecas. Entre essas práticas, destacam-se a Medicina Tradicional Chinesa (MTC), com abordagens integrativas que buscam restabelecer o equilíbrio do corpo e da mente, tratando não apenas o sintoma, mas a causa do problema. A MTC tem sido utilizada há milhares de anos para o tratamento das cefaleias. De acordo com seus princípios, a dor de cabeça é o resultado de um desequilíbrio na circulação da energia vital, o Qi, pelos meridianos do corpo. Esses desequilíbrios podem ser causados por fatores externos, como vento, frio e umidade, ou internos, como estresse, alimentação inadequada ou



fraqueza do organismo. Um dos tratamentos mais utilizados é a acupuntura, que estimula pontos específicos para restabelecer o fluxo de energia e aliviar a dor [36].

Entre os séculos XVII e XVIII, iniciou-se uma diferenciação mais clara da medicina empírica e o início da Farmacologia entre tipos de cefaleia, com a utilização de substâncias como o ópio e o láudano para alívio sintomático, enquanto a ergotamina, isolada no fim do século XIX a partir do fungo *Claviceps purpurea*, marcou o início de um tratamento farmacológico mais específico [31].

No início do Século XX com o progresso da farmacologia, o uso da ergotamina se ampliou, embora seus efeitos adversos, como a vasoconstrição excessiva, tenham limitado seu uso. Ao mesmo tempo, surgiram analgésicos como o ácido acetilsalicílico, paracetamol e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) para tratamento das crises, além de antidepressivos como a amitriptilina que começaram a ser usados com finalidade profilática. Nos anos 1990, os triptanos foram introduzidos e trouxeram um novo nível de eficácia atuando seletivamente nos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1B/1D</sub>, reduzindo a inflamação e a vasodilatação cerebral. Paralelamente, betabloqueadores e anticonvulsivantes também começaram a ser utilizados de forma preventiva [31,48,32].

A partir dos anos 2000, o tratamento da enxaqueca passou a incorporar estratégias multidisciplinares. Em 2010, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso da toxina botulínica tipo A para casos crônicos refratários. Essa substância mostrou efeito preventivo comprovado em estudos clínicos, como os ensaios PREEMPT [32,23,46].

A década de 2010 foi marcada pelo surgimento de medicamentos biológicos, como os anticorpos monoclonais anti-CGRP (por exemplo o erenumabe), com ação específica na fisiopatologia da enxaqueca. Além disso, há um movimento crescente em direção à medicina personalizada e ao uso de tecnologias como IA para prever e prevenir crises de maneira individualizada [49].



## 2.2. Caracterização da enxaqueca

A enxaqueca é um distúrbio neurológico multifacetado que vai muito além da simples dor de cabeça. Trata-se de uma condição cerebral complexa, marcada por uma variedade de sintomas e sinais neurológicos que refletem diferentes mecanismos e processos fisiológicos subjacentes. Segundo a Sociedade Internacional de Cefaleia, ela envolve disfunções no sistema nervoso autônomo, o que ajuda a explicar a ampla gama de manifestações clínicas.

Há sete tipos principais de enxaqueca, que incluem: enxaqueca sem aura, enxaqueca com aura, enxaqueca crônica, enxaqueca hemiplégica, enxaqueca retiniana (ou oftálmica), enxaqueca basilar, enxaqueca abdominal. Esses tipos cobrem as formas mais reconhecidas e estudadas da doença, cada uma com características clínicas específicas [37].

O cérebro em si não sente dor, por não possuir receptores capazes de detectá-las, mas há estruturas dentro da cabeça como a dura-máter, os seios venosos, vasos sanguíneos cerebrais e alguns nervos cranianos, que podem provocar dor quando algo os irrita ou pressiona. Quando essas áreas sofrem algum tipo de estímulo nocivo, pode surgir a enxaqueca e, dependendo do local do estímulo no crânio, a dor pode ser percebida em regiões diferentes da cabeça. Se o problema for em uma área no alto da cabeça como acima do tentório cerebelar, a dor costuma aparecer na testa e têmporas; em áreas mais profundas ou na parte de trás do cérebro, abaixo do tentório cerebelar, a dor geralmente aparece na nuca. Esses sintomas da enxaqueca estão ligados a mudanças temporárias no funcionamento dos nervos e na circulação sanguínea do cérebro. Após esses sinais, a dor intensa aparece, geralmente como resultado da dilatação dos vasos cerebrais [27].

Um dos subtipos mais conhecidos é a enxaqueca com aura, anteriormente chamada de “enxaqueca clássica”, na qual a aura funciona como um prenúncio da crise.



Essa forma é caracterizada por sintomas neurológicos transitórios que precedem ou acompanham a dor de cabeça, mostrados na Tabela 1.

**Tabela 1: Sintomas clássicos da enxaqueca com aura**

<b>ENXAQUECA COM AURA</b>	
<b>SINTOMAS VISUAIS</b>	Pontos brilhantes, linhas em ziguezague, flashes de luz, perda parcial da visão (escotomas), visão em túnel ou visão dupla.
<b>SINTOMAS SENSORIAIS</b>	Formigamento ou dormência, geralmente iniciando nas mãos ou face e podendo se espalhar. Alterações de fala: dificuldade para articular palavras (afasia) ou para se expressar verbalmente.
<b>SINTOMAS MOTORES</b>	Fraqueza em um lado do corpo (como na enxaqueca hemiplégica), em casos mais raros. Sintomas do tronco encefálico: vertigem, desequilíbrio, nistagmo (movimentos involuntários dos olhos) e dormências bilaterais.

Fonte: Sacks [43].

Esses sinais geralmente surgem de forma gradual, entre 5 e 20 minutos, e costumam desaparecer em até uma hora. Em muitos casos, a dor de cabeça se instala logo após o fim da aura, mas também pode surgir até uma hora depois e há indivíduos que apresentam apenas a aura, sem desenvolver dor. Isso é mais frequente em adultos que iniciam o quadro após os 20 anos. Do ponto de vista fisiológico, a aura é explicada por um fenômeno chamado depressão cortical propagada, uma onda de atividade elétrica cerebral seguida de inibição, que se espalha lentamente pelo córtex, causando os sintomas neurológicos típicos [16].



