

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

O uso da toxina botulínica tipo A na profilaxia da enxaqueca

Laura Minuzzi Kreutz

Porto Alegre, novembro de 2011.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

O uso da toxina botulínica tipo A na profilaxia da enxaqueca

Laura Minuzzi Kreutz

Trabalho de Conclusão da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia

Profa. Dr.^a Isabela Heineck

Orientadora

Porto Alegre, novembro de 2011.

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, a Deus por conceder-me essa oportunidade e realizar mais um sonho em minha vida.

A minha família, de modo especial aos meus pais, João Batista e Teresinha, por todo apoio e incentivo em minhas escolhas. Muito obrigada pela confiança e por todo esforço que fizeram para que chegasse até aqui.

Ao meu namorado e melhor amigo, Roni, por todo carinho, atenção, paciência, ajuda, conselhos e companheirismo.

As minhas amigas que me acompanharam durante a graduação, futuras colegas de profissão, Aline e Márjorie, com quem compartilhei muitas experiências durante a faculdade. Sem vocês esse caminho seria muito mais difícil.

A minha orientadora e amiga, Isabela Heineck, pelo auxílio na realização deste trabalho.

A revisão a seguir foi elaborada segundo as normas da revista “Arquivos de Neuro-Psiquiatria”, apresentadas no anexo 1.

O uso da toxina botulínica tipo A na profilaxia da enxaqueca.

The use of botulinum toxin type A in migraine prophylaxis.

Laura Minuzzi Kreutz¹, Isabela Heineck²

¹ Pharmacy Student, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre RS, Brazil, email: laukreutz@gmail.com

² Doctor in Pharmaceutical Sciences, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre RS, Brazil.

As autoras declaram não haver conflitos de interesse no manuscrito.

O uso da toxina botulínica tipo A na profilaxia da enxaqueca.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão da literatura sobre a utilização da toxina botulínica tipo A no manejo da enxaqueca, analisando fatores como eficácia e segurança do tratamento.

Metodologia: Busca por ensaios randomizados controlados e meta-análises, nas bases de dados *PubMed* e *Cochrane Library*, sem limites de data, nos idiomas inglês, português e espanhol e posterior análise dos estudos com base nos critérios do CONSORT e PRISMA.

Resultados e discussão: Foram encontradas três meta-análises e quinze ensaios randomizados controlados referentes ao assunto de interesse. Dos quinze ensaios, três compararam o medicamento com alternativas terapêuticas e os outros doze com placebo. Os ensaios utilizaram uma grande variedade de doses, de 7,5 U até 500 U, e incluíram pacientes com enxaqueca episódica e crônica, na qual a toxina mostrou maior eficácia. O medicamento também apresentou bom perfil de segurança, sendo relatados poucos efeitos adversos durante o tratamento, que em geral foram leves ou moderados, como dores na nuca e fraqueza muscular.

Conclusão: Ensaios clínicos controlados indicam que a toxina botulínica tipo A foi eficaz no tratamento da enxaqueca crônica. Na comparação com outros medicamentos, demonstrou eficácia semelhante e perfil de tolerabilidade superior. As meta-análises demonstram a diminuição no consumo de medicamentos na fase aguda das crises e segurança da toxina botulínica. Entretanto, a análise da eficácia no manejo da enxaqueca não demonstrou efeito significativo.

Palavras-chave: Profilaxia da enxaqueca, toxina botulínica tipo A, meta-análise, ensaios randomizados controlados, enxaqueca episódica, enxaqueca crônica, eficácia e segurança.

The use of botulinum toxin type A in migraine prophylaxis.

ABSTRACT

Objectives: To review the literature on the use of botulinum toxin type A in the management of migraine and to analyzing aspects such as efficacy and safety of treatment.

Methods: Search by meta-analysis and randomized controlled trials in the databases *PubMed* and the *Cochrane Library*, without limits of dates, in the languages English, Spanish and Portuguese and later analysis of studies based on the PRISMA and CONSORT criteria.

Results: We found three meta-analysis and fifteen randomized controlled trials on the topic of interest. Of these fifteen essays, three compared botulinum toxin type A with other drug therapies and other twelve with placebo. The trials used a wide range of doses from 7.5 U to 500 U, and analyzed patients mostly suffering from episodic and chronic migraine, in which the toxin was effective for the latter. The drug a good profile of security, few adverse effects was reported during treatment, which usually were mild to moderate such as neck pain and muscle weakness.

Conclusion: Controlled clinical trials indicate that the botulinum toxin type A was effective in the treatment of chronic migraine. In comparison with other drugs has been demonstrated similar efficacy and a tolerability profile superior to these. Meta-analysis reported a decrease in drug use in the acute phase of disease and drug safety. However, analysis of efficacy in migraine types showed no significant effect.

Key Words: Migraine prophylaxis, botulinum toxin type A, meta-analysis, randomized controlled trials, episodic migraine, chronic migraine, efficacy and safety.

INTRODUÇÃO

Enxaqueca e cefaléia do tipo tensional são os dois distúrbios mais comuns e prevalentes entre adultos¹⁻³. A dor de cabeça é a segunda maior causa de automedicação no Brasil⁴. Impactos sociais e econômicos significativos resultantes destas condições têm sido relatados⁵. Pacientes com enxaqueca frequentemente vivenciam a perda de produtividade no trabalho, em casa ou na escola, diminuindo assim a qualidade de vida. Apesar desses altos níveis de prevalência, uma pequena proporção de pacientes procura aconselhamento profissional para o tratamento das crises e grande parte dos pacientes que sofrem com as dores não usam qualquer medicamento preventivo⁵⁻⁶. Além disso, dos pacientes que procuram atendimento médico, apenas cerca de 30% relatam estarem satisfeitos com o seu tratamento farmacológico habitual e quase dois terços experimentam efeitos secundários indesejados⁶, refletindo muitas vezes na não-adesão ao tratamento.

Em média o número de crises é de 1,5 por mês e a duração varia de duas a 48 horas. Predomina em pessoas com idade variando entre 35 e 45 anos. Após 45 a 50 anos o predomínio em mulheres tende a cair⁷. A prevalência da enxaqueca varia entre 8,4% e 18% em todo mundo¹. Sua incidência anual é de 18% nas mulheres e 6% nos homens⁵. Segundo a Organização Mundial de Saúde, enxaqueca a nível mundial é a 19ª no ranking de doenças incapacitantes (classificada em 12ª para mulheres)⁸.

Em coorte de base populacional, 64% dos pacientes apresentaram enxaqueca sem aura, 18% com aura e 13% com e sem aura. Os restantes (5%) apresentaram aura sem cefaléia⁷. A etiologia da enxaqueca aguda e sua recorrência não são claramente compreendidas, no entanto acredita-se que seja o resultado de uma perturbação neurovascular em que os eventos neuronais resultam em dilatação dos vasos sanguíneos, que por sua vez, provocam dores e ativação neuronal. Há fundamentalmente duas teorias a competir entre si, para explicar a patogênese da enxaqueca: a teoria vascular e a teoria neurogênica⁹.

O manejo da enxaqueca pode ser agudo (tratamento na vigência da crise) ou prolongado (nos períodos intercrises), sendo então considerado profilático. A profilaxia é recomendada quando a intensidade da enxaqueca afeta a vida do paciente, ou quando ocorrem mais de três episódios dolorosos por mês ou há resistência ao tratamento durante a crise. Nas crianças justifica-se a profilaxia quando

a enxaqueca interfere com sua vida escolar¹⁰. Medicamentos profiláticos devem ser utilizados em conjunto com a educação e atenção ao estilo de vida do paciente, evitando os fatores que desencadeiam as crises¹¹. Há diversos tratamentos preventivos que tem por objetivo diminuir a frequência e a gravidade de ataques agudos e a minimização das reações adversas aos medicamentos utilizados nas crises¹².

