v7.n12.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA ONABOTULINUMTOXINA A E DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-CGRP NA MIGRÂNEA CRÔNICA RESISTENTE OU REFRATÁRIA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

EFFICACY AND SAFETY OF ONABOTULINUMTOXIN A AND ANTI-CGRP MONOCLONAL ANTIBODIES IN RESISTANT OR REFRACTORY CHRONIC MIGRAINE: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ONABOTULINUMTOXINA A Y DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-CGRP EN LA MIGRAÑA CRÓNICA RESISTENTE O REFRACTARIA: REVISIÓN INTEGRADORA DE LA LITERATURA

João Vítor Paz dos Santos[1], Natacielen de Jesus Mourão da Silva[1], Maristella de Oliveira Machado Araujo[2], Flávia Samara Freitas de Andrade[3], Yulla Klinger de Carvalho Leite[4], Mônica do Amaral Silva[5], Luciana Aparecida da Silva[6], Islla Raquel Medeiros da Silva[7], Neirigelson Ferreira de Barros Leite[8], Camila Fortes Castelo Branco Magalhães[9]

https://doi.org/10.47820/recima21.v7i12.9611

PUBLICADO: 12/2026

RESUMO

A migrânea crônica resistente ou refratária representa um desafio terapêutico devido à persistência das crises e à resposta insatisfatória aos tratamentos convencionais. Nesse contexto, a onabotulinumtoxina A e os anticorpos monoclonais anti-CGRP surgem como alternativas para o tratamento profilático da doença. O presente estudo teve como objetivo analisar e comparar a eficácia, a segurança e a aplicabilidade clínica dessas terapias, considerando também os aspectos econômicos e as dificuldades de acesso no contexto brasileiro. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e ScienceDirect, com seleção de estudos publicados entre 2021 e 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 artigos para compor a pesquisa. Os estudos apontaram resultados favoráveis para ambas as terapias, especialmente na redução da frequência dos dias de cefaleia, com a presença de eventos adversos leves. Entretanto, as evidências disponíveis não permitem estabelecer a superioridade de uma abordagem terapêutica sobre a outra. No contexto brasileiro, a limitação de estudos comparativos nacionais e as dificuldades de acesso às terapias específicas reforçam a necessidade de ampliar as pesquisas e desenvolver diretrizes que contribuam para a individualização do tratamento e a equidade no acesso terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE: Migrânea. Resistente. Refratária. Onabotulinumtoxina A. Anticorpos monoclonais anti-CGRP. Comparação.

[1] Acadêmico(a) de Farmácia pelo Centro Universitário Chrisfapi – Unichrisfapi, Piripiri, Piauí, Brasil.
[2] Mestre em Ensino de Biologia (PROFBIO/UESPI). Docente da Unichrisfapi, Piripiri, Piauí, Brasil.
[3] Biomédica pela Faculdade de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do Piauí (UNINOVAFAPI), pós-graduada em Análises Clínicas pela UNINTER e Docência Superior pela CHRISFAPI. Docente da Unichrisfapi, Piripiri, Piauí, Brasil.
[4] Doutorado em Biotecnologia pela UFPI. Docente adjunta do curso de Enfermagem da UFPI/CSHNB.
[5] Doutora em Ciências Farmacêuticas pela UFC e mestra em Ciências Farmacêuticas pela UFPI.
[6] Enfermeira pela Uninovafapi e Bióloga pela UESPI. Mestranda pelo PROFBIO/UESPI.
[7] Mestranda pelo programa RENASF na UFPI. Médica Veterinária graduada pela UFPI. Coordenadora e docente do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária do Centro Universitário Chrisfapi – Unichrisfapi, Piripiri, Piauí, Brasil.
[8] Doutorando em Química pela UFPI e mestre pela UESPI. Docente do curso de Bacharelado em Farmácia do Centro Universitário Chrisfapi – Unichrisfapi, Piripiri, Piauí, Brasil.
[9] Mestra em Ciências Farmacêuticas. Docente e coordenadora do curso de Bacharelado em Farmácia do Centro Universitário Chrisfapi - Unichrisfapi, Piripiri, Piauí, Brasil.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

ABSTRACT
Chronic resistant or refractory migraine presents a therapeutic challenge due to the persistence of attacks and an unsatisfactory response to conventional treatments. In this context, onabotulinumtoxin A and anti-CGRP monoclonal antibodies have emerged as alternatives for the prophylactic treatment of the condition. This study aimed to analyze and compare the efficacy, safety, and clinical applicability of these therapies, while also considering economic aspects and challenges regarding access within the Brazilian context. This is an integrative literature review conducted using the PubMed, SciELO, and ScienceDirect databases, covering studies published between 2021 and 2026 in Portuguese, English, and Spanish. Following the application of inclusion and exclusion criteria, 10 articles were selected for the research. The studies indicated favorable results for both therapies, particularly in reducing the frequency of headache days, with only mild adverse events reported. However, the available evidence is insufficient to establish the superiority of one therapeutic approach over the other. In Brazil, the limited number of domestic comparative studies and the difficulties in accessing these specific therapies underscore the need for further research and the development of guidelines that facilitate personalized treatment and equitable access to care.