Outro tipo de enxaqueca, conhecida como enxaqueca sem aura ou enxaqueca comum é a forma mais prevalente da doença, respondendo por cerca de 70 a 75% dos casos. Diferente da forma com aura, esse subtipo não apresenta sinais neurológicos prévios evidentes, e a dor é o sintoma central, cujas características são mostradas na Tabela 2.

**Tabela 2: Sintomas da enxaqueca sem aura**

ENXAQUECA SEM AURA	
QUALIDADE	Latejante ou pulsátil
INTENSIDADE	Moderada a forte
LOCALIZAÇÃO	Frequentemente unilateral (embora apenas em cerca de 6% dos casos seja exclusivamente de um lado).
DURAÇÃO	Entre 4 e 72 horas
SINTOMAS	Dor intensa, náuseas e vômitos; Fotofobia (sensibilidade à luz); Fonofobia (sensibilidade ao som); Tontura; Fadiga intensa.

Fonte: Sacks [43].

Entre os fatores agravantes estão o esforço físico, a luz forte e sons altos. Mesmo sem aura, essa forma de enxaqueca também envolve alterações neuroquímicas e vasculares no cérebro, com impacto significativo na qualidade de vida e nas funções diárias do indivíduo [43].

Além dos fatores citados, a ativação de pontos específicos na musculatura craniofacial e cervical pode aumentar a probabilidade de crises de enxaqueca. Esses



pontos tendem a ser mais sensíveis a estímulos como esforço físico, luz intensa e ruídos altos, funcionando como gatilhos que intensificam a dor [20].

Entre os subtipos existentes, estão a enxaqueca com aura prolongada (quando os sintomas ultrapassam uma hora), a enxaqueca hemiplégica de origem familiar (associada a alterações genéticas), a enxaqueca oftalmoplégica (em que há comprometimento temporário do nervo responsável pelo movimento ocular) e a enxaqueca retiniana, que provoca perda parcial ou total da visão em um dos olhos. Embora muitas crises ocorram sem motivo aparente, em alguns casos é possível identificar gatilhos específicos. Os mais comuns são de natureza emocional, seguidos por estímulos sensoriais (como cheiros fortes, luz intensa ou mudanças no tempo), além de certos alimentos, especialmente os que contêm tiramina, como queijos curados e vinho tinto [47,28].

Em mulheres, as flutuações hormonais do ciclo menstrual também exercem uma influência clara. A enxaqueca é um quadro clínico bastante complexo, que costuma se apresentar em episódios súbitos e intensos, com dor pulsátil, em geral localizada em um dos lados da cabeça. Normalmente vem acompanhada de falta de apetite, náuseas, vômitos e sensibilidade exagerada à luz, odores e barulhos. Antes da dor, muitas pessoas relatam sintomas variados, que podem incluir alterações visuais, formigamentos ou dificuldades de fala. A crise pode acabar gradualmente ou, em alguns casos, de forma abrupta, geralmente após um episódio de vômito. Após o término da dor, é comum a pessoa sentir sonolência, apatia ou uma dor de cabeça mais difusa. Esse tipo de quadro costuma surgir na juventude e pode variar em frequência, alternando períodos de melhora com fases de piora, geralmente influenciadas por fatores emocionais ou metabólicos [46].

Além do tipo clássico, o Comitê Ad Hoc de Classificação das Cefaleias também reconhece outros tipos de enxaqueca. Entre eles estão as chamadas enxaquecas



acompanhadas, como a hemiplégica e a oftalmoplégica, que apresentam comprometimento motor durante ou logo após as crises, geralmente reversíveis.

A enxaqueca não se torna crônica de maneira repentina. Está associada a alterações no sistema trigeminovascular e, geralmente, é o resultado de uma combinação de predisposição genética, fatores hormonais, ambientais e emocionais, juntamente com o uso contínuo de analgésicos, mudanças no padrão de sono e estresse prolongado. O cérebro de indivíduos com enxaqueca reage de forma hiperexcitável a estímulos que, em outras pessoas, não seriam notados. Essa reação exagerada resulta na liberação de substâncias inflamatórias e na sensibilização de estruturas neurais envolvidas na percepção da dor. Com o passar do tempo, esse sistema permanece em estado de alerta constante, fazendo com que as crises se tornem mais frequentes, graves e difíceis de tratar com métodos convencionais [37].

Apesar de existirem várias teorias, hoje já se sabe que, durante uma crise de migrânea, o nervo trigêmeo é ativado. Essa ativação leva à liberação de neuropeptídeos, que provocam inflamação nas estruturas que envolvem o cérebro, como as meninges. Esse processo gera extravasamento de proteínas, dilatação dos vasos sanguíneos e ativação de células inflamatórias como os mastócitos. Outra hipótese aponta que essa dilatação dos vasos, causada por mecanismos nervosos, seria um fator central da dor da enxaqueca. A ativação das fibras do nervo trigêmeo provoca essa dilatação por meio da liberação de um peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), que aparece em níveis elevados durante a crise e retorna ao normal quando o tratamento é eficaz [42].

### 2.3. Caracterização da toxina botulínica do tipo A: propriedades e indicações

A toxina botulínica do tipo A é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. Considerada uma das substâncias biológicas mais potentes conhecidas, sua principal ação é interferir na comunicação entre os nervos e os músculos através de bloqueio na liberação de acetilcolina nas terminações nervosas



colinérgicas, impedindo a contração muscular e promovendo paralisia flácida temporária [9].

Historicamente, a toxina botulínica foi isolada pela primeira vez em 1895 por Émile van Ermengem, após um surto de botulismo na Bélgica. Décadas mais tarde, seu potencial terapêutico foi explorado em pesquisas voltadas ao tratamento de distúrbios musculares, como estrabismo e blefaroespasma. A primeira aprovação oficial para uso terapêutico ocorreu em 1989 nos Estados Unidos. Desde então, suas aplicações vêm se expandindo rapidamente nas áreas da neurologia, urologia, gastroenterologia, dermatologia e medicina estética [14].

A toxina age especificamente nas conexões entre nervos e músculos, sendo absorvida pelas terminações nervosas, onde interrompe o funcionamento de proteínas essenciais para a liberação da acetilcolina, um neurotransmissor crucial na contração muscular. Dessa forma, o impulso nervoso não alcança o músculo, levando ao seu relaxamento. Quando ingerida acidentalmente por meio de alimentos contaminados, pode causar botulismo, doença grave que provoca paralisia muscular e pode ser fatal [44].

