

Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico

Maria Matilde de Mello Sposito¹

1. INTRODUÇÃO

1.1. Toxina Botulínica do tipo A - Apresentação

Todas as informações contidas neste trabalho de revisão são referentes a toxina botulínica do tipo A (TBA) produzida por Allergan Inc, representada no Brasil por Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA, cujo nome comercial é BOTOX[®].

A toxina botulínica do tipo-A é um agente biológico obtido laboratorialmente, sendo uma substância cristalina estável, liofilizada em albumina humana e apresentada em frasco a vácuo estéril, para ser diluída em solução salina.

A TBA é produzida naturalmente pelo *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbia, que produz oito tipos sorológicos de toxina, sendo a do tipo-A a mais potente e por isto utilizada clinicamente.

1.2. Histórico

“Venenos podem ser empregados como uma forma de destruição da vida ou como agentes de tratamento de doenças”¹

Claude Bernard, 1885

Com base neste princípio, a toxina botulínica tipo A (TBA) foi estudada extensivamente por Schantz, Johnson e colaboradores há mais de 30 anos, inicialmente em Fort Detrick e posteriormente na Universidade de Wisconsin, onde foi produzida laboratorialmente pela primeira vez².

Dentro do histórico da TBA temos:

- Muller (1735-1793) e Justinus Kerner (1786-1862) na Alemanha descrevem a doença botulismo³
- 1895 - Prof. E. van Ermangem - Bélgica - isola o *Clostridium botulinum* após 34 casos de paralisia com 3 mortes^{4,5}.
- Início de 1900 um grande surto de botulismo nos EUA, destruiu a indústria de alimentos enlatados³.
- 1920 - Dr. Herman Sommer - Universidade na Califórnia - isola a neurotoxina³.
- 1943 – Durante a II Guerra Mundial - Risco de armas biológicas (botulismo e carbúnculo)³ *US National Academy of Sciences* com a ajuda dos Profs. E. B. Fred e Ira Baldwin da Universidade de Wisconsin e de Stanhope Bayne-Jones da Universidade de Yale formam um laboratório sob a égide das Forças Armadas americanas em Camp Detrick, mais tarde chamado de Fort Detrick no estado de Maryland objetivando investigar os danos e pesquisar meios de proteção contra esta bactérias³.
- 1944 - Dr. Edward J. Schantz e Dr. Erik A. Johnson se juntam ao grupo de Fort Detrick para pesquisar botulismo
- 1946 - Dr. Edward J. Schantz e Dr. Erik A. Johnson em associação com o Dr. Dr. Carl Lamanna, desenvolvem e purificam a toxina na forma cristalina^{3,6,7}.

1. Médica Fisiatra do Centro de Reabilitação Umarizal da Divisão de Medicina de Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Mestre e Doutora em Medicina pela Escola Paulista de Medicina. Vice-presidente para América-latina e Caribe da International Society of Physical and Rehabilitation Medicina. Médica Consultora da Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda. – Divisão BOTOX[®] Brasil.

- 1957 – Dr. Duff e colaboradores desenvolvem uma forma melhorada da toxina purificada.
- Dr. Vermon Brooks sugere o uso para o tratamento da hiperfunção muscular⁵.
- Final dos aos 60, início dos 70, Dr. Alan B. Scott inicia pesquisa no tratamento do estrabismo após contato com Fort Detrick^{3,6}.
- 1972 – Fort Detrick é fechado pelo Presidente Nixon após a assinatura da “*Biological and Toxins Weapons Convention*”.
- 1977-1978 - Dr. Alan B. Scott inicia experimentos em humanos ligado à Universidade de Winconsin e junto com Dr. Schantz²⁻⁶
- 1979 - Dr. Schantz prepara a toxina cristalina do tipo A e submete ao *Food and Drug Administration* (FDA)⁴.
- 1989 a toxina botulínica do tipo A é aprovada pelo FDA como segura e eficiente para o tratamento dos distúrbios do movimento⁸.
- 1990 o consenso do *National Institutes of Health* incluiu a toxina botulínica na lista de medicamentos seguros e eficientes⁶.

1.3. Processo de fabricação

A TBA comercializada na forma congelada, a vácuo e estéril, produzida a partir de uma cultura de *Clostridium botulinum*, desenvolvida em meio contendo amina N-Z e extrato de levedura⁹, é o produto farmacêutico citado no parágrafo inicial desta monografia.

A purificação da solução da cultura é feita através de uma série de precipitações em meio ácido, até a obtenção de um complexo cristalino constituído por uma proteína ativa de alto peso molecular e uma proteína tipo hemaglutina associada¹⁰. O complexo cristalino é redissolvido em uma solução salina contendo albumina e a seguir é filtrado esterilmente (0,2 micra) antes do envazilhamento e congelamento a vácuo.

Após 4 dias de incubação, a precipitação ácida é utilizada para concentrar o complexo da neurotoxina a partir da cultura fluida⁹⁻¹⁰. O complexo da neurotoxina é então solubilizado e precipitado, depois purificado e os ácidos nucléicos removidos por cromatografia em pH ácido. A neurotoxina é então separada do complexo protéico não tóxico por cromatografia em pH alcalino, e os traços de contaminação são retirados^{9,10}.

A toxina botulínica do tipo A na forma cristalina, utilizada em terapêutica, foi preparada pela primeira vez, em Novembro de 1979 a partir de cultura da cepa Batch 79-11, e aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) em Dezembro de 1989, como uma droga “Órfã”^{9,10}, que evoluiu para a forma e marca comercial BOTOX[®].

A formulação foi inicialmente preparada com a cepa Hall, devido ao fato desta ter um alto índice de produtividade (1-4 milhões 50% dose letal de ratos – MDL₅₀ por ml de cultura)¹⁰ O processo de crescimento pode ser visto após 25-36 horas de incubação, e para se obter a completa lise e limpeza da cultura leva-se entre 2-3 dias¹⁰.

A toxina é liberada durante a lise e ativada através de proteases presentes na cultura. O processo de purificação e cristalização da toxina é realizado por várias precipitações realizadas em meio ácido^{9,10}. O ponto isoelétrico da toxina cristalina acontece em pH 5,6. Em contato com pH mais alcalino, acima de 7,1, ou em contato com o sangue e tecidos humanos ou animais, rapidamente acontece

a quebra e inativação da toxina¹⁰.

O processo de purificação é extremamente importante porque para se evitar reações adversas e aumento da antigenicidade² é necessário retirar-se todos os resíduos de modo a deixar a toxina livre dos ácidos ribonucléicos e outros materiais contaminantes².

A produção contínua de uma toxina de alta qualidade apresenta alguns problemas que merecem ser analisados. A alta qualidade de uma toxina com finalidade terapêutica é fundamental. Os critérios que garantem uma produção de qualidade com pureza, toxicidade e estabilidade recomendados pelo FDA, podem ser vistos no Quadro 1.

A toxina ainda deve ser preservada através da estocagem no líquido mãe da segunda cristalização em pH 4,2 e a 4°C, condições estas que garantem a qualidade da toxina, por até 2 anos, com perda total menor que 20%². Durante o decorrer dos anos, a BoNT/A fabricada por essa mesma empresa tem sido preparada em culturas idênticas e com os mesmos processos de purificação.

Quadro 1
Critérios de qualidade para a obtenção de BoNT/A^{9,10}

1	Produção de 12-16 litros de cultura contendo caseína hidrolizada, extrato de levedura e dextrose (sem alimentos de origem animal), em pH de 7,3 com a cepa Hall do C. Botulinum tipo A, que tenha um rendimento de 10 ¹¹ MDL ₅₀ por ml.
2	Purificação realizada por método que não exponha a toxina a resinas sintéticas, solventes ou substâncias antigênicas que possam ser carregadas, mesmo que em traços, para a molécula final da toxina cristalina.
3	Deve apresentar máxima absorvância (capacidade de migração) de 278mm, com uma variação entre 260-278 / 0.6 ou menos.
4	Deve apresentar toxicidade específica de 3 ± 20% x 10 ¹² MDL ₅₀ por mg
5	Teste analítico do material deve ser feito através de eletroforese em gel.

Legenda: BoNT/A = *botulinum neurotoxin type A*

As pesquisas contínuas, no sentido do aprimoramento do produto, levaram à preparação atual que apresenta uma diminuição da carga protéica total, sem alteração da potência, e em consequência diminuição da antigenicidade em relação ao produto inicial¹¹. A preparação atual desse produto, em distribuição desde 1998, tem 80% menos proteína no complexo da neurotoxina que a preparação original o que reduziu o seu potencial antigênico¹².

As mudanças genéticas contínuas que ocorrem nos microorganismos utilizados tornam imperativas a adoção de um programa de seleção e manutenção das culturas que sejam capazes de produzir 10¹¹ MDL₅₀ / ml ou mais, em preparações de 12 -16 litros. Quanto maior o cuidado em relação à expressão genética dos microorganismos, maior será a possibilidade de controle da relação entre as porções tóxica e não tóxica do complexo protéico, aumentando assim o grau de estabilidade do produto.

Outro fator importante é representado pelas condições nutricionais das culturas, afetando quantitativa e qualitativamente a toxina final obtida. As bactérias devem crescer em um ambiente contendo caseína hidrolizada, extrato de levedura e dextrose, o que

possibilita a obtenção de uma toxina livre de outros materiais antigênicos, que não sejam os da própria toxina^{9,2}.

A toxina cristalina do tipo A é composta por moléculas não covalentes, ligadas a proteínas não tóxicas, que aumentam o peso molecular total do complexo neurotóxico e desempenham importante papel no processo de estabilidade do produto durante as fases de diluição, secagem, reconstituição e injeção nos pacientes, além contribuírem para a capacidade de difusão do produto. Assim, cepas que produzam altas taxas destas proteínas não tóxicas devem ser selecionadas².

A secagem da toxina, em preparações terapêuticas, sob um pH de 7,3 pode levar a inativação de 80 a 90% das moléculas⁹. Este processo deveria ser realizado em pH mais baixo, de 6,4 ao invés de 7,3, o que aumentaria em muito a estabilidade da toxina. Além disto, distribuição de um complexo molecular (neurotoxina + proteínas não tóxicas) em pH mais baixo, manteria a porção ativa intacta e diminuiria ainda mais a difusão do produto para os músculos adjacentes aos tratados. A molécula da toxina em condições de pH de 7,3, aproximadamente igual ao dos tecidos em humanos, apresenta um grau de difusão aumentado². A capacidade de difusão depende muito do formato da molécula. A toxina difunde-se rápido, como uma estrutura globular². A presença da porção protéica não tóxica, também irá colaborar para a manutenção deste formato.

Estudos histológicos mostram alterações das fibras musculares nas regiões bloqueadas, mostrando que o raio de ação da toxina a partir do ponto de injeção é, em média, de 3 cm, variando de 2 a 4cm¹². Deste modo, é recomendada a utilização de eletroestimuladores para a determinação dos pontos motores, objetivando otimizar os resultados das injeções da toxina². Além disto, está provado que a estimulação nervosa facilita o efeito de intoxicação das neurotoxinas e que existe uma ligação estreita entre estímulo, contração e endocitose no nervo terminal¹³.

Assim como em outras proteínas biologicamente ativas, a toxina botulínica do tipo A perde estabilidade quando diluída na proporção de nanogramas, necessária para ser disponibilizada como agente terapêutico. Este fato pode ser muito minimizado na presença de uma outra proteína como a albumina, na proporção de 2g/l, na solução^{2,9,14}. Por outro lado, o emprego de albumina humana pode levar a riscos, como o de transmitir doenças provenientes do doador. No entanto, a literatura não descreve nenhum caso de contaminação por esta via, provavelmente devido ao rigoroso processo de seleção dos doadores.

Ainda para a garantia da estabilidade da toxina, devemos nos ater ao fato que ela é sensível a forças mecânicas, especialmente frente ao calor (acima de 40° C) e em pH alcalino. Ela pode se tornar inativa quando se formam bolhas de ar na interface ar-líquido na diluição, acusando estiramento e modificação do formato da cadeia². A toxina também pode se desnaturar na presença de nitrogênio e dióxido de carbono da atmosfera².

A Toxina Botulínica do tipo A em preparação terapêutica para uso médico, deve ter as seguintes características: não apresentar outros efeitos conhecidos a não ser a paralisia da musculatura estriada, a difusão, quando existir, deve ser feita de modo lento

para os músculos adjacentes aos injetados, os efeitos devem se prolongar durante várias semanas, a intensidade da paralisia deve ser dose dependente e não apresentar efeitos sistêmicos¹⁵.

1.4. Estrutura molecular

As neurotoxinas do *Clostridium* são produzidas inicialmente como uma cadeia peptídica simples de 150kDa composta por 3 porções de 50kDa cada, a saber: L, Hc, e Hn, que desenvolvem diferentes papéis no processo de intoxicação celular e conseqüente bloqueio funcional^{12,16,17}.

A cadeia Hc é responsável pela ligação com o motoneurônio e possui duas subcadeias a Hcn e a Hcc¹⁸. A cadeia Hn é responsável pela internalização e translocação da membrana da célula nervosa^{12,17}.

As 3 porções da cadeia molecular da neurotoxina, também chamadas de BONTOXILYSIN^{12,19}, são conectadas entre si por pontes protease-sensíveis. A toxina se torna ativa no momento em que ocorre uma clivagem proteolítica seletiva da cadeia, formando dois braços ativos, um pesado de 100kDa (Hc + Hn) e um leve de 50kDa (L), ligados por uma ponte dissulfídica (**Figura 1**). Esta clivagem em dois braços é necessária para induzir a neuro intoxicação, mesmo na aplicação extracelular da toxina.

A cadeia L das toxinas botulínicas é longa variando, dependendo do tipo de neurotoxina, entre 422 e 445 segmentos peptídicos chamados “resíduos”^{20,21}. Ela apresenta vários segmentos homólogos concentrados nas porções central e amino terminal. O seguimento mais conservado encontra-se na porção central e contém as principais ligações para as zinco-endopeptidases.

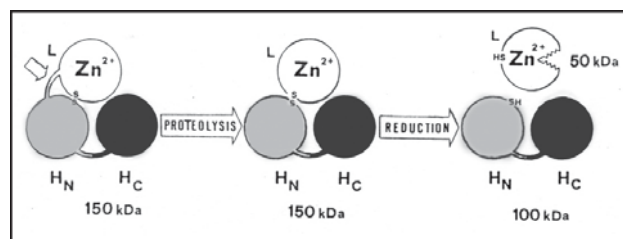


Figura 1

Esquema da estrutura e da atividade ao nível de membrana das toxinas botulínicas.

Cada molécula de neurotoxina contém 1 átomo de zinco, com exceção da BoNT/C que contém 2 átomos de zinco. A sequência comparativa da ligação da molécula de zinco na porção central da cadeia L das neurotoxinas do *Clostridium* pode ser vista na **Quadro 2**.

A proporção do número de moléculas com zinco (e por isto potencialmente ativas), e sem zinco (inativas), dependerá da temperatura e do tempo de incubação da cultura de bactérias.

Os diferentes eventos bioquímicos celulares que servem de base para as diferentes durações de efeitos das diferentes toxinas são desconhecidos, mas muitos fatores podem contribuir, estando entre eles: 1- o tempo de vida da cadeia L dentro do citosol 2-o turnover das proteínas alvo SNARE (VAMP + SNAP-25 + syntaxin) 3- eventos bioquímicos secundários relacionados à produção das

Quadro 2

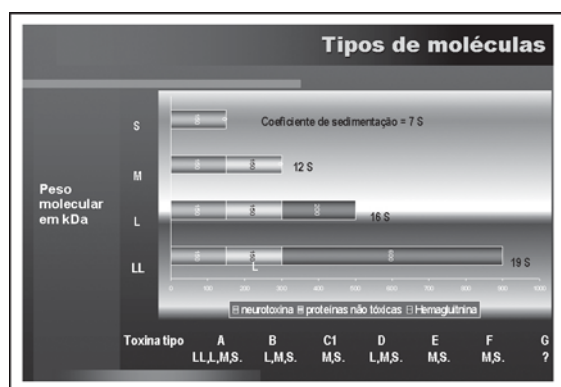
Seqüência comparativa da ligação da molécula de zinco na porção central da cadeia L das diferentes neurotoxinas do *Clostridium botulinum*

BoNT/A	D	P	A	V	T	L	A	H	E	L	I	H	A	G	H	R	L	Y	G
BoNT/A infant	D	P	A	V	T	L	A	H	E	L	I	H	A	E	H	R	L	Y	G
BoNT/B Gp I	D	P	A	L	I	L	M	H	E	L	I	H	V	L	H	G	L	Y	G
BoNT/B Gp II	D	P	A	L	I	L	M	H	E	L	I	H	V	L	H	G	L	Y	G
BoNT/C	D	P	I	L	I	L	M	H	E	L	N	H	A	M	H	N	L	Y	G
BoNT/D	D	P	V	L	A	L	M	H	E	L	I	H	S	L	H	Q	L	Y	G
BoNT/E	D	P	A	L	T	L	M	H	E	L	I	H	S	L	H	G	L	Y	G
BoNT/E Butyricum	D	P	A	L	T	L	M	H	E	L	I	H	S	L	H	G	L	Y	G
BoNT/F	D	P	A	I	S	L	A	H	E	L	I	H	A	L	H	G	L	Y	G
BoNT/F Barati	D	P	A	I	S	L	A	H	E	L	I	H	V	L	H	G	L	Y	G
BoNT/F Langeland	D	P	A	I	S	L	A	H	E	L	I	H	A	L	H	G	L	Y	G
BoNT/G	D	P	A	L	T	L	M	H	E	L	I	H	V	L	H	G	L	Y	G
TeNT	D	P	A	L	L	L	M	H	E	L	I	H	V	L	H	G	L	Y	G

SNARE e/ ou à liberação de peptídeos¹⁸. (VAMP: *vesicle-associated membrane protein*, SNAP-25: *synaptosomal-associated protein of 25kDa*)

O complexo neurotóxico de cada sorotipo pode estar associado a diferentes quantidades de proteína não tóxica e a hemaglutinina. As diferenças entre eles podem ser vistas na **Figura 2**.

Figura 2
Diferentes tipos de moléculas nos diferentes sorotipos.



A molécula de TBA presente nesse produto farmacológico apresenta peso molecular de 900kDa, sendo 150kDa referente ao complexo ativo, 150kDa à proteínas não tóxicas e 600kDa à moléculas de hemaglutinina. Este peso molecular constante e alto lhe confere características específicas de difusão²².

1.5. Dados farmacológicos

Após a ligação com o terminal nervoso evidencia-se a internalização depois de 20 min e ela é máxima após 90 min²³. A internalização é seguida de endocitose dentro de vesículas de

natureza desconhecida¹². O passo seguinte é chamado de redução (clivagem proteolítica)¹⁸ e acontece dentro da célula nervosa, sob condições de acidificação¹², liberando a cadeia L catalítica¹⁸, responsável por bloquear a neuroexocitose, com ação sobre os neurotransmissores, através da atividade de uma endopepdase zinco dependente específica para cada um dos 3 sítios de ligação dentro do sistema neurotóxico^{12,16} sob pH ácido¹⁸.

A TBA age nas proteínas da membrana pré-sinápticas, quebrando a membrana protéica da vesícula sináptica, na SNAP-25 em 3 diferentes pontos de clivagem perto do terminal-C^{12,16,24}. A neurotoxina do tipo A está assim associada a uma proteólise seletiva da proteína sináptica SNAP-25, agindo como uma protease zinco dependente^{12,16,24,25}. A SNAP-25 é um resíduo protéico, ligado a superfície da membrana e é requerida no crescimento do axônio.

A função específica destas metaloproteases consiste em auxiliar no duplo reconhecimento dos substratos, baseado na interação com o ponto de clivagem e com o segmento não contínuo que contém a estrutura modificada comum para a VAMP, SNAP-25, e a *syntaxin*.

As diferentes neurotoxinas reconhecem as estruturas terciárias de seus alvos VAMP, SNAP-25 e *syntaxin*. Estes alvos compartilham entre si um pequeno trecho de cadeia que é chamado “tema principal”. Este, aparece em 2 vezes na VAMP, 4 vezes na SNAP-25 e 2 vezes na *syntaxin*. Os peptídeos correspondentes a seqüência específica do “tema principal”, nos 3 alvos protéicos, são inibidos *in vivo* e *in vitro* pela atividade da neurotoxina, independentemente da sua origem ou tipo. Anticorpos antitoxina apresentam reação cruzada entre os e 3 alvos.

Estes resultados indicam que, o “tema principal” fica exposto e adota uma configuração similar para cada um dos 3 alvos das neurotoxinas. Além disto, as neurotoxinas específicas para a VAMP, para a SNAP-25, e para a *syntaxin* apresentam reação cruzada entre si, competindo pelo mesmo sítio de ligação, porém não são capazes de induzir a clivagem, e em consequência o efeito tóxico, de um

alvo que não seja o seu específico.

Todos estes dados indicam que a Toxina Botulínica é muito específica em termos tanto da ação junto à proteína alvo na parede da membrana sináptica, como da quebra da ponte peptídica levando à clivagem da molécula. Esta especificidade está baseada em uma dupla checagem reconhecendo o sítio de clivagem de um lado e o “tema principal” adicional, comum aos 3 alvos proteicos - VAMP, SNAP-25 e *syntaxin*, de outro.

Assim, elas reconhecem os seus substratos proteicos através de dois sítios que interagem com: 1- a região que inclui a cadeia peptídica a ser quebrada, e 2- a região de ligação similar à VAMP, SNAP-25 e *syntaxin*. Isto justifica a reação cruzada de anticorpos e a inibição cruzada dos diferentes tipos de neurotoxinas²⁴.

Em relação à recuperação funcional neuronal, após a injeção e bloqueio com as diferentes neurotoxinas, esta pode ocorrer a partir da ação de novos terminais para a liberação da acetilcolina ou da recuperação dos terminais bloqueados²⁴. A duração do bloqueio induzido pela BoNT, variando de semanas a meses, excede em muito o tempo de recuperação dos alvos de ação da neurotoxina, sugerindo que apesar da ação proteolítica necessária para a remoção dos componentes do sistema exotóxico de bloqueio, a persistência dos efeitos sobre a liberação dos neurotransmissores envolve outras ações intracelulares²⁴. Além disto, a duração assim como a eficácia do bloqueio também estão relacionados às doses e formulações dos sorotipos utilizados²⁶. A via metabólica da toxina não está devidamente documentada, porém pode ser explicada pela presença de proteases que levam a uma proteólise de degradação das cadeias polipeptídicas presentes na molécula. Supõe-se que a biodisponibilidade do medicamento é absoluta, com uma cinética de primeira ordem²⁶.

Ainda para a garantia da estabilidade da toxina, devemos nos ater ao fato de que ela é sensível a forças mecânicas, especialmente frente ao calor (acima de 40° C) e em pH alcalino. Ela pode se tornar inativa quando de formam bolhas de ar na interface ar-líquido na diluição, acusando estiramento e modificação do formato da cadeia¹⁷. A toxina também pode se desnaturar na presença de nitrogênio e dióxido de carbono da atmosfera¹⁷.