KEYWORDS: *Migraine. Resistant. Refractory. Onabotulinumtoxin A. Anti-CGRP monoclonal antibodies. Comparison.*

RESUMEN
La migraña crónica resistente o refractaria representa un desafío terapéutico debido a la persistencia de las crisis y a la respuesta insatisfactoria a los tratamientos convencionales. En este contexto, la onabotulinumtoxina A y los anticuerpos monoclonales anti-CGRP surgen como alternativas para el tratamiento profiláctico de la enfermedad. El presente estudio tuvo como objetivo analizar y comparar la eficacia, la seguridad y la aplicabilidad clínica de estas terapias, considerando también los aspectos económicos y las dificultades de acceso en el contexto brasileño. Se trata de una revisión integrativa de la literatura, realizada en las bases de datos PubMed, SciELO y ScienceDirect, con una selección de estudios publicados entre 2021 y 2026 en portugués, inglés y español. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 10 artículos para conformar la investigación. Los estudios mostraron resultados favorables para ambas terapias, especialmente en la reducción de la frecuencia de los días con cefalea, con la presencia de eventos adversos leves. Sin embargo, la evidencia disponible no permite establecer la superioridad de un enfoque terapéutico sobre el otro. En el contexto brasileño, la escasez de estudios comparativos nacionales y las dificultades de acceso a terapias específicas refuerzan la necesidad de ampliar la investigación y desarrollar directrices que contribuyan a la individualización del tratamiento y a la equidad en el acceso terapéutico.

PALABRAS CLAVE: *Migraña. Resistente. Refractaria. Onabotulinumtoxina A. Anticuerpos monoclonales anti-CGRP. Comparación.*

1. INTRODUÇÃO

A migrânea, conhecida popularmente como enxaqueca, é uma condição neurológica que afeta mais de 30 milhões de brasileiros, segundo Melhado [1]. Reconhecida como a segunda principal causa de incapacidade no mundo, essa patologia impacta diretamente a produtividade dos indivíduos acometidos, interferindo em aspectos sociais, profissionais e emocionais. Seus sintomas caracterizam-se por dor de cabeça intensa e pulsátil, geralmente unilateral,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

acompanhada de náuseas, vômitos, sensibilidade à luz e ao som, além de fadiga, dormência e alodínia [2].

A enxaqueca pode ser classificada como episódica quando as crises ocorrem em menos de quinze dias por mês, acompanhadas ou não de sintomas associados. A enxaqueca crônica é uma evolução da episódica com características clínicas específicas, sendo classificada dessa forma quando a cefaleia ocorre em quinze ou mais dias por mês, por mais de três meses [3].

A enxaqueca ainda pode ser descrita como resistente quando os indivíduos apresentam crises de cefaleia debilitante em, no mínimo, oito dias por mês, além de falha terapêutica de pelo menos três classes de medicamentos para o tratamento preventivo da migrânea. Já a enxaqueca refratária é caracterizada pela falha de todos os tratamentos preventivos disponíveis, como betabloqueadores, anticonvulsivantes e anticorpos monoclonais contra o CGRP, com pelo menos oito dias de cefaleia debilitante por mês durante, no mínimo, seis meses consecutivos [4].

Ao longo da história surgiram vários medicamentos para o tratamento da migrânea, como os triptanos, que mudaram os protocolos de intervenção para a enxaqueca episódica. Outros estudos confirmaram a eficácia de antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, no seu efeito antienxaqueca, terapia recomendada na profilaxia. Ganhando destaque alguns anos depois, o topiramato, um anticonvulsivante, apresentou evidências científicas destacando a sua versatilidade e eficiência no tratamento profilático da enxaqueca [5].

Além das terapias farmacológicas tradicionais, surgiram alternativas não convencionais no início da década de 1980, como a toxina botulínica, produto biológico obtido da bactéria *Clostridium botulinum*, que apresentou propriedades analgésicas inesperadas, tornando-se primeira linha em diversos tratamentos, incluindo distonia, espasticidade, hiperidrose e algumas formas de distúrbios da bexiga. A administração na terapia da migrânea é realizada diretamente na região da cabeça e nuca, de forma intramuscular. O alívio da dor se dá pela inibição da liberação de neuropeptídeos como CGRP, que são mediadores da enxaqueca [6].