O botulismo alimentar causado pela ingestão da toxina botulínica pré-formada em alimentos contaminados resulta de práticas inadequadas de conservação, principalmente em conservas caseiras, embutidos e alimentos enlatados, onde as bactérias do gênero *Clostridium* podem proliferar em ambientes sem oxigênio. A toxina, ao ser ingerida, resiste à acidez gástrica e entra na corrente sanguínea, atingindo o sistema nervoso. Isso a torna altamente perigosa, mesmo em pequenas quantidades, devido à sua capacidade de bloquear a condução nervosa [19].

Clinicamente, o botulismo alimentar é caracterizado por uma paralisia muscular progressiva e flácida. Inicialmente, os sintomas incluem visão turva, dificuldade para engolir e falar, fraqueza muscular e, nos casos mais graves, falência respiratória devido à paralisação dos músculos respiratórios. Essa progressão pode ocorrer de forma rápida,



tornando o diagnóstico e a intervenção médica precoces fundamentais para a sobrevivência do paciente. A literatura médica destaca que a gravidade do quadro está diretamente relacionada à quantidade de toxina ingerida e ao tempo decorrido até o início do tratamento [33].

Além do risco de morte por insuficiência respiratória, o botulismo representa um importante problema de saúde pública, com necessidade de ventilação mecânica prolongada e internação em unidades de terapia intensiva nos casos mais severos, o que impõe grande impacto sobre o sistema de saúde. O reconhecimento precoce dos sintomas clínicos é essencial para que o tratamento com o Soro Antibotulínico (SAB) seja administrado de forma oportuna. O Ministério da Saúde reforça que todos os casos suspeitos devem ser notificados em até 24 horas ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Além disso, o Brasil dispõe de protocolos específicos de vigilância, que incluem o uso do SAB do tipo AB bivalente, fornecido pelo SUS, como parte fundamental no manejo clínico da doença. Em 2024, o órgão atualizou seu material educativo com infográficos e orientações sobre as formas de transmissão, prevenção, diagnóstico e tratamento do botulismo, reafirmando seu potencial epidêmico e a necessidade de rigor sanitário para evitar surtos em larga escala [12].

No entanto, quando utilizada de forma controlada, com dose recomendada de 155 a 195 unidades distribuídas em 31 a 39 pontos na cabeça e pescoço a cada 12 semanas, essa mesma toxina passou a ser amplamente empregada na medicina moderna para tratar diversas condições clínicas, como distonias, bexiga hiperativa, hiperidrose, acalasia e síndromes dolorosas, incluindo enxaquecas e dores neuropáticas. No caso da enxaqueca, acredita-se que seu efeito analgésico esteja relacionado não apenas à redução da tensão muscular, mas também à inibição de substâncias envolvidas na dor, como o glutamato e a substância P, além de influenciar o processamento central dos estímulos dolorosos e a inflamação neurogênica [44].



Em nível internacional, uma revisão da literatura aponta que os primeiros ensaios clínicos controlados e duplo-cegos com o uso de onabotulinumtoxina A (Botox®) para a prevenção da enxaqueca ocorreram por volta do ano 2000. Esses estudos, envolvendo pacientes com frequência moderada de crises 2 a 8 episódios mensais, contribuíram significativamente para consolidar a base científica que viria a sustentar sua aprovação como tratamento profilático da enxaqueca crônica [30].

Estes estudos envolveram 123 pacientes, eles foram divididos em 3 grupos que receberam aplicações de 25 unidades, 75 unidades ou placebo. Os resultados mostraram que a dose de 25 unidades reduziu significativamente a frequência das crises em comparação ao placebo, enquanto a dose de 75 unidades não apresentou diferença estatística relevante. Esses estudos iniciais, embora realizados em pacientes com enxaqueca episódica, contribuíram para estabelecer a base científica que levou ao desenvolvimento de pesquisas posteriores, como os ensaios PREEMPT 1 e 2 [30].

Os estudos PREEMPT 1 e PREEMPT 2 (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) foram ensaios clínicos fundamentais para comprovar a eficácia da onabotulinumtoxina A (Botox®) na prevenção da enxaqueca crônica. Esses estudos envolveram um total de 1.384 pacientes, sendo 688 tratados com a toxina botulínica tipo A e 696 com placebo. Com objetivo de reduzir a frequência das crises em indivíduos que apresentavam dor de cabeça em 15 ou mais dias por mês, dos quais pelo menos oito dias eram caracterizados com enxaqueca.

As aplicações foram realizadas em 31 a 39 pontos na região da cabeça e do pescoço, totalizando doses entre 155 e 195 unidades a cada 12 semanas. Ao longo das 56 semanas de acompanhamento, os resultados mostraram uma redução significativa no número de dias com dor e melhora na qualidade de vida dos pacientes tratados com onabotulinumtoxina A em comparação ao grupo placebo. Além disso, o tratamento demonstrou ser seguro e bem tolerado, com poucos efeitos adversos, geralmente leves e



relacionados ao local da aplicação. Esses achados consolidaram a toxina botulínica tipo A como uma opção eficaz de tratamento profilático para a enxaqueca crônica [17].

#### 2.4. Propriedades químicas do Botox®

A toxina botulínica tipo A é uma proteína complexa com peso molecular aproximado de 150 kDa, formada por duas cadeias polipeptídicas: uma cadeia leve (50 kDa) e uma cadeia pesada (100 kDa), conectadas por uma ponte dissulfeto. A cadeia pesada é responsável pela ligação da toxina à célula nervosa, enquanto a cadeia leve cliva proteínas SNARE, fundamentais para a liberação de neurotransmissores. Sua fórmula molecular é estimada em  $C_{6760}H_{10447}N_{1743}O_{2010}S_{32}$ , refletindo sua complexidade estrutural [26].

Apresentada comercialmente na forma de pó liofilizado, a toxina deve ser reconstituída com solução salina estéril antes da aplicação, altamente sensível à temperatura e à agitação, o que exige manipulação cuidadosa e aplicação por profissionais qualificados [40].

A temperatura ideal de armazenamento da toxina botulínica é entre 2°C e 8°C, devendo permanecer refrigerada até o momento da aplicação. O produto não deve ser congelado, pois temperaturas inferiores a esse intervalo, bem como acima de 8°C, ou ainda a agitação excessiva, podem causar desnaturação da proteína, comprometendo sua eficácia [1].