A seqüência completa dos, aproximadamente, 1270 aminoácidos que compõem os diferentes sorotipos de neurotoxina, já foi estabelecida. A descoberta de que as diferentes neurotoxinas de *Clostridium* responsáveis pelo botulismo e pelo tétano são zinco proteases específicas para diferentes proteínas do sistema neuroexocitótico, que é clivado em diferentes pontes peptídicas, sugere a possibilidade de uma origem evolucionária para estas toxinas.

Diferentes sítios de ataque, da mesma estrutura supramolecular, garantem que espécies animais não se tornem resistentes para todos os tipos de neurotoxinas. Por outro lado, mutações nos locais de proteólise em ratos e galinhas as tornaram resistentes ao tétano e à BoNT/B.

A redução da espasticidade em áreas maiores que as esperadas após a injeção de BoNT/A, e não relacionadas com a difusão do produto, podem sugerir uma ação sobre o sistema gama reduzindo o sinal Ia aferente dos fusos espinais²⁶. Além disto, estudos clínicos

sugerem que o sorotipo A deve ter uma atividade antinociceptiva, além da atividade já bem conhecida sobre os motoneurônios e sobre outros nervos colinérgicos²⁶.

Um fato importante a ser considerado, neste modelo inibitório, altamente específico, é avaliá-lo de modo a modificá-lo como um agente terapêutico para o tétano e para o botulismo. Porém, para serem efetivos *in vivo*, estes agentes inibidores da toxina necessitariam cruzar o plasmalema.

Um outro fator a ser considerado, frente ao neurotropismo da cadeia Hn, é a determinação de receptores nesta cadeia das neurotoxinas, que poderiam ser utilizados para carrear moléculas biológicas e/ou drogas para dentro das células nervosas.

Em resumo, a TBA atua bloqueando a liberação da acetilcolina ao nível do terminal pré-sináptico através da desativação das proteínas de fusão, impedindo que a acetilcolina seja lançada na fenda sináptica e assim não permitindo a despolarização do terminal pós sináptico; em conseqüência a contração muscular fica bloqueada^{28,29}.

Para este processo, existem as seguintes hipóteses: 1- bloqueio dos canais de cálcio, 2- alteração do metabolismo do cálcio, 3- mudanças na função mitocondrial, 4- bloqueio dos sítios de ligação na membrana plasmática, 5- mudanças nos poros de transmissão³⁰.

Por outro lado, o bloqueio não interfere na produção da acetilcolina e por este motivo ele é reversível, após alguns meses³⁰. Além disto, a demonstração de brotamentos neuronais nos sítios bloqueados parece ser indicativo do esforço natural de reinervação, que garante a reversibilidade do procedimento^{28,31}.

A atividade da TBA sobre as glândulas sudoríparas parece estar ligada à regulação da produção glandular por sinapses parassimpáticas. Ela bloquearia a sinapse pós-ganglionar parassimpática das glândulas sudoríparas, reduzindo drasticamente a sua secreção^{13,32}. Outro mecanismo atribuído à TBA no combate à hiperidrose é a inibição da contração das células mioepiteliais das glândulas écrinas³³.

1.6. Modo de ação

A toxina age seletivamente no terminal nervoso periférico colinérgico, inibindo a liberação de acetilcolina. Ela por outro lado, não ultrapassa a barreira cerebral e não inibe a liberação de acetilcolina ou de qualquer outro neurotransmissor a esse nível.

A seqüência da ação inclui: difusão, neurotropismo, ligação, internalização e toxicidade intracelular que é exercida pela alta afinidade da toxina com os receptores específicos da parede intracelular do terminal pré-sináptico. A toxina não se liga às fibras nervosas dos troncos nervosos ou da região pós-sináptica.

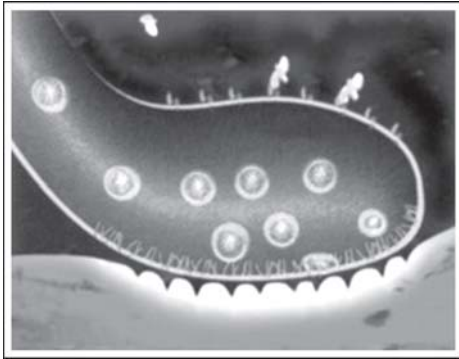
A TBA liga-se ao terminal da placa motora. Há evidências de que a cadeia pesada seja a responsável por esta ligação. A ligação acontece no nível dos receptores específicos existentes na membrana da terminação nervosa. A cadeia pesada é neurotrópica, seletiva para as terminações nervosas colinérgicas.

A TBA é internalizada por endocitose para o endossoma e daí para o citossoma através de um processo onde parece estar envolvido com um sensor de pH (5,5 ou menos) que ajuda na mudança da

configuração da molécula. Após a internalização a cadeia leve da molécula é liberada no citoplasma da terminação nervosa.

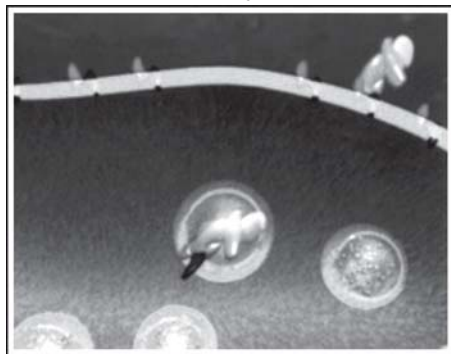
Uma vez no citoplasma da célula, a cadeia leve faz a quebra das proteínas de fusão, impedindo assim a liberação da acetilcolina para a fenda sináptica. Esse processo produz uma denervação

Figura 3
Ligação³⁴⁻³⁶,



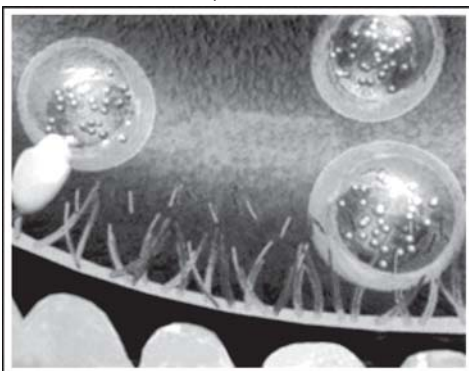
química funcional, reduzindo a contração muscular de forma seletiva. A propagação do potencial de ação, a despolarização do nervo terminal os canais de Na, K, e Ca não são afetados pela toxina. A despolarização induz a um fluxo de cálcio e momentaneamente

Figura 4
Internalização³⁴⁻³⁶



há um aumento do cálcio intracelular, que induz a um release sincrônico e a um potencial. A toxina reduz esse potencial a um simples estímulo.

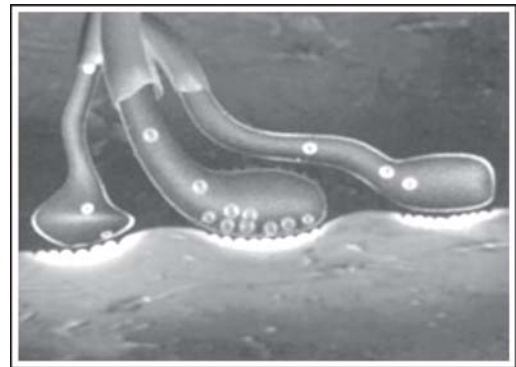
Figura 5
Bloqueio³⁴⁻³⁷



A TBA não afeta diretamente a síntese ou o armazenamento da acetilcolina ou a condução de sinais elétricos ao longo da fibra nervosa. Há evidências de que a desnervação química induzida pela toxina estimula o crescimento de brotamentos axonais laterais. Através destes brotamentos nervosos o tônus muscular é parcialmente restaurado. Com o tempo há o restabelecimento das proteínas de fusão e a involução dos brotamentos de modo que a junção neuromuscular se recupera.

O *Blake widow spider venom* (BWSV) antagoniza a toxina botulínica de tipo - A através do componente ativo alfa - latrotoxina.

Figura 6
Rebrotamento³⁵⁻³⁸ e Restabelecimento da junção neuromuscular^{35,39-41}



Os aminopirídenos aumentam o cálcio intracelular, bloqueiam a voltagem dos canais de potássio e antagonizam a ação da toxina.

1.7. Possíveis vias de administração

A administração deste fármaco está limitada a músculos específicos em doses controladas. Recomenda-se a injeção intramuscular. Injeções subcutâneas podem ser indicadas em situações especiais⁴².

1.8. Farmacocinética

1.8.1 Absorção e difusão

Para investigar a farmacocinética da toxina botulínica tipo A, muitos estudos foram conduzidos em cobaias, ratos, coelhos e macacos. Os testes *in vitro* também são úteis para demonstrar o potencial mutagênico e hemolítico desta substância.

Supõe-se que exista uma pequena distribuição sistêmica do produto após o uso de doses terapêuticas. Estudos *in vitro*, em ratos, indicam que a toxina botulínica tem alta afinidade para ligação aos terminais colinérgicos da membrana pré sináptica⁴³.

Apesar desta alta afinidade ao nervo terminal, existem evidências indiretas, mostradas por ensaios radioativos, que a neurotoxina seja transportada de modo retrógrado à medula espinal⁴⁴.

Estudos clássicos a respeito da absorção, distribuição, biotransformação e eliminação não foram realizados devido à natureza do produto, porém estudos realizados em ratos mostram uma difusão lenta no músculo injetado, seguida de uma rápida metabolização sistêmica e excreção urinária.

No músculo, a quantidade de substância marcada, reduz-se até aproximadamente a metade, em aproximadamente 10 horas^{45,47}. No ponto de injeção, a fração radiativa se une a grandes moléculas protéicas, enquanto que no plasma se une a moléculas pequenas, o que indica um rápido metabolismo sistêmico do substrato. Nas 24 horas pós-injeção, 60% da substância marcada é excretada pela urina. Provavelmente, a toxina se metaboliza mediante protease e os componentes moleculares se reciclam através dos circuitos metabólicos normais⁴⁶⁻⁴⁷.

Acredita-se que a distribuição sistêmica das doses terapêuticas de TBA seja muito pequena⁴⁶⁻⁴⁷.

Estudos clínicos realizados utilizando técnicas eletromiográficas de fibra única mostram uma atividade muscular eletrofisiológica aumentada em músculos afastados do ponto de injeção, sem que seja acompanhada de nenhum sinal ou sintoma clínico⁴⁸.

Outros estudos histológicos mostram alterações das fibras musculares nas regiões bloqueadas, mostrando que o raio de ação da toxina a partir do ponto de injeção é em média de 3 cm, variando de 2 a 4cm¹². Mais recentemente ficou demonstrado que a diluição do produto pode influenciar na dispersão. Uma diluição aumentada aumenta o raio de difusão⁴⁹.

1.9. Toxicologia

Foram realizados estudos pré-clínicos com BOTOX® para se determinar: toxicidade aguda, toxicidade com injeções repetidas, tolerância local, mutagenicidade, antigenicidade e compatibilidade ao sangue humano. (*Data on file*: 1658L-3008-1, 1994; 1658L-3526-5, 1997; 1658L-2970-14,1997; TX927027,1997; TX97017, 1997; TX97018,1997; TX97023,1997; TX97025,1997; TX973036,1997; TX97038,1997; TX97043,1997; TX97044,1997; TX97048,1997; TX97049,1997).

1.9.1. Toxicologia Animal

Estudos de toxicologia com dose única foram conduzidos através de injeção intramuscular em ratos, coelhos e macacos e com injeções intravenosas em ratos.

A DL50 (dose letal de 50% da população de animais testados) variou de 50 a 103U/kg em injeções intravenosas em cobaias e de 83 a 209U/kg em injeções intramusculares em ratos. Em macacos, o NOEL (*No Observed Effects Level*) foi de 4 a 24U/kg em uma única injeção intramuscular.

Em um estudo de 6 meses onde ratos receberam doses de 2, 4, 8, 16 e 24U/kg no músculo gastrocnêmio o NOEL foi de 16U/Kg. Os efeitos farmacológicos locais e sistêmicos observados foram: atrofia muscular no sítio de injeção, distensão abdominal, perda de peso pequena e transitória e formação de anticorpos.

Estudos conduzidos em macacos com doses de até 16U/KG, não mostraram alterações significativas nos seguintes parâmetros: exame oftalmoscópico, medida da pressão arterial, exame neurológico, exame hematológico, dosagens de anticorpos, análises químicas sanguíneas e urinárias.

Estudos de toxicidade em macacos mais recentes (TX99009, 2000) confirmaram os dados anteriores e demonstraram que a presença ou ausência de toxicidade sistêmica, após doses e"16U/kg, pode estar na dependência da dose total por ponto de injeção. Com dose total de 16U/kg e dose por ponto de até 2,7U/kg não se observaram efeitos sistêmicos em macacos.

Com propósito de avaliar o risco em humanos, extrapolando-se os dados obtidos em macacos, deve-se considerar as doses por ponto de injeção, o número de injeções por músculo, e o tamanho dos músculos injetados.

1.9.2. Carcinogênese e Mutagênese

A estrutura da TBA não está correlacionada com nenhum gene carcinogênico conhecido. O produto farmacêutico em questão também não se mostrou mutagênico em estudos "in vitro" realizados com *Salmonella typhimurium* bem como *Escherichia coli* (PH 301-AN-001-94,1994), com doses de até 43U/ml. Também não se observaram aberrações cromossômicas em células ovarianas de hamsters com doses de até 43U/ml. (PH 320-NA-001-94,1994) ou efeitos clastogênicos em ratos (PH 309-AN-001-94,1994).

1.9.3. Impacto sobre a fertilidade

Estudo conduzido em ratos machos e fêmeas (*Data on file*: 1801-004,1994) mostrou que a dose NOEL para os machos foi de 4U/kg e para fêmeas foi de 8U/kg. Doses acima de 16U/kg foram associadas a um ligeiro decréscimo da fertilidade. Alterações do ciclo estrogênico foram registradas em ratas fêmeas com doses de 16U/kg, porém, apesar disto, não foram registradas alterações no número ou na viabilidade dos embriões.

1.9.4. Gestação e teratogenicidade

Cobaias gestantes foram injetadas com doses de 4, 8 e 16 U/kg durante o período organogênico, ou seja, do 5° ao 13° dia de gestação (*Data on file* 1801-007,1994 e 1801-003,1994). Foi observado o efeito clínico de TBA em todas as cobaias testadas. Nas doses de 16U/kg também se observou redução na ossificação das falanges e do tarso, assim como redução do peso do feto e da ossificação da coluna vertebral. Nenhuma mal-formação óssea ou de partes moles foi observada.

A injeção diária desse produto em cobaias grávidas no período entre o 6° e o 17° dias de gestação em doses de até 8U/kg/dia resultou em diminuição do peso corporal, redução do peso fetal e deficiência na ossificação do feto (*Data on file* 1801-005,1994), quando utilizadas altas doses. Apesar disto, não foram observadas mal-formações.

Em coelhos, doses de 0,5U/kg/dia causaram morte, aborto, parto

prematureo, redução do peso fetal e deficiência na ossificação do feto. Apesar disto, esta mesma dose não causou mal-formações congênitas (*Data on file*: 1801-010,1998).

Em outro estudo, onde coelhas grávidas receberam doses diárias de 4 e 6U/kg entre o 6° e o 13° dia de gestação (*Data on file*: 1801-002P, 1994), observou-se grave toxicidade materna, morte e abortamento. Mal-formações foram observadas com doses de 0,125U/kg/dia em um feto e em outro com dose de 2U/kg/dia. Assim, coelhos parecem ser mais sensíveis aos efeitos da TBA.

1.9.5. Impacto pré e pós-natal

Os efeitos da TBA, nos períodos pré e pós-natais, sobre o desenvolvimento, foram estudados com doses de 4, 8 e 16 U/kg injetadas em ratas grávidas no período entre o 5° e 13° dia de gestação e no 7° dia de lactação (*Data on file*: 1801-005,1994). A injeção do produto provocou redução da massa muscular no músculo injetado. Doses de até 16U/kg não provocaram diminuição do tempo de gestação ou duração do trabalho de parto. O NOEL para este grupo estudado foi assim de 16U/Kg. Já em relação ao desenvolvimento fetal o NOEL foi de 4U/kg. Doses superiores a estas podem provocar redução do peso e da viabilidade fetal ao nascimento.

No período de lactação, a diminuição de peso materno persiste, mas aparece um fenômeno rebote com ganho de peso materno.

1.10. Antigenicidade e Imunogenicidade

Dados do laboratório Allergan Inc. não demonstram efeito antigênico da TBA por ele produzida nos testes de anafilaxia cutânea em ratos nas doses de 12U/kg (*Data on file*: PH 745M-AN-001-94,1994). Também não se mostrou mais antigênico em porcos com doses de 8U/kg (*Data on file*: PH 742M-AN-001-94, 1994 e pH 745GP-AN-001-94,1994).

Também não se observaram reações alérgicas ou irritativas oculares ou dérmicas com a injeção de desse produto na concentração de até 200U/ml no vítreo de coelho (*Data on file*: 1658L-2970-4,1994; 1658L-2970-6,1994; 1658L-2970-7,1994). A tolerabilidade local foi igual à dos controles durante um período de 2 meses⁵⁰.

A formação de anticorpos neutralizantes antitoxina botulínica é possível e está relatada especialmente nos pacientes que recebem altas doses seqüenciais por longos períodos^{12,25}, sendo a maior causa de declínio das respostas ao tratamento clínico^{18,41}. Os anticorpos que se formam são do tipo circulantes e neutralizantes de imunoglobulina G.

A dose de toxina necessária para a estimulação de anticorpos em humanos não está determinada. Estatisticamente a formação de anticorpos acontece mais em injeções com doses superiores a 200U, em intervalos menores ou iguais a um mês e em injeções endovenosas acidentais^{45,46}. Assim, a formação de anticorpos é dependente da dose e da freqüência da administração, bem como do uso correto ou não do produto^{45,47}.

Sabemos que o sistema imunológico tem memória cumulativa. Aplicações de moléculas muito grandes e de grande poder antigênico⁴⁵ em intervalos curtos e em doses pequenas, são os pré-requisitos da vacinação. Ao se proceder desta forma em relação à TBA, pode-se estar vacinando o paciente contra o medicamento. Assim, “reforços” e ou “correções”, em prazos inferiores ao recomendados, devem ser evitados, independentemente do número de unidades utilizadas no primeiro procedimento⁴⁶. Este deve ser realizado com técnica e doses corretas, evitando-se assim a necessidade de ajustes posteriores.

Estudos mostram que a formação de anticorpos em pacientes tratados é rara (12 casos para 7000 tratamentos). Aqueles que desenvolveram anticorpos receberam doses da formulação inicial de TBA acima de 400U e ou 100U repetidas com intervalo menor que um mês entre as injeções².

O poder antigênico da neurotoxina não está relacionado com a dose de LD₅₀ injetada, mas com a quantidade de toxina em nanogramas (proteína total) utilizada por injeção, uma vez que a resposta imune irá ocorrer contra a massa antigênica exposta (proteína total) por inoculação^{18,25}.

A primeira formulação da TBA, comercializada até 1998, apresentava 2 a 4 LD₅₀ por nanograma de neurotoxina¹⁷. Assim em uma aplicação de 300U, injetava-se entre 75 a 150 nanogramas de neurotoxina. A atual formulação apresenta 33 LD₅₀, ou seja, atualmente as mesmas 300U, com a mesma potência terapêutica anterior, tem agora 9,1 nanogramas. Reduziu-se assim a exposição à proteína, diminuindo-se a antigenicidade, mesmo quando altas doses do produto¹⁸ são utilizadas.

Com a preparação inicial desse produto, para se evitar o risco da formação de anticorpos a recomendação era de se utilizar doses iguais ou menores de 100 LD₅₀ (48ng) em intervalos mínimos de 3 meses¹⁸. Com a atual formulação, para obtermos o mesmo risco de formação de anticorpos da formulação anterior, poderíamos utilizar até 1600U LD₅₀ no mesmo intervalo de tempo, 3 meses.

A dosagem de anticorpos positiva tem significado importante em relação ao prognóstico das futuras aplicações terapêuticas de toxina botulínica^{18,51}. A dosagem através de ensaios clínicos em ratos é altamente específica, porém pouco sensível a titulações baixas de anticorpos. Ela só é sensível a altas taxas de anticorpos¹⁸.

Pacientes com títulos de anticorpos neutralizantes maiores que 0,001U/ml são resistentes à terapêutica com BoNT/A^{25,41}. Já aqueles que apresentam anticorpos do tipo anti-hemaglutinina, medidos pelo teste ELISA, continuam responsivos à terapêuticas^{25,41}. Na verdade o teste de imunoabsorbância enzimática, ELISA, determina a presença dos dois tipos de anticorpos, os neutralizantes e os não neutralizantes. Somente a presença de anticorpos neutralizantes impedirá o bloqueio pela toxina. Assim este teste torna-se inespecífico para o prognóstico de futuras aplicações terapêuticas²⁵.

É possível reação cruzada entre anticorpos contra diferentes sorotipos de toxina^{12,41}, especialmente entre os sorotipos C e D ou E e F²⁹, bem como contra a toxina do tétano⁴¹.

Na presença de anticorpos contra o sorotipo A, em paciente não responsivo à terapêutica, a melhor opção de substituição parece ser o tipo C, visto que as toxinas B, E F, apesar de induzirem

benefícios terapêuticos, têm duração muito curta¹³.

Estudos de comparação entre os sorotipos feitos através de cromatografia mostraram que a composição dos aminoácidos das toxinas A, B, C, E e F, apesar de apresentarem graus de antigenicidade diferentes, são farmacologicamente semelhantes. As dos tipos A e E são as mais semelhantes entre si, seguidas da A e B, A e F, C e F⁴¹.

A utilização de sorotipos diferentes pode ser uma futura alternativa aos pacientes que se tornarem não responsivos à neurotoxina A¹⁹. Toxinas outras como a do tétano, a alfa-bungarotoxina e a saxitoxina, esta última agindo sobre os canais de cálcio, poderão vir a ser utilizadas na medicina. Além disto, pode-se especular sobre a utilização de toxinas combinadas com outras substâncias que afetem a função nervosa. Já foi mostrado que o uso do alfa-bungarotoxina associado à toxina botulínica aumenta o tempo de duração da paralisia.

2. APLICAÇÃO TERAPÊUTICA

2.1 Introdução

A toxina botulínica vem sendo utilizada na terapêutica humana, há mais de 10 anos, para um número crescente de indicações e

pesquisas clínicas continuadas fazem com que, a cada dia, novas indicações sejam somadas àquelas já consagradas pelo uso.

O bloqueio com TBA tem as seguintes vantagens:

- 1- Permite acesso a músculos específicos
- 2- Tem efeito sustentável e reversível
- 3- Não apresenta ausência de efeitos sensoriais nociceptivos⁵²

As principais indicações terapêuticas podem ser observadas no Quadro 3.

