



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO MARIA APARECIDA PEDROSSIAN - HUMAP
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA – GEP
SETOR DE GESTÃO DA PESQUISA E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA - SGPIT
NÚCLEO DE AVALIAÇÃO EM TECNOLOGIAS EM SAÚDE – NATS

Campo Grande, 30 de setembro de 2022.

NOTA TÉCNICA Nº 004/2022

1. Apresentação da Demanda

Demanda apresentada pela Unidade de Cabeça e Pescoço UCA/DGC/GAS/Humap-UFMS ao Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian Humap-UFMS/Ebserh para o uso de agente paralisante da função neuromuscular aplicado no tratamento de comorbidades relacionadas à região de cabeça e pescoço de pacientes atendidos do Humap-UFMS/EBSERH, a partir do emprego da Toxina Botulínica Tipo A (TBA).

Obtido laboratorialmente, a TBA é um agente biológico, de aspecto cristalino estável, liofilizada em albumina humana, conservada em frasco a vácuo estéril, com diluição em solução salina. De oito tipos sorológicos de toxina produzidos pela bactéria anaeróbia, *Clostridium botulinum*, a mais potente é a do tipo A, sendo de uso clínico (SPOSITO, 2004).

2. Problema Identificado

A situação problema foi estruturada a partir da pergunta PICO.

P – Portadores de sialorreia, trismo, distúrbio da articulação temporomandibular e dor orofacial.

I – Uso de Toxina Botulínica A.

C – *sem comparador*.

O – Tratamento conservador para comorbidades relacionadas a região de cabeça e pescoço.

3. Produto Avaliado

Emprego da TBA para tratamento de Sialorreia, Distonias Musculares Faciais, Trismo, Distúrbios de articulação temporomandibular e dor orofacial.

4. Resultados Obtidos

Foi realizada, inicialmente, uma consulta de Nota Técnica a respeito do uso do princípio ativo toxina botulínica tipo A. Sendo identificada a Nota Técnica nº 342/2014 do Ministério da Saúde em conjunto com a Consultoria Jurídica da Advocacia Geral da União.

A Nota Técnica nº 342/2014 responde a quatro questionamentos, entre eles: (i) se o medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade; (ii) se o medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED e; (iii) se medicamento está disponível no SUS. Em suma e respectivamente as respostas são:

(i) Sim, os usos aprovados pela ANVISA são para Tratamento de blefarospasmo, espasmo hemifacial, torcicolo espasmódico, espasticidade, linhas faciais hiperfuncionais e hiperidrose em adultos, (...).

“CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização dessa medicação para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico”.

(ii) Consoante informações na página eletrônica da ANVISA¹, o medicamento possui preço registrado na CMED².

(iii) Esse medicamento está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS na forma de apresentação forma de apresentação pó liofilizado de 100U e 500U³.

O medicamento toxina botulínica tipo A é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o tratamento de (...):

Distonias focais e espasmo hemifacial G240, G241, G242, G243, G244, G245, G248, G518).

O Protocolo Clínico para Distonias Focais e Espasmo Hemifacial está regulamentado por meio da Portaria SAS/MS nº 376, de 10 de novembro de 2009, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da enfermidade; revogada pela Portaria Conjunta Nº 1, DE 29 DE MAIO DE 2017, do Ministério Da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde⁴, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Distonias e Espasmo Hemifacial.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Distonias e Espasmo Hemifacial, quanto aos benefícios esperados, não existe um tratamento que resulte na cura definitiva das distonias, sendo possível apenas

¹ ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>

² ANVISA. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

³ Outras formas de apresentações registradas pela ANVISA estão reunidas na Tabela 2.

⁴ Portaria Conjunta Nº 1, DE 29 DE MAIO DE 2017, do Ministério Da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2017/poc0002_30_05_2017.html

promover um alívio sintomático. Os principais benefícios esperados do tratamento com TBA são: (a) Diminuição da frequência e da gravidade dos espasmos; (b) diminuição da dor ou do desconforto ocasionados pelos espasmos; (c) melhora da atividade funcional e da qualidade de vida dos pacientes.