Os anticorpos monoclonais (mAbs) direcionados ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) ou ao seu receptor são uma terapia recente, desenvolvida especificamente para a profilaxia da enxaqueca. Apresentam dois mecanismos de ação distintos: o erenumabe atua bloqueando os receptores de CGRP, impedindo a ligação do peptídeo ao receptor, enquanto o fremanezumabe, o galcanezumabe e o eptinezumabe ligam-se diretamente ao peptídeo CGRP, impedindo sua interação com o receptor e, consequentemente, sua atividade biológica [7].

Gerando impactos sociais, funcionais e econômicos, a migrânea representa um dos maiores desafios para a saúde pública no Brasil. Apesar da existência de diversas terapias

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

específicas para o manejo da doença, como os triptanos, antidepressivos e anticonvulsivantes, o acesso a opções terapêuticas mais recentes e eficazes, como a onabotulinumtoxina A e os anticorpos monoclonais anti-CGRP, ainda é limitado no Sistema Único de Saúde. Essa dificuldade decorre, principalmente, da ausência de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que orientem os profissionais na escolha e personalização do tratamento da enxaqueca [8].

No Brasil, a falta de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) dificulta o manejo da enxaqueca, limitando as suas abordagens e dificultando a oferta de um tratamento individualizado ao paciente. Entre os problemas, está a falta de inclusão da migrânea na lista de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs), mesmo apresentando características incapacitantes semelhantes a diabetes, câncer e doenças cardiovasculares. Isso ressalta a necessidade de implementar novas terapias, como toxina botulínica tipo A e novas tecnologias de anticorpos monoclonais anti-CGRP, para ampliar as possibilidades de tratamento aos indivíduos acometidos com enxaqueca e melhorar a qualidade de vida [9].

Dessa forma, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura para avaliar e comparar a eficácia, a segurança e a aplicabilidade clínica do uso da onabotulinumtoxina A em relação aos anticorpos monoclonais anti-CGRP na prevenção da migrânea crônica refratária. Além de analisar as evidências científicas recentes sobre anticorpos monoclonais anti-CGRP na migrânea crônica resistente ou refratária; discutir as implicações da ausência de PCDT no Brasil para o tratamento da migrânea resistente ou refratária e o impacto na equidade do acesso terapêutico.

2. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se por uma revisão integrativa da literatura, que reúne pesquisas publicadas, com abordagem metodológica qualitativa. Esse tipo de revisão permite coletar, analisar e sintetizar de forma sistemática os estudos e conhecimentos preexistentes sobre o tema investigado.

Para a condução e estruturação da revisão da literatura sobre um determinado assunto foi preciso recorrer às seguintes etapas: (I) identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; (II) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; (III) identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados; (IV) categorização dos estudos selecionados; e (V) apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Utilizou-se o método PICO, acrônimo que representa Paciente/População, Intervenção, Comparação (ou comparador) e Outcome (desfecho), que auxilia na estruturação da questão de pesquisa e no processo de busca e seleção dos estudos.

Quadro 1. Critérios PICO para a inclusão dos estudos

Elementos	Definição
P (População)	Indivíduos com migrânea resistente ou refratária
I (Intervenção)	Em uso da onabotulinumtoxina A (toxina botulínica tipo A)
C (Comparação)	Anticorpos monoclonais anti-CGRP utilizados na prevenção da enxaqueca
O (Desfecho)	Que contempla os resultados relacionados à eficácia, segurança e viabilidade clínica, considerando o contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) e a ausência de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

Fonte: Autoria própria (2026).

A busca bibliográfica foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), ScienceDirect. Foram utilizados os seguintes descritores de busca, com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), bem como as strings de pesquisa e os operadores booleanos: “(migraine) AND (resistant OR refractory) AND (anti-CGRP antibodies OR onabotulinumtoxina a)”. Os mesmos descritores foram utilizados nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. A fim de filtrar os estudos referentes à temática, estabeleceu-se que os descritores deveriam estar contidos no título, resumo ou palavras-chave dos artigos da busca.

Os critérios de inclusão adotados compreenderam artigos que apresentaram propostas de pesquisa relacionadas ao tema investigado, disponibilizados na íntegra e de acesso livre, além de publicações redigidas em português, inglês ou espanhol. Ressalta-se que foram selecionados somente os artigos de revisões sistemáticas/metanálise e estudos observacionais publicados nos últimos cinco anos (2021-2026), com o objetivo de mapear as publicações mais recentes. Para os critérios de exclusão, foram excluídos os estudos não alinhados ao tema proposto, teses, dissertações, relatos de caso e trabalhos duplicados nas bases de dados consultadas, sendo mantida apenas uma versão do estudo repetido.