Durante o procedimento, a toxina deve ser mantida em temperatura ambiente apenas pelo tempo necessário, evitando-se a exposição prolongada ao calor para preservar sua estabilidade e efetividade. Entre as principais indicações terapêuticas da toxina botulínica estão o tratamento de distúrbios do movimento, como distonia cervical, espasticidade pós-AVC, blefaroespasma e bruxismo. Também é eficaz na redução da sudorese excessiva (hiperidrose), no controle da bexiga neurogênica e no alívio de dores crônicas, como as associadas à enxaqueca crônica e à dor neuropática [9, 44].



Na área estética, a toxina botulínica ganhou notoriedade pelo tratamento de rugas de expressão facial, sobretudo na região da testa, glabella e ao redor dos olhos. Outras aplicações incluem a elevação das sobrancelhas, correção do sorriso gengival, modulação da musculatura da mandíbula e suavização de linhas cervicais [45]. A atuação da toxina nesses casos é temporária, com duração média de três a seis meses, e deve ser realizada respeitando critérios anatômicos e funcionais [2,14].

O uso seguro da toxina requer conhecimento técnico e criterioso planejamento individualizado. Fatores como histórico clínico, topografia muscular e dosagem adequada são determinantes para evitar efeitos adversos e alcançar resultados satisfatórios [45]. Quando aplicada corretamente, a toxina botulínica é uma ferramenta valiosa tanto na prática médica quanto na estética facial [40].

Quanto à duração da ação, a toxina botulínica apresenta efeito nos músculos esqueléticos alguns dias após a aplicação, normalmente entre 2 a 5 dias, podendo levar até duas semanas em alguns casos. Uma vez que o efeito se instala, ele pode durar entre seis semanas e seis meses, sendo mais comum durar de três a quatro meses. Durante o período de maior ação da toxina, pode ocorrer uma leve atrofia (redução do tamanho) do músculo e mudanças em suas fibras. A partir do segundo ou terceiro mês, o efeito da toxina começa a diminuir gradualmente [15].

A recuperação dos músculos pode ocorrer de duas formas: por brotamento neural, que é quando o nervo gera novos caminhos para se reconectar ao músculo, mesmo que de forma temporária ou pela reposição de proteínas, que são responsáveis por liberar a substância que faz o músculo se contrair. Essas proteínas voltam a funcionar entre um e quatro meses depois da aplicação. Embora o metabolismo do Botox® ainda não esteja completamente elucidado, acredita-se que ela seja destruída por enzimas como as proteases que quebram suas cadeias polipeptídicas [35].

Estudos clínicos já demonstraram que tanto a toxina do tipo A quanto a do tipo B são eficazes no tratamento da enxaqueca, tanto para aliviar crises quanto para preveni-



las. A toxina é bem tolerada na maioria dos casos, com efeitos colaterais geralmente leves e temporários, como queda da pálpebra, visão dupla e fraqueza no local da aplicação [44].

A toxina botulínica tipo A é atualmente aprovada para o tratamento dessa condição, com eficácia comprovada em múltiplos ensaios clínicos. No entanto, a toxina botulínica tipo B, embora utilizada em outras condições neuromusculares, como distonias cervicais, ainda não possui respaldo clínico sólido para o tratamento da enxaqueca crônica, o que levanta questionamentos sobre sua viabilidade terapêutica nessa indicação [18,15].

Enquanto a toxina botulínica tipo A atua bloqueando a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares e inibindo a liberação de neuropeptídeos inflamatórios, como a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), a toxina botulínica tipo B tem mecanismo semelhante, mas se liga a diferentes proteínas-alvo. Acredita-se que essas diferenças moleculares possam influenciar sua eficácia no contexto da dor crônica, como a enxaqueca, mas estudos comparativos entre os tipos A e B são escassos e, até o momento, não demonstraram superioridade ou equivalência da toxina tipo B nesse cenário clínico [21,10,24].

Os estudos disponíveis com toxina botulínica tipo B em cefaleias são limitados e, em geral, envolvem populações pequenas ou protocolos experimentais. Alguns relatos de caso e séries pequenas sugerem que a toxina tipo B pode exercer algum efeito analgésico, mas os dados não são suficientes para recomendar seu uso rotineiro. Além disso, há relatos de maior incidência de efeitos adversos autonômicos, como boca seca e disfagia, em comparação com a toxina tipo A, o que pode limitar sua aplicabilidade [18,7].

Por outro lado, o uso consagrado da toxina tipo A, aprovado pela FDA e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), baseia-se em protocolos bem estabelecidos, como o PREEMPT, que demonstraram redução significativa na



frequência e intensidade das crises de enxaqueca em pacientes crônicos. A ausência de ensaios clínicos randomizados e controlados com toxina tipo B impede que essa toxina seja considerada uma alternativa segura ou eficaz no mesmo contexto. Assim, seu uso permanece fora das recomendações das diretrizes clínicas nacionais e internacionais [5,17,6].

Em suma, embora a toxina botulínica tipo B compartilhe características farmacológicas com a tipo A, sua eficácia no tratamento da enxaqueca crônica ainda é incerta e mal documentada necessitando que novos estudos sejam conduzidos com metodologias robustas. A comunidade científica deve priorizar pesquisas que comparem diretamente os dois tipos de toxina botulínica, buscando elucidar seu potencial analgésico e segurança em longo prazo para o tratamento da enxaqueca crônica [15,6,38,22].

Com base em estudos com animais, estima-se que a dose fatal para humanos seja em torno de 3.000 unidades. No tratamento da enxaqueca, a dose considerada segura varia entre 25 e 100 unidades. Se ocorrer uma superdose acidental, existe um soro antitoxina disponível. O uso da toxina requer cautela em pacientes com doenças que afetam a junção entre nervo e músculo, como a miastenia grave, sendo contraindicada para pessoas medicadas com antibióticos do tipo aminoglicosídeos, gestantes ou mulheres que estejam amamentando [44].