Quanto ao tempo de tratamento e os critérios de interrupção, o protocolo estabelece que a duração do tratamento não é pré-determinada, e o tratamento deve ser indicado se não houver nenhum dos critérios de exclusão⁵ e deve ser mantido enquanto o paciente apresentar resposta terapêutica. As aplicações devem ocorrer em intervalos de pelo menos 3 meses. Será considerada falha terapêutica o fato de os pacientes não obterem os benefícios esperados com o tratamento ou apresentarem efeitos adversos graves ou que interfiram em suas atividades habituais.

Foi realizada busca no portal da BIREME adotando a seguinte estratégia: **(toxina botulínica A) AND (sialorreia) OR (trismo) OR (distúrbio de articulação temporomandibular) OR (dor orofacia) AND (db:"BBO") AND mj:("Toxinas Botulínicas Tipo A") AND la:("pt")) AND (year_cluster:[2012 TO 2022])**. Sendo aplicado os filtros: Base de dados BBO - Odontologia; Assunto principal Toxinas Botulínicas Tipo A; Idioma Português; Intervalo de ano de publicação nos últimos dez anos. Um total de 19 estudos foram encontrados, destes 14 foram excluídos por não contemplarem o tema da investigação. Os principais resultados estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos resultados dos artigos selecionados.

Autor / Ano	Título	Objetivo	Principais Resultados
KRAUL, 2020	Análise facial digital de pacientes com paralisia facial, após laserterapia e aplicação de toxina botulínica: estudo triplo-cego, randomizado, placebo controlado	O objetivo do estudo, foi mensurar a recuperação de assimetrias faciais, visualizadas através da AFD, após tratamento com LBP na hemiface paralisada e TB na hemiface com hiperfunção muscular e/ou espasmo	A TB foi utilizada nos pacientes que ao final do laser, ainda apresentavam assimetrias. Tanto a LBP (P<0,001), quanto a TB foram eficazes na redução da assimetria. Na análise qualitativa (p<0,001), os pacientes relataram melhora na assimetria, dor e sincinesia.
BISPO, 2019	A toxina botulínica como alternativa do arsenal terapêutico na odontologia	O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão sistemática acerca da toxina botulínica na Odontologia, baseada em evidência científica, procurando-se discorrer sobre os seus reais benefícios, servindo de guia	Empregada na Odontologia: na sialorreia, nas assimetrias faciais com origem muscular, nas disfunções e nos problemas da articulação temporomandibular, no bruxismo, no controle do sorriso gengival, na distonia orofacial, no controle da força muscular após aposição de

⁵ Critérios de exclusão: Gravidez; lactação; hipersensibilidade à TBA ou a um de seus componentes; doença neuromuscular associada (por exemplo, doenças do neurônio motor, miastenia grave); uso concomitante de potencializador do bloqueio neuromuscular, como aminoglicosídeo; presença provável de anticorpos contra a TBA, definida por perda de resposta terapêutica após um determinado número de aplicações em paciente com melhora inicial; ou perda definitiva de amplitude articular por anquilose ou retração tendínea.

