



Instituto Nacional de Cardiologia
Coordenação de Ensino e Pesquisa
Programa de Pós-Graduação

Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Parecer Técnico-Científico sobre o uso da
toxina botulínica na prevenção de enxaqueca
crônica**

Ariane de Jesus Lopes de Abreu
Setembro / 2019

Sumário

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA.....	2
2. TECNOLOGIA.....	5
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	8
4. RESULTADOS.....	10
5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS	14
6. RECOMENDAÇÃO	14
7. REFERÊNCIAS	16

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

1.1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A enxaqueca é um distúrbio neurológico relacionado a cefaleia (dor de cabeça). Caracteriza-se por crises recorrentes constituídas por até quatro fases (nem sempre estão presentes todas elas)(1):

- Sintomas premonitórios: precedem a cefaleia por horas ou até dias. Nesta fase o paciente pode apresentar irritabilidade, com raciocínio e memorização mais lentos, desânimo e avidez por alguns tipos de alimentos.
- Aura: complexo de sintomas neurológicos que se desenvolve gradualmente (ao longo de no mínimo 5 minutos) e dura até 60 minutos. A aura típica é um distúrbio visual, perda ou distorção de um dos campos visuais ou parte deles. Às vezes associam-se parestesia (dormência) unilateral e/ou disfasia (transtorno na fala).
- Cefaleia: é de forte intensidade, latejante/pulsátil, piorando com as atividades do dia a dia. A duração da fase de dor é de 4 a 72 horas. A dor é unilateral em dois terços das crises, geralmente mudando de lado de uma crise para outra.
- Sintomas associados: náuseas ou vômitos, foto e fonofobia. Fase de recuperação: período de exaustão em que alguns pacientes necessitam de um período de repouso para seu completo restabelecimento.

A enxaqueca crônica (EC) é definida como enxaqueca que ocorre em 15 ou mais dias do mês por mais de três meses, com os sintomas de enxaqueca em pelo menos 8 dias/mês e pelo menos 5 episódios preenchendo os critérios da enxaqueca sem aura (cefaleia com duração entre 4 a 72 horas) localização unilateral, pulsátil, intensidade da dor moderada ou severa, agravamento ou afastamento da atividade física de rotina, podendo ser acompanhada de náuseas ou vômitos, fotofobia ou fonofobia e a cefaleia não ser atribuída a outra desordem (com exames que descartem outras possibilidades para a dor - tomografia computadorizada de crânio ou ressonância nuclear magnética)(2). Pacientes com enxaqueca de frequência intermediária (seis a nove dias por mês) têm alto risco de progredir para a enxaqueca crônica(3).

Os distúrbios relacionados a cefaleia estão entre os mais comuns do sistema nervoso. Globalmente estima-se que a prevalência entre adultos de cefaleia recorrente é de 50%. De metade a até três quartos dos adultos entre 18 a 65 anos no mundo tiveram pelo menos um episódio de cefaleia no último ano. E 30% ou mais dessas pessoas relataram ter enxaqueca (4).

A Organização Mundial de Saúde classifica a enxaqueca como uma das 20 principais causas de perda de anos de vida saudável por ano no mundo. A enxaqueca, isoladamente, é responsável por cerca de 400.000 dias de trabalho perdidos por ano, por um milhão de habitantes, nos países desenvolvidos(4).

No Brasil, a prevalência anual da enxaqueca é de 15.8%, acometendo cerca de 22% das mulheres e 9% dos homens, com pico de prevalência entre 30 e 50 anos. A enxaqueca sem aura (75% dos casos) é mais frequente que com aura (25% dos casos)(5).

Há fatores que contribuem para o desenvolvimento de EC, sendo importante reconhecê-los dado poderem ser alvos terapêuticos. São classificados em fatores não modificáveis e modificáveis. Entre os primeiros encontram-se: idade, gênero feminino, nível educacional baixo, condição socioeconômica desfavorável e predisposição genética. Consideram-se fatores de risco modificáveis, ineficácia do tratamento sintomático, obesidade, depressão, ansiedade, acontecimentos relevantes da vida, abuso de cafeína, perturbações craniomandibulares e perturbações do sono(6).

