

**Data: 23/06/2014**

**NTRR 118/2014**

<b>Medicamento</b>	<b>X</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**Solicitante:**

**Juiza Mônica Alessandra Machado Gomes Alves**

**Número do processo:** 0051118-15.2014

**TEMA: Toxina botulínica para tratamento de enxaqueca crônica**

## Sumário

1. Resumo executivo .....	1
1.1 Recomendação .....	2
2. Análise da solicitação .....	2
2.1 Pergunta clínica estruturada .....	2
2.2 Contexto .....	2
2.3 Descrição da tecnologia a ser avaliada .....	4
2.4 Disponibilidade no SUS .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
2.5 Preço do medicamento: .....	6
3. Resultados da Revisão da literatura .....	6
4. Conclusão.....	7

## 1. RESUMO EXECUTIVO

## **Solicitação**

A parte autora é portadora de enxaqueca refratária à terapia convencional, necessitando, portanto, aplicação de toxina Botulínica tipo A 500 ui, e alega que o custo da mesma seria muito elevado para suas possibilidades, no entanto, não está sendo disponibilizado pelo Estado.

Assim, por determinação verbal da Dr<sup>a</sup>. Mônica Alessandra Machado Gomes Alves, Juíza de Direito do Juizado Especial de Unaí, a fim de instruir o referido processo instaurado com base na lei 12.153/09 e em conformidade com a recomendação 31/2010 do CNJ, antes de proferir decisão, solicito, com urgência, o envio, por e-mail, de nota técnica dos referidos medicamentos, esclarecendo, ainda, se há tratamento alternativo para a moléstia noticiada pela requerente ou outro medicamento que seja fornecido pelo Estado e que sirva ao seu tratamento.

### **1.1 RECOMENDAÇÃO**

A toxina botulínica não apresentou bom resultado no tratamento da enxaqueca crônica, portanto não deve ser recomendada.

## **2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO**

### **2.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.**

População: Paciente portador de enxaqueca crônica resistente à medicação convencional

Intervenção: toxina botulínica

Comparação: placebo, amitriptilina, prednisona, topiramato e valproato

Desfecho: melhor qualidade de vida.

### **2.2 CONTEXTO**

A enxaqueca é um tipo de cefaleia que afeta aproximadamente 18% das mulheres, 7% dos homens e 4% das crianças. A doença piora a qualidade de vida, levando a absenteísmo no trabalho e na escola.<sup>1</sup>

A enxaqueca crônica é definida como enxaqueca que ocorre em 15 ou mais dias do mês por mais de três meses. Pacientes com enxaqueca de frequência intermediária (seis a nove dias por mês) têm alto risco de progredir para a enxaqueca crônica.<sup>1</sup>

São fatores de risco não modificáveis para transformação da enxaqueca episódica em enxaqueca crônica:<sup>1</sup>

- Sexo feminino,
- Hereditariedade
- História de lesão na cabeça ou pescoço
- Baixo nível de escolaridade
- Baixo nível socioeconômico
- Eventos estressantes
- Idade jovem.

São considerados fatores de risco potencialmente modificáveis:

- Uso abusivo de medicação para dor
- Depressão
- Ronco habitual
- Alto consumo de cafeína
- Obesidade
- Distúrbios do sono

Embora estes fatores sejam apontados em diversos estudos, não existe comprovação de que haja diminuição da transformação da enxaqueca episódica em crônica.<sup>1</sup>

Os critérios revistos em 2006 para diagnóstico de enxaqueca crônica são:

A) episódios  $\geq 15$  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 e/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. <sup>1</sup>

O tratamento da enxaqueca crônica deve ter como objetivo a profilaxia, com a finalidade de reduzir a frequência dos episódios e melhorar a qualidade de vida. Ele deve ser considerado em pacientes nos quais os episódios de dor causam impacto importante na qualidade de vida apesar do uso apropriado de medicação antiálgica, ou naqueles com episódios tão frequentes que correm risco de overdose. <sup>1</sup>

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. <sup>1</sup>

Os medicamentos orais disponíveis muitas vezes são ineficazes e provocam sérios efeitos colaterais. Não existe ainda um tratamento preventivo eficaz e tolerável para a doença. <sup>1</sup>

## **2.3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA**

**Nome químico do medicamento: toxina botulínica**

**Nome comercial: Botox ®, Dysport®**

## **Registro na ANVISA e Indicações de Bula**

### **Revisto ANVISA**

**Data de expiração do registro:** 11/2016

A toxina botulínica tipo A é uma neurotoxina purificada derivada da bactéria *Clostridium botulinum*, e tem efeito bloqueador dos transmissores neuromusculares.

### **Indicação aprovada na Anvisa:**

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 enxaqueca crônica- enxaquecas crônicas e refratárias<sup>2</sup>

Para a profilaxia da enxaqueca crônica 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.<sup>3</sup>

A ANVISA aprovou o uso da toxina botulínica para enxaqueca em abril/2011.

A Toxina Botulínica tipo A apresenta registro na ANVISA com o nome comercial de:

Botox® registro 101470045 com vencimento em 09/2017.<sup>3</sup>

Dysport®, registro 169770001, com vencimento em 04/2019.<sup>3</sup>

## **2.5 PREÇO DO MEDICAMENTO<sup>a</sup>:**

**Preço médio CMED da apresentação de 100U:** R\$ 1.497,62. Um frasco e meio correspondem ao tratamento de três meses.

### **Comparadores:**

Os estudos sobre a droga a compararam com placebo e divalproato .