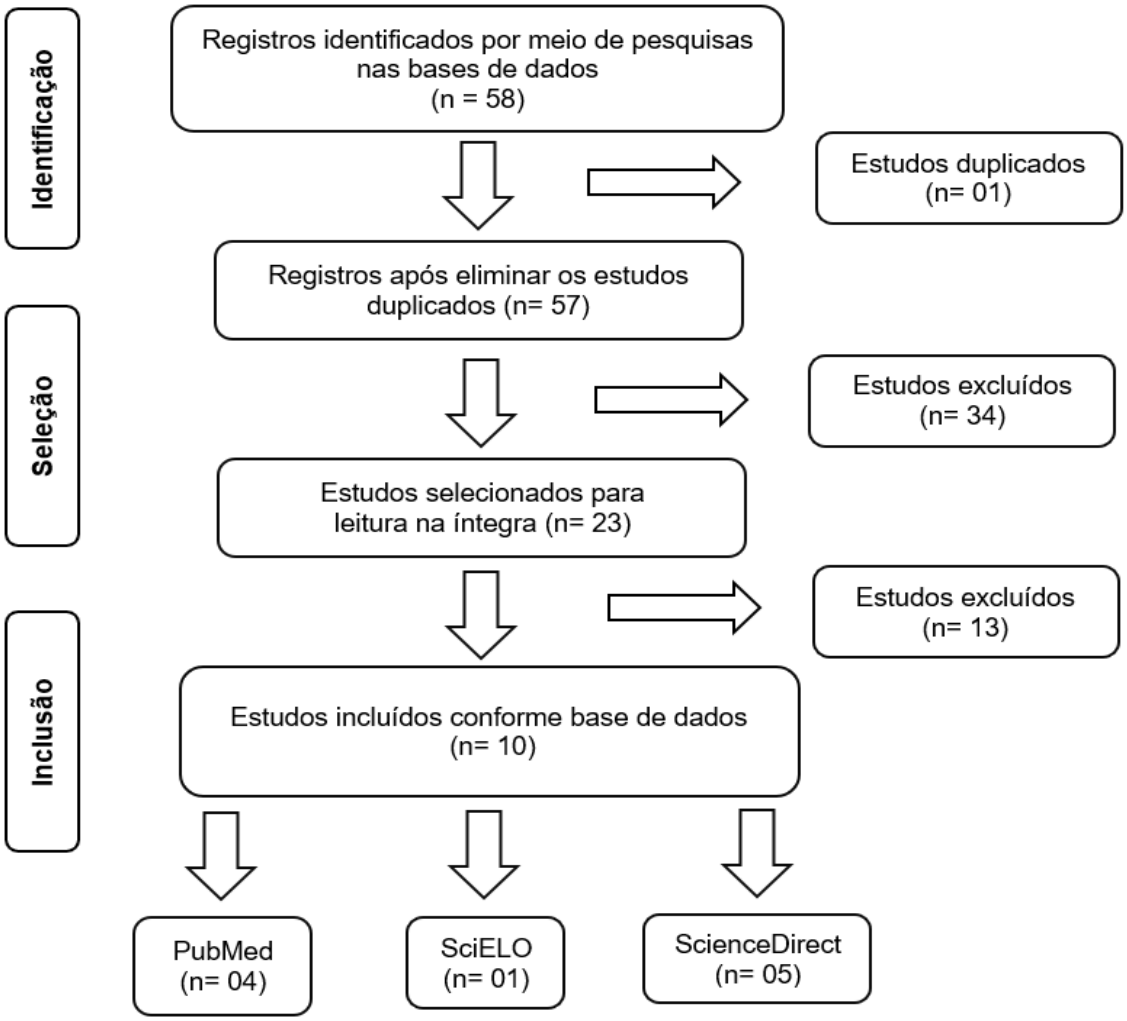
Foram inicialmente identificados 503 artigos nas bases de dados, sendo 86 da PubMed, 2 da SciELO e 415 da ScienceDirect. Em seguida, foi realizada a aplicação dos filtros estabelecidos, restando 58 artigos no total, distribuídos em 14 na PubMed, 2 na SciELO e 42 na ScienceDirect. Após retirada de estudos duplicados, realizou-se leitura dos títulos, resumos e palavras-chave para limitação da pesquisa, permanecendo 23 artigos no total para leitura na íntegra, mantendo-se somente os 10 estudos relevantes para a pesquisa.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizando os critérios de pesquisa com os descritores, foram encontrados 503 artigos ao todo. Em seguida, aplicaram-se os critérios de inclusão e exclusão, resultando em 58 artigos científicos. Após a leitura na íntegra, foram selecionados 10 artigos para embasamento científico do estudo, conforme apresentado na Figura 1, a seguir:

Figura 1. Fluxograma dos estudos selecionados



Fonte: Autoria própria (2026).