2.2 Estocagem e conservação

Os frascos a vácuo contendo a neurotoxina, devem ser acondicionados sob refrigeração entre 2 e 8°C ou em freezer a -5°C. Após a diluição com solução salina sem conservantes, a solução deve ser utilizada no menor tempo possível, podendo ser eventualmente guardada em geladeira também entre 2 e 8°C por até 4 horas^{4,55,56}. A toxina botulínica do tipo A é termolábil e pode ser inativada por alterações de pH e por ebulição¹⁰. O armazenamento do produto já diluído parece fazer com que ele perca potência ao longo do tempo. O recongelamento da solução por duas semanas, leva a uma perda de potência de 70%⁴. Outros estudos, porém, referem-se a tempo de estocagens variados, após diluição, sem perda de potência do produto^{57,58}.

Quadro 3
Principais indicações ao tratamento com toxina botulínica^{4,27,47,53,54}.

Área Médica	Doenças ou sintomas
Neurologia	Distonias crônicas, cervicais de tronco e de membros, espasmo hemifacial, sincinesias faciais, tremores, Síndrome Gilles de la Tourette, mioclonia, sintomatologia associada ao tétano, dor, rigidez.
Fisioterapia e Reabilitação	Condições espásticas: paralisia cerebral, seqüelas de acidentes vasculares cerebrais, traumatismos cranianos, doenças neurológicas que cursam com espasticidade, mialgias, fibromialgias.
Oftalmologia	Estrabismo, blefaroespasma, apraxias oculares, exotropia, entrópio, ptose protetora.
Gastroenterologia	Acalásia de esôfago, fissura anal, anismo, disfunção do esfíncter de Oddi, bloqueio do plexo celiaco, pseudoacalásia.
Urologia	Discinergia do esfíncter detrusor.
Otorrinolaringologia	Disfonias de várias etiologias, distonias mandibulares, distonia da língua, distonia laríngea, bruxismo,
Dermatologia, Cirurgia Plástica e Medicina	Síndrome de lágrimas de crocodilo, sialorréia, mioclonia palatal, atividade paroxística da mandíbula, hipertrofia do masseter.
Estética	Correções de assimetrias faciais, tratamento estético de rugas hiperinélicas, síndrome de Frey, hiperidrose focal palmar, plantar e axial.
Ginecologia	Vaginismo.
Ortopedia	Imobilização pós-operatória, alívio de contraturas.

2.3. Preparo e Diluições

A toxina botulínica do tipo A descrita nesta monografia é apresentada na forma de pó liofilizado estéril, em frascos preenchidos a vácuo. Assim, para sua utilização, é necessário que se proceda à diluição do produto. Recomenda-se que esta diluição seja realizada com solução salina sem conservantes, soro fisiológico a 0,9%⁵⁵. O uso de água destilada ou de solução salina em concentrações mais altas torna a injeção muito dolorosa. A utilização de solução salina com conservantes pode alterar a potência da TBA por alteração do pH da solução.

Durante a diluição, deve-se evitar o borbulhamento ou a agitação do conteúdo do frasco. O mesmo cuidado deve ser tomado durante a recuperação do medicamento para a seringa de injeção. Devido ao grande tamanho da molécula de toxina, o borbulhamento ou a agitação do líquido poderá eventualmente quebrá-la e desativá-la, uma vez que o segmento pesado se separa do leve⁵⁵.

A saturação da área injetada com a toxina será responsável pelos resultados clínicos de bloqueio^{46,47}. Assim, a diluição deve ser tal que propicie o controle da dose durante a injeção, mas que não tenha volume exagerado favorecendo a dispersão do medicamento^{4,59}.

Pode-se diluir a toxina para qualquer volume, desde que durante a aplicação seja respeitada a relação da dose a ser injetada. A diluição assim fica sujeita à conveniência para o médico injetor, enquanto que a dose estará sujeita à necessidade do paciente.

A Quadro 4 mostra alguns exemplos das diluições mais utilizadas com TBA.

2.4. Doses (e equivalências)

A toxina é normalmente quantificada pelo teste do ponto de morte - *lethality endpoint* e a unidade de toxina mais comumente utilizada é a mediana da dose letal (letal dosis) DL_{50} ^{9,11}.

A DL_{50} da toxina cristalina do tipo A padrão, para um rato de 20g, foi determinada em 0,043ng^{9,11}. A LD_{50} , para a toxina do tipo A purificada por cromatografia, foi calculada em aproximadamente 6 picogramas. Algumas vezes a letalidade é referida em termos de “Mínima Dose Letal” (MLD), que é a menor dose capaz de levar à morte mais de 50% dos animais injetado^{9,11}.

Quadro 4
Diluições

Unidades	Diluição/ml	1U	10U	Unidades/0,1ml
100	0,5	0,005ml	0,05ml	20U
100	1	0,01ml	0,1ml	10U
100	1,5	0,015ml	0,15ml	6,5U
100	2	0,02ml	0,2ml	5U
100	4	0,04ml	0,4ml	2,5U
100	5	0,05ml	0,5ml	2U
100	8	0,08ml	0,8ml	1,25U

A DL_{50} não pode ser interpolada e para sua acurada determinação é necessário que o número de diluições seja aumentado pouco a pouco, lenta e cuidadosamente, e que entre 6 a 10 ratos sejam testados por diluição⁹.

A toxina botulínica do tipo A, é medida em Unidades Biológicas (U) definidas pela DL_{50} , ou seja, a dose que mata 50% das fêmeas de rato Swiss-Webster pesando entre 18-20g, quando injetada intraperitonealmente^{9,21}. Em nanogramas a unidade de BOTOX® é de aproximadamente 0,4ng⁶⁰. A DL_{50} de primatas é de 39U/kg por via intramuscular e de 40 U/kg por via endovenosa. A DL_{50} de humanos é estimada em 3.000U^{9,17,21,60}.

As doses variam de acordo com a doença a ser tratada e com as necessidades específicas de cada paciente (*vide parte 3 – Indicações terapêuticas*).

Por ser um produto biológico apresentado em unidades biológicas (U), não existe equivalência entre as diferentes apresentações farmacológicas da toxina botulínica do tipo A⁶¹.

Na análise das duas apresentações comerciais da toxina tipo A, BOTOX® e DYSPORT®, pelos testes da letalidade (DL_{50}) e da paralisia muscular (*efficient dosis* DE) medida pelo teste DAS (*digital abduction score*), encontrou-se discrepâncias na atividade das duas preparações. Neste estudo a dose intramuscular eficiente para um DAS de 2 foi de 6,2±0,6U/kg para BOTOX® e de 22,9 ±3,2U/kg para DYSPORT®. Para a DL_{50} intramuscular os valores obtidos foram de 81,4 ± 3,5U/kg para BOTOX® e de 106 ±7,2U/kg para DYSPORT®. Consequentemente, os índices terapêuticos foram diferentes sendo de 13,9 ± 1,7 para BOTOX® e de 7,6 ±0,9 para DYSPORT®. Estes dados mostram que BOTOX® é 4 vezes mais eficaz e 2 vezes mais seguro que DYSPORT®⁶².

Estas diferenças entre os produtos se tornam especialmente importantes quando se trabalha com altas doses. Assim, deve-se evitar a simples conversão de unidades de uma preparação para outra⁶¹.

2.5. Duração de efeitos

Os efeitos da injeção podem ser sentidos entre o terceiro e o décimo dia após a aplicação e duram em torno de 6 semanas a 6 meses^{8,63,65}, ocasião em que o paciente poderá ser avaliado quanto a possibilidade de se recomendar uma nova aplicação em tempo devido. Na aplicação a céu aberto, durante blefaroplastia notou-se que os efeitos iniciam-se mais precocemente, 24h após a injeção e permanecem por mais tempo, 9 a 10 meses⁶⁶. Também é relatada uma maior duração de efeito e aumento do tempo entre duas aplicações, em pacientes que utilizam a TBA por um tempo mais prolongado^{63,67-70}.

Estudos eletromiográficos mostram que a amplitude do potencial de ação dos músculos injetados declina após 48horas da injeção e atinge seu ponto mais baixo com 21 dias⁷¹. Os mesmos estudos mostraram que 100 dias após a injeção a amplitude dos potenciais de ação continuava reduzida em 80%.

A duração dos efeitos clínicos por outro lado, estará na dependência de vários fatores, entre eles: dose total utilizada, gravidade do quadro clínico, presença de outros tipos de

terapia associada e fatores individuais como capacidade de regeneração neurológica.

2.6. Contra-indicações

O bloqueio com toxina botulínica do tipo-A está, de modo geral, contra-indicado^{63,72} nas condições listadas no Quadro 5. Logicamente, para cada doença a ser tratada com toxina botulínica existirão restrições relativas a estas doenças (*vide parte 3 – Indicações Terapêuticas*).

Ainda devemos lembrar ainda, que como os diferentes produtos farmacêuticos da toxina botulínica do tipo A têm características absolutamente diferentes e particulares a cada formulação, as contra-indicações estão sujeitas de modo específico ao produto farmacêutico utilizado. **Além disso, por serem produtos biológicos, não poderão ser considerados genéricos, já que existem contra-indicações específicas para cada produto, decorrentes dos componentes específicos da formulação.**

As contra-indicações gerais estão divididas em absolutas e relativas. As contra-indicações relativas deverão ser analisadas a critério médico frente ao quadro clínico do paciente.

2.7. Complicações

As complicações possíveis com o tratamento com toxina botulínica podem ser divididas entre relativas, raras e descritas, conforme o Quadro 6.

As complicações relativas são evitáveis ou facilmente resolvíveis; as raras realmente têm incidência muito baixa, porém a formação de anticorpos é um efeito altamente indesejável e requer cuidados especiais por parte do médico.

As complicações descritas, normalmente se devem a erro de

técnica, erro na avaliação clínica e funcional do paciente para o procedimento, erro de dose ou de diluição.

2.8. Advertências

As doses recomendadas e a frequência de administração não devem ser ultrapassadas. Não foram relatados casos de toxicidade sistêmica resultante de injeção ou ingestão oral acidentais. Se algum desses eventos ocorrer, o paciente deve ser acompanhado por um médico por vários dias, em ambulatório ou consultório para observação de sinais ou sintomas de debilidade

Quadro 6
Complicações^{42, 54, 74, 75}

Risco Relativo	Raras	Descritas
1- dor	1- alergia - erupção de pele difusa	1- ptose de pálpebra e de
2- hematoma	(anafilaxia não descrita)	sobrancelhas
3- sensação de perda de força	2- atrofia focal	2- disfagia
4- edema discreto	3- diplopia, dificuldade de	3- alteração da expressão ou
5- sintomas gripais e	acomodação visual	face paralisada (máscara)
gastrointestinais	4- formação de anticorpos (3-5%)	4- assimetria
6- infecção local	5- sudoração alterada	5- alteração funcional
		6- fraqueza muscular intensa ou
		generalizada

sistêmica ou paralisia muscular. O conteúdo total de um frasco de BOTOX® é inferior à dose estimada de toxidade sistêmica em seres humanos que pesam 6 kg ou mais.

Na eventualidade de aplicação no músculo errado, a antitoxina botulínica pode ser considerada para a injeção local, na mesma região o mais rápido possível e no máximo dentro de 21 horas, a fim de reduzir ou bloquear o efeito local da TBA. A antitoxina [Antitoxina Botulínica Trivalente (Eqüina) Tipos A, B e E] é uma proteína que apresenta risco significativo de efeitos colaterais sistêmicos e imunizantes. Os riscos de seu uso devem ser considerados em relação aos resultados adversos esperados, quando da sua aplicação.

O efeito da TBA pode ser potencializado por antibióticos aminoglicosídicos ou qualquer outra droga que interfira com a transmissão neuromuscular. Devem ser tomadas as devidas precauções quando esse produto for administrado em pacientes que estejam utilizando drogas dessa natureza.

Histologicamente, pela ação da TBA, ocorre inicialmente uma alteração no padrão da atividade da acetilcolinesterase, encontrando-se mais dispersa nas fibras musculares^{3,47}. Existe também atrofia da fibra muscular, com variação do tamanho individual de cada fibra, nas 2 primeiras semanas^{47,76}. Nas semanas seguintes este processo pode continuar, mas tende a se estabilizar e após 2 meses aparece um número aumentado de fibras de diferentes tamanhos em comparação com os controles. Após 4 meses da data da injeção, tanto o padrão de atividade de colinesterase, como o tamanho das

Quadro 5
Contra-indicações para o bloqueio com TBA

Absolutas	Relativas
1- Alergia conhecida ao medicamento ou a seus componentes	1-Doença neuromuscular associada (síndrome pós-polio, miastenia gravis, esclerose lateral amiotrófica, etc.).
2- Infecção no sítio do bloqueio	2- Pessoas que necessitam da expressão facial
3- Gravidez e aleitamento (categ. C).	3- Coagulopatia associada e/ou descompensada
4- Expectativa irreal do paciente	4- doença auto-imune em atividade
5- Instabilidade emocional/73	5- Falta de colaboração do paciente para o procedimento global
	6- Uso de potencializadores como aminoglicosídeos em até 4 semanas antes do procedimento
	7- Uso de aspirina ou antiinflamatórios não esteróides em até 4 semanas antes do procedimento

fibras voltam ao normal⁷⁷. Outros autores, porém, referem não existirem alterações histológicas significativas com o uso de TBA em longo prazo^{46,74,79}.

A matéria continua controversa porque o relatório do Comitê de Terapêutica e Tecnologia da Academia Americana de Neurologia refere-se ao aparecimento de fibrose e atrofia no orbicular dos olhos tratado com toxina botulínica em casos de blefaroespasm⁶⁷. Há autores que relatam alterações histológicas por até 3 anos em músculos tratados⁸⁰.

No estudo eletromiográfico de fibras musculares tratadas com TBA, aparece uma transmissão neuromuscular anormal em músculos distantes do sítio de injeção, sem sinais de fraqueza muscular, mostrando que o poder de dispersão do produto pode ser maior do que se imagina, quando se utilizam altas doses⁸¹.

BOTOX[®] contém albumina, um derivado do sangue humano. Graças a uma triagem rigorosa e efetiva dos doadores e dos processos de fabricação do produto, é extremamente remota a possibilidade de transmissão de uma doença viral. O risco teórico da transmissão da doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) também é considerado extremamente remoto. Nenhum caso de transmissão de doença viral ou de CJD foi identificado como tendo sua causa etiológica a albumina contida neste produto.

2.9. Precauções

Eficácia e segurança desse produto dependem do armazenamento adequado do produto, seleção correta da dose e técnicas apropriadas de reconstituição e aplicação em decorrência da doença a ser tratada. Os médicos que usarem a TBA em seus pacientes devem entender profundamente de anatomia neuromuscular, especialmente a nível orbital, facial, cervical, dorsal, dos membros superiores e inferiores, bem como estar a par de quaisquer alterações anatômicas que tenham ocorrido com o paciente devido a procedimentos cirúrgicos anteriores. Devem conhecer também as técnicas-padrão de eletromiografia e eletroestimulação. Reações anafiláticas não estão descritas com a utilização de TBA.

BOTOX[®] é apresentado em frascos preenchidos a vácuo. Esta apresentação é uma escolha do laboratório de fabricação, não uma condição para a estabilidade do produto, visto que outras apresentações farmacêuticas da toxina botulínica do tipo A não são de frascos preenchidos a vácuo. A utilização do vácuo é um fator de segurança. Assim, recomenda-se que frascos sem vácuo não sejam utilizados. Por outro lado, na presença de vácuo, deve-se ter cuidado durante a diluição evitando-se a que a entrada da solução salina ocorra com velocidade, favorecida pela presença do vácuo, e assim provoque o turbilhonamento do medicamento com risco de eventual quebra das moléculas. A falsa presença de vácuo pode ocorrer quando a borracha de vedamento do frasco estiver congelada e a entrada da agulha provocar micro rachaduras da mesma possibilitando a entrada de ar.

2.10. Interações medicamentosas

O efeito da toxina botulínica pode ser potencializado por drogas que interferem com a junção neuro-muscular⁴². São elas: os antibióticos aminoglicosídeos (kanamicina, gentamicina, estreptomicina), bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, aminoquinóis (cloroquina e hidrocloroquina), D-penicilamina, tubocurarina, pancurônio, galamina e succinilcolina. Os pacientes que fazem uso dessas drogas devem ser cuidadosamente observados quando forem tratados com TBA. Recomenda-se cautela com pacientes tratados com polimixinas, tetraciclina e lincomicina. O uso de relaxantes musculares deve ser feito com cautela, recomendando-se redução da dose inicial do relaxante, ou utilização de drogas de ação intermediária como o vecurônio, em vez dos relaxantes musculares de ação mais prolongada.

2.11. Superdosagem

Não foram relatados casos de toxicidade sistêmica decorrente da ingestão oral acidental de TBA. Com base em relatos de casos individuais de intoxicação em humanos, estima-se que a dose letal para humanos seja de 3.000U a 30.000U, ou mais, após ingestão oral. Caso ocorra ingestão indevida do produto, o paciente deve ser monitorado durante vários dias, observando-se o aparecimento de sinais ou sintomas de fraqueza ou paralisia muscular. Estima-se que o conteúdo total de um frasco está abaixo da dose tóxica sistêmica em humanos pesando 6 kg ou mais^{46,74}.

Na rara possibilidade de superdose por via injetável ou aplicação no músculo errado, pode ser considerada a administração de antitoxina botulínica, no mesmo local, assim que possível, e no máximo de 21 horas, para reduzir ou bloquear o efeito da TBA.

3. INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

3.1. Estrabismo

3.1.1. Clínica e terapêutica

O estrabismo é uma das mais antigas doenças descritas nos trabalhos de Elbers Papyrus e de Hipócrates. Representa um mau alinhamento do eixo óptico dos globos oculares, acarretando distúrbios da visão⁸². A primeira cirurgia para a correção de estrabismo foi feita na Alemanha por Dieffenbach em 1839. Em 1973 Alan Scott descreveu o uso da toxina botulínica para a correção desta afecção em macacos⁵⁴.

Esta é uma doença relativamente comum, com uma incidência entre 2-4% da população geral, podendo estar associada a uma paralisia muscular ou a mecanismos de restrição da rotação ocular, ou ainda a falhas dos reflexos bioculares da visão ou a perda temporária ou permanente da visão monocular. Quando associado a doenças neurológicas geralmente é denominado estrabismo paralítico⁵⁴.

O estrabismo pode ser acompanhado de diplopia, astenia ocular e alterações visuais. Os pacientes portadores de estrabismo também,

não raramente, têm problemas sociais. O tratamento clássico se faz com lentes, correção ortóptica ou cirurgia. As desvantagens da cirurgia são mínimas em muitos casos⁵⁴.

3.1.2. Procedimento e Doses.

A terapia com TBA está indicada para o estrabismo concomitante, estrabismo paralítico e estrabismo restritivo⁸². O princípio do tratamento seria compensar a má posição do globo ocular através da paresia induzida dos músculos externos do olho, levando a um encurtamento dos músculos antagonistas e assim a uma correção definitiva, porém nem sempre isto acontece⁸².

Teoricamente qualquer músculo extraocular poderia ser tratado com toxina botulínica, porém na prática clínica os músculos mais acessados são os retos lateral, medial e inferior. A injeção do reto superior normalmente é acompanhada de ptose. O uso da toxina botulínica no tratamento do estrabismo é considerado um paliativo devido ao fato de seus efeitos serem transitórios, porém nos casos onde existem contra-indicações para o tratamento cirúrgico ou quando existe uma alta possibilidade de se conseguir uma visão binocular, ela é uma boa opção de tratamento.

O procedimento é realizado geralmente com anestesia tópica, guiada por eletroneuromiografia, e as doses variam de acordo com as formulações de toxina utilizadas.

3.1.3. Reações adversas e precauções

A paralisia parcial do músculo reto pode levar a diplopia, ptose transitória, hipertropia, bloqueio das glândulas ciliares, perfuração do globo ocular e hemorragia retrobulbar.

A ptose é a complicação mais freqüente com uma incidência de 5% em adultos e 25% em crianças. Hipertropia é rara. O bloqueio das glândulas ciliares é infreqüente e pode levar a uma dilatação pupilar e borramento da visão. Perfurações oculares ocorreram até hoje em 4 casos e a hemorragia retrobulbar é muito rara e tem resolução espontânea em 2 semanas⁵⁴.

A principal precaução refere-se ao diagnóstico e indicações corretas do procedimento, além da necessidade de um profissional altamente experimentado na técnica de injeção. Em crianças o procedimento deve ser feito sob indução anestésica. A anestesia geral está contra-indicada por bloquear os movimentos oculares espontâneos e impedir assim a utilização da guia eletromiográfica⁵⁴.

3.1.4. Estudos clínicos

Pau e colaboradores⁸³ comparam os resultados de pacientes portadores de estrabismo tratados cirurgicamente e com toxina botulínica. Os autores concluem que apesar dos resultados do tratamento com TBA não serem equivalentes aos resultados do tratamento cirúrgico, a quimiodesnervação é um procedimento simples e efetivo em termos de custo-benefício.

Kronemyer⁸⁴ refere 88% de sucesso após uma a três injeções de toxina botulínica em pacientes portadores de estrabismo. Em

um outro estudo⁸⁵, pacientes portadores de estrabismo secundário a doenças sistêmicas foram tratados com toxina botulínica e apresentaram 74% de efetividade em seus tratamentos.

Para Broniarczyk-Loba e colaboradores⁸⁶, a diplopia observada no pós-operatório de estrabismo em adolescentes e adultos é um sério problema. No sentido de se determinar, no diagnóstico pré-operatório, os riscos desta ocorrência, os autores sugerem a injeção de toxina botulínica associada às correlações de prisma em pacientes candidatos ao tratamento cirúrgico.

Moguel e colaboradores⁸⁷ descrevem o tratamento do estrabismo com toxina botulínica em pacientes portadores de distúrbios motores associados ao retardo mental moderado e grave. Nestes pacientes o prognóstico cirúrgico é reservado devido às dificuldades decorrentes da instabilidade da cabeça. Os autores trataram 30 pacientes com um seguimento médio de mais de um ano e obtiveram melhora boa ou ótima em 68% dos casos. Assim concluem que a toxina botulínica é o tratamento de escolha para esta população de pacientes.

O mesmo grupo de pesquisadores, em outro trabalho⁸⁸, refere-se às mudanças observadas através da tomografia computadorizada de emissão de fótons do cérebro (*Single photon emission computed tomography* - SPECT) em pacientes portadores de estrabismo. Todos os casos tratados com toxina botulínica mostraram mudanças com melhora em diferentes áreas e boas respostas motoras e sensoriais. Os autores referem-se a mudanças metabólicas no córtex cerebral após o tratamento e correlacionam estas mudanças com a importância do córtex cerebral na gênese, evolução e estabilidade da função visual.

3.2. Blefarospasmo

3.2.1. Clínica e terapêutica

O blefarospasmo na verdade é uma forma de distonia focal e corresponde a uma hiperatividade distônica do músculo orbicular dos olhos. Apesar de um lado poder estar mais afetado que o outro, o blefarospasmo geralmente é uma afecção bilateral. Em alguns casos, músculos vizinhos também podem ser afetados, até mesmo devido a uma atividade compensatória, como é o caso do músculo frontal⁸².