Em abril de 2011, por meio da Resolução n° 1529, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹³ aprovou a utilização da toxina botulínica para profilaxia. Além do Brasil, somente EUA e Inglaterra aprovam a substância para essa indicação de uso. Para utilização na enxaqueca crônica, a toxina deve ser administrada aproximadamente a cada 12 semanas¹⁴⁻¹⁵.

As toxinas botulínicas caracterizam-se pelos subtipos A, B, C, D, F e G, de acordo com diferenças genéticas e características fenotípicas e com propriedades sorológicas diferentes. O produto BOTOX® contém a toxina botulínica do tipo A, única indicada para uso na profilaxia da enxaqueca. Esta neurotoxina termolábil parece afetar a membrana pré-sináptica da junção neuromuscular em humanos, onde impede a liberação de Ach (acetilcolina) dependente do cálcio e produz estado de denervação¹⁶. A inativação muscular persiste até novas fibrilas crescerem a partir do nervo e formarem placas juncionais em áreas novas da parede da célula muscular. A dose utilizada e o local da injeção são fatores relevantes na eficácia do tratamento e têm sido abordados em muitos estudos.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão na literatura sobre a utilização de toxina botulínica na profilaxia da enxaqueca, analisando fatores como eficácia e segurança em comparação com outros medicamentos utilizados para o mesmo fim.

METODOLOGIA

Estratégia de busca

Foram pesquisadas as palavras-chave: *botulinum and migraine*, *onabotulinumtoxinA and migraine*, *neurotoxin botulinum and migraine*, *btxA and migraine*, *bont t and migraine*, em uma busca sem limite de datas, de estudos que possuíam o formato meta-análise e estudos randomizados controlados realizados em humanos, publicados nos idiomas inglês, português e espanhol nas seguintes bases de dados: *PubMed e Cochrane Library*. Também foram examinadas as listas de referências dos artigos encontrados para identificar referências adicionais não encontradas nas bases.

Seleção dos artigos

Na revisão da literatura aplicada conforme descrito acima, foram encontrados um total de 118 artigos. Foram excluídos os artigos que não possuíam relação com o tratamento da enxaqueca, como por exemplo, tratamento de dores neuropáticas, dores na nuca ou outras indicações terapêuticas da substância. Não foram computados na seleção final artigos duplicados, restando 18 artigos. A figura 1 apresenta no formato de um fluxograma os dados acima relatados.

Análise dos artigos

Os ensaios clínicos e meta-análises foram analisados com base nos critérios do CONSORT¹⁷ e PRISMA¹⁸, respectivamente.

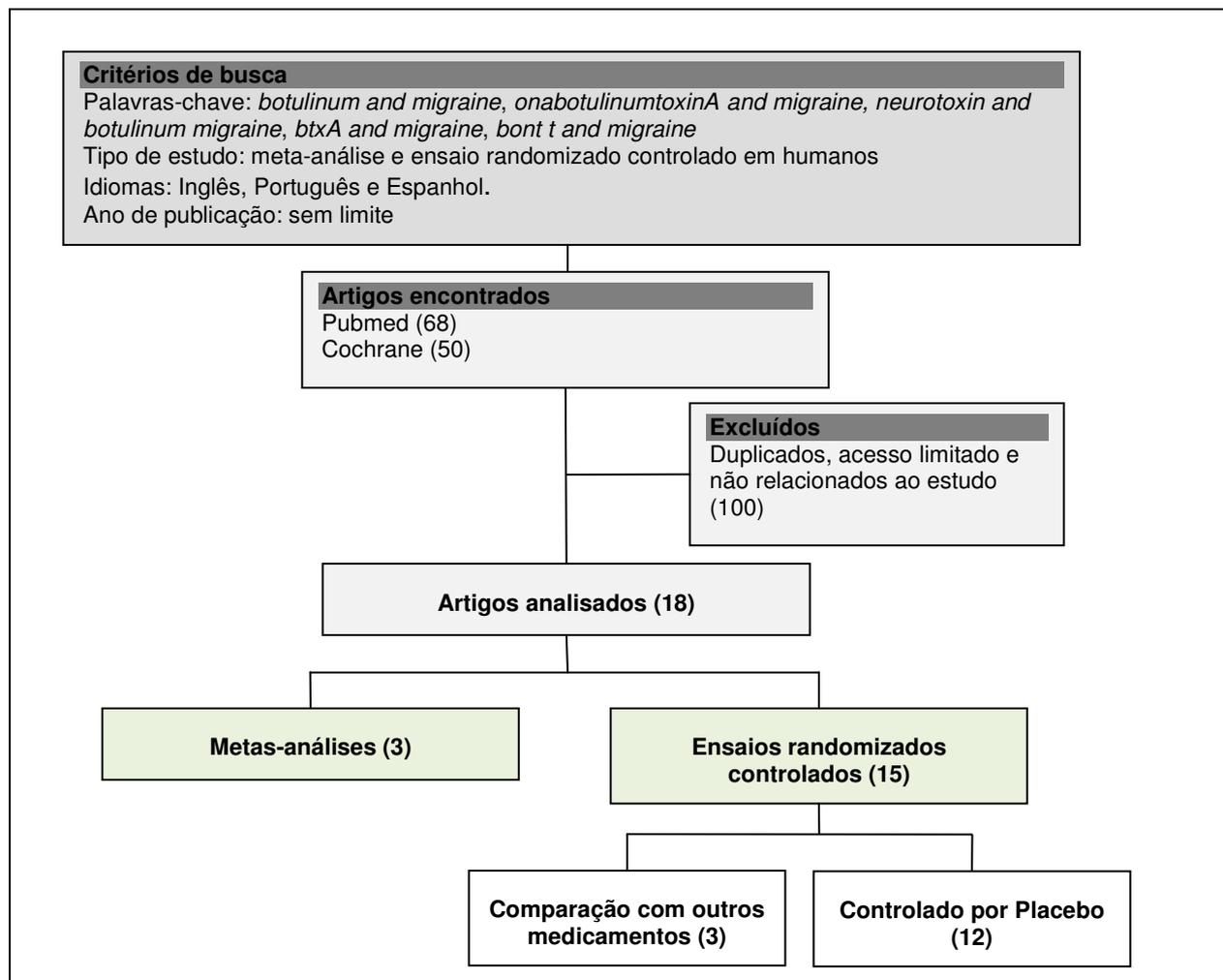


Figura 1 – Fluxograma de busca e seleção dos estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Envolvida há mais de 100 anos atrás como causa de paralisia muscular secundária à intoxicação alimentar, a toxina botulínica, tornou-se foco de interesse para fins terapêuticos a partir de 1920, porém somente após 30 anos, o primeiro lote de medicamento contendo esta substância foi produzido. Em 1997 uma formulação contendo a toxina revolucionou o tratamento do estrabismo e outros distúrbios musculares abrindo um novo caminho no rejuvenescimento cosmético¹⁹.

A toxina botulínica é produzida pela bactéria gram-positiva e anaeróbica *Clostridium botulinum*. A toxina tem eficácia comprovada no alívio da contração muscular em muitas condições de hiperatividade muscular e tem sido utilizada no tratamento do blefarospasmo, torcicolo e distonias associadas. O sucesso no tratamento de distonias levou a utilização e investigação no tratamento da síndrome de dor miofascial e na enxaqueca²⁰.