O diagnóstico da enxaqueca crônica pode ser realizado baseado nos seguintes critérios(2):

A) episódios ≥ 15 dias por mês por pelo menos três meses;

B) ocorrendo em pacientes que tiveram pelo menos cinco ataques típicos de enxaqueca sem aura;

C) em mais de oito dias por mês, por pelo menos três meses, se a cefaleia preencheu os critérios C1 e/ou C2:

C1a) cefaleia com pelo menos duas das características:

- Localização unilateral
- Tipo pulsátil
- Dor moderada ou grave
- Agravada ou desencadeada por atividade física

C1b) durante a cefaleia, pelo menos um dos sintomas está presente:

- Náusea ou vômitos
- Fotofobia e fonofobia

C2) tratada e aliviada por triptanos ou derivados da ergotamina antes de desenvolver os sintomas de enxaqueca;

D) sem uso excessivo de medicação para dor ou presença de outro fator de risco.

1.2 - Tratamento recomendado

O tratamento da EC possui como objetivo a profilaxia, buscando a redução da frequência dos episódios e a melhora da qualidade de vida. Ele deve ser considerado para pacientes em que os episódios de dor causam impacto importante na qualidade de vida mesmo com a utilização apropriada de medicamento antiálgico, ou naqueles com episódios tão frequentes que correm risco de overdose(1,3). Não existe um protocolo clínico nacional referente a profilaxia de enxaqueca.

O tratamento profilático inclui evitar fatores desencadeantes, minimizar o uso de medicamentos para dor e realizar intervenções que incluem tratamento medicamentoso, alteração de estilo de vida, atividade física e outras estratégias(1). Os medicamentos orais disponíveis muitas vezes são ineficazes e provocam sérios efeitos colaterais.

Um dos tratamentos de rotina recomendados para a profilaxia da enxaqueca crônica é o uso de anticonvulsivantes, dentre eles o topiramato, porém sua utilização é limitada por reações adversas e interações medicamentosas(7). Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, topiramato (100 e 200 mg/dia), administrado por 18 semanas, reduziu a frequência média mensal de crises, já no primeiro mês de profilaxia ($P < 0,05$). As taxas referentes a resposta para o desfecho "mínimo de 50% de redução na frequência mensal de crise" foram de 39% (com 50 mg/dia; $P = 0,01$), 49% (com 100 mg/dia; $P < 0,001$) e 47% (com 200 mg/dia; $P < 0,001$) em comparação ao placebo (23%). Parestesias, fadiga, náuseas e diarreia foram as principais causas de suspensão do tratamento com topiramato(8).

2. TECNOLOGIA

A toxina botulínica tipo A medicamento derivado de uma neurotoxina purificada derivada da bactéria *Clostridium botulinum*, tem efeito bloqueador dos transmissores neuromusculares. Os frascos comercializados da tecnologia podem conter 50U ou 100 U de toxina de *Clostridium botulinum* A, 5mg de gelatina, 25 mg de dextrana e 25 mg de sacarose. Diluir com solução salina normal antes do uso. O produto branco liofilizado torna-se uma solução incolor ou amarela transparente após a reconstituição. Sua utilização é realizada através de injeção intramuscular ou intradérmica em grupamentos musculares através de pontos específicos da cabeça, do pescoço e na porção mais alta do tronco, impedindo a liberação de neurotransmissores relacionados à dor, ou seja, inibindo a sensibilização do sistema nervoso central em resposta à dor(9).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso da toxina botulínica para enxaqueca em abril/2011. As marcas que possuem registro ativo na ANVISA para comercialização estão descritas no quadro 1.