A doença incide entre 16 e 133 indivíduos por milhão da população geral e é mais comum em mulheres. O prognóstico é de uma evolução muito lenta e geralmente o blefarospasmo se mantém focal, limitado à região dos olhos, levando a um desconforto e fotofobia⁵⁴.

Inicialmente as contrações se mostram intermitentes, porém podem se tornar muito freqüentes levando, nos casos graves, a um fechamento constante das pálpebras e a um quadro de "cegueira funcional". Estímulos exteroceptivos como luz intensa e até mesmo o stress psicológico, podem desencadear ou intensificar as contrações musculares involuntárias do músculo orbicular dos olhos⁸².

3.2.2. Procedimento e Doses

O músculo mais importante acometido no blefarospasmo é o orbicular dos olhos, porém outros músculos podem estar envolvidos e assim necessitam ser também tratados. O Quadro 7 mostra os principais músculos envolvidos, sua função e as doses médias de toxina botulínica utilizadas para o tratamento.

O sucesso do tratamento com toxina botulínica para o blefarospasmo é alto e a melhora dos pacientes gira em torno de 70 a 90% dos casos.

3.2.3. Reações adversas e precauções

O principal efeito colateral com o tratamento através do bloqueio químico muscular com toxina botulínica no blefarospasmo é a ptose

Quadro 7
Músculos, função e recomendação de doses em blefarospasmo⁸²

Músculo	Função	Dose de TBA*
Orbicular dos olhos		18 - 36 U
Prócerus		6 - 12 U
Nasal - porção transversa		4 - 8 U
Corrugador do supercílio		6 - 12U
Risório		2 - 6 U
Depressor do ângulo oral		6 - 10U
Depressor do lábio inferior		4 - 8 U
Mentoniano		6 - 12 U
Elevador da pálpebra		16 - 20 U

palpebral, por paralisia do músculo elevador da pálpebra, acontecendo em menos que 5% dos casos e com uma duração limitada a aproximadamente duas semanas. Visão dupla por paralisia dos músculos externos dos olhos (reto lateral), também pode ocasionalmente ocorrer. Estas reações adversas acontecem por difusão do produto ou má técnica de injeção⁸².

Deve-se tomar precauções em pacientes mais idosos, onde existe uma perda da consistência tarsal e orbital, propiciando a difusão do medicamento e favorecendo o aparecimento de hematomas. Estes últimos podem ser controlados em sua extensão através da compressão local⁸².

3.2.4. Estudos clínicos

A literatura sobre toxina botulínica é muito rica e a cada dia são publicados novos trabalhos científicos. Entre os estudos de blefarospasmo mais recentes gostaríamos de destacar o trabalho de Forget e colaboradores⁸⁹, no qual 10 pacientes foram tratados e avaliados em relação à melhora na abertura das pálpebras. Neste estudo a TBA mostrou-se eficiente melhorando as medidas de abertura das pálpebras e diminuindo a prolongada e anormal

atividade do músculo orbicular dos olhos, reduzindo assim a deficiência funcional dos pacientes estudados.

Em trabalho apresentado durante o Congresso da *European Federation on Neurological Societies* em 2004, Ahmed e colaboradores⁹⁰ mostraram dados comparativos de pacientes tratados com as duas formulações de toxina botulínica (BOTOX[®] e DYSPORT[®]). Este estudo objetivava comparar as formulações na busca de uma dose real de conversão entre elas. Os pacientes foram tratados com uma das formulações por pelo menos 1 ano antes de mudarem para a outra formulação. Foram realizados 1514 procedimentos (730 com DYSPORT[®] e 784 com BOTOX[®]) em 125 pacientes. A relação de doses variou entre 1:2 a 1:11, porém em 87% dos casos foi maior ou igual a 1:3, 65% maior ou igual a 1:4 e em 34% maior ou igual a 1:5. Os efeitos colaterais apareceram mais com a formulação de DYSPORT[®], 11,5% contra 4,25% para BOTOX[®]. A ptose foi a reação adversa mais notada. Os autores concluem que as unidades das duas preparações não são intercambiáveis e que não existe um fator simples de conversão de doses entre as formulações.

Em outro estudo⁹¹ no qual foi realizada e avaliação de resultados em longo prazo onde foram tratados 40 pacientes com de blefarospasmo e feitos 299 procedimentos no período entre Dezembro de 1993 e Janeiro de 2002, a dose média de toxina botulínica utilizada foi de 20-48U por procedimento. A duração de resultados média foi de 12,2 semanas (máximo de 28 semanas). O autor refere uma incidência de ptose em 5,6% dos pacientes tratados e que alguns pacientes necessitaram um aumento de dose ao longo do tempo, de no máximo 32% da dose inicial, para a manutenção dos mesmos padrões de resultados; por outro lado, outros pacientes mantiveram-se nos mesmos patamares de dose durante vários anos de seguimento, obtendo os mesmo benefícios iniciais. O autor conclui que a administração de toxina botulínica é um procedimento seguro e eficaz para o tratamento do blefarospasmo, mostrando uma manutenção dos resultados iniciais, em mais de 80% dos casos tratados, ao longo do tempo.

3.3. Espasmo hemifacial

3.3.1. Clínica e terapêutica

O termo espasmo hemifacial descreve a hiperatividade involuntária dos músculos da mímica, representada por contrações musculares de curta duração. Os sintomas geralmente começam por contrações do músculo orbicular dos olhos, e depois acometem os músculos em torno da boca e os músculos do queixo. As contrações dos músculos acontecem sempre em sincronismo e normalmente estão limitadas a um lado da face⁸².

Está é uma doença do sistema nervoso periférico, não sendo considerada uma forma de distonia, causada por uma irritação do nervo facial, normalmente devido à presença anômala de vasos pulsantes sobre o nervo. Por este motivo, cerca de 1/3 dos pacientes sofrem também de discreta parestesia, manifestada predominantemente nos músculos da boca⁸².

A prevalência desta doença é de 14,5/100 000 da população sendo mais comum em mulheres entre 20 e 80 anos⁵⁴. Os espasmos tendem a desaparecer com o sono e aumentar com o stress. A persistência dos espasmos pode levar a contraturas musculares e assimetrias da face.

O tratamento pode ser feito com drogas via oral, com cirurgia ou com toxina botulínica. Medicamentos como a carbamazepina ou a fenitoina têm efeitos colaterais sistêmicos; a neurólise do nervo facial pode ser feita através da via de acesso retroauricular e tem resultados imprevisíveis. Os efeitos adversos mais observados neste procedimento são as hemisíndromes sensorio-motoras⁸².

3.3.2. Procedimento e Doses

Os músculos acessados no tratamento do espasmo hemifacial e as doses são praticamente os mesmos referidos na Quadro 7⁸². Caso o músculo orbicular dos lábios precise de tratamento, as doses variam de 2 a 4U, em 1 ou 2 pontos por quadrante. O procedimento pode ser realizado somente com a palpação anatômica dos músculos ou mais raramente com auxílio de guia de eletroestimulação. Os resultados de uma aplicação bem feita duram entre 4 e 5 meses⁸² e este é um procedimento de altos índices de sucesso com o uso da toxina botulínica.

3.3.3. Reações adversas e precauções

A principal precaução refere-se à possibilidade de dispersão da toxina botulínica para músculos vizinhos não alvo do tratamento com alterações funcionais subseqüentes. As doses devem ser individualizadas de modo a bloquear as contrações musculares sem levar a uma paralisia muscular completa, que especialmente sobre os músculos ao redor da boca poderiam comprometer a função. Deve-se evitar o tratamento dos músculos elevador do ângulo oral, elevador do lábio superior e zigomáticos.

Em alguns pacientes, o tratamento dos músculos periorais diminui as contrações dos músculos do pescoço, provavelmente porque estes músculos funcionariam como “pontos-gatinho” para a contração dos músculos do pescoço⁸².

Os efeitos colaterais possíveis são basicamente aqueles já descritos para o blefarospasmo, porém aqui podemos encontrar alterações na posição do ângulo da boca e instabilidade dos lábios como efeito colateral específico.

3.3.4. Estudos clínicos

Dodel e cols.⁹², em um amplo estudo onde 835 pacientes, dos quais 151 eram portadores de espasmo hemifacial, receberam 2881 injeções de toxina botulínica em um período de 3 anos, mostrou que as relações de doses entre BOTOX® e DYSPORT® variaram entre 1:4 a 1:6. Os efeitos adversos foram significativamente superiores com DYSPORT® (27% contra 18% com BOTOX®). A duração de efeitos foi semelhante entre os dois produtos, porém o início dos efeitos foi mais precoce com BOTOX® (4,0± 1,9 contra 7,3 ± 9,7 dias). Os custos do tratamento foram semelhantes entre

as duas formulações.

Baruah⁹³ realizou estudo eletromiográfico em pacientes portadores de espasmo hemifacial, tratados com toxina botulínica, com intervalos entre 4 a 6 meses entre suas aplicações durante 6 anos. O autor conclui que em alguns pacientes o tratamento com toxina botulínica melhora os parâmetros eletro fisiológicos por modificar a excitabilidade do nervo ou por suprimir as descargas anormais.

Para se verificar se os efeitos e doses da TBA permaneciam estáveis ao longo do tempo, Drummond e Hinz⁹⁴, estudaram 28 pacientes tratados por um período de 5 anos. Os autores concluíram que os efeitos do tratamento, tanto em duração como em doses, se mantêm estáveis ao longo dos anos.

Os resultados do tratamento com toxina botulínica, em casos de espasmo hemifacial, foram considerados bons ou excelentes em 100% dos pacientes tratados por Oyama e cols.⁹⁵.

3.4. Distonias cervicais e Torcicolo espasmódico

3.4.1. Clínica e terapêutica

O termo torcicolo descreve uma posição anormal e sustentada do pescoço. Torcicolo espasmódico é a condição onde, por ação muscular a cabeça, fica numa posição sustentada de rotação lateral e inclinação anterior. Esta doença está também descrita entre as formas de distonia cervical⁵⁴.

A distonia cervical é uma síndrome predominantemente motora, onde uma postura anormal e involuntária da cabeça acontece devido à contração muscular ao nível do pescoço, acompanhada de espasmos e/ou tremores que causam dor⁵⁴. Pode apresentar-se como uma forma isolada ou como parte de um quadro segmentário, multifocal ou generalizado de distonia idiopática.

O quadro incide geralmente na faixa de 40 anos, com uma prevalência de 9/100 000 habitantes, sendo mais comum em mulheres⁵⁴. Os sintomas iniciais são insidiosos e tendem a progredir nos primeiros 5 anos de evolução da doença para depois se estabilizarem. A posição anormal da cabeça está na dependência dos músculos envolvidos no quadro. Setenta por cento dos pacientes referem dor e muitos deles referem incapacidades funcionais com interferência nas atividades de vida pessoal e laborativa⁵⁴, com conseqüente prejuízo da qualidade de vida destas pessoas. Estresse físico e emocional pioram os quadros de distonia.

A distonia cervical é classificada como⁵⁴:

- Rotação (simples): torcicolo: a cabeça gira para um dos lados, no plano horizontal, e inclina discretamente para frente. Este é um tipo muito comum, incidindo em 50% dos casos.
- Laterocolo: a cabeça fica inclinada para um dos lados dentro do plano frontal, sem rotações. Incide em 10-15% dos casos.
- Retrocolo: a cabeça inclina para traz, no plano sagital, com o pescoço em extensão. Incide em 10-15% dos casos
- Torcicolo trêmulo: onde os tremores fazem com que a cabeça oscile entre duas posições, geralmente latero-lateralmente, em um movimento de “não-não”. Incide entre 10-15% dos casos
- Torcicolo complexo: onde a cabeça assume posições variáveis

Quadro 8
Músculos do pescoço com o grau de envolvimento na função⁸²

Função	Músculo	Grau estimado de envolvimento
Flexão do pescoço e da cabeça	Hyoide	1
	Longus colli	2
	Longus capitis	3
	Rectus capitis anterior	4
Extensão do pescoço e da cabeça	Semispinalis capitis	1
	Trapezius (porção cervical)	2
	Splenius capitis	3
	Longissimus capitis	4
Rotação do pescoço e da cabeça	Rectus capitis posterior major	5
	Rectus capitis posterior minor	5
	Sternocleidomastoideus	1
	Splenius capitis	2
Flexão lateral do pescoço e da cabeça	Trapezius (porção cervical)	3
	Longissimus capitis	4
	Rectus capitis posterior major	5
	Rectus capitis posterior minor	5
	Sternocleidomastoideus	1
	Scalenus anterior	2
	Scalenus medius	2
	Scalenus posterior	2
	Levator scapule	3
	Splenius capitis	4
Protrusão do pescoço e da cabeça	Trapezius (porção cervical)	5
	Semispinalis	6
	Longissimus capitis	7
	Longissimus cervicis	7
	Multifidus	8
	Obliquuscapitis inferior	9
	Obliquuscapitis superior	9
	Rectus capitis posterior major	9
Retrusão do pescoço e da cabeça	Sternocleidomastoideus	1
	Splenius capitis	1

sem ter uma predominante. Incide entre 10-15% dos casos.

- Anterocolo puro: onde a cabeça se inclina para frente (raro).

Podemos ter ainda quadros associados de anteropulsão e lateropulsão de tronco e da cabeça.

3.4.2. Procedimento e Doses

No Quadro 8 são mostrados os principais músculos e seu grau de envolvimento na função cervical em condições fisiológicas. No

Quadro 9
Músculos e doses para o tratamento da distonia cervical com toxina botulínica⁸².

Músculo	Função	Dose TBA*
Sternocleidomastoideus	Rotação contra lateral e horizontal da cabeça	20-80U
	Flexão sagital da cabeça	
	Flexão frontal ipsolateral da cabeça	
	Protrusão da cabeça	
Splenius capitis	Rotação ipsolateral e horizontal da cabeça	20-60U
	Extensão sagital da cabeça	
	Flexão ipsolateral e frontal da cabeça	
	Retrusão da cabeça	
Scalenus anterior	Flexão frontal da cabeça	20-60U
	Flexão frontal da cabeça	
Scalenus medius	Flexão frontal da cabeça	20-60U
	Flexão frontal da cabeça	
Scalenus posterior	Flexão frontal da cabeça	20-60U
	Flexão frontal da cabeça	
Levator scapule	Flexão ipsolateral e frontal da cabeça	20-60U
	Elevação do ombro	
	Rotação ipsolateral e horizontal da cabeça	
	Extensão sagital da cabeça	
Trapezius (porção cervical) e semispinalis	Rotação ipsolateral e horizontal da cabeça	20-60U
	Flexão ipsolateral e horizontal da cabeça	
	Flexão frontal da cabeça	
	Extensão sagital da cabeça	
Trapezius (porção horizontal)	Elevação do ombro	40-80U
	Flexão frontal da cabeça	

Quadro 9 são mostrados os principais músculos injetados com toxina botulínica no tratamento da distonia cervical e suas doses.

Normalmente no tratamento da distonia cervical se utiliza a guia eletromiográfica ou de eletroestimulação. A injeção sob palpação anatômica também pode ser feita, porém não é a técnica padrão ouro para estes casos.

O sucesso do tratamento com toxina botulínica na distonia cervical é bastante alto. Praticamente todos os pacientes apresentam um grau de melhora variando entre 70-90% em relação ao quadro inicial de movimentação involuntária e ente 80-100% em relação à dor⁸².

Após o procedimento um tratamento reabilitacional com fisioterapia pode ser útil para o alongamento dos músculos contraturados e melhora da mobilidade do pescoço. Este tipo de tratamento também pode melhorar as condições dos reflexos da cabeça e pescoço num programa de reeducação e reajustamento que irá contribuir para a manutenção dos resultados⁸².

3.4.3. Reações adversas e precauções

O bloqueio parcial dos músculos distônicos, através da aplicação de toxina botulínica, pode levar a uma diminuição da sua atividade funcional com alteração do controle da cabeça⁸², especialmente em atividades forçadas como o levantar a partir da posição supina e durante os exercícios. Aproximadamente 5% dos casos tratados podem ter esta manifestação.

A disfagia por difusão do produto é o efeito adverso mais observado, especialmente quando se injeta a porção superior dos músculos esternocleidomastoideo. Assim, quando este músculo precisa ser tratado deve-se dar preferência ao tratamento de suas porções mais distais. A disfagia pode se manifestar por uma dificuldade para deglutição da saliva ($\pm 1/3$ dos casos tratados) ou em casos mais graves por uma dificuldade na deglutição do bolo alimentar (5% dos casos tratados)⁸². Ela aparece após aproximadamente 10 dias do procedimento e dura aproximadamente outros 10 dias⁸².

3.4.4. Estudos clínicos

Comella e colaboradores⁹⁶ fazem uma ampla revisão do uso da toxina botulínica para o tratamento da distonia cervical. Os autores afirmam que este tratamento é seguro e eficaz tanto para a distonia cervical como para o torcicolo espasmódico. Nos casos de distonia, a toxina botulínica não diminui ou elimina a movimentação involuntária como também melhora os quadros dolorosos e a amplitude de movimento nas regiões tratadas.

Para esses autores⁹⁶, o sucesso do tratamento está relacionado com a adequada escolha dos músculos a serem tratados, e com a dose escolhida de modo que os efeitos benéficos sejam sentidos minimizando os riscos de difusão e de efeitos adversos pela difusão. Para os autores ainda, a utilização de guia eletromiográfica para a localização dos músculos alvo é útil favorecendo injeções mais precisas. Além disto, recomendam a menor dose e o mais longo intervalo entre as doses no sentido de se manter os resultados ao longo do tempo diminuindo a possibilidade de formação de resistência ao fármaco⁹⁶.

Para Brashear⁹⁷ o uso da toxina botulínica melhora a posição da cabeça entre 5,15 a 10,65 pontos na Escala de Gravidade da Distonia Cervical (*Cervical Dystonia Severity Scale - CDSS*).

Hsiung e cols.⁹⁸ fizeram um estudo a longo prazo, por um período de 10 anos de acompanhamento, em pacientes com diferentes tipos de distúrbios do movimento. Nos 235 pacientes seguidos foram realizados 2616 procedimentos de aplicação de toxina botulínica. Após 5 anos de seguimento, 100% dos pacientes portadores de distonia cervical apresentavam benefícios com o tratamento e estes benefícios se mantinham em 75,8% dos pacientes com 10 anos de seguimento. Em 10 anos de tratamento 9,1% desenvolveram resistência primária e 7,5% resistência secundária ao tratamento. Efeitos adversos ocorreram em 17 dos 106 pacientes portadores de distonia cervical, sendo que a disfagia e atrofia muscular foram os mais freqüentes, somando 11 dos 17 eventos observados. Os autores concluem que o tratamento dos distúrbios

do movimento, incluindo a distonia cervical é seguro, eficaz e mostra bons resultados ao longo do tempo⁹⁸.

Na casuística de Gupta e cols.⁹⁹ a dose média utilizada por procedimento para o tratamento da distonia cervical foi de 452,5U resultando em uma melhora nas escalas de avaliação em 91,6% em média. Já para Pascual¹⁰⁰, no tratamento da distonia cervical e do torcicolo espasmódico, a toxina botulínica não só melhora os quadros distônicos, como também a dor tipo cefaléia nos pacientes tratados com doses de pelo menos 50U.

3.5. Distonias de membros e outras distonias

3.5.1. Clínica e terapêutica

O termo distonia de membros descreve a condição de uma hiperatividade distônica nos músculos de braços e pernas. Esta movimentação involuntária pode ser induzida pelo movimento ou não. As induzidas pelo movimento, são bastante específicas só aparecendo quando determinado movimento é feito. Este tipo de distonia ocorre quase que exclusivamente em membros superiores e a mais comum é a câibra do escrivão, porém podem aparecer em outras condições onde o mesmo movimento é repetido muitas vezes, como no caso de músicos, comprometendo a função⁸².

As distonias induzidas por movimento geralmente têm associado um componente emocional à atividade de movimentação repetitiva e são chamadas de distonias ocupacionais. As distonias de membros não induzidas por movimento normalmente acompanham quadros de distonia cervical ou distonia de tronco. São geralmente acompanhadas por dor e o comprometimento da função é secundário; respondem bem ao tratamento medicamentoso e a fisioterapia⁸².

Nas distonias de tronco, ou distonias axiais, os músculos do tronco são acometidos, sem que haja o acometimento dos músculos da região cervical. Os movimentos involuntários podem ocorrer em extensão ou em flexão, induzindo a uma alteração postural, que pode levar a discopatias, compressões nervosas e artrose precoce da coluna vertebral⁸².

O termo distonia generalizada descreve a hiperatividade involuntária de músculos em pelo menos 3 extremidade e do tronco. É uma condição rara e para estes casos a terapia medicamentosa com uso de levodopa é a terapia de escolha associada à fisioterapia⁸².

3.5.2. Procedimento e Doses

No Quadro 10 são mostrados os principais músculos e seu grau de envolvimento na função cervical em condições fisiológicas. Nos Quadros 11 e 12 são mostrados os principais músculos injetados com toxina botulínica no tratamento da distonia de membros e suas doses.

Nas distonias axiais, normalmente a musculatura paravertebral e abdominal estão envolvidas. As doses recomendadas variam de 60 a 80U por músculo, nos músculos paravertebrais e de 40 a 80U para os músculos abdominais^{54, 82}.

Quadro 10
Principais músculos acometidos nas distonias de membros e seu grau de envolvimento na função⁸²

Função	Músculo	Envolvimento
Extensão do punho	Extensor dos dedos	1
	Extensor radial do carpo	2
	Extensor do indicador	3
	Extensor longo do polegar	4
	Extensor do dedo mínimo	5
Flexão do punho	Flexor superficial dos dedos	1
	Flexor profundo dos dedos	2
	Flexor ulnar do carpo	3
	Flexor longo do polegar	4
	Flexor radial do carpo	5
	Abdutor longo do polegar	6
Desvio radial do punho	Extensor radial do carpo	1
	Abdutor longo do polegar	2
	Extensor longo do polegar	3
	Flexor radial do carpo	4
	Flexor longo do polegar	5
Desvio ulnar do punho	Extensor ulnar do carpo	1
	Flexor ulnar do carpo	2
	Extensor dos dedos	3
Extensão dos dedos	Extensor do dedo mínimo	4
	Extensor dos dedos	1
	Extensor do indicador	2
Flexão dos dedos	Extensor do dedo mínimo	3
	Flexor profundo dos dedos	1
	Flexor superficial dos dedos	1
Oposição do polegar	Oponente do polegar	1
Adução do polegar	Adutor do polegar	1
Abdução do polegar	Abdutor do polegar	1
Extensão do pé	Tríceps sural	1
	Peroneiro longo	2
	Flexor longo e curto dos dedos	3
Supinação do pé	Tibial posterior	4
	Tríceps sural	1
	Tibial posterior	2
	Flexor longo do hálux	3
	Flexor longo dos dedos	4
	Tibial anterior	5

3.5.3. Reações adversas e precauções

A terapia com toxina botulínica para as distonias ocupacionais

Quadro 11
Músculos e doses para o tratamento da distonia de membro superior com toxina botulínica⁸².