A toxina botulínica do tipo A é injetada localmente em músculos específicos da cabeça ou no pescoço, onde atua reduzindo a exocitose de Ach²¹. No entanto, o relaxamento muscular parece não ser apenas o único mecanismo responsável pela diminuição do número de crises. Além da atuação na inibição de Ach na junção neuromuscular, acredita-se que ela haja no controle da enxaqueca através da inibição da sinalização periférica de mediadores inflamatórios como a substância P, glutamato e gene da calcitonina (CGRP)²²⁻²³. A dose intramuscular recomendada é de 155 unidades a 195 unidades, a qual deve ser dividida em sete áreas musculares específicas da cabeça e pescoço (frontal, corrugador, prócero, occipital, temporal, trapézio e músculo paraespinal cervical)²⁴ e podem ser repetidas a cada 12 semanas¹⁵.

Estudos randomizados e controlados reportam os benefícios da toxina botulínica tipo A no tratamento da enxaqueca em diferentes doses e locais de injeção, indicando que podem ser fatores relevantes para o sucesso do tratamento.

Ensaio randomizado controlado por placebo

No levantamento realizado foram encontrados doze ensaios randomizados controlados por placebo, sendo que sete ensaios^{21, 25-30} foram analisados nas meta-análises descritas posteriormente.

Shuendler et al³¹ em sua meta-análise encontraram uma ampla variedade de doses e aplicaram como método facilitador para classificar e analisar os resultados a divisão entre estudos que utilizaram doses maiores que 100 U e doses menores que 100 U.

Utilização de doses superiores a 100 Unidades

Para avaliar os benefícios da toxina na profilaxia da enxaqueca sem aura, Chankrachang et al³² realizaram estudo incluindo homens e mulheres com idade entre 18 e 65 anos, que apresentassem de duas a oito crises por mês por um período igual ou superior a quatro semanas. Medicamentos para o tratamento agudo das crises foram permitidos, e foram excluídos da pesquisa pacientes que preenchessem os critérios para a enxaqueca com aura ou outros tipos de enxaqueca segundo a classificação internacional dos transtornos de cefaléia (IHS - *Internacional Headache Society*)³³. A maioria dos pacientes eram mulheres com idades entre 38 e 39 anos. O estudo, de fase III, incluiu uma amostra de 128 pacientes e teve duração de 12 semanas, a randomização foi realizada através de um programa informatizado. O tamanho da amostra não foi calculado por se tratar de um estudo exploratório. O estudo foi concluído com 119 participantes (placebo: n = 37; 120 U: n = 42; 240 U: n = 40).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento (P = 0,55). Embora os autores não tenham encontrado nenhum efeito sobre o número de crises de enxaqueca, que era ponto principal de estudo, o número de horas com enxaqueca e a intensidade da dor foram expressivas no grupo que recebeu as 240 U. A análise dos dados revelou que a redução média no número de horas com enxaqueca foi maior no grupo que recebeu 240 U (6,9) comparado ao placebo (4,4).

Quanto à segurança do tratamento, um total de 32 eventos adversos foram relatados nos três grupos. Estas reações adversas foram consideradas como possivelmente relacionadas ao tratamento em 40% (placebo), 13.3% (120 U) e 42.86% (240 U). A maioria das reações (68.8%) foram consideradas de leves a moderadas e as mais comuns foram fraqueza muscular, dor na nuca, tontura e ptose palpebral.

Dodick et al³⁴ realizaram estudo duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com cefaléia crônica diária (16 ou mais dias de cefaléia em um período de

30 dias) durante nove meses, no qual os pacientes receberam três ciclos de tratamento separados por noventa dias.

O estudo não mostrou cálculo de amostra, bem como critérios de seleção dos pacientes, apenas descreveu as características da população escolhida, que em sua maior parte foi formada por mulheres entre 42 e 45 anos de idade. Foram escolhidos 228 pacientes para a análise, dos quais 117 receberam toxina botulínica tipo A e 111 receberam placebo. Um total de 172 pessoas concluíram o estudo, das quais 74,4% (87/117) pertenciam ao grupo que recebeu toxina botulínica e 76,6% (85/111) ao grupo placebo. Apenas cinco pacientes (2,2%) interromperam o tratamento devido aos efeitos adversos, destes, quatro pertenciam ao grupo da toxina. Eventos adversos mais relatados com o uso desta foram fraqueza muscular (1,7%) e dores na nuca (1,7%).

A avaliação do número de dias sem dor de cabeça foi similar para ambos os grupos, observando-se uma diferença estatisticamente significativa no 180° dia de tratamento (toxina = 10 dias, placebo = 6,7 (P = 0,038)). Quanto à frequência das crises, esta foi similar para os dois grupos (toxina = 14,1 e placebo 12,9; P = 0,205). As taxas de resposta foram determinadas para pacientes que atingiram diminuição na frequência das dores por 30 dias por períodos iguais ou superiores a 30% e a 50%, em geral, elevada porcentagem do grupo de estudo obteve taxa de redução $\geq 30\%$. No entanto, a taxa de resposta foi 30% maior para o grupo que recebeu a toxina em comparação com placebo, com uma diferença estatisticamente significativa até o 240° dia. A intensidade da dor de cabeça também foi semelhante em ambos os grupos (toxina = 0,9 e placebo = 0,8 em uma escala de 0 (sem dor) a 3 (com dor forte)). O estudo também avaliou a redução na utilização de medicamentos para crises agudas, que mostrou redução média em 7,8 dias de uso para os pacientes do grupo toxina botulínica e de 4,1 dias de uso para os pacientes no grupo placebo (P = 0,015).

Posteriormente o mesmo autor realizou uma análise³⁵, onde compilou dois ensaios randomizados. Os estudos randomizados e duplo-cegos tiveram durações de 24 e 28 semanas e 32 semanas de estudo aberto. Não foi revelado o cálculo de amostra que incluiu um total de 1.384 pacientes divididos em placebo (n = 696) e toxina botulínica A (n = 688), no qual receberam cerca de 155 a 195 unidades a cada 12 semanas. Os critérios de inclusão/exclusão dos pacientes selecionados para o estudo, além do tratamento e randomização eram iguais e, portanto, justificou-se o pré-agrupamento destes para que assim obtivesse um tamanho de amostra maior e,

por conseguinte, melhor análise da eficácia e segurança do tratamento que não ficou clara nos estudos individuais.

Houve uma redução média na frequência das dores de cabeça nos dois grupos, entretanto a toxina botulínica foi mais eficaz na fase duplo-cego (-8,4 toxina botulínica versus -6,6 placebo; $P < 0,001$). Outras variáveis analisadas mostraram diferenças significativas entre os grupos, incluindo: dias de cefaléia moderada a grave ($P < 0,001$), horas cumulativas de dor de cabeça ($P < 0,001$), dias com episódios de cefaléia ($P = 0,009$), episódios de enxaqueca ($P = 0,004$) e proporção de pacientes com enxaqueca grave ($P < 0,001$). Uma análise posterior mostrou que houve maior redução do uso de triptanos no grupo que recebeu a toxina ($P < 0,001$), demonstrando a redução no número de crises.

A frequência de efeitos adversos para ambos os grupos foi semelhante nessa análise agrupada. Pacientes do grupo que recebeu a toxina botulínica tiveram um maior número de eventos adversos (62,4 %) do que o grupo placebo (51,7%). Eventos adversos mais frequentemente relatados foram dor no pescoço (8,7%) e fraqueza muscular (5,5%) no grupo que recebeu a toxina e infecção no trato respiratório superior (5,3%) no grupo placebo. A maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados e resolvidos sem sequelas. Eventos adversos graves foram relatados por 4,8% pacientes no grupo toxina e 2,3% dos pacientes do grupo placebo. Reações como dor de garganta, fraqueza muscular, ptose palpebral foram relatadas por um maior número de pacientes que receberam a toxina do que o grupo placebo.