## **3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA**

Jackson e col.realizaram uma revisão sistemática com qualidade avaliada pela colaboração Cochrane incluindo o período de 1966 a março de 2012. 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 27 estudos placebo controlados e 4 estudos comparando toxina botulínica e outras medicações (amitriptilina, prednisona, topiramato e valproato).

Os autores comentaram que a toxina botulínica pode estar associada a melhora na frequência da enxaqueca crônica e cefaleia crônica diária, mas não na enxaqueca episódica, cefaleia crônica tensional ou cefaleia tensional episódica. Porém, o benefício foi pequeno, com uma redução da frequência da enxaqueca crônica de 19 para 17 dias ou da cefaleia crônica de 17 para 15 dias. Houve também uma forte associação de resposta ao placebo durante os estudos, e a diferença entre o efeito placebo e toxina botulínica foi em média um dia. Os autores comentaram também que a resposta à toxina botulínica foi menor do que o observado com valproato de sódio e amitriptilina em outros estudos.

---

<sup>a</sup> Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 21/02/2013, disponível em [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/67cba6804ea36fdebbbbb8a610f4177/LISTA+CONFORMID ADE\\_2013-02-21.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/67cba6804ea36fdebbbbb8a610f4177/LISTA+CONFORMID ADE_2013-02-21.pdf?MOD=AJPERES), acesso em 27/02/2013

Jost realizou estudo utilizando doses baixas de toxina botulínica na prevenção da enxaqueca crônica comparada a placebo. Não foi observada diferença significativa entre os grupos em nenhum dos parâmetros avaliados. O resultado do placebo foi bom ou excelente em seis semanas, sem diferença do resultado com a toxina botulínica. Na avaliação de quatro meses, a intensidade da dor era igual nos dois grupos, porém o grupo placebo apresentava queda na escala de dor inicial, não ocorrendo o mesmo no grupo intervenção.

Chitsaz e colaboradores realizaram estudo randomizado controlado comparando toxina botulínica na prevenção da enxaqueca crônica com divalproato. Em pacientes com enxaqueca crônica, a frequência média de episódios de enxaqueca caiu  $-5,77 \pm 1,2$  dias para divalproex ( $p = 0,002$ ), e  $-2,44 \pm 1,2$  dias para toxina botulínica ( $p = 0,09$ ). A diferença entre os dois não foi significativa. O estudo concluiu que a toxina botulínica e divalproex tiveram a mesma eficácia no tratamento da enxaqueca. Na enxaqueca crônica, o divalproex teve melhor resultado nas alterações da característica da dor. Na enxaqueca episódica, o divalproex foi superior em termos de frequência e intensidade da dor.

#### **4. CONCLUSÃO**

O melhor resultado demonstrado pelo tratamento foi a redução da frequência da enxaqueca crônica em apenas 1,8 dias de diferença do efeito demonstrado pelo placebo. A resposta à profilaxia com toxina botulínica foi menor do que o observado com valproato de sódio e amitriptilina em outros estudos.

A toxina botulínica não apresentou bom resultado no tratamento da enxaqueca crônica, portanto não deve ser recomendada.

#### **Referências**

1. Robertson C.E., Garza I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2012;8 35–48.

2. CONITEC. Toxina Botulínica tipo A, apresentação de 200U para tratamento da bexiga hiperativa. Acesso em: 24/06/2014. Disponível em:  
<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/CONITECBotoxBexigaHiperativa.pdf>
3. National Institute for health and Clinical excellence. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. Junho de 2012. Acesso em: 24/06/2014. Disponível em:  
<http://guidance.nice.org.uk/TA260/Guidance/pdf/English>
4. BOTOX CONSULTA DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS- ACESSO EM :  
24/06/2014. DISPONÍVEL EM:  
[HTTP://WWW7.ANVISA.GOV.BR/DATAVISA/CONSULTA\\_PRODUTO/MEDICAMENTOS/FRMCONSULTAMEDICAMENTOSPERSISTIR.ASP](HTTP://WWW7.ANVISA.GOV.BR/DATAVISA/CONSULTA_PRODUTO/MEDICAMENTOS/FRMCONSULTAMEDICAMENTOSPERSISTIR.ASP)
5. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. JAMA. 2012 Apr 25;307(16):1736-45. doi: 10.1001/jama.2012.505.
6. Jost W.H. [Low-dosed botulinum toxin a in the prophylactic management of unilateral migraine: A randomized double-blind placebo-controlled crossover study](#). Open Pain Journal 2011 4:1 (4-7)
7. Chitsaz A., Ghorbani A., Hoseinzadeh H., Nazari F., Norouzi R. and Tajic S. Comparison of botulinum toxin type-A and divalproex sodium for prevention of chronic and episodic migraine. Neurology Asia 2012 17:2 (127-132)
8. Aurora S.K., Winner P., Freeman M.C., Spierings E.L., Heiring J.O., Degryse R.E., Vandenburg A.M., Nolan M.E. and Turkel C.C. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: Pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. Headache 2011 51:9 (1358-1373).