Após a realização da metodologia, selecionaram-se 10 artigos para agregar a presente pesquisa. Seus principais achados foram organizados na Tabela 1.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tabela 1. Artigos utilizados na pesquisa

AUTORES/ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	TIPO DE ESTUDO/ METODOLOGIA	PRINCIPAIS RESULTADOS
Silvestro *et al*., 2026. [10]	Effectiveness of Onabotulinumtoxin-A in Patients with Chronic Migraine and Previous CGRP-mAb Treatment Failure: A Multicentre 6-Month Real-World Experience.	Avaliar eficácia da toxina botulínica em pacientes com migrânea crônica resistente.	Estudo observacional prospectivo, não randomizado e multicêntrico, de mundo real, com acompanhamento de 6 meses.	Os resultados apoiam o uso da toxina botulínica em pacientes com resistência a mAbs.
Höfer *et al*., 2026. [11]	Long-term treatment with Eptinezumab in special treatment situations: Real world data.	Avaliar os efeitos do eptinezumabe em pacientes com migrânea episódica e crônica com depressão concomitante ou outras síndromes dolorosas.	Estudo observacional de mundo real, acompanhando pacientes tratados com eptinezumab por até 12 meses.	O Eptinezumab apresenta boa eficácia no tratamento de enxaqueca com falhas na profilaxia.
Shaterian *et al*., 2022. [2]	Botox (OnabotulinumtoxinA) for Treatment of Migraine Symptoms: A Systematic Review.	Avaliar o efeito da BoNT-A nas crises de enxaqueca. Além disso, investigar os locais de aplicação de BoNT-A mais eficazes no controle das crises de enxaqueca.	Revisão sistemática e meta-análise, seguindo PRISMA e incluindo 24 artigos.	Avaliação do custo benefício da toxina botulínica tipo A para o tratamento da migrânea melhorando a qualidade de vida gerando menos visitas ao pronto socorro.
Arzalluz-Luque *et al*., 2024. [12]	Switching of monoclonal antibodies against the calcitonin gene-related peptide or its receptor in migraine. Results from a Spanish Cohort.	Avaliar se a troca de anticorpos anti-CGRP está associada à melhora clínica em termos de eficácia e tolerabilidade.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico, avaliando pacientes que trocaram de anticorpo anti-CGRP.	A troca de mAbs pode ser uma solução benéfica no tratamento da migrânea.
Ermanis *et al*., 2025. [13]	Botulinum toxin as an effective rescue treatment after failure of anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine patients.	Determinar se o tratamento com Onabotulinumtoxina A pode ser adequado para falha dos anticorpos monoclonais.	Estudo observacional não controlado, com 14 pacientes avaliados antes e após tratamento com onabotulinumtoxin A.	O estudo sugere que a toxina botulínica tipo A é uma provável alternativa de tratamento resgate para falha com mAbs anti-CGRP.
Gómez-Dabó *et al*., 2024. [14]	Effectiveness and Safety of OnabotulinumtoxinA in Adolescent Patients with Chronic Migraine.	Analisar a eficácia e o perfil de segurança da onabotulinumtoxina A em crianças e adolescentes.	Estudo observacional prospectivo, complementado por revisão sistemática da literatura pediátrica.	A toxina botulínica tipo A se mostrou uma alternativa eficaz e segura para controle da progressão da doença.
Morales Bacas *et al*., 2022. [15]	Experience with erenumab: Data from real clinical practice.	Relatar a experiência após um ano de tratamento com erenumab em pacientes com migrânea refratária.	Estudo prospectivo observacional de prática clínica real, com avaliações de 0 a 12 meses.	O erenumab é uma opção de tratamento eficaz e segura para pacientes com enxaqueca episódica e crônica.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

AUTORES/ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	TIPO DE ESTUDO/ METODOLOGIA	PRINCIPAIS RESULTADOS
Lambru *et al*., 2023. [16]	Long-Term Effect of Switching From an Anti-CGRP Receptor to an Anti-CGRP Ligand Antibody in Treatment-Refractory Chronic Migraine: A Prospective Real-World Analysis.	Avaliar prospectivamente eficácia a curto e longo prazo da troca de dois mAbs anti-CGRP na migrânea crônica.	Análise prospectiva observacional de mundo real, em pacientes que trocaram erenumab por fremanezumab.	A pesquisa mostrou-se promissora na troca do mAbs contra receptor para um mAbs contra ligante na migrânea crônica refratária.
Scuteri *et al*., 2022. [17]	Pooled Analysis of Real-World Evidence Supports Anti-CGRP mAbs and OnabotulinumtoxinA Combined Trial in Chronic Migraine.	Avaliar a eficácia e a segurança da terapia combinada com anticorpos monoclonais anti-CGRP e onabotulinumtoxina A em pacientes com migrânea crônica.	Revisão sistemática e meta-análise, seguindo PRISMA 2020.	O estudo relata a terapia combinada dos anticorpos anti-CGRP com a onabotulinumtoxina A proporciona uma redução de 2,67 dias de crises.
Castaño-Amores *et al*., 2022. [18]	Clinical practice in prevention of migraine with calcitonin-gene related peptide monoclonal antibodies: real-world evidence.	Analisar eficácia e segurança dos anti-CGRP e uso da onabotulinumtoxina A em pacientes com migrânea crônica, episódica de alta frequência e refratária.	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico, de evidência de mundo real.	O uso de mAbs na migrânea é bastante eficaz. Para pacientes refratários a terapia de mAbs junto a onabotulinumtoxina A se apresenta como uma prática clínica promissora.