Quadro 1 – Marcas do medicamento com registro ativo na ANVISA

Medicamento	Apresentação	Número da licença na ANVISA	Data de vencimento da licença
Prosigne®	Pó liófilo injetável (frasco-ampola contendo 50 ou 100 Unidades de toxina botulínica A (U))	1029803170042	Março/2023
Dysport®	Pó liófilo injetável (Frasco-ampola contendo 300 ou 500 U)	169770001	Abril/2024
Xeomin®	Pó liófilo injetável (Frasco-ampola contendo 100 U)	1097402150031	Dezembro/2019
Botox®	Pó congelado a vácuo estéril. (Frasco-ampola contendo 50, 100 ou 200 U)	101470045	Setembro/2022
Botulift®	Pó liofilizado injetável (Frasco-ampola contendo 50 ou 100 ou 200 U)	1064601800062	Jan/2020

Fonte: Pesquisa detalhada de registros na ANVISA. Disponível em: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodSearch>

Os usos aprovados pela ANVISA são(10):

- Tratamento de estrabismo e blefarospasmo associado com distonia, incluindo blefarospasmo essencial benigno ou distúrbios do VII par craniano em pacientes com idade acima de 12 anos;
- Tratamento de distonia cervical;
- Tratamento de espasmo hemifacial;
- Tratamento de espasticidade muscular;
- Tratamento de linhas faciais hiperkinéticas;
- Tratamento de hiperidrose focal palmar e axilar;
- Tratamento de incontinência urinária causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga, não tratada adequadamente por anticolinérgicos;
- Profilaxia em adultos de migrânea crônica - enxaquecas crônicas e refratárias – com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias (laborativas, sociais, familiares e de lazer). O termo “enxaqueca” e “migrânea” são sinônimos.

Para a profilaxia da EC em adultos a dose recomendada é de 155 a 195 unidades através de aplicação intramuscular distribuídas em 31 a 39 locais ao redor da cabeça e do pescoço a cada 12 semanas(11).

2.1 - Forma da Administração:

Segundo a bula do medicamento, a toxina botulínica do tipo A1 reconstituída é injetada por via intramuscular no músculo detrusor com o auxílio de um cistoscópio flexível ou rígido(9). A bexiga deve ser instilada com solução salina suficiente para proporcionar visualização adequada para realizar as injeções. Pode ser utilizada uma lavagem com anestésico local (por exemplo, lidocaína) ou sedação, para facilitar as injeções para pacientes que apresentam problemas para tolerar o procedimento (ex., espasticidade, disreflexia autonômica, etc). O anestésico local ou a sedação devem ser administrados conforme rotina do especialista. Depois da aplicação das injeções, a solução salina utilizada para visualização das paredes da bexiga deve ser imediatamente drenada.

2.2 - Apresentações disponíveis: frasco-ampola de 100 U e de 200 U.

2.3 - Contraindicações:

Segundo a bula do Botox®, este medicamento é contraindicado em pessoas com antecedentes hipersensibilidade a qualquer dos ingredientes contido na formulação e na presença de infecção no local da aplicação(9). Também contraindicado em crianças menores de 2 anos.

2.4 – Eventos adversos:

Os eventos adversos gerais e para o tratamento da bexiga neurogênica apresentados na bula do medicamento comercializado no Brasil estão listados abaixo(9,10,12):

- **Reações Adversas Gerais:**

Em geral as reações adversas ocorrem dentro dos primeiros dias após a injeção e embora geralmente sejam transitórios, podem apresentar duração de vários meses, ou em raros casos, mais longa. A fraqueza muscular representa uma ação farmacológica esperada da toxina botulínica no tecido muscular. Entretanto, também ocorreu fraqueza de músculos adjacentes ou músculos distantes, devido à difusão da toxina.