No Brasil, a toxina botulínica do tipo A é vendida sob o nome onabotulinumtoxina A (Botox®), autorizada para uso em enxaqueca crônica pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária [11]. Estudos demonstram sua eficácia, especialmente com base no protocolo PREEMPT, que evidenciou redução significativa na frequência das crises e melhora da qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a maior parte das evidências clínicas disponíveis se refere ao uso do Botox® (onabotulinumtoxinA), e não há consenso sobre a equivalência terapêutica de outras toxinas botulínicas tipo A no tratamento da enxaqueca crônica, uma vez que diferentes

formulações apresentam perfis farmacológicos distintos e não são consideradas intercambiáveis [5,17,6].

Nesse contexto, o tratamento da enxaqueca crônica traz um desafio terapêutico. A procura por opções eficazes e bem toleradas se tornou urgente, especialmente para os pacientes que não respondem de forma satisfatória às medicações orais preventivas. É nesse cenário que a toxina botulínica tipo A se torna importante. Reconhecida por sua aplicação estética e por sua utilização em distúrbios do movimento, essa substância tem se revelado uma ferramenta inovadora na neurologia, particularmente no manejo da dor crônica, com os locais de aplicação mostrados na Figura 1. Ao atuar na modulação da excitabilidade neuronal e redução da sensibilidade periférica e central, a toxina contribui para a diminuição da frequência e da intensidade das crises [25].

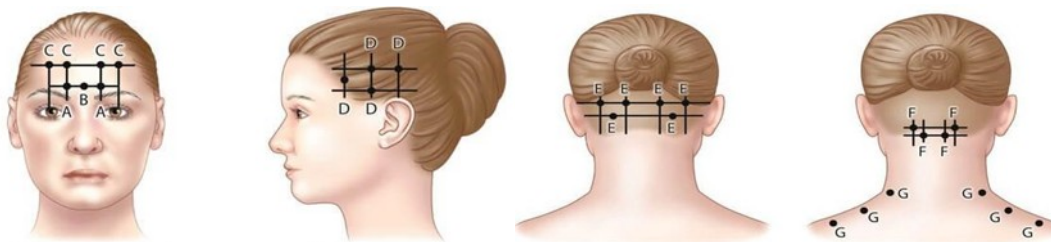


Figura 1: locais de aplicação do Botox® no manejo da enxaqueca crônica

Fonte: Adaptado de MELHADO [37].

Os pontos de aplicação da toxina botulínica são definidos de acordo com a distribuição anatômica e as áreas de inervação do complexo do nervo trigêmeo. A execução desse procedimento exige profissionais qualificados, ambientes com autorização sanitária e o uso de medicamentos registrados pela ANVISA, de acordo com as indicações de local e unidades de aplicação, obedecendo rigorosamente às orientações da bula, mostrados na Tabela 3 [3].

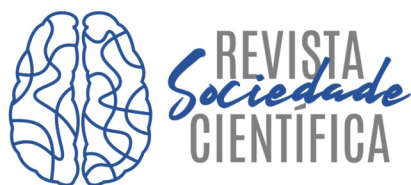


Tabela 3: Locais e unidades de aplicação

ORDEM	MÚSCULO	UNIDADE (U)	Unidades adicionais (U), se necessário
A	CORRUGADOR	10 (5 de cada lado)	NA
B	PROCERUS	5	NA
C	FRONTAL	20 (10 de cada lado)	NA
D	TEMPORAL	40 (20 de cada lado)	+10 (até 2 pontos)
E	OCCIPTAL	30 (15 de cada lado)	+10 (até 2 pontos)
F	CERVICAL PARAESPINHAL	20 (10 de cada lado)	NA
G	TRAPÉZIO	30 (15 de cada lado)	+20 (até 4 pontos)
<b>NÚMERO TOTAL DE UNIDADES (U)</b>		155	195

Fonte: Adaptado de MELHADO [37].

### 3. Metodologia

Este trabalho consiste em revisão bibliográfica de abordagem qualitativa, de natureza descritiva e exploratória, com o objetivo de analisar e discutir os principais aspectos fisiopatológicos da enxaqueca e a utilização da toxina botulínica tipo A como estratégia terapêutica na enxaqueca crônica.

A pesquisa foi conduzida sob o formato de revisão narrativa da literatura científica, com foco em publicações que abordam o tema central do estudo. A escolha



por esse tipo de revisão se justifica pela flexibilidade metodológica, que permite uma ampla exploração teórica do objeto investigado, integrando informações clínicas, fisiopatológicas e farmacológicas.

A amostra documental foi composta por fontes secundárias previamente publicadas em livros, artigos científicos, diretrizes clínicas e documentos institucionais. Foram incluídos materiais publicados em língua portuguesa e inglesa, que abordassem os seguintes temas: classificação e fisiopatologia da enxaqueca, mecanismos de ação da toxina botulínica tipo A, eficácia terapêutica, protocolos clínicos, e evidências científicas relacionadas ao seu uso no tratamento da enxaqueca crônica.

A seleção dos materiais foi realizada a partir de uma busca sistemática em bases de dados eletrônicas, como PubMed, Scielo, LILACS, Google Scholar e repositórios oficiais do Ministério da Saúde. Os descritores utilizados incluíram combinações entre os termos: “enxaqueca crônica”, “toxina botulínica tipo A”, “mecanismos da dor”, “tratamento da enxaqueca”, “CGRP”, “dor neuropática”, entre outros.

Os critérios de inclusão foram as publicações com conteúdo científico reconhecido, acesso completo ao texto, relação direta com os objetivos do estudo e publicações dentro do recorte temporal e temático; e os de exclusão os trabalhos com duplicidade, fontes sem embasamento científico (como blogs ou sites informativos), materiais desatualizados ou que não abordassem diretamente os aspectos tratados.

A coleta de dados foi realizada de julho a outubro de 2025. Após a seleção dos materiais, os conteúdos foram lidos na íntegra, fichados e organizados tematicamente. A análise foi conduzida por meio de leitura crítica e interpretação qualitativa, com o intuito de identificar padrões, convergências, divergências e lacunas nas evidências disponíveis.

Os dados foram organizados em três grandes eixos analíticos: classificação e fisiopatologia da enxaqueca, mecanismo de ação da toxina botulínica tipo e aplicações clínicas da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica



Por se tratar de uma revisão bibliográfica, sem envolvimento de seres humanos ou animais, este estudo não exige aprovação por comitê de ética em pesquisa, conforme diretrizes da Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os materiais utilizados são de acesso público e devidamente referenciados, respeitando os princípios da integridade científica e dos direitos autorais [13].