Fonte: Autoria própria (2026).

3.1. Fisiopatologia da enxaqueca

Estudos relacionados à enxaqueca apontam grande envolvimento do sistema trigeminovascular na fisiopatologia da migrânea. Entende-se que, após algum estímulo nesse sistema, ocorre a liberação de diversos neurotransmissores inflamatórios, como o neuropeptídeo CGRP, peptídeo ativador da adenilato ciclase hipofisária 38 (PACAP-38), VIP, glutamato e substância P [10]. Dentre os neuropeptídeos citados, o CGRP desempenha um importante papel na enxaqueca, promovendo vasodilatação e inflamação, o que contribui para o início da dor de cabeça [11].

3.2. Mecanismos de ação da onabotulinumtoxina A e dos anticorpos monoclonais anti-CGRP na migrânea resistente ou refratária

A toxina botulínica exerce seus efeitos sobre a enxaqueca por meio de vários mecanismos de ação, entre eles a inibição da liberação de neurotransmissores e neuropeptídeos excitatórios do sistema nervoso, que agem na fisiopatologia da enxaqueca, incluindo CGRP (Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina), substância P e glutamato. Essa inibição decorre

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

da clivagem de proteínas do complexo SNARE (receptor da proteína de ligação ao fator sensível à N-etilmaleimida solúvel), necessárias à liberação vesicular desses mediadores [2].

O mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais (mAbs) ocorre de duas formas: a ligação direta ao receptor de CGRP, mecanismo exclusivo do erenumabe, e a ligação ao próprio CGRP, no caso do eptinezumabe, do fremanezumabe e do galcanezumabe, o que impede sua ação [12]. Ambas as formas bloqueiam o efeito dos neuropeptídeos CGRP sobre o sistema trigeminovascular que está fortemente envolvido na fisiopatologia da enxaqueca [13].

3.3. Eficácia e segurança: comparação entre a onabotulinumtoxina A e os anticorpos monoclonais anti-CGRP

De acordo com Gómez-Dabó *et al*. [14] o tratamento com a toxina botulínica em pacientes com dores de cabeça e enxaqueca mostrou-se bastante promissor, com redução significativa dos dias de dores por mês em um estudo acompanhado por 12 meses, sendo 8 dias para dor de cabeça e 4,5 dias para enxaqueca. Seguindo o protocolo PREEMPT foram separados dois grupos para um estudo duplo cego com a onabotulinumtoxina A e placebo, onde foram realizadas aplicações em 31 locais. Os pacientes relataram somente reações adversas leves durante o experimento, incluindo eritema, dor no local da injeção, fraqueza no pescoço, tontura e náusea entre outros sintomas, nenhum sintoma grave foi relatado.

De acordo com Morales Bacas *et al*. [15] o erenumab se apresenta como uma ótima alternativa para o tratamento da enxaqueca refratária pela sua alta porcentagem de redução na frequência de dias com dores chegando até a 62,5% em 12 meses, apresentando apenas reações adversas leves como reações no local da aplicação e constipação.

Pesquisas envolvendo o uso de dois anti-CGRP mostraram que 1/3 dos pacientes com enxaqueca crônica refratária que utilizavam erenumab (bloqueador do receptor) obtiveram resposta clínica satisfatória a longo prazo após a troca pelo fremanezumab (bloqueador do ligante), demonstrando-se eficaz com redução de 30% dos dias de cefaleia, com apenas efeitos colaterais comuns como constipação e desconforto no local da injeção [16].

Em um estudo foi observado que 65% dos pacientes que fizeram o uso de ambas as terapias, mAbs e a toxina botulínica, obtiveram melhores resultados na redução das crises em comparação com os pacientes que usaram somente um anticorpo isoladamente. Na pesquisa que combinou as duas terapias, o fremanezumab foi o anticorpo com menos efeitos adversos graves, também apresentando uma redução de 3,8 a 12,6 dias de crises [17].