Em estudo realizado por Cady et al³⁶, 61 participantes, 85,2% pertencentes ao sexo feminino com média de idade de 42 anos, foram randomizados para placebo ($n = 21$) e para 139 U de toxina botulínica tipo A ($n = 40$). Foram incluídos no ensaio indivíduos adultos, com enxaqueca crônica e episódica, de acordo com a classificação do IHS³³ e que não responderam a nenhum tratamento preventivo anteriormente. Não foi mostrado cálculo de amostra.

O número médio de dias com dor de cabeça por mês não diferiu estatisticamente em ambos os grupos nos meses de tratamento, exceto no 2º mês ($P = 0,0642$). A gravidade da dor de cabeça não foi significativa entre os grupos ($P = 0,7556$), o impacto da dor de cabeça também foi similar nos dois grupos ($P = 0,3824$). Nos três meses de tratamento foram relatadas 18 possíveis ocorrências de eventos adversos no grupo que recebeu a toxina botulínica, estes na sua maioria de gravidade leve a moderada, não havendo interrupção do tratamento devido a estes efeitos.

Segundo os autores, fatores como a maioria dos pacientes pertencerem à classificação de enxaqueca episódica, alta taxa de resposta ao placebo em tratamentos de cefaléia e o tamanho pequeno da amostra podem ter influenciado no resultado do estudo.

Utilização de doses até 100 Unidades

Freitag et al³⁷ em estudo abordando doses menores, selecionaram pacientes para análise que apresentassem um histórico de pelo menos seis meses de enxaqueca, possuindo mais de 15 crises por mês com duração de 4 horas ou mais, obedecendo aos critérios do IHS³³ para enxaqueca crônica. O estudo não mostra cálculo de amostra por se tratar de um estudo piloto. Foram selecionados 41 pacientes divididos em grupo placebo (n = 21) e toxina botulínica 100 U (n = 20).

Como desfecho primário, analisou-se a mudança no número de episódios de enxaqueca mensais, que foi menor com o uso da toxina (redução de 13,8 para 10,1 crises) em comparação com o placebo (14,6 para 15,4). Dezoito participantes concluíram o estudo com toxina botulínica e poucos efeitos adversos foram relatados, não havendo diferença entre os grupos. Seis pacientes do grupo que recebeu toxina botulínica em comparação com três pacientes que receberam placebo tiveram pelo menos uma redução de 50% em episódios de enxaqueca. Eventos adversos relatados com o uso do medicamento foram: dor na nuca (1), infecção sinusal (2), perda de cabelo (1) e amenorréia (1). O autor conclui que a toxina botulínica foi superior ao placebo em muitos aspectos, demonstrando superioridade também em parâmetros secundários avaliados no estudo, como total de dias com dor de cabeça e qualidade de vida dos pacientes. A seguir na tabela 1, são mostrados detalhadamente os estudos descritos acima.

Tabela 1 – Estudos randomizados controlados por placebo.

Autor/Ano	Modelo	Intervenção em U de toxina botulínica A	Tamanho	Desfecho	Conclusão do autor
Chankrachang et al ³² (2010)	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	120 ou 240	128 pacientes (inicial) 119 pacientes (final)	Melhora do paciente e avaliação global do tratamento foram significativos no grupo 240 U vs placebo (P < 0.05) Eventos adversos (placebo, 120 U e 240 U, respectivamente): 40%, 13,33%, 42,86%.	Toxina botulínica A pode ser benéfica no tratamento da enxaqueca, praticamente com doses de 240 U.
Dodick et al ³⁴ (2005)	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	105 a 360	355 pacientes	Depois de duas sessões de injeção a frequência das dores de cabeça mensais foram de - 7,8 no grupo tratado com toxina botulínica e de - 4,5 no grupo placebo (P = 0.032). Eventos adversos foram leves a transitórios.	Toxina botulínica A é um tratamento eficaz e bem tolerado para utilização na profilaxia da enxaqueca.
Dodick et al ³⁵ (2010)	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	155 a 195	1384 pacientes	Redução média da frequência de dias de cefaléia, favorecendo toxina botulínica em relação ao placebo na semana 24 (-8,4 vs -6,6, P < 0,001). Eventos adversos (toxina botulínica vs placebo, respectivamente): 62,4% e 51,7%.	Os resultados demonstram que toxina botulínica A é eficaz para a profilaxia da enxaqueca. Tratamentos repetidos com a toxina foram seguros e bem tolerados.
Cady et al ³⁶ (2007)	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	139	61 pacientes (inicial) 54 pacientes (final)	O número médio de dias com dor de cabeça não diferiu nos grupos toxina botulínica e placebo (7.93 vs 8.90). Eventos adversos relatados foram transitórios e de gravidade leve a moderada.	Indivíduos tratados com toxina botulínica A não diferiram do placebo na gravidade e frequência da dor de cabeça.
Freitag et al ³⁷ (2007)	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	100	86 pacientes (inicial) 81 pacientes (final)	Seis pacientes tratados com toxina botulínica tiveram, pelo menos, redução de 50% do episódios de enxaqueca em comparação com três pacientes tratados com placebo. Eventos adversos foram raros e semelhantes em ambos os grupos.	O uso da toxina botulínica A pode ser um tratamento eficaz e bem tolerado para a enxaqueca crônica quando o paciente não utiliza outra medicação concomitantemente

Comparação da toxina com outras alternativas terapêuticas

Magalhães et al³⁸, ao comparar a eficácia e segurança do tratamento em relação à amitriptilina comprovaram que 67,8% dos indivíduos que receberam toxina botulínica tipo A e 72% dos tratados com amitriptilina tiveram redução de pelo menos 50% no número de dias com dor, demonstrando similaridade entre ambos ($P = 0,7$). Além disso, 84% e 88% dos pacientes que utilizaram a toxina e amitriptilina, respectivamente, relataram estarem satisfeitos com o tratamento na auto-avaliação. Reações adversas (sonolência, boca seca, ganho de peso e constipação) foram maiores no grupo que recebeu amitriptilina, sugerindo melhor perfil de segurança com a utilização da toxina no manejo da enxaqueca crônica. O estudo concluiu que a toxina pode ser uma alternativa para pacientes que tem contra-indicações aos outros medicamentos, porém deve-se considerar o fato de ser mais invasivo e caro em relação àqueles utilizados na profilaxia oral.

No artigo citado, verificou-se que a dose de amitriptilina utilizada (25 mg a 50 mg) encontra-se adequada para profilaxia da enxaqueca, de acordo com a indicação da literatura^{16, 39, 40}. O estudo, realizado por um período de noventa dias, incluiu pacientes com idades entre 18 e 60 anos que sofriam de enxaquecas crônicas com crises diárias de acordo com a classificação do IHS. O cálculo de tamanho da amostra não foi abordado no artigo, foram incluídos 72 pacientes, dos quais 23 receberam amitriptilina e 49 a toxina botulínica tipo A.

Na comparação entre toxina botulínica tipo A e topiramato, Mathew et al⁴¹ concluíram que não houve superioridade na eficácia de um medicamento em relação ao outro. Ambos demonstraram redução de 27 a 50% no número de dias de enxaqueca nos meses em que foi realizado o estudo. A partir do 9º mês, mais de 40% dos pacientes que utilizaram a toxina relataram diminuição da dor, indicando que o medicamento tem um efeito de longa duração. Apesar de apresentarem eficácia semelhante, 24,1% dos pacientes apresentaram reações como déficits cognitivos, perda de apetite, depressão e parestesias com o uso de topiramato e 7,7% dos que utilizaram toxina botulínica tipo A apresentaram fraqueza nos músculos da sobrancelha, pálpebras, testa e pescoço. Menos de 10% dos pacientes tratados com a toxina interromperam o estudo por causa de efeitos adversos, comparado aos 20% que utilizaram o topiramato. Esses dados reforçam o observado por outros autores em relação ao melhor perfil de segurança da toxina botulínica A, que caracteriza-se

como alternativa para pacientes que apresentam dificuldades na adesão a outros tratamentos.