Músculo	Função	Dose TBA*
Deltóide	Abdução do braço	60-120U
Bíceps braquial	Flexão do braço	60-120U
Tríceps braquial	Extensão do braço	60-120U
Braquial	Flexão do braço	60-120U
Braquiorradial	Flexão do braço	60-120U
Flexores do antebraço	Flexão da mão e dedos	30-100U
Extensores do antebraço	Extensão da mão e dedos	30-100U
Interósseos	Adução e abdução dos dedos	20U
Abdutor do dedo mínimo	Abdução do dedo mínimo	20-40U
Músculos tênares	Flexão, extensão, adução e abdução do polegar.	20-40U

* refere-se a BOTOX®

Quadro 12
Músculos e doses para o tratamento da distonia de membro inferior com toxina botulínica⁸².

Músculo	Função	Dose TBA*
Grupo adutor	Adução da perna	100-200U
Quadríceps femoral	Extensão do joelho	100-200U
Isquiotibiais	Extensão do joelho	100-200U
Tríceps sural	Extensão e supinação do pé	80-160U
Tibial posterior	Supinação do pé	40-100U
Flexor longo do hálux	Extensão e supinação do pé Flexão do hálux	40-80U
Tibial anterior	Flexão do pé	60-80U
Extensor longo dos dedos	Flexão do pé e extensão dos dedos	40-60U
Extensor longo do hálux	Flexão do pé e extensão do hálux	40-60U

* refere-se a BOTOX®

é bastante complexa, tendo-se em vista a dificuldade de acesso aos pequenos músculos das mãos e sua pequena janela terapêutica. Além disso, em muitos casos estes músculos trabalham em contração com outros músculos do antebraço, e a distonia só se apresenta durante a atividade ocupacional destes músculos. Quando a distonia está limitada somente a alguns músculos, a possibilidade de sucesso com toxina botulínica é maior⁸².

Nos casos de distonia de membros não associadas ao movimento os índices de sucesso são maiores, especialmente quando estão associadas a quadros dolorosos⁸².

A principal reação adversa em ambos os casos é a paresia dos músculos envolvidos com conseqüente alteração funcional. Nos pacientes tratados por distonia axial de tronco, como as doses de toxina utilizadas são mais altas eventualmente pode-se observar: sensação de fadiga e dificuldade respiratória⁸². Na aplicação sobre músculos abdominais, doses acima de 400U podem induzir a um

prolapso abdominal⁵⁴.

3.5.4. Estudos clínicos

Analisando 68 pacientes atendidos entre 1995 e 1998, Scott⁰¹ encontrou 44% de distonia focal, 10% de distonia segmentar, 9% de hemidistonia, 7% de distonia generalizada, 4% de distonia multifocal, 12 % de distonia psicogênica e 9% de distonia tardia. Destes pacientes, 25 melhoraram com a aplicação de toxina botulínica.

Muller e colaboradores¹⁰² estudaram a eficiência da aplicação de toxina botulínica em pacientes portadores de Síndrome de Parkinson com sintomatologia atípica de distonias focais de membros, não responsivas à medicação oral. Após a aplicação de toxina botulínica todos os pacientes mostraram melhora da sintomatologia com melhora da função de braço e mão além do alívio da dor, facilitando as atividades de vida diária, a higiene, além de prevenir contraturas. Os autores sugerem que a toxina botulínica é efetiva e particularmente nos estágios iniciais da doença pode representar um agente de melhora funcional.

Kumar e colaboradores¹⁰³ referem que os medicamentos utilizados no tratamento da doença de Parkinson podem induzir a distonias focais, limitando a sua utilização. Para os autores o uso da toxina botulínica pode permitir um alto nível de estimulação funcional e diminuição da dor, otimizando o tratamento destes pacientes.

Szliwowski e colaboradores¹⁰⁴ descrevem o tratamento de uma menina de seis anos portadora de hemidistonia que apresentava grande dificuldade na marcha devido à posição de equino varo progressivo do pé esquerdo. Após 3 anos de tratamento reabilitacional e aplicações seriadas de toxina botulínica, a criança apresentava significativa melhora na marcha, apesar da piora da anormalidade metabólica registrada através do PET scan (hipometabolismo bilateral). Os autores concluem que a aplicação de toxina botulínica pode ser extremamente útil em casos selecionados de distonias focais ou segmentares graves, recomendando o tratamento precoce antes que as deformidades se tornem estruturadas.

Hannan e Nguyen¹⁰⁵ descreveram o caso de uma paciente portadora de coréia hereditária progressiva associada à distonia de membros, que a partir de determinado momento se tornou refratária ao tratamento com medicamentos orais e à injeção intratecal de bupivacaina, o que resultou em grave declínio das suas condições emocionais e físicas, afetando os membros inferiores e o tronco. Nesta paciente foi então realizada uma paliotomia posteroventral à esquerda que resultou em grave hemiparesia com comprometimento em flexão de quadril e joelho direito. Instalou-se então uma bomba de baclofeno, que além dos resultados pobres, se mostrou progressivamente resistente, necessitando de doses cada vez maiores do medicamento. Optou-se então pela aplicação de toxina botulínica, com a qual a paciente conseguiu a o controle de quadril e joelho retornando a um padrão de marcha normal e às suas atividades de vida diária de modo independente.

Em relação às distonias ocupacionais, Ragothaman e

colaboradores¹⁰⁶ relataram que este tipo de distonia aparece em 8% dos músicos. O tratamento com toxina botulínica foi realizado em dois músicos percussionistas profissionais. Em ambos houve diminuição da dor, porém com pouca melhora funcional e com diminuição da força dos dedos. Já Reichel e Stenner¹⁰⁷ descreveram um caso de distonia ocupacional em um atleta de arco, onde após o tratamento com toxina botulínica o paciente voltou a atingir seus índices de recordes no esporte.

3.6. Espasticidade

3.6.1. Clínica e terapêutica

A espasticidade é uma alteração motora caracterizada por hipertonia e hiper-reflexia, secundária a um aumento da resposta do reflexo do estiramento, diretamente proporcional à velocidade de estiramento muscular. Manifesta-se em indivíduos com lesão do sistema nervoso central, que compromete o neurônio motor superior ao longo da via cortico-retículo-bulbo-espinhal. Este distúrbio aparece em diferentes doenças, dentre as quais: paralisia cerebral, leão medular e lesões encefálicas de diferentes etiologias (traumáticas, vasculares, tumorais, etc.)¹⁰⁸.

O quadro clínico da espasticidade é caracterizado por um aumento do tônus muscular e exacerbação dos reflexos tendinosos profundos, manifestando-se por um aumento da resistência dos músculos ao estiramento, predominando na musculatura antigravitacional. A hiper-reflexia se caracteriza por um aumento quantitativo da resposta acompanhado de uma diminuição no limiar e aumento da área reflexógena podendo levar ao clônus¹⁰⁸.

A espasticidade ainda acompanha-se de sinais deficitários: diminuição da força muscular, paralisia, hipotrofia muscular, perda do controle seletivo dos movimentos e lentificação dos movimentos; e de sinais de liberação: siscinesias, sinal de Babinsky e reflexos polissinápticos.

Como consequência de uma espasticidade grave e não tratada pode-se ter: alterações visco-esqueléticas dos músculos, contraturas musculares, fibrose e atrofia muscular¹⁰⁸.

Os quadros de espasticidade podem ser agravados por fatores concomitantes como: infecção urinária, úlceras de pressão, distensão visceral, fatores emocionais, climáticos, pela imobilidade ou até mesmo por lesões ungueais¹⁰⁸.

Para a avaliação da espasticidade pode-se utilizar várias escalas quantitativas e qualitativas. Entre elas pode-se citar: Escala Modificada de Ashworth, Escala de Tardieu, Escala de Penn, Escala de Lyon, Escala de reflexos tendinosos, Índice de Barthel e Medida da Independência Funcional¹⁰⁸. Cada uma delas reflete algum aspecto da espasticidade e associação delas nos dará uma idéia mais precisa do estadiamento do quadro clínico.

No tratamento da espasticidade deve-se sempre lembrar que não existe cura definitiva da lesão, o tratamento é multifatorial e tem por objetivo a diminuição da incapacidade. Todo tratamento para a espasticidade deve estar inserido dentro de um programa reabilitacional e o tempo de tratamento deve ser baseado na evolução funcional do indivíduo¹⁰⁸.

Para o tratamento da espasticidade pode-se lançar mão de diferentes recursos como: cinesioterapia, mecanoterapia, biofeedback, estimulação elétrica neuromuscular, termoterapia, massoterapia, recursos de terapia ocupacional, órteses, gessos seriados e hidroterapia. Dentre os recursos medicamentosos as drogas mais utilizadas são o baclofeno, os benzodiazepínicos, o dantroleno sódico, a tizanidina, a clonidina, o nabilona e a glicina¹⁰⁸.

Muito indicadas também são as neurólises químicas tanto com fenol como com toxina botulínica. Além disto, os procedimentos cirúrgicos através de rizotomias seletivas, neurotomias periféricas e mielotomias também podem ser utilizados. Os neuromoduladores, bomba de baclofeno, estão indicados em casos de espasticidade generalizada. Por fim, as cirurgias ortopédicas também são muito empregadas¹⁰⁸, pois atuam diretamente na correção de deformidades, que geram aumento da espasticidade e incapacidades funcionais.

3.6.2. Procedimento e Doses

O procedimento de neurólise química com toxina botulínica

Quadro 13

Padrões clínicos, músculos potencialmente envolvidos, doses e números de pontos de injeção para o tratamento da espasticidade em *membros superiores em adultos*¹¹⁰.

Padrão clínico	Músculos potencialmente envolvidos	Dose média em U	Dose média por procedimento (em U)	Número de pontos de injeção
Adução e rotação interna do ombro	Peitoral	100	75-100	2-4
	Grande dorsal	100	50-150	3-4
	Redondo maior	50	25-100	1-2
	Subescapular	75	50-100	1-2
Flexão do cotovelo	Braquioradial	60	25-100	1-3
	Bíceps	100	75-200	2-4
	Braquial	60	40-100	2
Pronação do antebraço	Pronador quadrado	25	10-50	1
	Pronador redondo	40	25-75	1-2
Flexão do punho	Flexor radial do carpo	50	25-100	2
	Flexor ulnar do carpo	40	20-70	2
Polegar empalmado	Flexor longo do polegar	20	10-30	1
	Adutor do polegar	10	5-25	1
	Flexor curto do polegar e oponente	10	5-25	1
Flexão dos dedos	Flexor superficial dos dedos (por fascículo)	20	20-40	1
	Flexor profundo dos dedos (por fascículo)	20	20-40	1
Mão intrínseca	Lumbricais / interósseos (por músculos)	10	5-10	1

para o tratamento da espasticidade pode ser realizado com ou sem a guia eletromiográfica ou de eletroestimulação para a localização dos músculos alvo e seus pontos motores. A palpação anatômica dos músculos é importantíssima e deve ser realizada em ambos os casos. A guia de eletroestimulação está indicada para o acesso de músculos profundos e para aqueles de mais difícil localização, sendo considerada a técnica de “padrão ouro” para o procedimento de neurólise química⁶³.

A resposta clínica ao tratamento com toxina botulínica é maior quando esta é injetada junto os pontos motores dos músculos. Se a dose e a diluição se mantêm constantes o aumento da distância entre o ponto de injeção e o ponto motor diminui drasticamente a resposta⁶³. Além disto, os resultados são dose-dependentes⁶³.

Em crianças, especialmente quando se associa procedimento de neurólise com fenol, está indicada a sedação ou mesmo a indução anestésica para a realização do procedimento. Em adultos esta medida não é necessária^{63,108,109}.

As doses para uso pediátrico variam entre 10 a 20U/kg¹⁰⁸, e recomenda-se uma dose total por procedimento de 600U em adultos. A dose total deve ser distribuída entre os músculos a serem tratados de modo que se observe o efeito terapêutico desejado. Assim,

Quadro 14

Padrões clínicos, músculos potencialmente envolvidos, doses e números de pontos de injeção para o tratamento da espasticidade em *membros superiores em crianças*¹¹⁰.

Padrão clínico	Músculos potencialmente envolvidos	Dose média em U/kg	Número de pontos de injeção
Adução e rotação interna do ombro	Peitoral	2	2-3
	Grande dorsal	2	2
	Redondo maior	2	1-2
	Subescapular	1-2	1-2
Flexão do cotovelo	Braquioradial	1	1
	Bíceps	2	2-3
	Braquial	2	1-2
Pronação do antebraço	Pronador quadrado	0,5-1	1
	Pronador redondo	1	1
Flexão do punho	Flexor radial do carpo	1-2	1
	Flexor ulnar do carpo	1-2	1
Polegar empalmado	Flexor longo do polegar	0,5-1	1
	Adutor do polegar	0,5-1	1
	Flexor curto do polegar e oponente	0,5-1	1
Flexão dos dedos	Flexor superficial dos dedos (por fascículo)	1-2	1-2
	Flexor profundo dos dedos (por fascículo)	1-2	1-2
Mão intrínseca	Lumbricais / interósseos (por músculos)	0,5-1	1

devemos considerar na distribuição da dose os seguintes fatores: grau da espasticidade, tipo e tamanho do músculo a ser tratado, trofismo e massa muscular, padrões sinérgicos de movimento, potencial de recuperação neurológica e potencial funcional e intensidade e duração da resposta individual em casos de repetição do procedimento¹⁰⁸.

O padrão de flexão de membros superiores e extensão de membros inferiores é o mais comumente visto nos pacientes espásticos. Os Quadros 13, 14, 15 e 16 mostram os principais músculos envolvidos nos casos de espasticidade em membros superiores e inferiores, seu envolvimento na função e as doses médias recomendadas para uso adulto e pediátrico.

3.6.3. Reações adversas e precauções

As contra-indicações e reações adversas para o tratamento da espasticidade com toxina botulínica são as mesmas já descritas nas sessões 2.6 e 2.7, porém aqui deve-se ter redobrada atenção para a presença de encurtamentos musculares e deformidades articulares, que contra-indicariam especificamente este procedimento.

Além disto, para a indicação do procedimento deve-se analisar a possibilidade do relaxamento muscular, induzido pela neurólise química, levar a uma perda funcional, mesmo que temporária. Muitos pacientes utilizam-se da espasticidade como um fator facilitador para determinados atos motores específicos, que assim

poderiam ficar comprometidos.

Outro ponto a ser considerado é possibilidade de dispersão do produto para músculos adjacentes, com comprometimento funcional do membro tratado. Esta intercorrência pode ser controlada com a utilização de doses, diluições e técnica adequadas ao procedimento.

Muito importante para o sucesso do tratamento é que o paciente esteja engajado em um processo de reabilitação, de modo que após o procedimento os músculos antagonistas aos injetados possam ser trabalhados especificamente. Estes músculos normalmente estão fracos por desuso e não oferecem resistência aos padrões espásticos. O seu fortalecimento específico possibilitará um melhor equilíbrio entre agonistas e antagonistas durante um determinado movimento, melhorando assim a função e evitando-se as conseqüências da espasticidade no sentido de encurtamentos e deformidades.

Caso as doses máximas sejam insuficientes para o tratamento de todos os músculos envolvidos com o padrão espástico, pode-se pensar em um segundo procedimento, desde que respeitado o tempo mínimo entre eles, de aproximadamente 3 meses, no sentido de se evitar a formação de anticorpos e de resistência induzida ao medicamento. Pode-se também pensar em procedimentos associados, como a associação com neurólise por fenol ou com medicamentos via oral.

Em alguns pacientes o uso de órtese (de posicionamento ou funcional) e/ou gessos seriados podem estar indicados. Especialmente em crianças, onde o crescimento pode levar a um

Quadro 15

Padrões clínicos, músculos potencialmente envolvidos, doses e números de pontos de injeção para o tratamento da espasticidade em *membros inferiores em adultos*¹¹⁰.

Padrão clínico	Músculos potencialmente envolvidos	Dose média em U	Dose média por procedimento	Número de pontos de injeção
Flexão do quadril	Iliopsoas	150	50-200	2
	Psoas	100	50-200	2
	Reto femoral	100	75-200	3
Flexão do joelho	Isquiotibial medial	100	50-200	3
	Gastrocnêmio (como flexor do joelho)	150	50-150	4
	Isquiotibial lateral	100	100-200	3
Adução de coxas	Adutor longo/curto/magno	200 / perna	75-300	6 / perna
Joelho rígido	Mecanismo do quadríceps	100	50-200	6
Pé equino varo	Gastrocnêmio medial e lateral	100	50-250	4
	Solear	100	50-200	2
	Tibial posterior	75	50-150	2
	Tibial anterior	75	50-150	2-3
	Flexor longo dos dedos	75	50-150	3
	Flexor curto dos dedos	25	20-40	1
	Flexor longo do hálux	50	25-75	2
Extensão do hálux	Extensor longo do hálux	50	20-100	2

Quadro 16

Padrões clínicos, músculos potencialmente envolvidos, doses e números de pontos de injeção para o tratamento da espasticidade em *membros inferiores em crianças*¹¹⁰.

Padrão clínico	Músculos potencialmente envolvidos	Dose média em U/kg	Número de pontos de injeção
Padrão clínico	Iliopsoas	1-2	1
Flexão do quadril	Psoas		
	Reto femoral	3	2
Flexão do joelho	Isquiotibiais mediais	3-6	3-4
	Gastrocnêmio (como flexor do joelho)	3-6	2-4
Adução de coxas	Isquiotibial lateral	2-3	1-2
	Adutor longo/curto/magno	3-6	1-2
Joelho rígido	Mecanismo do quadríceps	3-6	4
	Gastrocnêmio medial e lateral	3-6	1-2
Pé equino varo	Solear	2-3	1-2
	Tibial posterior	1-2	1
	Tibial anterior	1-3	1
Extensão do hálux	Flexor longo/curto dos dedos	1-2	1
	Flexor longo do hálux	1-2	1
Extensão do hálux	Extensor longo do hálux	1-2	1

encurtamento muscular o uso de órteses de posicionamento e de órteses funcionais pode ser muito importante.

3.6.4. Estudos clínicos

Mais de uma década de estudos e publicações validam o uso da toxina botulínica para a prevenção de deformidades e a promoção de melhoras funcionais através do alívio da espasticidade¹⁰⁸. O tratamento da espasticidade com toxina botulínica se tornou a primeira escolha sendo preferido, em muitos casos, aos medicamentos via oral e a bomba de baclofeno⁵⁴. Muitos trabalhos de revisão mostram estatísticas de vários autores comprovando estes fatos^{63,111}. A maioria deles refere-se a pacientes espásticos portadores de lesão cerebral por acidente vascular cerebral ou a crianças portadoras de paralisia cerebral⁶³.

Em sua revisão, Yablon⁶³ refere-se a mais de 10 diferentes trabalhos onde mais de 900 crianças portadoras de paralisia cerebral foram tratadas com toxina botulínica em relação à espasticidade. Os resultados obtidos e a falta de efeitos adversos graves nestas crianças permitem dizer que este tipo de tratamento é seguro e eficaz para a redução da espasticidade disfuncional⁶³.

A grande maioria dos estudos aleatorizados e controlados com placebo, refere-se à espasticidade de membros inferiores em criança com paralisia cerebral. Estes estudos mostram uma melhora na marcha, analisada com ou sem o auxílio do laboratório de marcha, e no consumo energético⁶³.

Também nos estudos aleatorizados, controlados com placebo de membros superiores em pacientes com paralisia cerebral, os

benefício positiva e por isto é recomendado o seu subsidio governamental¹¹⁴.

Na figura acima, pode-se notar que a partir dos dois anos de idade e até os 5 anos, é a fase onde as contraturas dinâmicas aparecem e esta é a fase ideal para o tratamento com toxina botulínica e gessos. Caso estes pacientes não sejam tratados nesta fase, as contraturas evoluirão para deformidades fixas, onde só a correção cirúrgica ortopédica está indicada. As órteses estão indicadas durante todo o período de crescimento da criança, ou seja, dos 3 aos 13 anos.

Em pacientes adultos portadores de seqüela de acidente vascular cerebral, vários estudos aleatorizados e controlados evidenciam a afetividade da toxina botulínica na redução do tônus anormal em membros superiores e inferiores, com conseqüente aumento da amplitude de movimento, diminuição da dor e melhora do controle motor voluntário^{63,115}.

Esquinaze e Mayer¹¹⁶ sugerem também que ao longo do tempo, com a continuação do uso da toxina botulínica em pacientes adultos portadores de seqüela de acidente vascular cerebral, as repetidas injeções de toxina botulínica levariam a um aumento na duração dos resultados, com um aumento no intervalo entre dois tratamentos, sem alteração na dose inicial utilizada.

3.7. Hiperidrose

3.7.1. Clínica e terapêutica

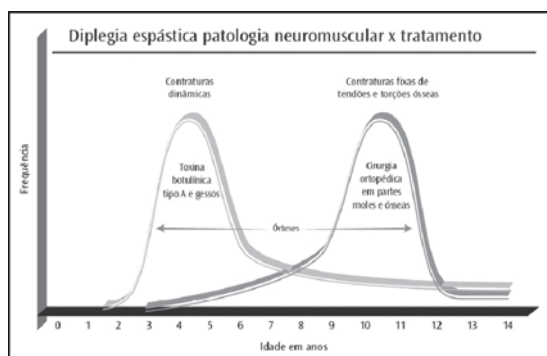
O termo hiperidrose descreve o excesso de sudoração. Esta condição clínica acomete 1% da população geral, podendo ocorrer de forma generalizada ou focal, idiopática na maioria dos casos e com história familiar. Os sintomas geralmente pioram com fatores emocionais de ansiedade e estresse^{82,117}.

A hiperidrose ainda não tem sua fisiopatologia completamente esclarecida e vários tratamentos clínicos têm sido propostos entre eles: uso de anticolinérgicos sistêmicos, aplicação local de cloreto de alumínio para obstrução das glândulas sudoríparas, aplicação de tanino e iontoforese. Também pode ser tratada através do bloqueio simpático periférico, transtorácico ou endoscópico, excisão da pele, curetagens subcutâneas e simpatectomia^{82,117}.

A toxina botulínica vem sendo utilizada no tratamento da hiperidrose desde 1998 quando Nauman¹¹⁸ publicou os primeiros relatos de pacientes tratados. A alteração da sudorese é um dos efeitos colaterais eventualmente observados em pacientes tratados com toxina botulínica. A aplicação intradérmica do produto em pacientes portadores de hiperidrose tem-se mostrado ao longo dos anos uma opção terapêutica segura e eficaz^{82,117}.