Conforme esperado para qualquer procedimento injetável, dor no local de aplicação, inflamação, parestesia, hipoestesia, sensibilidade anormal à compressão, intumescimento/edema, eritema, infecção localizada, hemorragia ou ardor foram associados com a injeção. Dor não relacionada com a punção ou ansiedade, podem resultar em resposta vaso vagal, incluindo hipotensão sintomática transitória e síncope.

- **Reações adversas - frequência por indicação:**

Os parâmetros de frequência das reações adversas para cada indicação são definidos como: muito comum ($> 1/10$), comum ($> 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

- **Muito comuns:** infecção do trato urinário e dor no local da injeção.
- **Comuns:** hematúria.

Além disso, foram relatadas na literatura: retenção urinária, fraqueza muscular, dor pélvica e disúria

2.5 - Custo Anual do Tratamento

Para fins de cálculo a partir da dose recomendada em bula a cada 12 semanas, considerou-se apenas o preço do medicamento sem insumos para administração, e estimou-se o uso de 4 frascos de 200U (considerando que o ano tem 52 semanas) por ano.

Preço fábrica unitário segundo a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED – valores de setembro de 2019) da apresentação é de R\$ 1.324,51 (frasco de 100U) e R\$ 2.649,03 (frasco de 200U)(13).

O custo anual do medicamento seria de R\$ 10.596,12.

2.6 - Necessidade de uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, no caso da incorporação da tecnologia em questão:

O medicamento deve ser administrado por médico especialista, utilizando seringas de 10mL e 35 ml, agulhas de calibre 25, 27 ou 30 para músculos superficiais e 22 para músculos mais profundos, sob técnica asséptica. Para a espasticidade focal, pode ser útil a localização dos músculos envolvidos por eletromiografia ou por técnicas de estimulação elétrica dos nervos. Há necessidade de anestesia local (com ou sem sedação) ou anestesia geral. O procedimento gera resíduos infectantes que devem ser descartados conforme a legislação vigente.

Observação: A toxina botulínica é ofertada pelo SUS para o tratamento de distonias focais e espasmo hemifacial.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

3.1 Pergunta estruturada

A revisão sistemática foi baseada em uma pergunta estruturada, explícita, que especificou os comparadores e os desfechos a serem avaliados. A pergunta norteadora realizada foi: A toxina botulínica tipo A é eficaz e segura para o

tratamento profilático de pacientes adultos com quadro de enxaqueca crônica em comparação ao topiramato?

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do Relatório (PICO).

População	Adultos com enxaquecas crônicas e refratárias
Intervenção	Toxina Botulínica A
Comparação	Topiramato
Desfechos	Redução de episódios de enxaqueca, redução de horas de crise de quadro de enxaqueca, melhora no quadro de enxaqueca (dor) e eventos adversos
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, revisões sistemáticas com ou sem metanálise

3.2 – Busca por evidências

A busca pelos estudos foi completa e detalhada, incluindo além de estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises.

As buscas foram realizadas em 3 bases bibliográficas (Cochrane Library, Medline e Embase). Foram incluídos estudos em inglês, espanhol e português, sem limite de data de publicação. Foram considerados estudos publicados até Março de 2019. Os termos utilizados na busca foram: “adult”, “aged”, “young adult”, “botulinum toxin type A”, “topiramate”, “migraine”, “headache”, “pain management”, “prophylaxis”, “safety”, “randomized controlled trial”, “systematic review” and “meta-analysis”.