Este estudo, realizado em um período de nove meses, incluiu homens e mulheres com idade entre 18 e 65 anos que foram diagnosticados com enxaqueca crônica diária. O ensaio caracterizado como estudo piloto, não apresentou cálculo de amostra e incluiu 60 pacientes (30 pacientes em cada grupo), porém apenas 33 completaram o estudo (18 no grupo toxina e 15 no grupo topiramato). A dose de 100 mg/dia de topiramato encontra-se adequada conforme descrito na literatura, que sugere doses iniciais mais baixas e um incremento conforme à tolerância do paciente^{16, 39, 40}.

Em estudo conduzido por Blumenfeld et al⁴², que comparou o uso da toxina com divalproato de sódio, os autores concluíram que os medicamentos abordados no estudo apresentaram redução significativa nos dias de cefaléia e intensidade da dor para a enxaqueca crônica, sendo que este mostrou-se melhor com o uso de toxina botulínica do tipo A. No tratamento da enxaqueca episódica, os dois medicamentos também apresentaram redução no número de dias com cefaléia. Neste ensaio foram relatadas melhorias pouco significativas na intensidade da dor de cabeça.

Entretanto, o divalproato de sódio apresentou uma taxa maior de evento adverso (75,8% em comparação com 50% de toxina botulínica do tipo A), nos quais os mais relatados com o uso da substância em questão foram: fraqueza palpebral e na sobrancelha. Um menor número de pacientes que utilizaram a toxina interromperam o tratamento devido aos efeitos adversos, geralmente graves, como parestesia e tremores, em relação aos pacientes que utilizaram divalproato de sódio. Os resultados deste estudo demonstram que a toxina pode ser útil na profilaxia das enxaquecas episódicas e crônicas, e que possui um grande perfil de tolerabilidade, devido à baixa taxa de eventos adversos e interrupções de tratamento relatadas durante a pesquisa.

No ensaio foi utilizada a dose de 250 mg/dia de divalproato de sódio, a qual encontra-se de acordo com o preconizado na literatura^{16, 25, 26}. Este estudo realizado durante nove meses incluiu 59 participantes sem apresentar o cálculo de tamanho da amostra. Foram selecionados pacientes com idades entre 18 e 65 anos, que sofriam de enxaqueca episódica (76,3%) ou crônica, estas definidas como número de crises menor que 15 dias por mês ou maior, respectivamente. Os autores concluíram que medicamentos utilizados na profilaxia da enxaqueca que atuam no Sistema Nervoso

Central (SNC), podem ocasionar eventos adversos graves, portanto a toxina surge como uma alternativa à população.

A tabela 2 apresenta de forma sintetizada os estudos detalhados anteriormente.

Tabela 2. Comparação entre toxina botulínica tipo A com amitriptilina, topiramato e divalproato de sódio na profilaxia da enxaqueca.

Autor/Ano	Modelo	Intervenção	Participantes	Desfecho	Conclusão do autor
Magalhães et al ³⁸ (2010)	Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Toxina botulínica tipo A: 250 U Amitriptilina: 25 a 50 mg	72 pacientes Amitriptilina: 23 Toxina: 49	Redução de 50% no número de dias com dor: Toxina: 67,8% Amitriptilina: 72% Evento adverso: Ganho de peso, constipação, boca seca e constipação Toxina: 11.8, 0, 14 e 4% respectivamente. Amitriptilina: 58.3, 38.8, 44 e 52.1% respectivamente.	Toxina botulínica do tipo A foi tão eficaz quanto amitriptilina para o tratamento profilático de enxaquecas crônicas diárias. Ocorrência de efeitos adversos foi maior nos pacientes que utilizaram amitriptilina.
Mathew et al ⁴¹ (2009)	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego.	Toxina botulínica tipo A: Máximo de 200 U Topiramato: 100 mg/dia, com opção de ajuste de dose para 200 mg/dia	60 pacientes (inicial) 36 pacientes (concluintes) Topiramato: 19 Toxina: 17	Redução de pelo menos 50% no número de dias de dor Topiramato: 40,9% Toxina: 42,9% Evento adverso: Topiramato: 24,1% Toxina: 7,7%	Toxina botulínica do tipo A e topiramato apresentaram eficácia semelhante no tratamento profilático da enxaqueca, pacientes que receberam a toxina tiveram menos efeitos adversos e interrupções.
Blumenfeld et al ⁴² (2007)	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego.	Toxina botulínica tipo A: 100 U Divalproato de sódio: 100 mg	59 pacientes Divalproato: 29 Toxina: 30	Redução nos dias de cefaléia: Divalproato: 50% Toxina: 42,9% Incapacidade com a dor Divalproato: 21,7% Toxina: 75% Evento adverso: Divalproato: 75,8% Toxina: 27,6%	Divalproato de sódio e toxina botulínica tipo A reduziram significativamente a incapacidade associada com enxaqueca, a toxina mostrou um perfil de tolerabilidade maior em comparação com divalproato.

Revisões sistemáticas sobre o uso da toxina botulínica no manejo da enxaqueca

Nas três revisões sistemáticas encontradas são descritos estudos com ampla variedade de doses e tamanho de amostra. Além de tratarem da eficácia e segurança do medicamento, também abordaram questões farmacoeconômicas, principalmente a meta-análise realizada por Schim⁴³, que relacionou o custo-efetividade do medicamento, considerando a enxaqueca uma doença com grande impacto econômico que afeta a produtividade e qualidade de vida dos indivíduos.

Na revisão sistemática citada, foram avaliados os efeitos preventivos da toxina botulínica tipo A sobre a quantidade de medicamentos utilizados no tratamento agudo da enxaqueca. Os estudos selecionados incluíram pacientes com enxaqueca crônica, ou seja, com duas a oito crises por mês, por mais de três meses, ou usuários que costumavam utilizar triptanos frequentemente.

A análise conjunta dos quatro ensaios mostrou que a redução média ponderada na utilização destes medicamentos foi de 57%, no entanto, o autor afirma que os estudos incluídos na análise variaram substancialmente.

O autor concluiu que a redução no uso de medicamentos para a dor aguda é relevante, pois os custos médicos das pessoas que sofrem com enxaqueca são de duas a cinco vezes maiores, devido às consultas e farmacoterapia utilizada. Esses dados mostram a importância do tratamento adequado para essa doença que, por conseguinte levaria à diminuição do número de consultas médicas e atendimentos nas emergências.

Foram abordados quatro estudos, sendo que dois eram ensaios randomizados controlados por placebo envolvendo um total de 153 participantes, um estudo aberto e uma análise retrospectiva, o que diminui a qualidade da meta-análise. O estudo apresentou de forma adequada os resultados obtidos, intervenções e critérios de seleção dos participantes. Menciona a pesquisa em duas bases de dados, mas não faz referência sobre a estratégia de busca, nem sobre os idiomas utilizados. Além disso, o autor não identificou a publicação como meta-análise no título. Os ensaios escolhidos são bastante heterogêneos, com diferentes populações e intervenções. Considerando o aspecto de segurança, nenhuma intervenção em relação aos eventos adversos foi reportada.

Naumann et al⁴⁴, avaliaram a eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A no tratamento de diversas enfermidades. No entanto, serão comentados apenas os resultados relacionados ao tratamento da enxaqueca episódica. Para este fim, os autores selecionaram quatro estudos, sendo que destes, três^{21, 26, 45} foram também selecionados futuramente por Shuendler et al³¹ em sua meta-análise. Os estudos foram divididos em Classe I^{21, 26} e Classe II^{29, 45}, os últimos definidos dessa forma por perderem mais de 20% dos pacientes durante o estudo. Ambos incluíram pacientes que sofriam de duas a oito crises de enxaqueca por mês.