Na avaliação do paciente e quantificação do quadro clínico o teste mais utilizado é o teste do iodo-amido e a gravimetria. No teste do iodo-amido a área a ser avaliada é limpa e seca e em seguida aplica-se uma solução alcoólica de iodo a 3,5%. Após alguns minutos, quando a área seca naturalmente polvilha-se amido sobre a área. Nos pontos de sudoração, o amido reagirá com o iodo e em conseqüência aparecerá um precipitado de cor purpúrea. Na gravimetria a área a ser testada é seca e em seguida aplica-se um

Figura 7
Manejo da doença músculo esquelética na diplegia espástica¹¹³.



resultados mostram melhora nas amplitudes de movimento, redução do tônus e melhora da função, além da melhora cosmética em relação à “mão fechada” característica da paralisia cerebral⁶³. Tudo isto nos autoriza a afirmar que este tipo de tratamento confere melhor qualidade de vida aos pacientes a ele submetidos¹¹².

Deve-se notar, porém, que o tratamento com toxina botulínica em crianças tem sua época certa, antes que as deformidades se estruturam na evolução da paralisia cerebral. A **Figura 7** mostra as fases da evolução da doença músculo-esquelética e seu tratamento¹¹³. Respeitando-se estas fases e os tempos de tratamento, o procedimento com toxina botulínica mostra uma relação custo-

papel filtro, que irá absorver o suor por um tempo predeterminado. Este papel embebido em suor será posteriormente pesado em balança de precisão¹¹⁷.

3.7.2. Procedimento e Doses

A toxina botulínica do tipo A vem sendo utilizada para o tratamento da hiperidrose axilar, plantar e palmar, além de outros tipos menos freqüentes. A injeção intradérmica pode ser feita ponto a ponto ou de forma retrógrada. A distância entre dois pontos de aplicação deve ser de aproximadamente 2 cm de modo a cobrir toda a área a ser tratada, área esta predeterminada pelo teste do iodo-amido¹¹⁷.

As doses preconizadas giram em torno de 50U por região a ser tratada (axila, palma da mão ou planta dos pés) variando entre os autores e chegando até a 200U por região e 400U por sessão de tratamento¹¹⁷.

O procedimento pode ser realizado com ou sem sedação ou anestesia, dependendo da região a ser tratada e das condições pessoais do paciente. Quando a anestesia é necessária, deve ser feita local e regionalmente através de bloqueios nervosos periféricos utilizando-se anestésicos locais como a lidocaína. Em alguns casos também se pode utilizar, com finalidade anestésica, a crioterapia (gelo/nitrogênio líquido), a vibroterapia, ou ainda anestésicos tópicos¹¹⁷.

3.7.3. Reações adversas e precauções

Decorrente do trauma da injeção, pode-se observar como reação adversa: dor, eritema, edema, hematomas e equimoses. A infecção local é rara. Pode ocorrer fraqueza regional dos músculos adjacentes à área tratada decorrente da aplicação de toxina botulínica. Esta reação adversa é mais importante nos casos de tratamento da hiperidrose palmar, onde a função manual pode ser comprometida. A debilidade muscular, quando ocorre, se resolve espontaneamente ao longo de algumas semanas. Também podemos observar uma hiperidrose residual e assimetrias¹¹⁷.

As reações adversas decorrentes da toxina botulínica podem ser minimizadas através da correta técnica de aplicação e de diluição do produto, adequada às necessidades individuais de cada paciente. A utilização de uma forma farmacêutica cuja difusão seja controlada também é importante.

3.7.4. Estudos clínicos

Um amplo estudo multicêntrico¹¹⁹, duplo cego, controlado com placebo (nível de evidência Ib), estudou pacientes com hiperidrose axilar tratados com toxina botulínica do tipo A, utilizando-se 50U em cada axila, acompanhados por 16 semanas. Os resultados mostraram uma melhora variando entre 81,8% a 95,0%, em relação ao grupo placebo, além de um alto grau de satisfação por parte dos pacientes tratados.

Na extensão deste estudo¹²⁰, os pacientes foram seguidos por 12 meses, e durante este tempo foram realizados até 3 procedimentos

com toxina botulínica, com intervalo mínimo de 16 semanas entre eles. Observou-se um índice de melhora de 82% após o primeiro tratamento e de 80% após o segundo, mantendo-se altos níveis de satisfação do paciente. A duração média dos resultados entre dois ciclos de tratamento foi de 30 semanas, podendo chegar até a 51 semanas. Lowe e colaboradores¹²¹ também demonstraram uma longa duração de efeitos, de até 18 meses, com apenas 1 aplicação de toxina botulínica.

Em relação ao impacto do tratamento sobre a qualidade de vida dos pacientes, Naumann e colaboradores¹²² encontraram uma mudança dramática nos coeficientes avaliados. Especialmente a grande melhora foi notada em relação à limitação pública que a doença impõe.

Os efeitos positivos da terapia com toxina botulínica em casos de hiperidrose também foram demonstrados através da utilização do “*Dermatology Life Quality Index*”. Swartling e colaboradores¹²³ conduziram um estudo neste sentido, com nível de evidência IIa, mostrando uma significativa melhora (média de redução do índice variando de 9,9 a 2,4) por um período médio de 5 meses após o tratamento. Estudo similar foi conduzido por Campanati e colaboradores¹²⁴, também com resultados excelentes.

Em relação à hiperidrose palmar, estudos com nível de evidência IIa e III^{125,126}, mostram uma melhora de até 75% dos pacientes tratados. Lowe e colaboradores¹²⁷ também mostraram uma significativa melhora sem diminuição da força das mãos ou destreza dos dedos. Existem também evidências de que a duração dos efeitos em hiperidrose palmar é mais longa em relação à hiperidrose axilar, porém estes dados necessitam de maiores comprovações.

3.8. Estética

3.8.1. Clínica e terapêutica

A aplicação da toxina botulínica em estética teve início a partir da observação clínica, onde pacientes tratados ao nível da face, para diferentes condições distônicas, tinham em consequência também uma atenuação das linhas de expressão. O primeiro trabalho publicado neste sentido data de 1992 escrito por Carruthers e cols⁶⁸ descreve o tratamento das linhas glabellares.

Desde então, inúmeros trabalhos tem sido publicados e o tratamento se estendeu para a região frontal, peri-orbicular, terço médio e inferior da face, pescoço e colo. Devemos salientar, porém, que este tipo de tratamento só está indicado para as rugas de expressão, não tendo indicação para outros tipos de linhas como as provocadas por fotoenvelhecimento, linhas gravitacionais ou linhas induzidas por posturas.

As rugas de expressão, hipercinéticas, são mais facilmente notadas no um terço superior da face, onde os tratamentos cirúrgicos são bastante invasivos⁶⁸ e com resultados menos exuberantes^{128,129}. Por isto, o terço superior da face tem sido alvo de tratamento com TBA e este tem sido relatado como de grande sucesso em inúmeros estudos científicos.

O terço médio e inferior da face tem seus músculos envolvidos especialmente com a função da boca, porém por suas características

anatômicas, possuem funções bastante específicas ora funcionando como agonistas, ora como antagonistas e quase sempre como fixadores e sinergistas em um movimento conjunto e complexo, que influencia diretamente a função desta área da face¹³⁰. Além disto, os músculos superficiais da face estão envolvidos com a porção superficial do sistema musculoponeurotico superficial^{130,132}. Deste modo, a abordagem desta região é complexa e requer uma avaliação criteriosa por parte do médico, com um diagnóstico preciso e técnica de aplicação adequada.

O terço inferior da face refere-se especialmente aos músculos ao redor da boca. Estes músculos têm ações funcionais como: mastigação, deglutição e articulação de sons; e ação nas expressões da face como: o sorriso, o “biquinho” e a expressão de birra ou descontentamento. Assim, o conjunto dos músculos responsáveis pela elevação do lábio superior e pelo sorriso, é também responsável por movimentos que irão favorecer o aparecimento do sulco nasogeniano nos seus estágios iniciais, quando ainda não existe ptose de pele ou aumento significativo da gordura malar¹³².

O músculo orbicular dos lábios, além do fechamento da boca, é responsável pelas rugas em formato de “raios de sol” em torno dos lábios. O depressor do ângulo da boca, traciona o ângulo para baixo e junto com o depressor do lábio inferior, forma a porção distal do “bigode de chinês” ou “linha de marionete” na sua fase inicial, antes que haja ptose de pele associada. O músculo mentoniano pode responder pela linha transversa em forma de meia lua no queixo.

A correção das rugas de expressão não representa somente uma questão estética ou de vaidade, mas de melhora da auto-estima. Muitas pessoas, por terem expressões carregadas sofrem com discriminação, intolerância e isolamento social. Para estas pessoas o tratamento não representa beleza, mas uma porta para a integração social. Alguns indivíduos, que procuram tratamento estético, sofrem com a vergonha da sua aparência e com o seu conseqüente isolamento. Outros ainda vêem nos tratamentos estéticos a possibilidade de aparentarem jovialidade, compatível com o seu estado de saúde e com suas necessidades profissionais, em um mundo onde não só a capacidade, mas a aparência e a idade contam muito¹³⁴.

Ao nível da face, não só as rugas de expressão podem ser corrigidas, mas também as assimetrias de diferentes etiologias^{3,6,68-33}. As assimetrias, especialmente aquelas provocadas por seqüelas de paralisias ou por traumas faciais são em muitos casos irreversíveis. Por serem muito incapacitantes, tanto do ponto de vista funcional como do ponto de vista estético, podem precipitar ou agravar quadros emocionais. A correção destas condições através do reequilíbrio da musculatura, adaptando músculos agonistas, antagonistas, fixadores ou mesmo sinergistas de determinados movimentos, terá como conseqüência uma melhora da função e das condições estéticas. Mais uma vez é indispensável dizer o que isto pode representar, em termos de qualidade de vida, para uma pessoa acometida por esta condição patológica¹³⁴.

3.8.2. Procedimento e Doses

No tratamento das linhas faciais, em estética, o procedimento

deve se realizado através de injeções intramusculares e em algumas situações especiais através de injeções intradêmicas da toxina botulínica. O uso de eletroestimulador ou de eletromiografia para o diagnóstico e localização dos músculos também está restrito a alguns casos especiais, normalmente naqueles de assimetria facial, onde o acesso de determinados músculos pode se tornar muito difícil.

Os principais músculos envolvidos nas rugas hiperkinéticas do terço médio e inferior e do pescoço podem ser vistos no **Quadro 17**. Nela também mostramos a origem, inserção, direção de fibras musculares e função principal de cada músculo. A **Figura 8** mostra os músculos da face e a representação das rugas de expressão por eles provocadas.

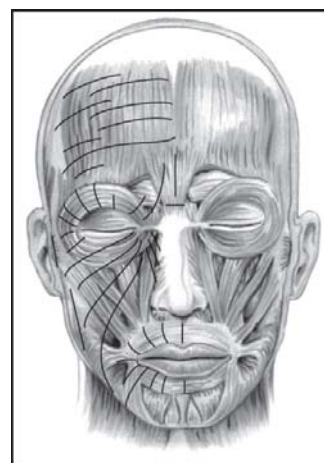


Figura 8: Músculos da face e a representação das rugas de expressão formadas a partir da sua ação.

As doses recomendadas para as aplicações estéticas podem variar de 1-5U por ponto por músculo, dependendo da intensidade da força e da massa muscular. Deve-se lembrar que os resultados são proporcionais às doses usadas e assim, para se conseguir resultado satisfatório e duradouro, não se pode trabalhar com subdoses. A dose total por procedimento em estética varia entre 50-100U em média. Nos andares médio e inferior da face normalmente as doses são menores variando entre 1-3U por ponto por músculo.

3.8.3. Reações adversas e precauções

Nas aplicações estéticas deve-se ter muito cuidado em relação a possíveis reações adversas, pois afinal o paciente em questão busca melhora da sua aparência e qualquer efeito colateral será altamente indesejável. Pode-se classificar as ocorrências em dois grupos: aquelas decorrentes da injeção e as decorrentes do produto, toxina botulínica⁴².

Dentre as reações decorrentes da injeção podemos citar:

1- Eritema e edema: estes são conseqüências do trauma da agulha e sua intensidade depende de fatores individuais. O edema pode eventualmente ser decorrente do volume de líquido injetado. Estes efeitos costumam regredir rápida e espontaneamente. Para

Quadro 17
Revisão anatômica dos músculos da face, sua função e as linhas que eles produzem¹³².

Músculo	Origem	Inserção (além das cutâneas)	Direção da fibras	Função	Rugas
Frontal	É formado por dois ventres frontais e dois occipitais. Os ventres occipitais originam-se na linha superior da nuca, no nível do processo mastóide temporal. Os ventres frontais originam-se na gálea.	Os ventres occipitais terminam na gálea. Os frontais não tem inserções ósseas, e terminam na pele e nos músculos ao redor dos olhos e da raiz do nariz.	Paralelas e longitudinais	Elevação das sobrancelhas durante a expressão de espanto.	Paralelas horizontais sobre a testa
Prócerico	Tem dois ventres que se originam na raiz do nariz	Não tem inserção óssea. Suas fibras entrelaçam-se com as do frontal	Longitudinais abrindo-se na forma de leque à medida que se une ao frontal	Auxilia na depressão da porção medial das sobrancelhas. Colabora para a expressão de preocupação	Paralelas e horizontais sobre a glabella.
Corrugador	Origina-se na porção lateral da raiz do nariz bilateralmente	Borda da órbita na transição do 1/3 médio para o 1/3 distal	Oblíquas	Aproximar as sobrancelhas da linha média na expressão de preocupação e auxiliar no fechamento forçado dos olhos	Oblíquas na região da glabella e quadrante superior interno da órbita. Sua ação sobre o prócerico resulta em linhas longitudinais na glabella.
Orbicular dos olhos	É um esfíncter fino que circula a órbita e tem 3 porções: orbital, palpebral e lacrimal. A porção palpebral se origina no ligamento palpebral mediano. A porção lacrimal encontra-se atrás do saco lacrimal, originando-se na crista do osso tarsal.	A porção orbital se insere na margem mediana da órbita. A porção lacrimal insere-se na rafe lateral palpebral	Elipticas	Fechamento dos olhos	"Pés de galinha"
Elevador da pálpebra superior	Origina-se na asa menor do osso esfenóide, acima do canal óptico. Dirige-se para frente acima do músculo reto superior.	Termina numa aponeurose que se expande para a pálpebra superior inserindo-se na sua cútis.	Paralelas e longitudinais	Elevação da pálpebra superior	É um músculo funcional. Não forma linhas de expressão.
Transverso do nariz	Na transição do osso nasal com a maxila.	Termina na aponeurose do dorso do nariz	Paralelas transversais	Movimento do nariz e auxiliar ao alar que abre as narinas	Colabora para as linhas sobre o nariz nas suas laterais e para as linhas da região infra ocular interna
Depressor do septo nasal	Base do septo nasal	Não tem inserção óssea. Suas fibras misturam-se com as do orbicular dos lábios	Longitudinais	Deprimir o septo nasal. Sua ação pode ser melhor observada durante o sorriso	Horizontal entre a borda do lábio superior e a base do septo nasal
Elevador do lábio superior (porção nasal)	Lábio superior, porção medial do quadrante superior, entrelaçado com os músculos adjacentes.	Ossos maxilar acima do processo frontal lateralmente ao nasal	Longitudinal com inclinação medial levemente oblíqua	Elevar o quadrante superior do lábio na altura do canino	Colabora para as rugas da lateral do nariz, do canto interno dos olhos e para o início do sulco naso-geniano junto ao nariz

Elevador do lábio superior (porção malar)	Idem à porção nasal, porém um pouco mais lateral, ainda no quadrante superior.	Ossos maxilares acima do forame infraorbital próximo à borda da órbita	Longitudinal abrindo-se em leque na sua origem	Elevar o quadrante superior do lábio na porção medial ao canino	Colabora para o sulco nasogeniano e para as rugas em torno dos olhos
Zigomático menor	Lábio superior, porção média do quadrante superior, entrelaçado com os músculos adjacentes, entre a porção malar do elevador do lábio superior e o zigomático maior.	Ossos zigomáticos, abaixo da porção lateral à órbita.	Oblíquas com inclinação lateral	Elevar o quadrante superior do lábio em conjunto com o elevador do lábio superior, mostrando os dentes mandibulares.	Colabora para o sulco nasogeniano e para as rugas em torno dos olhos
Zigomático maior	Lábio superior, porção lateral do quadrante superior, entrelaçado com os músculos adjacentes, medialmente ao ângulo da boca.	Ossos zigomáticos próximos ao processo temporal do zigomático	Oblíquas e paralelas com inclinação lateral	Eleva o ângulo da boca para cima e para fora, como num sorriso, expressão de felicidade e adjuvante da mastigação.	Colabora para o sulco nasogeniano, para as rugas em torno dos olhos e para a linha do sorriso.
Elevador do ângulo da boca	Ângulo da boca do lábio superior	Por baixo da inserção do elevador do lábio superior	Oblíquas com inclinação medial	Elevar o ângulo da boca e o lábio superior junto com o zigomático maior; forma o sulco nasogeniano.	Colabora como linha do sorriso
Orbicular dos lábios	Várias camadas de fibras musculares que rodeiam o orifício da boca, derivadas em parte do bucinador, depressor e elevador do ângulo da boca.	Em sua maior parte se insere na pele e na membrana da mucosa da boca	É um músculo tipo esfíncter, com fibras em disposição circular.	Fecha e protraí os lábios	Linhas em torno da boca
Bucinator	Origina-se no processo alveolar da mandíbula e maxila. Localiza-se sob o masseter	Imbrica-se no orbicular dos lábios, tanto na porção superior quanto na inferior. Sua face profunda é formada pela mucosa da boca	É um músculo fino e quadrado que ocupa a porção posterior entre a mandíbula e a maxila com fibras paralelas.	Mantém constante o formato da bochecha e está envolvido nas funções de assobio e sopro	É um músculo funcional, pode colaborar com as linhas em torno da boca.
Risório	Ângulo da boca, como continuação da rima bucal.	Correndo sobre o bucinador e sobre a fásia do masseter	Fibras paralelas transversais que se abrem em discreto leque na sua inserção	Dirige o ângulo da boca para cima e para trás	Linha do sorriso
Depressor do ângulo da boca	Linha oblíqua do maxilar inferior na porção anterolateral	Ângulo inferior da boca, entrelaçado com os músculos adjacentes.	Fibras que se abrem em leque em direção à borda da maxila	Deprime o ângulo da boca	Colabora para o sulco abaixo no queixo "bigode de chinês"
Depressor do lábio inferior	Borda do maxilar entre a porção central e a inserção do depressor do ângulo da boca	Orbicular dos lábios na porção medial do quadrante inferior	Fibras que se abrem em leque em direção ao orbicular dos lábios na sua porção média anterior.	Everte o lábio inferior	Colabora para o sulco abaixo no queixo "bigode de chinês"
Mental	Porção centro lateral do maxilar	Orbicular dos lábios na porção centro medial em parte por baixo do depressor do lábio inferior	Fibras oblíquas que se abrem em leque em direção ao orbicular dos lábios na porção médio lateral	Protraí o mento, elevando as partes moles da borda do queixo. Auxilia na depressão do lábio inferior	Forma a linha em meia lua no queixo

Platisma ou cutâneo do pescoço	Abaixo da borda inferior da clavícula sobre a fáscia do peitoral maior e do deltóide anterior e médio	Borda superior da extensão do corpo da mandíbula, imbricando-se às fibras do masseter do bucinador e do depressor do ângulo da boca.	Fibras paralelas longitudinais, ao longo da borda mandibular que correm sobre a fáscia cervical, por todo o pescoço.	Tencionam a pele do pescoço enquanto que auxiliam a tração da mandíbula e do lábio inferior para baixo, pelo ângulo da boca.	Formam as linhas do "colarete" no pescoço
--------------------------------	---	--	--	--	---

ocultar o eritema podemos lançar mão de produtos cosméticos. Em pacientes mais velhos, com flacidez associada um edema vespertino pode ocorrer, cedendo com o decorrer do dia.

2- Dor: a dor elevador da pálpebra. Uma técnica correta e diluições adequadas do produto diminuem os riscos desta intercorrência. A ptose tende a ser leve e se resolver em poucos dias, costuma ocorrer mais por erro de técnica do que por difusão do produto.

3- Agravamento das rugas nasais: aparece quando estas linhas não são tratadas e os músculos correspondentes tentam compensar a debilidade dos músculos da glabella tratados durante o sorriso ou a contração da glabella.

4- Dificuldade de acomodação visual: pacientes que utilizam a musculatura extrínseca dos olhos para a acomodação visual, especialmente aquelas acima de 40 anos e que ainda não utilizam óculos de leitura, podem ter dificuldades de acomodação, necessitando do uso de lentes após a aplicação de toxina.

Região periorbitária:

1- Dificuldade de oclusão das pálpebras: acontece em aplicações com doses muito altas sobre o músculo orbicular da pálpebra. Evita-se esta complicação respeitando-se a distância de 1cm da borda da pálpebra durante a aplicação.

2- Diplopia: A visão dupla pode ocorrer quando existe a difusão do produto para dentro da órbita afetando os músculos retos laterais. A oclusão de um dos olhos pode aliviar este sintoma.

3- Maior evidência da flacidez e do excesso de pele das pálpebras: acontece quando existe envelhecimento intrínseco ou fotoenvelhecimento associado. O diagnóstico correto previamente ao procedimento evitará esta intercorrência.

4- Agravamento das linhas zigomáticas: acontece quando a aplicação periorbitária ultrapassa seus limites e atinge a musculatura zigomática.

5- Piora da herniação de gordura da região da pálpebra inferior, queda da pálpebra inferior e ectrópio: esta complicação pode ocorrer por difusão de produto ou por excesso de paralisia da pálpebra inferior. Muitos pacientes já teriam indicação cirúrgica para a correção do excesso de gordura na região da pálpebra inferior. Nestes casos a TBA não estaria indicada. A má indicação de tratamento é outro fator de risco para esta intercorrência.

Região frontal:

1- Ptose superciliar e aparência de máscara: acontece por excesso de paralisia do músculo frontal. Esta intercorrência é especialmente importante nos pacientes que se utilizam da expressão facial profissionalmente porque se tornarão inexpressivos. A ptose superciliar se unilateral levará a uma assimetria facial. Esta intercorrência pode ser controlada através da utilização de uma

técnica de aplicação correta associada a doses adequadas do medicamento.

2- Elevação excessiva da cauda do supercílio: este efeito é particularmente importante em homens que ficarão com uma expressão afeminada. Ocorre por uma ação compensatória da porção lateral do músculo frontal quando toda a região central da testa e glabella estiver paralisadas. Mais uma vez, a correta técnica de aplicação e dosagem do medicamento podem evitar esta complicação.

Terço médio e inferior da face

1- Ptose do lábio superior: quando o músculo elevador do lábio superior é afetado durante a aplicação, por erro de técnica ou de dose.

2- Dificuldade para a movimentação dos lábios: ocorre por doses elevadas sobre o músculo orbicular dos lábios para o tratamento das rugas periorais. Resulta em dificuldade para fumar, assobiar, tocar instrumentos de sopro, etc.

3- Disfagia e dificuldade para a movimentação do pescoço: acontece quando altas doses são colocadas no platisma e ocorre a difusão do produto.

4- Boca seca: é rara com o uso da toxina do tipo A sendo mais comum quando se utiliza o tipo B.