		para consulta, em detrimento das discussões sobre área de atuação, bem como, do seu uso cosmético ou funcional, mas, sobretudo, referenciando reais expectativas que se concretizaram em benefício, mesmo que a curto prazo, para o paciente que foi submetido a tal terapia.	fixações em Implantodontia, entre outros. Foi possível concluir que a toxina botulínica é uma alternativa promissora dentro do arsenal terapêutico do cirurgião-dentista devido ao seu múltiplo emprego, com possibilidade de correções e reversibilidade superiores quando comparada a técnicas cirúrgicas, por exemplo, com menor índice de morbidade, maior conforto e resultado imediato para o paciente
VASCONCELOS, et al., 2017	Toxina botulínica nos músculos masseter e temporal: considerações farmacológicas, anatômicas e clínicas	Sendo considerada de grande importância no hall terapêutico pelo Cirurgião-Dentista pretende-se discorrer sobre a temática, com enfoque na sua aplicação nos músculos masseter e temporal.	Sendo considerada de grande importância no hall terapêutico pelo Cirurgião-Dentista pretende-se discorrer sobre a temática, com enfoque na sua aplicação nos músculos masseter e temporal.
FASSINA, JÓIAS, JÓIAS, 2016	Toxina botulínica tipo A nas DTM musculares: há eficácia?	Os objetivos dessa revisão da literatura foram verificar a eficácia da toxina botulínica tipo A (BTX-A) na diminuição da dor em indivíduos com DTM e identificar os parâmetros ideais para o local, número de aplicações, dosagens e tempo de duração	O efeito da toxina botulínica sobre os músculos e a dor, em geral, tem duração variada, sendo relatado desde 3 a 4 semanas até 3 a 5 meses. A maioria dos estudos observou a eficácia da BTX-A na diminuição da dor de indivíduos com DTM. Porém é necessário que mais estudos clínicos randomizados, duplo cegos, multicêntricos e controlados sejam realizados para que a eficácia da BTX-A seja comprovada e para que um protocolo de atendimento seja realizado
BACCI, 2016	Ortodontia lingual e toxina botulínica: uma abordagem terapêutica combinada	Este estudo tem o objetivo de relacionar as prováveis influências biomecânicas da introdução de bráquetes linguais em pacientes com parafuncionalidade. Em segunda instância, o autor demonstrará prováveis indicações do uso terapêutico da toxina botulínica em Ortodontia Lingual	Os achados evidenciaram que a propriedade de relaxamento muscular da toxina botulínica pode auxiliar substancialmente no controle de inclinação dos incisivos em pacientes com parafuncionalidade, além de auxiliar na composição da estética do sorriso, especialmente nos casos de hipertrofias musculares e na redução temporária e cosmética do sorriso gengival.

Tabela 2. Toxina Botulínica A registrados pela ANVISA⁶.

Nome Comercial ⁷	Registro	Vencimento	Classe Terapêutica	Apresentação ⁸	Registro	Forma Farmacêutica	Conservação
BOTOX	101470045	09/2027	Agente Paralisante Neuromuscular	100 U PO LIOF INJ CT FA VD INC	1014700450012	Pó liofilo injetável	Conservar a temperatura entre 2 e 8°C (refrigerador) conservar em freezer em temperatura de -5°C ou inferior
				50 U PO LIOF INJ CT FA VD INC	1014700450020		
				200 U PO LIOF INJ CT FA VD INC	1014700450039		
BOTULIFT	106460180	01/2030	Agente Paralisante Neuromuscular	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC	1064601800011	Pó liofilo injetável	Conservar a temperatura entre 2 e 8°C (refrigerador) proteger da luz
				100 U PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC	1064601800021		
				50 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC	1064601800038		
				50 U PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC	1064601800046		
				200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC	1064601800054		

⁶ Resultado da Consulta de Produtos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25381>.

⁷ Via de administração dos produtos BOTOX; BOTULIFT; BOTULIM; NABOTA; PROSIGNE; XEOMIN: intramuscular. DYSPORT: intramuscular/subcutâneo 1.

⁸ As formas de apresentação pó liofilizado de 100U e 500U, conforme RESOLUÇÃO CTE-CMED Nº 6, DE 27 DE MAIO DE 2021, estão entre o novo rol de produtos sobre os quais se deve aplicar o Coeficiente de Adequação de Preços (CAP). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/RESOLUOCTECMEDN.6DE27DEMAIODE2021DOU.pdf/view>

				200 U PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC	1064601800062		
				150 U PO LIOF SOL INJ CT FA VD INC	1064601800070		
BOTULIM	116370143	02/2027	Agente Paralisante Neuromuscular	50 U PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS	1163701430011	Pó liofilo injetável	Conservar a temperatura entre 2 e 8°C (refrigerador)
				50 U PÓ LIOF INJ CT 10 FA VD TRANS	1163701430028		
				50 U PÓ LIOF INJ CX 100 FA VD TRANS (EMB HOSP)	1163701430036		
				100 U PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS	1163701430044		
				100 U PÓ LIOF INJ CT 10 FA VD TRANS	1163701430052		
				100 U PÓ LIOF INJ CX 100 FA VD TRANS (EMB HOSP)	1163701430060		
				200 U PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS	1163701430079		
				200 U PÓ LIOF INJ CT 10 FA VD TRANS	1163701430087		