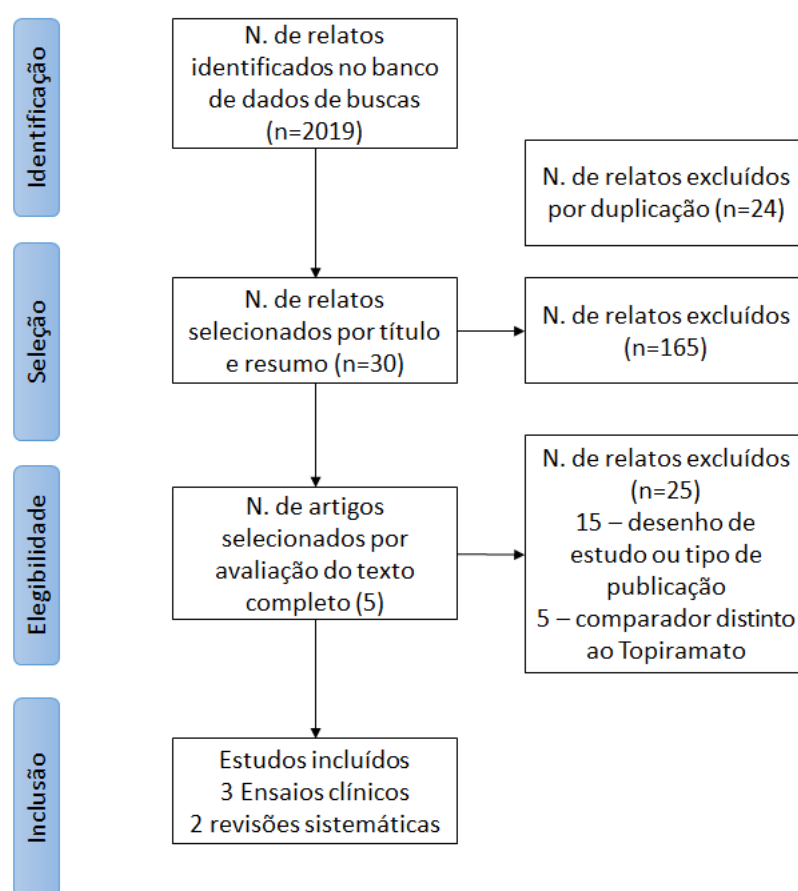
Para avaliação da qualidade metodológica individual dos estudos foram considerados dois instrumentos: o AMSTAR para as revisões sistemáticas incluídas e o CONSORT para os estudos de ensaio clínico randomizado.

4. RESULTADOS

4.1 - Resultados da análise das evidências

Na figura 1 esta sintetizado o resultado da busca. Foram recuperados um total de 195 artigos e utilizados para análise 5 publicações sendo: 3 ensaios clínicos controlados, 1 revisões sistemáticas e 1 revisão sistemática com metanálise.

Figura 1: Fluxograma de descrição da busca de dados e seleção das publicações analisadas.



Fonte: elaboração própria.

Em uma revisão sistemática pela colaboração Cochrane (até Dezembro de 2017)(11), Foram incluídos estudos randomizados controlados que avaliaram o tratamento de cefaleia crônica em adultos utilizando toxina botulínica A e sua associação com a frequência e gravidade da cefaleia, com pelo menos quatro semanas de duração. Os estudos foram avaliados por dois pesquisadores independentes. Foram

escolhidos como desfechos a intensidade da cefaleia ou índices avaliando frequência e intensidade da cefaleia. Foram incluídos 28 estudos, com 3 destes comparando toxina botulínica e outras medicações (topiramato e valproato).

Os autores concluem que as evidências demonstraram não haver diferença na melhora do número de dias com enxaqueca. A toxina botulínica não foi melhor ou pior do que o tratamento com topiramato para reduzir as pontuações num questionário sobre a enxaqueca (Avaliação da Incapacidade da Enxaqueca) para pessoas com enxaqueca crônica. No entanto, todos os resultados para comparação com o topiramato vieram de alguns ensaios pequenos, o que diminui a confiança na evidência encontrada quanto a eficácia da toxina botulínica A.

Quanto a análise de segurança, nenhuma diferença foi observada no risco de efeitos colaterais entre toxina botulínica e topiramato. Participantes de dois pequenos ensaios tiveram quase quatro vezes menos chances de interromper o tratamento se recebessem toxina botulínica do que se tivessem tratamentos orais.