Ainda devemos ter em conta que por ser um tratamento dose dependente, a sub-resposta em termos de resultados e duração de efeitos podem ser decorrentes da aplicação de sub-doses do produto. Além disto, uma estocagem anômala do produto ou problemas na hora da diluição, também podem comprometer os resultados. Erros de técnica de aplicação também são frequentes. A falta de resposta por resistência primária à toxina é muito rara. A resistência secundária pode ser induzida por aplicações sucessivas com intervalos curtos. Por isto, não recomendamos a prática de "retoques".

Os pacientes portadores de algum grau de assimetria prévia ao tratamento merecem muito cuidado também, pois nestes pacientes a correção desta assimetria poderá induzir a uma perda do esquema corporal. Devemos estar atentos também às expectativas dos pacientes. Pacientes com expectativas irrealistas seguramente não ficarão satisfeitos com os resultados do tratamento por melhores que eles sejam.

Devemos ter atenção redobrada também para os procedimentos que o paciente poderá eventualmente se submeter após a aplicação de toxina botulínica, e que poderão interferir na duração dos resultados. Eletroestimulação facial com microcorrentes, por exemplo, para o tratamento da flacidez facial, poderá induzir a

contração dos músculos tratados com toxina e diminuir a duração dos efeitos da toxina sobre estes músculos.

3.8.4. Estudos clínicos

Huang e colaboradores¹³⁵ descrevem a técnica e os resultados de seus pacientes em relação ao chamado *browlift* ou elevação dos supercílios através da aplicação de toxina botulínica. Os autores relatam que a elevação da sobrancelha é possível e estatisticamente significativa para as porções lateral, central, e medial dos supercílios. A elevação conseguida pelos autores para ambos os supercílios, nas suas três porções, variou entre 1 e 3mm em 73 a 91% dos pacientes. Os autores concluem que o procedimento é seguro e eficaz para a se promover a elevação dos supercílios.

Sposito¹³⁶ descreve uma série de 100 pacientes com seguimento de até 4 anos (média 2 anos), tratados com toxina botulínica com finalidades estéticas e divididos em 2 grupos: aqueles que só trataram o andar superior da face e aqueles que trataram também os andares médio, inferior e pescoço. A autora utilizou doses altas de toxina, em média 100U por procedimento, e obteve resultados considerados ótimos a excelentes em 94% dos pacientes tratados, com duração média de 6 meses, o que também é maior do que a relatada na literatura. Em relação ao grau de satisfação dos pacientes, aqueles tratados de modo global (terço superior, médio, inferior e pescoço) mostraram um grau mais alto de satisfação em relação àqueles tratados somente sobre o andar superior da face. A autora chama atenção para o grau de expectativa dos pacientes e que esta deve ser trazida para níveis realísticos. Chama atenção também para a importância do correto diagnóstico da ruga e sua indicação de tratamento com toxina botulínica, além da correta técnica de injeção baseada na anatomia funcional da face; e para o fato de não existirem duas faces iguais, logo não existem dois procedimentos iguais.

Zachary¹³⁷ chama atenção para as mudanças das técnicas convencionais do tratamento estético quando o paciente for do sexo masculino. Como os resultados são dose-dependentes, e como homens têm mais massa muscular do que mulheres, as doses em homens costumam ser mais altas. Além disto, o número de pontos injetados também deve aumentar. Por outro lado, a técnica deve ser tal que evite a elevação dos supercílios o que daria ao paciente um aspecto afeminado.

Lowe¹³⁸ refere-se a uma guia de diluição e doses, comparando as duas formulações de toxina botulínica do tipo A (BOTOX® e DYSPORT®). Refere que a equivalência de doses não existe, porém que poderíamos pensar em algo em torno de 1:4 a 1:5. O autor recomenda 8U para o músculo corrugador e 16 a 20U para o prócerus na região da glabella. Refere-se às complicações já descritas no item 3.8.3. e que pelo fato de DYSPORT® apresentar maior difusão é um medicamento que favorece a ocorrência de complicações no tratamento estético.

Carruthers e colaboradores¹³⁹ mostraram os resultados de um estudo de um ano aleatorizado, controlado com placebo e multicêntrico referente à segurança e eficácia das aplicações de toxina botulínica em pacientes com linhas glabellares. Os autores

utilizaram 20U de TBA em 5 pontos de injeção na região glabellar, sendo duas sobre cada um dos corrugadores e uma sobre o prócerus. Uma segunda ou terceira aplicação só foi realizada após o mínimo de 4 meses de intervalo. Foram estudados 537 pacientes, sendo que destes 132 receberam placebo. Os índices de melhora das linhas glabellares foram significativamente mais altos no grupo tratado com toxina botulínica, com um índice de resposta de 73,8% em 7 dias e 80,2% em 30 dias. Com os tratamentos subsequentes, os pacientes mostraram respostas ainda maiores, e após 120 dias 39% deles ainda mantinham seus resultados. Em relação à segurança, durante todo o período do estudo, 12 pacientes apresentaram 19 intercorrências, nenhuma delas correlacionadas ao medicamento utilizado. Dentre as intercorrências as mais frequentes foram: dor de cabeça (8%), blefaroptose (3, %) e dor facial (1,8%). Dos 258 pacientes que receberam e aplicações de toxina botulínica, 159 paciente foram submetidos a dosagens de anticorpos antitoxina botulínica, e todos apresentaram negatividade no teste. Entre todos os pacientes testados em relação a anticorpos, independentemente da fase da pesquisa na qual participaram, 10 foram considerados positivos porém continuavam a ser responsivos ao tratamento.

Os autores concluem que três intervenções no período de um ano levam a resultados efetivos e excepcionais, e além disto, ao mesmo tempo em que cresce a efetividade, diminui a incidência de efeitos adversos. Mesmo em doses pequenas a toxina botulínica se mostra mais efetiva que o placebo. Os resultados aparecem com 7 dias aumentam até 30 dias e se mantém por 120 dias, porém naqueles pacientes que receberam mais de uma injeção estes resultados podem se prolongar por até 7 meses. Os autores concluem que o tratamento com toxina botulínica para as rugas glabellares é altamente seguro, eficaz e bem tolerado. Injeções sucessivas com intervalos adequados, além de evitarem o risco da formação de anticorpos, prolongam os resultados e aumentam a efetividade do tratamento.

3.9. Outras Indicações

Nesta sessão discutiremos as outras indicações para o uso da TBA. Algumas delas já estão aprovadas em alguns países, outras em fase de aprovação e outras ainda são experimentações em nível de pesquisa científica.

As indicações do tratamento com toxina botulínica dividem-se em três grandes grupos de acordo com o órgão alvo de ação do produto, a saber:

3.9.1. Músculo-esquelético

3.9.1.1 terapêutico

3.9.1.2. estético

3.9.2. Sensorial - dor

3.9.3. Sistema nervoso autônomo – músculos lisos e glândulas

Do ponto de vista didático dividiremos estas outras indicações de acordo com a especialidade médica referente a cada uma das doenças citadas, dentro de cada subgrupo. Logicamente muitas destas doenças podem ser tratadas por mais de uma especialidade, ou ainda em equipes multidisciplinares, assim dividimos de acordo

com a especialidade que mais frequentemente recebe cada uma das doenças citadas.

3.9.1. Músculo-esquelético

3.9.1.1. Terapêutico

Oftalmologia

1- **Nistagmo adquirido, oscilopsia e fasciculação ocular benigna**: além do estrabismo e do blefaroespasma já discutidos, existem investigações em relação ao tratamento do nistagmo adquirido, da oscilopsia e da fasciculação ocular benigna. Nestes casos, dois pontos de injeção tem sido preconizados: sobre os músculos retos e no espaço retro bulbar¹⁴⁰. Apesar do risco de hemorragia retrobulbar, este ponto de injeção tem sido descrito como mais eficaz no tratamento com toxina botulínica, e os resultados dependem, neste caso, de uma dispersão do produto para os músculos adjacentes. As injeções sobre o reto superior incorrem em maior risco de ptose palpebral. Apesar de efetivo, o tratamento com toxina botulínica para estas condições patológicas requer novas injeções a cada 3 ou 4 meses; considerando-se os riscos do procedimento, entre os quais estão: hemorragia retrobulbar, perfuração do globo ocular e trauma do nervo óptico, a indicação deve ser cuidadosamente estudada considerando-se as relação custo-benefício para o paciente¹⁴⁰.

Otorrinolaringologia

1- **Distonias (focais)**: lingual, oromandibular, labial, laríngea, orofaríngea (espasmos mioclônicos do palato e espasmos cricofaríngeos). São entidades raras, porém o seu tratamento com toxina botulínica já foi descrito. Nestes casos o efeito colateral mais observado no tratamento é a insuficiência velofaríngea induzida pela paralisia muscular¹⁴⁰.

A **disfonia espasmódica** é um tipo de distonia que afeta a laringe. Ela é dividida em dois grupos: as adutoras e as abductoras dependendo se o espasmo causa abertura ou fechamento da glote¹⁴¹. Esta é uma afecção onde o uso da toxina botulínica é endossado pela Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia da Cabeça e Pescoço, como sendo o tratamento de escolha. Isto acontece porque entre 90 e 100% dos pacientes portadores de disfonia adutora tratados apresentam normalização da fala após o tratamento. Já para a disfonia abduutora os índices de melhora variam entre 55 e 67%¹⁴¹.

2- **Gagueira e Tremor essencial de voz**: o tratamento com toxina botulínica nestes casos pode beneficiar mais da metade dos pacientes tratados. Apesar do tremor normalmente não ser eliminado, a amplitude e, conseqüentemente, o distúrbio na fala melhoram. Normalmente o tremor não é somente conseqüente a um fenômeno glótico, mas também ao envolvimento da musculatura extralaringea e músculos extrínsecos da laringe. Esta avaliação e diferenciação dos músculos a serem injetados relaciona-se com o sucesso nestes tratamentos¹⁴¹.

3- **Bruxismo e Distúrbios temporomandibulares** (espasmos e derivações): o termo bruxismo decreve a hiperatividade distônica dos músculos mandibulares. Nos casos leves os sintomas só

aparecem sob stress, porém nos casos graves o sintoma pode ser constante, influenciando nas condições dos dentes e comprometendo as articulações mandibulares, acarretando dor e disfunção. O uso da toxina botulínica tem por objetivo cortar o ciclo vicioso da contração muscular⁸². Os músculos envolvidos nestes casos e as doses de toxina preconizadas podem ser visto no **Quadro 18**. Os efeitos adversos nestes casos são raros sendo a fraqueza muscular para a mastigação o mais observado. Os resultados são em geral muito bons com alívio da dor e melhora funcional, além da prevenção da deterioração funcional e dos dentes.

Quadro 18
Músculos mandibulares

Função	Músculo	Grau de envolvimento	Dose
Fechamento da mandíbula	Temporal	1	40-80U
	Masseter	2	40-80U
	Pterigóideo medial	3	20-40U
Abertura da mandíbula	Supra-hióide	1	10-20U
	Digástrico	2	10-20U
	Pterigóideo lateral	3	20-40U
	Extensores do pescoço	4	10-30U
Protrusão da mandíbula	Pterigóideo lateral	1	20-40U
	Pterigóideo medial	2	20-40U
Lateralização da mandíbula	Pterigóideo medial	1	20-40U

Neurologia

1- **Discinesia tardia e mioclonias**: a discinesia tardia caracteriza-se por movimentos involuntários e repetidos que, tipicamente, envolvem a musculatura orofacial, membros e tronco. Afeta 30% dos pacientes que fazem uso de agentes bloqueadores da dopamina. Quando a identificação é precoce e a medicação retirada os índices de remissão são grandes. Medicamentos orais, como miorrelaxantes e benzodiazepínicos, são utilizados nestes casos, porém seus efeitos não são sustentados, além de induzirem a efeitos adversos importantes. Nestes casos a injeção de toxina botulínica pode ser muito complexa devido à quantidade de músculos envolvidos, mas apesar disto, séries isoladas de pacientes tratados mostra que a toxina pode ser útil. Um importante fenômeno observado nos pacientes tratados é a redução dos sintomas em músculos distais não injetados. Este fato pode ser devido à supressão dos estímulos proprioceptivos sobre estes músculos.

Em relação a **mioclonia** tem havido relatos de sucesso no tratamento com toxina botulínica especialmente na formas dolorosas de mioclonia de membros e na mioclonia focal em crianças¹⁴⁰.

2- **Tremores**: tremor essencial, tremor hereditário de queixo, cerebelar e outros: o tremor caracteriza-se por contrações periódicas de músculos agonistas de modo sincrônico. O tremor essencial é o mais frequentemente observado, sendo uma doença autossômica dominante afetando normalmente as mãos, mas podendo afetar a

cabeça, o pescoço e a laringe. Os tremores são tratados com medicamentos betabloqueadores e com benzodiazepínicos. Os tratamentos cirúrgicos, talamotomia e estimulação profunda do tálamo são eficazes, porém levam ao risco de danos cerebrais permanentes. O tratamento com toxina botulínica tem sido aventado para estes casos e se observa que existe uma melhora na amplitude dos tremores, mas não na frequência dos mesmos. Os trabalhos mostram uma eficácia variando entre 40 e 67% e uma duração máxima de efeitos entre 3 e 4 meses. O pior efeito colateral notado foi a fraqueza muscular interferindo na função de braços e pernas nos casos onde o tremor também afetava os membros¹⁴⁰.

3- Cefaléia tensional: A toxina botulínica também afetaria a dor periférica através de um mecanismo indireto pela redução da contração muscular, estimulação de mecanorreceptores e redução de estímulos aferentes que estimulam os nociceptores centrais¹⁴⁰. O mecanismo de cefaléia tensional associada à dor miofacial foi descrito por Porta¹⁴².

4- Espasticidade da esclerose múltipla, paralisia progressiva supranuclear e da atrofia multissistêmica: nestes casos, apesar de serem na maioria graves e da doença apresentar caráter progressivo, a toxina botulínica tem sido utilizada seguindo-se os padrões já discutidos para o tratamento da espasticidade.

5- Rigidez extrapiramidal e Doença de Parkinson: a distonia na doença de Parkinson afeta mais de 1/3 dos pacientes. A toxina botulínica tem sido utilizada nestes casos, especialmente se os sintomas são focais (distonia do pé), com sucesso. Em pacientes que apresentam a chamada “marcha congelada” o uso da toxina na panturrilha tem mostrado também resultados muito interessantes¹⁴⁰.

6- Hipercinesia extrapiramidal: tiques, Síndrome de Turette (somática e vocal): a etiologia da Síndrome de Turette é desconhecida, por outro lado, genericamente determina uma disfunção dos gânglios basais e das estruturas límbicas. Muitos pacientes experimentam sensações premonitórias ou desconfortos localizados que precedem o tique. Os medicamentos orais utilizados nem sempre são úteis para todos os pacientes, sendo particularmente ineficientes para os tiques desencadeados por estímulos luminosos. A toxina botulínica pode ser útil por interromper os componentes voluntários de retroalimentação sensorial ou ainda por atuar diretamente sobre estes componentes sensoriais. Muitos casos de Síndrome de Turette são também acompanhados de coprolalia e a injeção de toxina sobre as cordas vocais melhora não somente o tique, mas também atua sobre os sintomas premonitórios. Estudos mostram que os casos de tiques tratados com toxina botulínica melhoram em frequência, duração e intensidade¹⁴⁰.

Proctologia - doenças anais

1- Fissura anal, hemorroidas, distúrbios do esfíncter externo, espasmos do assoalho pélvico, anismo e constipação: A toxina botulínica vem sendo proposta para uma série de condições onde existe a falha nos mecanismos de controle dos músculos envolvidos no peristaltismo e na defecação. Os primeiros trabalhos referem-se aos problemas envolvendo espasmos retais com conseqüente obstipação crônica e fissuras anais. Os investigadores postulam que

as hemorroidas e as fissuras anais, não cicatrizam enquanto o tônus retal se mantiver alto pelo dano à circulação regional. A aplicação de toxina botulínica sobre o esfíncter anal promoveria uma melhora no retorno venoso, melhorando a circulação regional e auxiliando na cicatrização destas condições patológicas. Tanto o esfíncter interno (musculatura lisa), como o esfíncter externo (musculatura estriada), vem sendo tratados através de injeções guiadas por ultrassom. As doses de até 80U, aplicadas nas regiões anterior e posterior dos esfíncteres, têm se mostrado seguras e eficazes com ótimos resultados, sem incidência de complicações importantes decorrentes do procedimento. Alguma flatulência incontinente pode ser observada, que se resolve espontaneamente em algumas semanas. Parece que os melhores resultados são obtidos com o tratamento do esfíncter interno¹⁴⁰.

Ginecologia

1. Vaginismo e vulvodínea: o termo vulvodínea refere-se a dor localizada na vulva. Estima-se que 14 milhões de mulheres nos USA tenham experimentado esta sintomatologia em algum período de suas vidas¹⁴³. O mecanismo da dor nestes casos envolve a ativação de nociceptores decorrente de uma sensibilização periférica com aumento do número destes nociceptores na mucosa vestibular. Presthus¹⁴³ tratou 19 pacientes com 35U e 50U de toxina botulínica. Em ambos os grupos os índices de melhora da dor foram estatisticamente significativos sendo que no grupo de 50U os resultados se prolongaram por 14 semanas contra 8 semanas do grupo de 35U. Não foram registrados efeitos colaterais.

2. Mamilo irritável: a síndrome do mamilo irritável caracteriza-se por uma contração dolorosa e persistente do mamilo, independente das situações de diminuição da temperatura ou de excitação sexual. Esta é uma ocorrência muito perturbadora que além da dor pode acarretar em desconforto e constrangimento social. A experiência da autora desta monografia é de que pacientes tratadas com 10U por ponto (12/3/6/9 horas de um ponteiro de relógio) em torno do mamilo, num total de 40U, evoluíram com remissão total dos sintomas e sem efeitos adversos.

Cirurgia

1- Diagnóstico e estabilização pré-cirúrgica: plástica de escaras, cirurgia da tireóide, cirurgias em paciente com automatismos, etc. A capacidade da toxina botulínica em paralisar parcial e temporariamente os músculos pode ser de extrema utilidade no pré-operatório de várias condições patológicas. Este recurso é particularmente útil quando o paciente apresenta distúrbios do movimento, como na distonia palatal e cervical. Ótimos exemplos são os casos de insuficiência do esfíncter laríngeo. Neste pacientes, a laringectomia é o tratamento mais eficaz, mas os resultados podem ser comprometidos pela perda permanente da voz, caso o cirurgião tenha dificuldade na hora da sutura devido aos movimentos involuntários de deglutição; a toxina botulínica inibindo estes movimentos evitaria a complicação de um tratamento cirúrgico de eleição. O mesmo se diga para as cirurgias de escoliose em pacientes com distúrbios do movimento, onde a

imobilização pós-operatória é fundamental para o sucesso do procedimento cirúrgico. Ou ainda para as cirurgias plásticas corretivas de escaras em pacientes com automatismos medulares.

2- Controle da dor por espasmos no pós-operatório: do mesmo modo, no pós-operatório, especialmente em pacientes neurológicos submetidos a correções ortopédicas, aparecem espasmos musculares dolorosos que podem comprometer os resultados cirúrgicos. Nestes casos, o uso da toxina botulínica pode ser útil não só aliviando a dor através do mecanismo de relaxamento muscular, como também através de mecanismos próprios da dor, que serão discutidos mais abaixo ainda dentro desta sessão.

Fisioterapia

1- Espasmo lombar: o espasmo lombar é uma condição relativamente freqüente em pacientes portadores de lombalgia. Uma vez diagnosticada adequadamente a lombalgia e não havendo outras razões para o espasmo lombar, sendo este refratário aos procedimentos medicamentosos e cinesioterápicos clássicos, a injeção de toxina botulínica no sentido de se cortar o ciclo vicioso da “dor-contração-dor” pode ser indicada.

2- Seqüela de paralisia facial: optamos localizar esta indicação dentro desta especialidade porque após a fase inicial, normalmente tratada pela neurologia através de procedimentos clínicos, os casos de seqüelas são enviados ao fisiatra. A grande dificuldade está no correto diagnóstico dos músculos afetados e na implicação funcional deste fato. Devemos salientar que o tratamento com toxina botulínica não tem por objetivo a recuperação da paralisia facial, mas a correção de eventuais assimetrias que estejam comprometendo a estética e eventualmente a função, especialmente ao nível de boca no andar inferior da face. A técnica e doses seguem os padrões já descritos anteriormente neste trabalho. Deveremos em futuro próximo publicar trabalho com dados de seguimento deste pacientes tratados, porém os resultados preliminares são muito encorajadores.

Ortopedia

1. Lesões do esporte: nas lesões do esporte, o repouso muscular e articular muitas vezes são fundamentais para o sucesso terapêutico. A toxina botulínica nestes casos pode ser útil não só como agente de paralisia muscular temporária, como em relação aos quadros dolorosos decorrentes deste tipo de lesão.

2. Imobilizações em pacientes com automatismos: os automatismos assim como os movimentos involuntários decorrentes de doenças neurológicas podem interferir substancialmente na recuperação de doenças ortopédicas que requerem imobilização. Especialmente nos tratamentos onde se utiliza gesso ou imobilizações ortésicas, o repouso do segmento pode ser dificultado por esta movimentação involuntária, além de trazer desconforto considerável para o paciente. Nestes casos o uso da toxina botulínica para a diminuição temporária da movimentação pode ser pensado.

3.9.1.2. Músculo-esquelético: Estética.

Dermatologia, Cirurgia Plástica e Medicina Estética

1. Linhas do colo e elevação dos seios: o tratamento das linhas do colo e as tentativas de elevação dos seios, através da aplicação de toxina botulínica, vêm sendo descritas a partir de 2000 por vários autores¹⁴⁴. A técnica se baseia na análise anatômica e funcional do músculo peitoral. As rugas do colo normalmente têm etiologia multifatorial e não raramente estão associadas a fotoenvelhecimento. Assim, idealmente elas só deveriam ser tratadas com toxina botulínica quando fossem de origem dinâmica. Na técnica a toxina é aplicada dentro de uma área triangular (triângulo isósceles de base infraclavicular) delimitada entre um ponto médio de ambas as clavículas e o apêndice xifóide. Esta área seria tratada através de injeções distanciadas entre si por 2,5cm, onde se injetam 2,5U por puntura, numa dose total entre 50 a 100U (média 75U). O efeito colateral que se pode esperar neste tipo de aplicação é a eventual diminuição da força para os movimentos de adução e rotação interna do membro superior.

No caso da elevação dos seios, estando o peitoral comprometido em sua força pela ação da toxina botulínica, teoricamente haveria uma ação compensatória por parte de outros músculos, especialmente os extensores do ombro que induziriam a uma alteração postural com retropulção dos ombros e elevação dos seios.