As principais limitações deste trabalho estão relacionadas à possível restrição do acesso a publicações completas e a heterogeneidade dos estudos incluídos, tanto em termos de metodologia quanto de qualidade científica. Além disso, apesar do esforço em consultar fontes atualizadas, a literatura científica sobre a toxina botulínica tipo B ainda é limitada, o que restringe uma comparação mais aprofundada entre os tipos A e B no contexto da enxaqueca.

#### 4. **Desenvolvimento e discussão**

Os resultados da literatura científica demonstram de forma consistente que a toxina botulínica tipo A (TBA) apresenta eficácia significativa na redução da frequência, intensidade e duração das crises de enxaqueca crônica. Ensaio clínicos multicêntricos, como os estudos PREEMPT 1 e PREEMPT 2, evidenciaram que pacientes tratados com onabotulinumtoxina A apresentaram redução média de aproximadamente 8 a 9 dias de cefaleia por mês após 24 semanas de acompanhamento, em comparação ao grupo placebo, que apresentou redução média de cerca de 6 a 7 dias, correspondendo a uma diminuição de 40–50% no número de dias mensais de dor. Além disso, foram observadas melhora significativa da qualidade de vida, redução do uso de medicamentos abortivos e menor impacto funcional no cotidiano dos pacientes, reforçando a eficácia da toxina botulínica tipo A como terapia profilática na enxaqueca crônica [5,17,6,38].

Além da redução da frequência das crises, os pacientes tratados com toxina botulínica tipo A apresentaram melhora funcional significativa e melhora da qualidade



de vida, avaliadas por instrumentos validados, como o Headache Impact Test (HIT-6). Os estudos demonstraram redução expressiva dos escores de incapacidade relacionada à cefaleia, refletindo diminuição do impacto da dor nas atividades diárias, no desempenho ocupacional e nas relações sociais, aspectos fundamentais no manejo da enxaqueca crônica [34,8].

Outro achado relevante foi a redução do uso de medicações abortivas, incluindo analgésicos e triptanos, entre os pacientes submetidos ao tratamento com toxina botulínica tipo A. Esse efeito contribui para a diminuição do risco de cefaleia por uso excessivo de medicamentos, condição frequentemente associada à cronificação da enxaqueca, além de favorecer melhor adesão terapêutica e controle global da doença [46,8].

Dessa forma, as evidências científicas atuais sustentam que a toxina botulínica tipo A não apenas reduz de maneira significativa a frequência e a intensidade das crises de enxaqueca crônica, mas também promove melhora funcional relevante e apresenta perfil de segurança favorável, consolidando-se como uma opção terapêutica eficaz para pacientes com resposta insatisfatória às terapias convencionais [5,38].

Esses achados reforçam o papel neuromodulador da toxina botulínica tipo A, que ultrapassa o simples bloqueio da liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares. Estudos de neuroimagem e análises bioquímicas indicam que a toxina atua na inibição da liberação periférica de neuropeptídeos pró-inflamatórios, como o CGRP e a substância P, além de modular o processamento central da dor no sistema trigeminovascular. Essa modulação contribui para a dessensibilização neuronal e o controle da inflamação neurogênica, mecanismos diretamente implicados na cronificação da enxaqueca [44,25].

Do ponto de vista clínico, a toxina botulínica tipo A mostrou-se especialmente benéfica em pacientes refratários a tratamentos profiláticos orais, como betabloqueadores, antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes. O protocolo



PREEMPT, amplamente utilizado e reconhecido pela FDA e ANVISA, recomenda a aplicação de 155 a 195 unidades da toxina em 31 pontos anatômicos específicos da cabeça e pescoço, com reaplicações a cada 12 semanas. Essa padronização contribuiu para a reprodutibilidade dos resultados clínicos e para a consolidação da técnica como opção terapêutica de primeira linha para a enxaqueca crônica [38].

Embora a literatura evidencie uma alta taxa de resposta e baixo índice de efeitos adversos é importante considerar que os resultados podem variar conforme o perfil do paciente, o local da aplicação, e o tipo de toxina utilizada. Estudos comparativos entre diferentes formulações de toxina botulínica tipo A (onabotulinumtoxinaA, abobotulinumtoxina A e incobotulinumtoxinaA) ainda são limitados, não havendo consenso sobre a equivalência terapêutica entre elas. Além disso, apesar de alguns relatos sugerirem possíveis efeitos benéficos da toxina botulínica tipo B, os dados disponíveis são insuficientes para recomendá-la clinicamente no manejo da enxaqueca. Os efeitos adversos mais comuns relatados incluem ptose palpebral leve, sensação de peso na frente e fraqueza muscular local, geralmente transitórios e autolimitados [38].

Do ponto de vista biomédico, o uso da toxina botulínica no manejo da enxaqueca amplia o campo de atuação clínica do profissional, especialmente nas áreas de biomedicina estética, dor crônica e práticas integrativas. O biomédico, devidamente habilitado e capacitado, pode contribuir ativamente em equipes multiprofissionais, integrando avaliação laboratorial, planejamento terapêutico e aplicação clínica, o que favorece uma abordagem mais holística e personalizada do paciente. Essa expansão é respaldada pelas normativas do Conselho Federal de Biomedicina (CFBM) e pelas diretrizes do Ministério da Saúde [12], que reconhecem a importância da atuação biomédica em procedimentos injetáveis e terapias avançadas.

Contudo, ressalta-se a necessidade de capacitação específica, adesão a protocolos seguros e respeito às limitações éticas e regulamentares da profissão. A prática deve ser fundamentada em evidências científicas sólidas e alinhada às normas de



biossegurança e responsabilidade técnica. A incorporação da toxina botulínica no arsenal terapêutico do biomédico em equipe multidisciplinar representa, portanto, não apenas um avanço técnico, mas também uma transformação no paradigma de cuidado, centrada no paciente e baseada na integração entre ciência e humanização.

## 5. Considerações finais

A análise dos dados disponíveis sugere que a toxina botulínica tipo A é uma alternativa eficaz, segura e bem tolerada no tratamento da enxaqueca crônica, especialmente em pacientes que não respondem adequadamente às terapias farmacológicas convencionais. Sua ação analgésica e neuromoduladora, associada à capacidade de reduzir a excitabilidade neuronal e a liberação de neuropeptídeos inflamatórios, contribui significativamente para a redução da frequência e intensidade das crises, além de promover melhora funcional e qualidade de vida.