Em um dos estudos de Classe I²¹, realizado com 418 participantes (amostra inicial), utilizaram-se doses de 7,5 a 50 unidades durante quatro meses e os indivíduos foram randomizados em grupo placebo (n = 106), 7,5 U (n = 105), 25 U (n = 101) e 50 U (n = 106) recebendo as injeções nas áreas frontal, temporal e glabellar. O estudo foi sequencial e incluiu três fases, sendo que a partir da fase II os pacientes recebiam doses de 25 e 50 U concluindo o estudo com 182 participantes. A frequência da enxaqueca não foi diferente em nenhum dos grupos tratados. O outro ensaio²⁶ desse grupo inclui 94 pacientes e utilizou uma dose de 25 unidades, o medicamento e o placebo diminuíram substancialmente a frequência das enxaquecas. Em geral, não houve diferenças estatisticamente significativas para qualquer variável de eficácia.

Nos estudos de Classe II, o primeiro²⁹ com 40 participantes, obteve como resultado primário uma mudança na frequência mensal da enxaqueca de moderada a grave. Mais detalhes sobre o ensaio não foram abordados na meta-análise. O último estudo⁴⁵ avaliou os critérios: número de dias com dor de cabeça, número de dias com tratamento sintomático habitual, a gravidade da dor de cabeça e a área sob a curva de cefaléia (definida como a soma dos tempos de duração da dor e intensidade da dor). Nenhuma das medidas abordadas diferiu significativamente entre os grupos em algum momento. O número médio de dias com cefaléia foi significativamente reduzido de 6,6 dias para 6,3 dias no grupo que recebeu a toxina e de 6,7 dias para 6,5 no grupo placebo.

A meta-análise concluiu que a toxina botulínica não se mostrou eficaz em relação ao placebo no tratamento da enxaqueca episódica. As conclusões dos autores foram claras, porém os artigos incluídos no estudo são bastante heterogêneos, além disso, não foi relatada detalhadamente a metodologia para realização das buscas dos artigos e os critérios de inclusão ou exclusão destes. As

doses utilizadas foram bastante variadas, mas muitas não foram relatadas no texto e em algumas descrições dos estudos não é detalhado o tamanho de amostra. Por fim, o autor dá enfoque apenas para eficácia do medicamento, não abordando o aspecto de segurança nos ensaios.

Na terceira meta-análise encontrada³¹, foram selecionados oito ensaios randomizados duplo-cego controlados por placebo para análise, o que totalizou um número de 1601 pacientes com enxaqueca episódica, experimentando crises de pelo menos 15 vezes ao mês durante três meses, sendo que o desfecho primário de interesse foi a redução das crises de enxaqueca por mês. A média de idade dos pacientes foi de 43 anos, 83,3% destes eram do sexo feminino e o número médio de enxaquecas nos meses analisados foi de 5,3. Os autores relataram que a grande problemática da comparação e interpretação dos resultados entre os estudos foi a diferença de doses utilizadas. Para tanto, os estudos foram divididos em: doses altas (> 100 U) e doses baixas (< 100 U), dessa forma pode-se demonstrar alguma dependência do resultado em relação à dose e resolver a discrepância dos resultados obtidos em relação ao tratamento.

Na comparação de doses altas e baixas, observou-se que as primeiras favoreceram ligeiramente o tratamento em comparação com as menores, porém as doses elevadas indicavam uma tendência de diminuição da eficácia em tratamentos prolongados, mostrando que as mais baixas tinham melhor eficácia nessas situações. Todos os estudos mostraram homogeneidade em 30 a 90 dias de tratamento e as reduções globais da enxaqueca em comparação com placebo não foram estatisticamente significativas nem relevantes ($P > 0,05$).

Como não houve uma diferença significativa entre os grupos, os autores não encontraram uma aplicação atual da toxina botulínica do tipo A para o tratamento da enxaqueca episódica e afirmam que pesquisas futuras devem avaliar os efeitos do medicamento em outras formas de enxaqueca que não foram avaliadas na meta-análise.

Os autores definiram detalhadamente os critérios de seleção dos estudos, participantes, intervenções e resultados obtidos. Detalhes da análise foram relatados, mas as doses específicas utilizadas em cada estudo não foram apresentadas. Foi reconhecido que pela ampla heterogeneidade de doses, o ponto de corte para a eficácia da toxina botulínica em doses altas e doses baixas foi arbitrário, mas é improvável que isso tenha afetado a conclusão dos autores.

Alguns dos ensaios foram avaliados mais de uma vez por diferentes autores das meta-análises encontradas, porém a avaliação conjunta dos estudos foi realizada de forma diferenciada pelos pesquisadores. Com o objetivo de agrupar as informações sobre as meta-análises relatadas nesse trabalho é apresentada a tabela 3, onde estas são exibidas de forma sintetizada.

Tabela 3. Síntese das revisões sistemáticas avaliadas neste trabalho.

Autor/Ano	Modelo	Intervenção	Participantes	Desfecho	Conclusão do autor
Schim ⁴³ (2004)	Quatro estudos no total: dois estudos randomizados controlados com placebo, um estudo aberto e uma análise retrospectiva.	Doses de toxina botulínica foram de 25, 50 e 75 unidades (U) nos dois estudos para os quais informação sobre a dosagem estava disponível.	Dois estudos envolveram 153 participantes, 57 dos quais foram alocados para receber toxina botulínica, o estudo aberto teve 50 pacientes e a análise retrospectiva 60 participantes.	Redução de 57% no uso de medicação para as crises agudas após o tratamento com toxina botulínica.	Toxina botulínica A pode ser uma opção de custo razoável para a prevenção de dor de cabeça aguda, especialmente em pacientes com cefaléia crônica e maior uso de medicação aguda.
Naumann et al ⁴⁴ (2008)	Quatro estudos randomizados, controlados por placebo	7,5 a 500 U	O maior estudo incluiu 702 pacientes, os outros três incluíram 32, 33 e 33 respectivamente.	O estudo com maior número de participantes não mostrou benefício significativo de toxina botulínica. O evento adverso mais comum (2,5 a 25% dos pacientes) foi leve fraqueza muscular.	Evidências existentes não sustentam a eficácia da toxina botulínica A para efeito sobre a enxaqueca.
Shuendler et al ³¹ (2009)	Oito estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo.	7,5 a 260 U	1601 participantes no total	Toxina botulínica A em comparação com placebo em: 30 dias (d= -0,06); 60 dias: (d= -0,05); 90 dias: (d= -0,05). d < 0,2 indica tamanho de efeito pequeno.	A toxina botulínica A não foi significativamente diferente do placebo para o tratamento profilático de enxaqueca episódica, tanto do ponto de vista clínico e estatístico.

CONCLUSÃO

Ensaio clínicos randomizados controlados por placebo demonstram a eficácia da toxina botulínica tipo A, principalmente no tratamento da enxaqueca crônica. Os estudos, com doses entre 100 e 360 U, relataram a segurança do medicamento demonstrando poucos eventos adversos nos indivíduos participantes. Na comparação com outros medicamentos, a toxina mostrou efeito semelhante, além de indicar um perfil de tolerabilidade superior a estes. Considerando que a não-adesão de muitos pacientes ao tratamento deve-se principalmente a esse fator, a substância pode ser uma opção no manejo dessa enfermidade que afeta a qualidade de vida de muitas pessoas.