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3.4. Desafios terapêuticos e perspectivas para o tratamento da migrânea resistente ou refratária no Brasil

Sendo uma condição de difícil tratamento, a migrânea crônica resistente permanece como um desafio mesmo diante de várias opções terapêuticas. A toxina botulínica tipo A está entre as terapias com alta taxa de sucesso para reverter a enxaqueca crônica para enxaqueca episódica, mesmo em casos de resistência [10]. Por outro lado, evidências apontam que a troca entre mAbs não surte efeito relevante na terapia para enxaqueca, mesmo em pacientes com enxaqueca refratária. A terapia combinada de Onabotulinumtoxina A com mAbs anti-CGRP surge como uma prática clínica focada em potencializar a ação sobre diversas fibras nervosas responsáveis pela dor [18]. Entretanto, ainda são necessários estudos adicionais que avaliem a eficácia e a segurança dessas abordagens, bem como estudos comparativos que permitam estabelecer sua efetividade e identificar as melhores estratégias terapêuticas para pacientes com migrânea resistente ou refratária.

Entre os desafios encontrados, destaca-se a falta de disponibilidade de evidências científicas comparando a onabotulinumtoxina A com os anticorpos monoclonais anti-CGRP, dificultando a comparação direta entre essas terapias diante da realidade brasileira. Além disso, os estudos apresentam informações limitadas sobre a metodologia seguida para escolha de pacientes e critérios de resistência e refratariedade dos estudos.

Nesse contexto, nota-se a necessidade de ampliar as pesquisas nacionais sobre a efetividade, segurança, custo-efetividade da onabotulinumtoxina A e dos anticorpos monoclonais anti-CGRP em pacientes com migrânea resistente ou refratária. É notória a carência de materiais que possam auxiliar na criação de protocolos para a escolha do tratamento de enxaqueca em pacientes não responsivos, gerando um desafio para personalização do tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo analisou as evidências científicas sobre a eficácia, a segurança e a aplicabilidade da toxina botulínica tipo A e dos anticorpos monoclonais anti-CGRP no tratamento da migrânea crônica resistente ou refratária, considerando a comparação entre as duas abordagens terapêuticas. As evidências demonstraram resultados positivos e promissores para redução da frequência dos dias de cefaleia, geralmente acompanhados de eventos adversos leves. Entretanto, com base nos achados, não é possível afirmar que exista uma terapia superior,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

o que realça a importância da individualização do tratamento conforme as características clínicas e a resposta de cada paciente.

Na realidade brasileira, a falta de evidências nacionais sobre as duas terapias no contexto de eficácia, segurança e custo-efetividade torna-se um empecilho na prática clínica realizada no SUS, ressaltando a necessidade de ampliar a produção científica. Conclui-se que ambas as terapias com toxina botulínica e anticorpos monoclonais anti-CGRP são relevantes para o tratamento da migrânea crônica resistente ou refratária, no entanto, são necessários mais estudos comparativos que permitam a elaboração de diretrizes fundamentais para escolha do tratamento mais seguro e eficaz no cenário brasileiro.

REFERÊNCIAS

1.Melhado EM, Santos PSF, Kaup AO, Costa ATNMD, Roesler CAP, Piovesan ÉJ, *et al*. Consensus of the Brazilian Headache Society (SBCe) for the Prophylactic Treatment of Episodic Migraine: part I. **Arq Neuropsiquiatr**. 2022 Aug;80(8):845-861. doi: 10.1055/s-0042-1756441.

2.Shaterian N, Shaterian N, Ghanaatpisheh A, Abbasi F, Daniali S, Jahromi MJ, Sanie MS, Abdoli A. Botox (OnabotulinumtoxinA) for Treatment of Migraine Symptoms: A Systematic Review. **Pain Res Manag**. 2022 Mar 31;2022:3284446. doi: 10.1155/2022/3284446.

3.Mungoven TJ, Henderson LA, Meylakh N. Chronic Migraine Pathophysiology and Treatment: A Review of Current Perspectives. **Front Pain Res (Lausanne)**. 2021 Aug 25;2:705276. doi: 10.3389/fpain.2021.705276.

4.Clemente L, Paparella G, Scannicchio S, Abbatantuono C, Tancredi G, Ladisa E, Delussi MD, Ammendola E, Prudenzano AMP, de Tommaso M. Dorso lateral prefrontal cortex stimulation with TMS in chronic migraine individuals refractory to anti-CGRP monoclonal antibodies: Clinical, neuropsychological and neurophysiological effects. **Cephalalgia**. 2025 Sep;45(9):3331024251364843. doi: 10.1177/03331024251364843.

5.Kowacs PA, Sampaio Rocha-Filho PA, Peres MFP, Edvinsson L. The history and rationale of the development of new drugs for migraine treatment. **Arq Neuropsiquiatr**. 2023 Dec;81(12):1084-1097. doi: 10.1055/s-0043-1777723.

6.Zobdeh F, Ben Kraiem A, Attwood MM, Chubarev VN, Tarasov VV, Schiöth HB, Mwinyi J. Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. **Br J Pharmacol**. 2021 Dec;178(23):4588-4607. doi: 10.1111/bph.15657.