Para o biomédico, o domínio técnico e científico dessa abordagem representa uma nova fronteira de atuação clínica, que integra conhecimentos em neurociência, farmacologia e terapias injetáveis. A participação desse profissional em equipes multidisciplinares favorece o desenvolvimento de protocolos personalizados e humanizados, ampliando as possibilidades de intervenção em dor crônica dentro de um contexto ético e regulamentado.

Dessa forma, o uso da toxina botulínica tipo A na enxaqueca crônica não apenas reforça o papel da biomedicina clínica no cenário terapêutico contemporâneo, mas também evidencia a importância de práticas baseadas em evidências, capazes de aliar eficácia terapêutica, segurança e inovação em benefício do paciente.

## 6. Indicação de trabalhos futuros

Entre as indicações para novas pesquisas, considera-se relevante que sejam realizados estudos mais abrangentes e com número ampliado de indivíduos envolvendo



designações de sexo, idade e problemas de saúde concomitantes às crises de enxaqueca, devido à importância do tema na saúde pública e qualidade de vida; por se tratar de um problema que atinge, em algum momento da vida, boa parte da população.

## 7. Declaração de direitos

As autoras declaram ser detentoras dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra(o) Revista/Journal. Declaram que as imagens e textos publicados são de responsabilidade das autoras, e não possuem direitos autorais reservados a terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declaram respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declaram não cometer plágio ou autoplágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade das autoras.

## 8. Referências

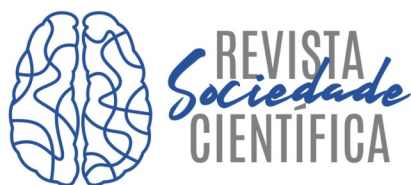
1. ALLERUZZO, L. F. *Toxina botulínica: princípios e prática clínica*. 2. ed. São Paulo: Santos, 2021.
2. AMARAL, H. C. *Estética facial com toxina botulínica e preenchedores*. Rio de Janeiro: Revinter, 2017.
3. ANVISA. *Anvisa alerta sobre risco de botulismo após administração de toxina botulínica*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 12 mar. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2025/anvisa-alerta-sobre-risco-de-botulismo-apos-administracao-de-toxina-botulinica>. Acesso em: 24 set. 2025.
4. ASHINA, M. et al. *Migraine and the trigeminovascular system — 40 years and counting*. *The Lancet Neurology*, 2019. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(19\)30185-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(19)30185-1/abstract). Acesso em: 25 set. 2025.



5. AURORA, S. K. *et al.* OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*, v. 30, n. 7, p. 793–803, 2010. DOI: 10.1177/0333102410364676.
6. AURORA, S. K. *et al.* Botulinum toxin type A prophylactic treatment of chronic migraine: PREEMPT clinical program pooled analysis. *Headache*, v. 51, n. 9, p. 1358–1373, 2011. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01990.
7. BENTIVOGLIO, A. R. *et al.* *Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B. Toxicon*, v. 107 A, p. 77–84, 2015. Disponível em: < [Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B - ScienceDirect](#)>. Acesso em: 20 set. 2025.
8. BLUMENFELD, A. M.; STARK, R. J.; FREEMAN, M. C.; OREJUDOS, A.; MANACK ADAMS, A. Long-term study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: the COMPEL study. *The Journal of Headache and Pain*, v. 19, n. 1, p. 13, 2018. DOI: 10.1186/s10194-018-0840-8.
9. BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, J. L.; SCHAFFER, J. V. *Dermatologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
10. BOULOUX, G. *Botulinum toxin (Botox) – mechanism of action and clinical implications*. *Frontiers of Oral and Maxillofacial Medicine*, 2020. Disponível em: <https://fomm.amegroups.org/article/view/53057/html>
11. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula do medicamento Botox® (onabotulinumtoxin A). Brasília: ANVISA, [atualizada periodicamente]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br>.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretrizes para práticas integrativas e complementares no SUS: abordagem da dor crônica*. Brasília: Ministério da Saúde, 2025.



13. BRASIL. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis à pesquisa envolvendo seres humanos que utilizam dados ou informações previamente coletados, sem identificação dos participantes. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 7 abr. 2016.
14. CARRUTHERS, A.; CARRUTHERS, J. *Toxina botulínica: aplicações na prática clínica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
15. COLHADO, O. C. G.; BOEING, M.; ORTEGA, L. B. Toxina botulínica no tratamento da dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, São Paulo, v. 59, n. 3, p. 366–381, 2009.
16. CUNHA, R. D. S. R.; SIMÕES, B. M. T. et al. A fisiopatologia da enxaqueca. ARAGÃO, José Aderval (org.). *Ciências da saúde: pluralidade dos aspectos que interferem na saúde humana*. Ponta Grossa: Atena Editora, 2022. cap. 5, p. 42–53. Disponível em: <https://educapes.capes.gov.br/bitstream/capes/698915/1/Ci%C3%Aancias%20da%20sa%C3%Bade.pdf>. Acesso em: 22 set. 2025.
17. DODICK, D. W. *et al.* OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*, v. 50, n. 6, p. 921–936, 2010.
18. DRESSLER, D.; HALLETT, M. Immunological aspects of botox. *Movement Disorders*, v. 21, n. S14, p. S92–S100, 2006. DOI: 10.1002/mds.20952
19. DUARTE, M. I. S. *et al.* *Doenças infecciosas: visão integrada da patologia, da clínica e dos mecanismos patogênicos*. Porto Alegre: Artmed, 2024.
20. FARIAS, I. G. *et al.* Tratamento cirúrgico da enxaqueca: indicações, pontos de gatilhos e técnicas empregadas. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 10, e331111032971, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i10.32971>. Acesso em: 28 out. 2025.