A meta-análise que analisou os fatores relacionados ao consumo de medicamentos e satisfação dos pacientes durante o tratamento concluiu que o medicamento mostrou aceitação destes na medida em que reduziu a procura pelo tratamento das crises agudas. Porém, os autores que examinaram a eficácia da toxina no manejo da enxaqueca episódica, concluíram que o medicamento apesar de mostrar-se seguro, não indicou efeito terapêutico superior ao tratamento de comparação.

Ainda são poucos os estudos sobre a eficácia e segurança da utilização da toxina botulínica no manejo da enxaqueca, havendo necessidade mais evidências sobre a utilização da toxina, principalmente em pacientes que sofrem de enxaqueca episódica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jackson JL, Shimeall W, Sessums, L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:5222-5235.
2. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27:193–210.
3. Martins, IP. Enxaqueca: da clínica para a Etiopatogenia. *Acta Med Port* 2009;22: 589-598.
4. Arrais, PSD. Perfil da automedicação no Brasil. *Rev Saúde Pública* 1997;31:(1) 71–7.
5. Kirth V, Derry S, Moore RA, Mcquay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;1-45.
6. Gallagher RM, Cutrer FM. Migraine: diagnosis, management, and new treatment options. *Am J Manag Care* 2002;8(3):58-73.
7. Wannmacher L, Ferreira MBC. Enxaqueca: Mal Antigo Com Roupagem Nova. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados – OPAS* 2004;1(8).
8. MacGregor A, Pawsey SP, Campbell JC, Hu X. Safety and Tolerability of Frovatriptan in the Acute Treatment of Migraine and Prevention of Menstrual Migraine: Results of a New Analysis of Data From Five Previously Published Studies; *Gender Medicine* 2010;7(2)88–108.
9. Machado J, Barros J, Palmeiras M. Enxaqueca fisiopatologia clínica e tratamento. *Revista portuguesa clinica geral*, 2006;22:461-470.
10. Ferreira MBC, Caumo W, Hidalgo MPL. Fármacos utilizados em dor crônica. Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 260-291
11. Pringshein TMD, Davenport JBA, Becker, WJ. Prophylaxis of migraine headache. *CMAJ* 2010;182(7):269–276.
12. Fenstermacher N, Levin M, Ward T; Pharmacological Prevention of Migraine; *BMJ* 2011;342:540–543.
13. BRASIL. Imprensa Nacional. Resolução ANVISA RE nº 1.529, de 8 de abril de 2011. Disponível: <http://www.in.gov.br>. Acesso: 29 ago. 2011.
14. BRASIL. ANVISA. Produtos: consulta a banco de dados. Disponível: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso: 29 ago. 2011.
15. FDA. Drugs. Disponível: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103000s5236lbl.pdf. Acesso: 29 ago. 2011.
16. LACY, Charles F. et al. *Drug Information Handbook*. 19. ed. Hudson: Lexi-comp, 2010.
17. Ionnidis JPA, Evans SJW, Gotzsche PC, O’neill RT, Altman DG, Schulz K, Moher D. Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Ann Intern Med* 2004;141:781-788.
18. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin* 2010;135:507-511
19. Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin type A. *J am acad dermatol* 2005; 53(2):284-290.

20. Anand KS, Prasad A, Singh MM, Sharma S, Bala K. Botulinum toxin type A in prophylactic treatment of migraine. *American Journal of Therapeutics* 2006;183-187.
21. Saper JR, Mathew NT, Loder EW, Degryse R, Vandenburg AM. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Comparison of Botulinum Toxin Type A Injection Sites and Doses in the Prevention of Episodic Migraine. *Pain Medicine* 2007;478-485.
22. Ramadan NM, Buchanan TM; New and future migraine therapy; *Pharmacology & Therapeutics* 2006:199–212.
23. Blumenfeld AM, Schim J, Chippendale TJ. Botulinum toxin type A and Divalproex Sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. *Headache* 2008; 48:210-220.
24. Sweetman S. (Ed). *Martindale: the complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Greenwood Village, Colorado: Thomson Healthcare. Disponível: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>. Acesso: 29 ago. 2011.
25. Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, Pokta S, Vandenburg AM. Botulinum toxin type a prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache* 2007;47:486–99.
26. Elkind AH, O'Carroll P, Blumenfeld A, DeGryse R, Dimitrova R. A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis. *J Pain* 2006;7: 688–696.
27. Vo AH, Satori R, Jabbari B, *et al.* Botulinum toxin type A in the prevention of migraine: a double-blind controlled trial. *Aviat Space Environ Med* 2007;78(5 suppl):B113–118.
28. Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C. Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005;45:293–307.
29. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt IW, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004;24:838–843.
30. Barrientos N, Chana P. Botulinum toxin type A in prophylactic treatment of migraine headaches: a preliminary study. *J Headache Pain* 2003; 4: 146–151.
31. Shuendler AJ, Lee s, Siu M, Ondovcik S, *et al.* Efficacy of Botulinum Toxin Type A for the Prophylaxis of Episodic Migraine Headaches: A Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Pharmacotherapy* 2009; 29(7): 784–791.
32. Chankrachang S, Arayawichanont A, Pongvarin N, *et al.* Prophylactic Botulinum Type A Toxin Complex (Dysport®) for Migraine Without Aura. *Headache* 2011; 51:52-63.
33. Headache Classification Subcomitte of the International Headache Society. *The Internacional Classification of Headache Disorders*. 2° edição. *Cephalalgia* 2004; 24:1-160.
34. Dodick D, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD. Botulinum Toxin Type A for the Prophylaxis of Chronic Daily Headache: Subgroup Analysis of Patients Not Receiving Other Prophylactic Medications: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Headache* 2005; 45:315-324.
35. Dodick D, Turkel CC, DeGryse R, *et al.* OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results From the Double-Blind, Randomized, Placebo-

- Controlled Phases of the PREEMPT Clinical Program. *Headache* 2010;50:921-936.
36. Cady R, Schreiber C. Botulinum Toxin Type A as Migraine Preventive Treatment in Patients Previously Failing Oral Prophylactic Treatment Due to Compliance Issues. *Headache* 2008;48:900-913.
 37. Freitag FG, Diamond S, Diamond M, Urban G. Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Chronic Migraine Without Medication Overuse. *Headache* 2008;48:201-209.
 38. Magalhães E, Menezes C, Cardeal M, Melo A. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010;112:463–466.
 39. DRUGDEX® System. MICROMEDEX® Healthcare Series. Thomson Healthcare. Disponível: <http://www.thomsonhc.com>. Acesso: 13 set. 2011.
 40. Mcevoy, GK (Ed.) AHFS Drug Information. Bethesda: ASPH, 2011.
 41. Mathew NT, Jaffri SFA. Double-Blind Comparison of OnabotulinumtoxinA (BOTOX®) and Topiramate (TOPAMAX®) for the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine: A Pilot Study. *Headache* 2009;49:1466-1478.
 42. Blumenfeld AM, Schim JD, Chippendale, TJ. Botulinum Toxin Type A and Divalproex Sodium for Prophylactic Treatment of Episodic or Chronic Migraine. *Headache* 2008;48:210-220.
 43. Schim J. Effect of preventive treatment with botulinum toxin type A on acute headache medication usage in migraine patients. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(1):49-53.
 44. Naumann M, So Y, Argoff CE, Childers MK, *et al.* Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review). *Neurobiology* 2008;1691-1699.
 45. Schulte-Mattler WJ, Krack P. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Pain* 2004;109:110–114.

ANEXO I

Guia para submissão de artigos na revista “Arquivos de Neuro-Psiquiatria” (disponível em: <http://www.scielo.br/revistas/anp/pinstruc.htm>)

ARQUIVOS DE NEURO-PSIQUIATRIA (Arq Neuropsiquiatr - ISSN 0004 - 282X) é a revista oficial da Academia Brasileira de Neurologia, com um volume anual e quatro números trimestrais, publicados em março, junho, setembro e dezembro.