Em um estudo piloto (14) avaliando a eficácia e segurança da toxina botulínica comparada com o topiramato, foi observada a taxa de resposta referente a escala *Physician Global Assessment 9-point*, utilizada para verificar a severidade dos episódios de migrânea entre os grupos. Os 60 sujeitos foram seguidos por 10,5 meses. Durante este tempo, os sujeitos no grupo tratado com toxina botulínica demonstraram uma melhora de 25% a mais quando comparado com os sujeitos tratados com topiramato na resposta a escala. No geral para eficácia, não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos para os desfechos avaliados, exceto para melhora acentuada após o nono mês a favor do topiramato (toxina botulínica A 27,3% versus topiramato 60,9% de melhora, p valor=0,0344).

Quanto à segurança, o grupo tratado com topiramato apresentou um maior número de perdas de seguimento por eventos adversos relacionados com o tratamento. No geral os sujeitos tratados com toxina botulínica apresentaram menos eventos adversos em comparação com o grupo tratado com topiramato. No entanto, as evidências do estudo devem ser consideradas com cuidado, conforme mencionado pelos próprios autores, pois alguns fatores como o tamanho da amostra e os valores basais podem ter influenciado os resultados.

Em outro estudo piloto (15) comparando a eficácia e segurança da toxina botulínica comparada com o topiramato analisando a taxa de resposta da escala

Physician Global Assessment 9-point. Foram incluídos 59 sujeitos seguidos por 26 semanas.

Assim como observado previamente no estudo anterior, ambos grupos de tratamento apresentaram melhora na taxa de resposta da escala, embora sem significância estatística encontrada entre os mesmos. Na avaliação dos sujeitos durante a semana 4, no grupo tratado com topiramato, 20/27 (74,0%) melhoraram em comparação com 17/28 (60,7%) no grupo tratado com toxina botulínica. Na semana 12, no Grupo Topiramato, 17/24 (70,8%) melhoraram em comparação com 19/24 (79,2%) no grupo tratado com toxina botulínica. Também houve respostas similares de melhora entre os grupos em relação a redução de dias de enxaqueca, avaliação da desabilidade por enxaqueca (através do MIDAS score), avaliação do score de impacto da enxaqueca e gastos com tratamento medicamentoso da enxaqueca.

Quanto a segurança, o mesmo perfil relatado no estudo anterior foi encontrado, demonstrando uma maior perda de sujeitos por eventos adversos no grupo tratado com topiramato. Quanto ao perfil dos eventos adversos, encontrou-se similaridade entre os grupos, exceto para náusea que foi mais relatada no grupo tratado com toxina botulínica (59,1% dos sujeitos).

As principais limitações apresentadas no estudo foram o viés do entrevistador na aplicação da escala e a não utilização de um braço de controle ativo com placebo, o qual não permite uma precisão na avaliação dos benefícios encontrados.

Um estudo multicêntrico piloto (16) comparando a eficácia e segurança da toxina botulínica com o topiramato, avaliou 59 sujeitos seguidos de setembro de 2004 a agosto de 2006. Assim como nos estudos anteriores (14 e 15), o desfecho primário avaliado foi a taxa de resposta da escala *Physician Global Assessment 9-point*, no qual ambos os grupos notaram melhora com o tempo. Houve diminuições estatisticamente significativas nos dias de dor de cabeça, aumento nos dias livres de dor de cabeça e redução no uso de medicação aguda desde o início para ambos os tratamentos.

Quanto à segurança, apesar de ser mencionada como objetivo do estudo, não são apresentados resultados referentes a mesma. Apenas na conclusão do estudo descreve-se que foi observada uma diferença significativa superior no número de eventos adversos relacionados a náusea para o grupo tratado com toxina botulínica quando comparado com topiramato.