21. FERRARI, A. et al. *Pharmacological differences and clinical implications of various botulinum toxin preparations: a critical appraisal*. *Pharmacology*, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5901944/>>. Acesso em: 20 set. 2025.
22. FERREIRA, M. I. A. et al. Uso terapêutico da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca: uma revisão integrativa. *Revista Coopex*, 2023.
23. FRAMPTON, J. E.; SILBERSTEIN, S. *OnabotulinumtoxinA: a review in the prevention of chronic migraine*. *Drugs*, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-018-0894-6>. Acesso em: 20 set. 2025.
24. FRANCISCO FILHO M. L. F.; SUGUIHARA, R. T.; MUKNICKA, D. P. *Mecanismos de ação e indicações da Toxina Botulínica*. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 6, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i6.42223.
25. FREITAS, D. Z. B. et al. Uso terapêutico da toxina botulínica para o tratamento da enxaqueca crônica. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 15, n. 11, p. e11356, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e11356.2022>. Acesso em: 31 ago. 2025.
26. GOLDMAN, M. P.; WOLLINA, U. *Toxina botulínica em dermatologia e medicina estética*. Porto Alegre: Artmed, 2014.
27. GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
28. IGLESIAS, H. C. E. et al. “Fatores nutricionais relacionados à enxaqueca. *Revista Saúde e Comportamento*, vol. 20, n. 3, 2009. Disponível em: [https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/periodicos/ccs\\_artigos/2009Vol20\\_3art04fatores.pdf](https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/periodicos/ccs_artigos/2009Vol20_3art04fatores.pdf). Acesso em: 2 nov. 2025.
29. IYENGAR, S.; JOHNSON, K. W.; OSSIPOV, M. H.; AURORA, S. K. *CGRP and the Trigeminal System in Migraine*. *Headache*, v. 59, n. 5, p. 659–681,



2019. Disponível em:

<https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.13529> .

Acesso em: 25 set. 2025

30. JACKSON, J. L. *et al.* Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *Pain Research and Treatment*, v. 2012, Article ID 132760, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/132760>. Acesso em: 24 set. 2025.
31. KOEHLER, P. J.; ISLER, H. The early use of ergotamine in migraine: *Edward Woakes' report* of 1868, its theoretical and practical background and its international reception. *Cephalalgia*, v. 22, n. 8, p. 686–691, 2002. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2002.00422.x Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12383066/>. Acesso em: 24 set. 2025.
32. KOWACS, P. A.; ROCHA-FILHO, P. A. S.; PERES, M. F. P.; EDVINSSON, L. *The history and rationale of the development of new drugs for migraine treatment*. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 81, n. 12, p. 1084–1097, 2023. Disponível em: < [https://www.scielo.br/j/anp/a/TnCFZFgMbzYN7hBYv4zcy7g/?format=pdf&lang=en&utm\\_source](https://www.scielo.br/j/anp/a/TnCFZFgMbzYN7hBYv4zcy7g/?format=pdf&lang=en&utm_source)>. Acesso em: 20 set. 2025.
33. LEMOS, S. H. *DIP – Doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
34. LIPTON, R. B. *et al.* OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology*, v. 77, n. 15, p. 1465–1472, 2011. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318232ab6b.
35. LUPOSELI, F. *Tratado sobre toxina botulínica em aplicações da cabeça e pescoço*. São Paulo: Napoleão Quintessence, 2025. ISBN 978-85-480-0479-7.
36. MACIOCIA, G. *Os fundamentos da medicina chinesa: um texto abrangente para acupunturistas e fitoterapeutas*. 3. ed. São Paulo: Roca, 2013.



37. MELHADO, E. M. *Dor de cabeça e enxaqueca: tudo o que você precisa saber*. São Paulo: Literare Books International, 2021.
38. MELLO, A. P.; JACOCIUNAS, L. Toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica: uma revisão sistemática. *Clinical and Biomedical Research*, Porto Alegre, v. 43, n. 2, p. 163-169, set. 2023.
39. MENDES, G. S. CIÊNCIA E MEDICINA – PARTE 1. Academia Mineira de Medicina, 2020. Disponível em: <<https://acadmedmg.org.br/noticia/ciencia-e-medicina-parte-1/>>. Acesso em: 20 set. 2025
40. OLIVEIRA, R. M. *Manual de aplicação de toxina botulínica e preenchimento facial*. São Paulo: Editora Rubio, 2019.
41. PERTILE, R. D. A. *A história das técnicas médicas a partir de ilustrações em papiros do Egito antigo*. *Khronos – Revista de História da Ciência*, n. 10, p. 79–88, 2020. Disponível em: <[https://revistas.usp.br/khronos/pt\\_BR/article/view/176084/167027](https://revistas.usp.br/khronos/pt_BR/article/view/176084/167027)>. Acesso em: 20 set. 2025.
42. PORTH, C. M.; MATFIN, G. *Fisiopatologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
43. SACKS, O. *Enxaqueca*. São Paulo: Companhia das Letras, 1996.
44. SATTTLER, G.; KOLSTER, B. C. *Toxina botulínica – fundamentos e aplicações clínicas*. Rio de Janeiro: Editora DiLivros, 2022.
45. SATTTLER, G.; KOLSTER, B. C. *Toxina botulínica em cosmética – Parecer bem, sentir-se bem*. São Paulo: Napoleão Quintessence, 2022. E-book. Disponível em: <https://plataforma.bvirtual.com.br>. Acesso em: 31 ago. 2025.
46. SILBERSTEIN, S. D.; SIDNEY KIMMEL MEDICAL COLLEGE AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY. Enxaqueca. In: *Manuais MSD: distúrbios neurológicos – cefaleia*. Edição para profissionais. Versão em português. Revisado em abr. 2023. Disponível em:



- <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-neuro%C3%B3gicos/cefaleia/enxaqueca>. Acesso em: 2 nov. 2025.
47. SUBCOMISSÃO DE CLASSIFICAÇÃO DAS CEFALÉIAS DA SOCIEDADE INTERNACIONAL DE CEFALÉIAS. *Classificação Internacional de Cefaleias – 3ª edição (versão portuguesa)*. Tradução Brasileira, 2014. Disponível em: <https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2019/06/ICHD-3-Brazilian-Portuguese.pdf>. Acesso em: 2 nov. 2025.
48. VILLALÓN, C. M.; CENTURIÓN, D.; VALDIVIA, L. F.; DE VRIES, P.; SAXENA, P. *An introduction to migraine: from ancient treatment to functional pharmacology and antimigraine therapy*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12434581/>. Acesso em: 10 set. 2025.
49. WANG, X. *et al.* Efficacy and safety of monoclonal antibody against CGRP or its receptor for migraine. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.648176. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33912104/>. Acesso em: 7 nov. 2025.