				200 U PÓ LIOF INJ CX 100 FA VD TRANS (EMB HOSP)	1163701430095		
DYSPO RT	169770001	04/2029	Agente Paralisante Neuromuscular	500 U PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS	1697700010013	Pó Liofilizado para Solução Injetável	Conservar a temperatura entre 2 e 8ºc (refrigerador)
				500 U PO LIOF SOL INJ CT 2 FA VD TRANS	1697700010021		
				300 U PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS	1697700010031		
				300 U PO LIOF SOL INJ CT 2 FA VD TRANS	1697700010048		
NABOTA	164250006	02/2030	Agente Paralisante Neuromuscular	100 U PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML	1642500060011	Pó para Solução Injetável	Conservar a temperatura entre 2 e 8ºc (refrigerador)
PROSIGNE	102980317	03/2028	Agente Paralisante Neuromuscular	100 U PÓ LIOF INJ CT 1 FA VD INC	1029803170010	Pó liofilo injetável	Conservar a temperatura entre 2 e 8ºc (refrigerador) indicado no texto de rotulagem
				100 U PÓ LIOF INJ CX 5 FA VD INC	1029803170029		
				50 U PÓ LIOF INJ CT 1 FA VD INC	1029803170031		
				50 U PÓ LIOF INJ CT 5 FA VD INC	1029803170042		Indicado no texto de rotulagem

XEOMIN	188020001	12/2029	Agente Paralisante Neuromuscular	100 U PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS	1880200010012	Pó liofilo injetável	Conservar em temperatura ambiente (ambiente com temperatura entre 15 e 30°C)
				100 U PO LIOF SOL INJ CT 2 FA VD TRANS	1880200010020		
				100 U PO LIOF SOL INJ CT 3 FA VD TRANS	1880200010039		
				100 U PO LIOF SOL INJ CT 6 FA VD TRANS	1880200010047		

5. Recomendações Finais e Observações

O NATS/Humap-EBSERH compreende a importância da administração de Agente Paralisante Neuromuscular a partir da Toxina Botulínica A. De acordo com a bibliografia consultada recomenda-se para uso específico dessa nota técnica, nos casos de distonias e espasmo hemifacial.

REFERÊNCIAS

SPOSITO, M.M.M. Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. **Acta Fisiátrica**, v. 11, n. supl.1, S7-S44, dez. 2004. Doi: 10.11606/issn.2317-0190.v11iSupl.1a102495. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/102495>. Acesso em: 24 set. 2022.

KRAUL, Luciane Franco. Análise facial digital de pacientes com paralisia facial, após laserterapia e aplicação de toxina botulínica: estudo triplo-cego, randomizado, placebo controlado. 2019. **Tese** (Doutorado em Laser em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. DOI:10.11606/T.23.2019.tde-09072020-113128. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23155/tde-09072020-113128/publico/LucianeFrancoKraulVersaoCorrigida.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2022.

BISPO, L. B., A toxina botulínica como alternativa do arsenal terapêutico na odontologia. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 31, n. 1, p. 74-87, jan./mar. 2019. DOI: https://doi.org/10.26843/ro_unicidv3112019p74-87. Disponível em: <https://publicacoes.unicid.edu.br/index.php/revistadaodontologia/article/view/803>. Acesso em: 25 nov. 2022.

VASCONCELOS, A. F. M. *et al.* Toxina botulínica nos músculos masseter e temporal: considerações farmacológicas, anatômicas e clínicas. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac., Camaragibe**, v. 16, n. 2, p. 50-54, abr./jun. 2017. Disponível em: <https://www.revistacirurgiabmf.com/2017/02/Artigos/10ArtigocasoClinicoToxinabotulinica.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2022.

FASSINA, M. T., Jóias, R. M.; Jóias, R. P. Toxina botulínica tipo A nas DTM musculares: há eficácia? **Odonto**, v. 24, n. 48, p. 1-13, 2016. Disponível em: <https://www.metodista.br/revistas/revistas-metodista/index.php/Odonto/article/view/6881/5891>. Acesso em: 25 nov. 2022.

BACCI, H., Ortodontia lingual e toxina botulínica: uma abordagem terapêutica combinada. **Orthod. Sci. Pract.** v. 9, n. 35, p. 29-34, jul. 2016. Disponível em: <https://www.henriquebacci.com.br/wp-content/uploads/2016/11/2016-ORTHOSCIENCE-TOX.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2022.