Foram incluídos numa revisão sistemática com metanálise (17) para avaliar a eficácia e segurança da toxina botulínica como tratamento profilático contra enxaqueca em adultos, estudos randomizados controlados que avaliaram o tratamento de cefaleia crônica em adultos utilizando toxina botulínica comparada com placebo e tratamentos usuais para profilaxia, entre 1996 a 2012. Os estudos foram avaliados por dois pesquisadores independentes e os dados foram analisados através de modelo randômico. Foram escolhidos como desfechos a redução e a gravidade dos episódios de enxaqueca. Foram incluídos 27 estudos com placebo, 4 com medicamentos padrões para profilaxia (amitriptilina, prednisona, topiramato e valproato).

Para os dados de eficácia a toxina botulínica não foi associada à redução na frequência de enxaqueca em comparação ao topiramato (1,4 episódios de cefaleia por mês; IC95%: -2,5 a 1,3) para profilaxia de enxaqueca. Quanto a segurança, apenas dados de comparação com placebo foram apresentados.

Os autores também elucidam que a associação da toxina botulínica com benefícios clínicos foi pequena, uma vez que foi encontrada uma forte associação nos resultados entre a utilização de placebo e diminuição nos episódios de enxaqueca por mês. Dessa forma, eles concluem que a toxina botulínica A não está associada à melhora da cefaleia por tensão crônica, é provável que a associação com a redução nas cefaleias crônicas diárias seja devido à sua associação com melhora entre a maioria dos participantes nos ensaios com enxaqueca crônica incluídos na revisão.

4.2 - Interpretação dos resultados

- Quanto à eficácia:

As evidências encontradas sugerem que não houve diferenças significativas na eficácia do tratamento profilático contra EC entre a utilização de topiramato e toxina botulínica A.

- Quanto à segurança:

Todos os estudos analisados demonstraram que um maior número de sujeitos descontinuou o tratamento com topiramato devido a ocorrência de eventos adversos quando comparado com a toxina botulínica. No entanto, a toxina botulínica obteve uma presença maior de náusea como evento adverso quando comparada com o topiramato.

Nenhum dos estudos avaliados mencionou ocorrência de eventos adversos graves para nenhum dos tratamentos avaliados.

5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

Além da busca por evidências, foi realizada busca por relatórios de órgãos de avaliação e incorporação de tecnologias de países como a Inglaterra.

Na agência Inglesa, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), há um guia que recomendam o uso da toxina botulínica como uma opção de profilaxia para a EC, para sujeitos que não respondem bem aos tratamentos profiláticos convencionais (topiramato e valproato)(11).

A agência também discorre que embora as evidências dos ensaios clínicos analisados no parecer tenham demonstrado benefícios estatisticamente significativos da profilaxia com toxina botulínica tipo A em comparação com o placebo em vários desfechos, as diferenças numéricas absolutas foram pequenas a modestas. Além disso, houve um grande efeito placebo nos ensaios clínicos.

O Comitê concluiu que o uso mais apropriado da toxina botulínica tipo A na prática clínica seria em pessoas cuja EC não respondeu a pelo menos três medicações preventivas anteriores.

6. RECOMENDAÇÃO

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia da toxina botulínica para a profilaxia da EC é considerada de qualidade moderada. Um aparente benefício do medicamento foi observado nas evidências, embora ainda haja poucos estudos acerca da eficácia e segurança deste medicamento quando comparado com outras tecnologias já existentes, como o topiramato. Observando as evidências analisadas, embora haja eficácia, é preciso considerar que ela não foi superior a do topiramato nos estudos analisados. A avaliação de segurança demonstrou uma maior tolerabilidade para a toxina botulínica em comparação ao topiramato. Há um grupo de pacientes que poderiam se beneficiar da profilaxia com a toxina botulínica, que, no caso do SUS,

seriam aqueles não respondedores aos tratamentos já disponíveis no sistema, por conta de abandono do tratamento profilático devido aos eventos adversos, conforme também postulado pelo NICE, devendo o uso estar condicionado a protocolo clínico e monitorização dos resultados de segurança e eficácia por centros especializados.