7.Labastida-Ramírez A, Caronna E, Gollion C, Stanyer E, Dapkute A, Braniste D, Naghshineh H, Meksa L, Chkhitunidze N, Gudadze T, Pozo-Rosich P, Burstein R, Hoffmann J. Mode and site of action of therapies targeting CGRP signaling. **J Headache Pain**. 2023 Sep 11;24(1):125. doi: 10.1186/s10194-023-01644-8.

8.Peres MFP, Santos ERR, Oliveira WS. Incorporação de Tecnologias e Medicamentos no SUS: Caminhos e Desafios. In: Santos ERR, Magalhães ÁB, Oliveira WS, Tavares CB, Peres MFP,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Peixoto PM, *et al.*, organizadores. **Migrânea**: Evidências das Necessidades de Políticas e Práticas no Contexto do Sistema Único de Saúde. 1. ed. Recife: Advances in Science; 2025. p. 34-6.

9.Santos ERR. Reconhecimento Institucional da Migrânea no Sistema Único de Saúde: Desafios e Implicações. In: Santos ERR, Magalhães ÁB, Oliveira WS, Tavares CB, Peres MFP, Peixoto PM, *et al.*, organizadores. **Migrânea**: Evidências das Necessidades de Políticas e Práticas no Contexto do Sistema Único de Saúde. 1. ed. Recife: Advances in Science; 2025. p. 13-6.

10.Silvestro M, Albanese M, Orologio I, Iannone LF, Pistoia F, Battistini S, Avino G, *et al*. Effectiveness of Onabotulinumtoxin-A in Patients with Chronic Migraine and Previous CGRP-mAb Treatment Failure: A Multicentre 6-Month Real-World Experience. **Toxins (Basel)**. 2026 Aug 4;18(8):342. doi: 10.3390/toxins18080342.

11. Höfer B, Koschatzky K, Sabatowski R, Koch T, Klimova A, Gossrau G. Long-term treatment with Eptinezumab in special treatment situations: Real world data. **J Neurol Sci**. 2026 Oct 15;489:126092. doi: 10.1016/j.jns.2026.126092.

12. Arzalluz-Luque J, Millán Vázquez M, Lamas Pérez R, Sánchez Rodríguez N, Gómez López P, Gómez Fernández FJ, *et al*. Switching of monoclonal antibodies against the calcitonin gene-related peptide or its receptor in migraine. Results from a Spanish Cohort. **Neurol Perspect**. 2024;4(4):100168. doi: 10.1016/j.neurop.2024.100168.

13.Ermanis G, Tereshko Y, Belgrado E, Lettieri C, Gigli GL, Valente M. Botulinum toxin as an effective rescue treatment after failure of anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine patients. **Toxicon**. 2025 Dec;268:108605. doi: 10.1016/j.toxicon.2025.108605.

14.Gómez-Dabó L, Caronna E, Mas-de-Les-Valls R, Gallardo VJ, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. Effectiveness and Safety of OnabotulinumtoxinA in Adolescent Patients with Chronic Migraine. **Toxins (Basel)**. 2024 May 11;16(5):221. doi: 10.3390/toxins16050221.

15.Morales Bacas E, Portilla Cuenca JC, Romero Cantero V, García Gorostiaga I, Martínez Acevedo M, Casado-Naranjo I. Experience with erenumab: Data from real clinical practice. **Neurol Perspect**. 2022;2(3):111-6. doi: 10.1016/j.neurop.2022.01.009.

16. Lambru G, Caponnetto V, Hill B, Ratti S, Sacco S, Murphy M, Briscoe J, Andreou AP. Long-Term Effect of Switching From an Anti-CGRP Receptor to an Anti-CGRP Ligand Antibody in Treatment-Refractory Chronic Migraine: A Prospective Real-World Analysis. **Neurotherapeutics**. 2023 Sep;20(5):1284-1293. doi: 10.1007/s13311-023-01394-0.

17.Scuteri D, Tonin P, Nicotera P, Vulnera M, Altieri GC, Tarsitano A, Bagetta G, Corasaniti MT. Pooled Analysis of Real-World Evidence Supports Anti-CGRP mAbs and OnabotulinumtoxinA Combined Trial in Chronic Migraine. **Toxins (Basel)**. 2022 Aug 1;14(8):529. doi: 10.3390/toxins14080529.

18.Castaño-Amores C, Nieto-Gómez P, Nieto-Sánchez MT, Álvarez-Sánchez R. Clinical practice in prevention of migraine with calcitonin-gene related peptide monoclonal antibodies: real-world evidence. **Ars Pharm**. 2022;63(4):311-319. doi: 10.30827/ars.v63i4.23848.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.