FINALIDADE E OBJETIVOS - *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* tem por finalidade publicar artigos científico-tecnológicos originais de Neurologia e Neurociências Aplicadas. Os textos devem ser inéditos, claros e concisos, em inglês. Excepcionalmente, consensos, padronizações ou validações de testes diagnósticos podem ser em português.

TIPOS DE CONTRIBUIÇÃO - Serão aceitos para análise:

- (1) *Artigos*: pesquisas originais relacionadas ao estudo de causas, mecanismos, diagnóstico, evolução, tratamento e prevenção de doenças.
- (2) *Notas clínicas ou técnicas*: apresentações clínicas de interesse (casos raros, apresentação ou evolução atípicas, efeitos inesperados do tratamento, uso de novas técnicas).
- (3) *Notas históricas*: história da neurologia, dados sobre descrição de sinais, doenças ou síndromes neurológicas.
- (4) *Artigos de revisão*: análises críticas sobre temas atuais, a convite dos editores.
- (5) *Resumos de teses*: reprodução do Abstract da tese.
- (6) *Cartas ao editor*: comentários sobre artigos publicados, com até 400 palavras e 5 referências, em inglês.
- (7) *Análises de livros*: análise crítica de publicações em neurociências, com até 400 palavras, em português.

FORMA DOS ARTIGOS

Arquivos de Neuro-Psiquiatria adota as normas editoriais do International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals October 2005 update (www.icmje.org).

Os autores devem submeter o original em processador de Word, fonte 12 (Arial ou Times New-Roman). O texto deve conter, nesta ordem:

(1) **Apresentação (página de rosto):** (a) Título sintético e preciso, com até 100 caracteres; (b) Autor: nome e sobrenome, este como desejado para indexação; (c) Informações complementares: nome da instituição em que foi feito o estudo, cidade e país; grau e cargo do autor; declaração de conflito de interesses; financiadora; endereço postal e eletrônico para correspondência.

(2) **Abstract e Resumo:** (a) artigos: até 150 palavras, contendo informação estruturada quanto a: motivo e propósito do estudo, método, resultados, conclusão; (c) notas clínicas ou técnicas e notas históricas: não têm abstract; (c) artigos de revisão: até 200 palavras. O Resumo deve ser precedido pelo Título em português.

(3) **Key Words e Palavras-Chave:** (a) artigos e artigos de revisão: após Abstract e Resumo, seguindo os Descritores de Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br/>); (b) notas clínicas ou técnicas, notas históricas, resumos de teses e cartas ao editor: não têm Key-Words.

(4) **Texto:** (a) artigos: até 3000 palavras, excluindo-se as referências, contendo: introdução e objetivo; método (sujeitos e procedimentos, referência explícita quanto ao cumprimento das normas éticas aplicáveis, incluindo o nome da Comissão de Ética que aprovou o estudo e o Consentimento Informado dos pacientes ou seus familiares); resultados; discussão; agradecimentos; referências. Não repetir no texto dados que constem de tabelas e ilustrações. (b) notas clínicas ou técnicas e notas históricas: o texto não deve ultrapassar 1000 palavras, excluindo-se as referências; (c) artigos de revisão: até 5000 palavras, sem contar as referências, incluindo análise de dados de outros autores ou metanálise, avaliação crítica dos dados da literatura e considerações baseadas em sua experiência pessoal.

(5) **Tabelas:** (a) artigos e artigos de revisão: até 5, apresentadas em páginas separadas, constando: número de ordem, título e legenda. Não usar barras para separar linhas ou colunas; (b) notas clínicas ou técnicas e notas históricas: até 2, com formato semelhante ao descrito para os artigos.

(6) **Ilustrações:** (a) artigos e artigos de revisão: até 3, gráficos ou fotos, de boa qualidade, com legendas em páginas separadas; reproduções de ilustrações publicadas: anexar autorização da publicadora e do autor; (b) notas clínicas ou técnicas e notas históricas: até 2, com formato semelhante ao descrito para os artigos. Ilustrações a cores: custos serão repassados ao autor.

(7) **Referências:** (a) artigos: até 30, restritas àquelas essenciais ao conteúdo do artigo; (b) notas clínicas ou técnicas e notas históricas: até 10; (c) artigos de revisão: até 60. As referências devem: (1) ser numeradas na ordem consecutiva de sua citação ao longo do texto; (2) seguir o padrão do Index Medicus; (3) incluir todos os autores quando até 6; quando 7 ou mais, listar os 3 primeiros, seguidos de "*et al.*".

Modo de fazer a citação: (a) artigos: Autor(es). Título. Periódico ano; volume: páginas inicial-final (com todos os dígitos); (b) livros: Autor(es) ou editor(es). Título. Edição, se não for a primeira. Tradutor(es), se for o caso. Cidade em que foi publicado: publicadora, ano: páginas inicial-final; (c) capítulos de livros: Autor(es). Título. Editor(es) do livro e demais dados sobre este, conforme o item anterior; (d) resumos: Autor(es). Título, seguido de (Abstr). Periódico ano; volume (Suplemento e seu número, se for o caso): página(s). Quando não publicado em periódico: Título da publicação. Cidade em que foi publicada: publicadora, ano, página(s); (e) livro ou texto on-line: autor(es). Título. Available at www ... (name of the site). Accessed (month day, year); (f) comunicações pessoais só devem ser mencionadas no texto, entre parênteses. As referências que constam dos artigos publicados neste número servem para orientação.

Submissão e tramitação do artigo

Para submeter manuscritos: www.scielo.br/anp, escolhendo a opção online submission. Não serão aceitas submissões por escrito, via correio. O artigo deve ser submetido à Junta Editorial para publicação com carta assinada por todos os autores,

anexada online ao texto. Pelo mesmo site o autor pode acompanhar a tramitação do manuscrito. E-mail: arq.neuropsiquiatria@terra.com.br; endereço: ARQUIVOS DE NEURO-PSIQUIATRIA - Praça Amadeu Amaral 47 / 33 - 01327-010 - São Paulo - SP - Brasil.

A Junta Editorial:

(a) verifica se o artigo está dentro do propósito do periódico, recusando-o quando não satisfizer essa condição;

(b) encaminha os artigos selecionados à análise de pelo menos dois pesquisadores da área do tema do artigo, dentro do sistema de arbitragem por pares (peer-review) que, em cerca 30 dias, devem avaliar o conteúdo e forma do texto;

(c) recebe e analisa os pareceres dos avaliadores, recusando os artigos julgados insatisfatórios;

(d) dá conhecimento dos pareceres dos avaliadores e das sugestões destes aos autores, juntamente com as sugestões editoriais quanto a conteúdo, estrutura, clareza e redação do texto;

(e) em até 30 dias recebe dos autores o texto revisto;

(f) em cerca 30 dias verifica se o novo texto do artigo inclui as correções e sugestões recomendadas e, se necessário, encaminha o novo texto aos autores para correções adicionais;

(g) aceita ou recusa o artigo para publicação.

ACEITE DO ARTIGO - Os manuscritos serão aceitos pela ordem cronológica, após cumprimento das etapas da tramitação. Todos os manuscritos serão submetidos a revisor de língua inglesa com experiência em publicações na área neurológica, correndo por conta dos autores os custos dessa revisão.

PUBLICAÇÃO DO ARTIGO - Fica subentendido que os autores concordam: (a) com sua publicação exclusiva neste periódico; (b) em transferir automaticamente direitos de cópia e permissões à editora do periódico. Os autores assumem a responsabilidade intelectual e legal pelos resultados e pelas considerações apresentados.