Mesmo considerando que este é uma possível profilaxia para sujeitos que falharam a alternativas menos complexas, como a profilaxia farmacológica com topiramato, ainda carece-se de evidências mais robustas que comprovem a eficácia do medicamento. Dessa forma, este parecer é desfavorável à incorporação da toxina botulínica do tipo A.

7. REFERÊNCIAS

1. Wannmacher L. Tratamento de Enxaqueca Escolhas Racionais. Uso Racional Medicamentos selecionados-6 [Internet]. 2011 [cited 2018 Aug 12];1–15. Available from: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1318-tratamento-enxaqueca-escolhas-rationais-uso-racional-medicamentos-temas-selecionados-n-6-8&category_slug=assistencia-farmaceutica-958&Itemid=965
2. (IHS) HCC of the IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia [Internet]. 2013 Jul 14 [cited 2018 Aug 12];33(9):629–808. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102413485658>
3. Robertson CE. and IG. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. 2012 [cited 2018 Aug 12];8:35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3261651/>
4. World Health Organization., Lifting the Burden (Organization). Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. World Health Organization; 2011. 69 p.
5. Queiroz LP. and AASJ. The Prevalence and Impact of Headache in Brazil. Headache J Head Face Pain [Internet]. 2015 [cited 2018 Aug 12];55:32–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.12511>
6. May A, Schulte LH. Chronic migraine: Risk factors, mechanisms and treatment [Internet]. Vol. 12, Nature Reviews Neurology. Nature Publishing Group; 2016 [cited 2018 Aug 12]. p. 455–64. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrneurol.2016.93>
7. Wannmacher L, Beatriz M, Ferreira C. Enxaqueca: mal antigo com roupagem nova [Internet]. Brasília; 2004 [cited 2019 Apr 24]. Available from: http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/HSE_URM_ATB_0304.pdf
8. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for Migraine Prevention: A Randomized Controlled Trial. JAMA [Internet]. 2004 Feb 25 [cited 2019 Apr 24];291(8):965. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.291.8.965>
9. Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA. BOTOX ® toxina botulínica A. Bula para o profissional de saúde. [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2019 Jun 22]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11528702016&pIdAnexo=3039034
10. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de G e I de T em S. Toxina botulínica tipo A, apresentação de 200 U, para o tratamento da bexiga hiperativa [Internet]. Brasília; 2012 [cited 2018 Aug 12]. Available from: www.saude.gov.br/sctie
11. National Institute for health and Clinical excellence - NICE. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine [Internet]. Technology appraisal guidance. NICE; 2012 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta260/documents/nice-recommends-botox-for-preventing-headaches-in-adults-who-have-chronic-migraine>
12. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. PROSIGNE® (toxina botulínica A): modelo de bula para o profissional de saúde [Internet].

0883312/13-5. 2013 [cited 2018 Aug 12]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#

13. Listas de preços de medicamentos - Anvisa [Internet]. [cited 2019 Sep 27]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
14. Mathew NT, Jaffri SFA. A Double-Blind Comparison of OnabotulinumtoxinA (BOTOX[®]) and Topiramate (TOPAMAX[®]) for the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine: A Pilot Study. *Headache J Head Face Pain* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2018 Dec 28];49(10):1466–78. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1526-4610.2009.01566.x>
15. Cady RK, Schreiber CP, Porter JAH, Blumenfeld AM, Farmer KU. A Multi-Center Double-Blind Pilot Comparison of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine. *Headache J Head Face Pain* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2019 Apr 20];51(1):21–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1526-4610.2010.01796.x>
16. Taylor FR. A Comparison of the Two Evidence-based Drug Therapies for Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2011 Jun 11 [cited 2019 Apr 20];15(3):153–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11916-011-0174-6>
17. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2012 Apr 25 [cited 2019 Apr 20];307(16):1736–45. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.505>