2- Assimetrias faciais: as assimetrias faciais podem ocorrer naturalmente por utilização assimétrica dos músculos da face, ou serem induzidas por doenças como a paralisia facial, anteriormente descrita, ou ainda pela condução equivocada de tratamentos estéticos com ou sem a utilização da toxina botulínica. As técnicas e doses de toxina utilizadas na correção desta condição já foram anteriormente descritas em diferente partes deste trabalho, porém gostaríamos aqui de ressaltar alguns aspectos que consideramos importantes:

1- Diagnóstico e tomada de decisão para o tratamento: muitos pacientes portadores de assimetrias induzidas pelo uso assimétrico da musculatura ou por diferenças de força e entre os dois lados do rosto em relação ao mesmo músculo (ex.: músculo risório direito e esquerdo), não tem consciência da sua assimetria. Nestes casos a correção antes que o próprio paciente tome ciência do fato e deseje a correção, pode induzir a uma alteração ou mesmo à perda do esquema corporal com resultados desastrosos, mesmo que a correção tenha sido absolutamente perfeita.

2- Em casos de paralisia facial, o paciente deve ser muito bem orientado no sentido de que o tratamento com toxina botulínica não lhe devolverá os movimentos faciais, mas ao contrário resultará na paralisia parcial de músculos funcionantes contralaterais, porém esse efeito contribuirá para uma melhor simetria facial. Paciente com histórias longas de paralisia facial apresentam, por vezes sinais de sofrimento emocional que deve ser considerando antes de qualquer tipo de intervenção, especialmente um procedimento invasivo como este. A experiência clínica da autora deste ensaio enumera um caso onde, numa fase inicial da instalação da

deficiência a paciente recorreu ao isolamento como estratégia para evitar os olhares e comentários de terceiros. Após a intervenção terapêutica-estática, a paciente experimentou a mesma vivência, porém agora permeada por elogios e comentários favoráveis, mas que mesmo assim reviveu os sentimentos de discriminação do início do quadro, indicando que não estava preparada para as mudanças que vieram a ocorrer com a intervenção médica.

3- Nos casos de assimetria induzida pelo uso equivocado da toxina botulínica em procedimentos estéticos, é uma prática comum que a correção seja realizada através de “retoques” com a própria toxina. Normalmente nestes retoques as doses são muito pequenas, porém teoricamente estamos promovendo mais uma estimulação do sistema imunológico e aumentando os riscos da formação de anticorpos, que apesar de rara existe e induz a uma resistência secundária ao produto. A recomendação mais prudente nesses casos é evitar os retoques ao máximo, pois existem recursos alternativos para essa situação, como a estimulação elétrica por microcorrentes que, como discutido anteriormente, reduzem o período de atuação do medicamento. Novamente é importante enfatizar que o diagnóstico e técnicas precisos são essenciais para evitar a ocorrência de tais complicações.

3-Hipertrofia do Masseter: a hipertrofia do masseter se manifesta por um aumento do volume gradual e indolor na porção ínfero-lateral da face. É uma ocorrência pouco freqüente, podendo correr uni ou bilateralmente. A hipertrofia muscular ao longo do tempo pode induzir a um aumento ósseo no seu ponto de inserção na mandíbula, induzindo a alterações na conformação facial. A origem desta ocorrência é desconhecida, porém sabe-se que pode ser induzida por retrognatia mandibular, bruxismo ou por alterações proprioceptivas locais⁴². O diagnóstico é essencialmente clínico, mas o uso do ultra-som pode ser útil não só na determinação da espessura do músculo, como também na sua localização durante o procedimento com toxina botulínica e no seguimento dos resultados. O tratamento com toxina botulínica nesses casos costuma mostrar resultados muito satisfatórios com a indução de uma hipotrofia de longa duração. As doses utilizadas variam de 20 a 40U por músculo em injeções intramusculares superficiais, geralmente feitas sob a orientação de ultra-som. A redução do volume muscular começa a ser notada no final do primeiro mês atingindo o seu pico de hipotrofia com 3 meses⁴².

3.9.2- Indicações Terapêuticas Sensorial: dor

A dor acompanha muitos distúrbios músculo-esqueléticos e distúrbios do movimento. A toxina botulínica nestes casos pode modificar a retroalimentação sensorial para o sistema nervoso central. Especula-se que a toxina botulínica possa ter uma ação direta sobre os aferentes sensoriais pelo bloqueio das fibras intrafusais que resulta em uma diminuição da ativação muscular¹⁴⁰. Como resultado, teríamos uma redução do tráfico sobre as fibras Ia e uma modulação afetando a retroalimentação sensorial¹⁴⁰.

A toxina botulínica também parece inibir a realimentação da substância P e de outros neuromoduladores. A substância P atua na percepção da dor, na vasodilatação e na inflamação neurogênica.

Em laboratório, a toxina botulínica diminui os níveis de formalina induzida em animais, esta informação é extremamente importante porque a formalina não participa dos processos dolorosos das contrações musculares. A formalina estimula diretamente os nociceptores relacionados com a inflamação. Assim a toxina botulínica estaria relacionada, no mecanismo de alívio da dor, não somente aos receptores da junção neuromuscular, mas também ao sistema de receptores nociceptivos¹⁴⁰. Também foi demonstrado que a toxina botulínica inibe a realimentação do peptídeo associado ao gene da calcitonina, (*calcitonin gene-related peptide-CGRP*) que é um importante mediador químico na gênese da cefaléia crônica¹⁴⁰.

1. **Migrânia:** o mecanismo da toxina botulínica no tratamento da migrânia não está completamente elucidado, porém acredita-se que ela afete os pontos gatilhos de desencadeamento do ataque doloroso. A toxina botulínica também afetaria a dor periférica através de um mecanismo indireto pela redução da contração muscular, estimulação de mecanoreceptores e redução de estímulos aferentes que estimulam os nociceptores centrais¹⁴⁰.

2. **Neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo:** o mecanismo aventado para a melhora da dor nestes casos, refere-se ao fato de já ter sido demonstrado que a liberação da substância P e da acetilcolina pode bloquear as terminações nervosas trigêmeas em animais. A clivagem da SNAP-25 resultaria na inibição da liberação da substância P, resultado assim em uma diminuição da dor associada a mecanismos não colinérgicos¹⁴⁰.

3.9.3- Indicações Terapêuticas: Sistema nervoso autônomo (músculos lisos e glândulas)

Gastroenterologia

1. Acalasia, espasmos, sincinesias gástricas e obstrução alta do piloro: a acalasia resulta da incapacidade de relaxamento do esfíncter inferior do esôfago durante a deglutição. Esta afecção vem sendo tratada com sucesso com toxina botulínica tanto em adultos como em crianças. O procedimento é realizado por injeção direta na musculatura por via endoscópica. Do mesmo modo, a toxina botulínica tem sido utilizada em outras afecções mais difusas como os espasmos esofágicos sintomáticos e nas desordens da motilidade esofagiana. A obstrução biliar causada por espasmos do esfíncter de Oddi, também tem sido tratada através de endoscopia com técnicas de escleroterapia, utilizando-se a toxina botulínica. Nestes casos, a pressão do esfíncter pode baixar em até 50% permitindo o fluxo da bile^{145,146}. A obstrução alta por hipertrofia do piloro é uma doença grave de correção cirúrgica e prognóstico reservado. No sentido de uma correção não cirúrgica especialmente em criança de alto risco, a toxina botulínica tem uma indicação promissora¹⁴⁶. A toxina botulínica também permite o tratamento não cirúrgico do espasmo do esfíncter superior do esôfago.

2. **Obesidade:** os estudos experimentais referentes ao tratamento da obesidade com toxina botulínica baseiam-se na hipótese da indução de uma lentificação na propulsão do alimento a partir da

região distal do estômago em direção ao intestino delgado. Gui e colaboradores¹⁴⁷ foram pioneiros neste sentido publicando seus resultados em ratos. Neste estudo os ratos foram laparotomizados e injetados com 20U de toxina botulínica intramuscularmente no antro gástrico. Os autores observaram uma redução estatisticamente significativa no peso dos ratos testados em relação ao grupo controle.

Este estudo foi o fator estimulante para o desenvolvimento da tese de mestrado do Dr. Aloísio Cardoso Junior, um projeto piloto no qual pacientes com obesidade classe III foram injetados com toxina botulínica na região antro-pilórica do estômago, por via endoscópica, em diferentes doses, diluições e número de pontos de injeção. Estudou-se o tempo de esvaziamento gástrico de sólidos e semi-sólidos, através dos testes respiratórios com ¹³C-ácido octanóico e ¹³C-ácido acético respectivamente. Apesar de não se terem observado mudanças significativas nos tempos de esvaziamento gástrico - e os motivos para este fato são amplamente discutidos no bojo da tese - o achado importante é que também não se observou quaisquer tipos de reações adversas ao procedimento com toxina botulínica¹⁴⁸, demonstrando, assim, sua segurança em humanos, desde que respeitada globalmente a técnica. Estes dados nos animam a continuar as pesquisas, corrigindo as eventuais falhas anteriores e adequando a técnica, doses e diluições a pacientes cujo perfil seja compatível, ou seja, pacientes com sobre peso classe I ou II.

Dermatologia

1. Hiperidrose craniofacial: a hiperidrose facial acomete áreas da frente, têmporas, região malar, lábio superior, nariz, couro cabeludo e nuca. Sua incidência real não é conhecida, porém estima-se que 20% dos pacientes com queixa de hiperidrose também apresentem manifestações craniofaciais. Especialmente a forma frontal pode ser muito incomodativa pelo fato do suor escorrer para os olhos provocando irritação. A técnica de aplicação da toxina botulínica é a mesma já descrita e as doses variam de acordo com a região tratada¹¹⁷. Por ser uma aplicação sobre a face, os efeitos adversos são os mesmos relatados na sessão de indicações cosméticas deste trabalho.

2. Síndrome de Frey: a síndrome de Frey é a seqüela traumática de uma lesão do nervo auriculotemporal, que parece ser resultado de um aberrante crescimento das fibras secretomotoras pós-ganglionares parassimpáticas do gânglio óptico, que normalmente inervam as parótidas, mas que após a transecção regeneram e encontram os receptores colinérgicos da pele, inervando as glândulas sudoríparas da pele da face e estimulando a salivação¹⁴⁰. Muitos pacientes operados ao nível das glândulas parótidas desenvolvem esta síndrome. A toxina botulínica vem sendo utilizada nestes casos com sucesso em doses totais que estão relacionadas com a intensidade do quadro clínico, e variam de 5 a 60U divididas nos dois lados da face, com resultados durando por até 24 meses¹¹⁷.

3. Hiperidrose ingnal, genito-retal e de nádegas: é considerada uma hiperidrose primária podendo ocorrer de modo isolado ou associada a outros tipos de hiperidrose focal. Manifesta-se em

adultos jovens entre 20 e 30 anos e é agravada pelo estresse e exercícios físicos. A técnica de aplicação da toxina botulínica nestes casos é a mesma anteriormente descrita e as doses variam entre 50 e 100U por região tratada¹¹⁷.

Fisiatria

1. Sialorréia: optamos por colocar sialorréia dentro de Fisiatria porque é durante o processo reabilitacional que ela costuma influenciar negativamente a evolução funcional e a reintegração social dos pacientes.

Existem duas formas de sialorréia: 1 - sialorréia reativa resultante de distúrbios na face de deglutição da saliva, comum nas seqüelas neurológicas, particularmente naquelas associadas a distúrbios do movimento e 2 - sialorréia absoluta resultante de uma alteração neurogênica na inervação da glândula salivar.

A sialorréia ocorre em 50% dos pacientes com esclerose lateral amiotrófica, e, 70% dos casos de doença de Parkinson e em até 40% das crianças com paralisia cerebral.

As glândulas salivares são controladas pelo sistema nervoso autônomo, enquanto que a produção e composição da saliva são decorrentes de atividade parassimpática regulada por estímulos acetilcolinérgicos sobre as glândulas salivares. Assim, a secreção de saliva pode ser influenciada pela toxina botulínica e isto é evidenciado pelo efeito adverso de “boca seca” referido por alguns pacientes.

Em 1997, Bushara¹⁴⁹ propôs a injeção de toxina sobre as glândulas salivares. Desde então muitas outras publicações foram descritas neste sentido. Os resultados da literatura são em geral bons, porém ainda existem variáveis não completamente exploradas, relacionadas à técnica de injeção, glândula injetada, precisão do método e reprodutibilidade entre os paciente. Alguns autores injetam somente as parótidas, outros as parótidas e as submandibulares. Porta e colaboradores¹⁵⁰ recomendam a orientação por ultra-som para a localização das glândulas salivares. As doses médias são de 20 unidades para cada uma das parótidas e de 10U para as submandibulares. A duração do efeito varia entre 2-6 meses e durações maiores de efeito estão relacionadas a doses também maiores, porém nestes casos poderemos ter reações adversas de boca seca e disfagia. Alguns autores acreditam que nestes casos a toxina mais indicada seria a do tipo B, porém os efeitos colaterais deste sorotipo limitam sua utilização¹⁴⁰.

2. Hiperidrose de coto de amputação: as alterações sensoriais e autônomas são muito frequentes em pacientes amputados. A hiperidrose do coto de amputação é uma intercorrência extremamente incapacitante em alguns casos por chegar a impedir o uso de próteses funcionais pela maceração do coto dentro do soquete, com risco de escaras e infecção. As técnicas de aplicação da toxina botulínica, nestes casos, são as mesmas que as já descritas para pacientes com hiperidrose axilar. As doses variam entre 50 a 100U por região tratada.

Urologia

1. Bexiga neurogênica – hiperatividade e discinergia do músculo detrusor: a discinergia do músculo detrusor se caracteriza pela inapropriada contração do esfíncter durante a contração do detrusor levando a dificuldades no esvaziamento da bexiga. Injeções de toxina botulínica transparietais ou transuretrais sobre o esfíncter externo da bexiga têm sido realizadas para o tratamento desta doença. As doses utilizadas são altas 250U ou mais, e os resultados tem sido animadores com diminuição do resíduo urinário, redução da pressão do esfíncter e melhora da capacidade funcional do músculo detrusor com uma baixíssima incidência de efeitos adversos¹⁴⁰.

Schulte-Baukloh e colaboradores¹⁵¹ estudaram 20 crianças com bexiga neurogênica, hiperatividade do músculo detrusor e altos níveis pressóricos intravesicais. Nestes pacientes foram feitas injeções de toxina botulínica na dose de 12U/kg, máximo de 300U por procedimento, em 30 a 50 pontos de injeção no músculo detrusor. Parâmetros cistométricos foram tomados com 2, 4, 12 e 24 semanas após o tratamento. Nestes pacientes a capacidade vesical média aumentou de 163,1ml para 219,9ml após 4 semanas, para 200,6 após 3 meses e para 222,4ml após 6 meses. A pressão do detrusor inicial de 59,6cmH₂O mudou para 34,9 cmH₂O, 46,7 cmH₂O e 61,8 cmH₂O respectivamente. Os autores concluem que a toxina botulínica é efetiva para o tratamento da hiperatividade do músculo detrusor e seus efeitos duram até 6 meses quando uma nova aplicação pode ser realizada.

2. Prostatite e hipertrofia benigna da próstata: a prostatite crônica não bacteriana pode estar associada à dor e a espasmos do assoalho pélvico. Nestes casos o tratamento com toxina botulínica estaria associado aos benefícios da diminuição da dor por redução da hipertonía e ou da hiperreflexia da atividade esfíncteriana ou diretamente afetando os reflexos da dor. O procedimento tem sido realizado via transuretral ou transperineal utilizando-se 200U em 3 a 4 sítios de injeção. Os pacientes tratados têm apresentado significativa melhora em relação aos parâmetros urodinâmicos, diminuindo a incidência de incontinência urinária¹⁴⁰. Resultados promissores também têm sido obtidos com a injeção intralobar de 100U de toxina botulínica em pacientes portadores de hipertrofia benigna da próstata. Um estudo duplo-cego mostrou, após um mês de tratamento, uma redução de 54% dos sintomas, 51% de redução de anticorpos específicos, 54% de redução no volume da próstata, além de melhora do fluxo urinário e diminuição do resíduo em 60%¹⁵².

4. Projeções Futuras

Existem sete tipos (A-G) de neurotoxina botulínica (BoNT). Todos eles têm seus alvos em neurônios colinérgicos periféricos, onde seletivamente promovem a proteólise da **SNAP-25** BoNT/A, BoNT/C1 e BoNT/E}, da **Syntaxin1** (BoNT/C1) e da **Synaptobrevin** (BoNT/B, BoNT/D, BoNT/F e BoNT/G)¹⁵³.

Estas SNARE são responsáveis pela liberação do neurotransmissor e a sua quebra causa a paralisia neuromuscular,

com diferentes tempos de duração¹⁵³.

Mecanismos moleculares associados a estes distintos padrões inibitórios foram vistos em ratos e o retorno da integridade destas moléculas, está associado à volta da contração muscular. Assim, a duração de efeitos está relacionada com a recuperação das SNARE. BoNTs não mostram transporte retrógrado como a toxina do tétano¹⁵³.

BoNT/A mantém a protease no neurônio que sustenta a quebra da SNAP-25, logo a inibição da endocitose continua, prolongando o tempo de bloqueio químico da sinapse. A BoNT/A, quebrando a SNAP-25 causa paralisia por 4-6 meses em humanos, daí o seu amplo uso terapêutico¹⁵³.

Para inibir a endocitose, são necessárias entre 10-100 moléculas de neurotoxina intracelular na sinapse. Um pequeno número de pacientes é primariamente não responsivo aos tratamentos com a neurotoxina botulínica; também múltiplas administrações podem gradualmente estimular imunidade em pequena parcela dos pacientes responsivos e limitar a eficácia do tratamento. Para estes casos, uma toxina de igual durabilidade e potência que a BoNT/A seria necessária¹⁵³.

Entre os sorotipos de neurotoxinas do botulismo, o tipo A é o mais potente e que apresenta maior duração de efeitos, apesar de como todos poderem induzir a formação de anticorpos neutralizantes. Existem no mercado 4 apresentações farmacológicas de toxina botulínica do tipo A (americana, inglesa, chinesa e alemã)^{154,155} porém todas elas devem ser consideradas produtos distintos por apresentarem propriedades únicas em relação aos seus índices de eficácia e segurança com janelas terapêuticas diferentes^{62,153,156}.

No mercado também vemos disponibilizada a apresentação farmacológica do sorotipo B que tem margem de segurança e janela terapêutica muito menores que ao sorotipo A¹⁵³. Os outros sorotipos vêm sendo testados, porém não estão disponibilizados em formulações comerciais.

Estudos de eficácia e duração de efeitos mostram que em relação à potência, a BoNT/A = BoNT/F > BoNT/C1 > BoNT/B e em duração de efeitos a BoNT/A > BoNT/C1 > BoNT/B > BoNT/F > BoNT/^{62,153,156}.

A BoNT/C1 por quebrar não só a SNAP-25, mas também a Syntaxin1 tem uma duração de efeitos semelhante a BoNT/A. A potência destes dois sorotipos também é semelhante (BoNT/C1 é um pouco menos potente). A BoNT/C1 é muito efetiva em humanos e teoricamente seria o sorotipo mais indicado para os casos de pacientes resistentes ao sorotipo A^{153,157,158}.

O sorotipo F tem a vantagem de ter potencia semelhante ao sorotipo A, porém nos resultados apresenta menor duração de efeitos e em pacientes resistentes ao sorotipo A, a indução à formação de anticorpos ocorre mais rapidamente¹⁵⁹.

Apesar de a TBA ser um agente terapêutico seguro e eficaz, tendo efeitos dramáticos sobre muitas doenças crônicas, sua duração de efeitos é relativamente curta. Agentes clássicos que provocam neurotomia químicas, como o fenol, são muito tóxicos e não específicos¹⁶⁰.

As imunotoxinas são agentes químicos utilizados na quimioterapia em casos de câncer. No sentido, de termos um agente

químico que provoque uma miotomia seletiva, estão sendo estudadas as imunotoxinas (ITX) específicas para músculos. Estes agentes parecem ter alta seletividade para músculos, causando uma destruição focal somente no sítio de injeção, levando a um enfraquecimento muscular duradouro em doses cuja margem de segurança é alta¹⁶⁰.

Outra possibilidade para o problema de eficácia e duração de efeitos seriam as toxinas híbridas, onde diferentes combinações das cadeias leve e pesada de diferentes sorotipos e diferentes toxinas seriam associadas no sentido de inativar a exocitose, “matando” a terminação nervosa alvo^{158,161}.

Outra possibilidade refere-se aos receptores de membrana. Sabe-se que os receptores Hc são responsáveis pela ligação da toxina à parede da terminação nervosa, enquanto que receptores Hn são responsáveis pela translocação intracelular da molécula, porém estes receptores existem em outros tipos de células que não as associadas à neurotransmissão. Isto nos leva a pensar que uma potente neurotoxina ativa poderia ser destoxicada e seletivamente enviada, com potência equivalente, para vários outros tipos de células “*in vitro*”¹⁵⁸.

Muitos tratamentos potenciais, utilizando medicamentos de moléculas grandes, para doenças do sistema nervoso central, são bloqueados pela barreira hemato-encefálica. Uma rota alternativa de entrada seria através das terminações periféricas dos nervos, seguidas pelo transporte axonal retrógrado e transferências transinápticas para os neurônios centrais. Rotas desta natureza são muito interessantes e são exploradas para fatores de crescimento, vírus neurotrópicos e para a toxina do tétano^{158,162,163}.

A toxina do tétano é uma proteína fascinante e multifuncional que se liga a neurônios periféricos, promove um transporte retrógrado e uma transferência transináptica para neurônios centrais inibidores, onde bloqueia o release de neurotransmissores e desta maneira causa uma paralisia espástica^{162,163}.

Estudos com a molécula da toxina tetânica induziram a substituição de aminoácidos (Glu por Ala) criando uma forma de protease deficiente e atóxica, a qual bloqueou ação neuroparalítica da toxina do tétano *in vitro*, com igual potência às suas cadeias originais. No entanto o mutante provou ser mais de 30 vezes potente na prevenção do tétano *in vivo* em ratos. Esta observação revela diferenças entre o processo de intoxicação resultante de transportes retrógrados da toxina *in vitro*, e a sua ligação local *in vivo* a nervos centrais e periféricos, desmistificando a idéia que a cadeia pesada seria a única determinante para a eficiência do tráfego. Este mutante inócuo pode ser um veículo útil, superior à cadeia pesada, para o transporte de drogas para os neurônios centrais^{162,163}.

Estas estratégias podem promover um futuro único para o uso da toxina tetânica não tóxica, não só como vacinas, mas também como transportadores eficientes para o SNC^{162,163}. O maior obstáculo a este novo tipo de terapia é a antigenicidade, visto que a maioria das pessoas nas nações desenvolvidas já está vacinada contra o tétano¹⁶³.

Em relação especificamente ao produto farmacêutico no qual a albumina humana faz parte do preparado, pesquisas farmacológicas e clínicas continuam a ser desenvolvidas

constantemente. Uma das preocupações que movem estas pesquisas refere-se à albumina humana contida na formulação. Apesar de não haver relatos de contaminação da albumina utilizada, este é sempre um fator de preocupação. Além disto, o rigor na escolha dos doadores é outro fator que implica em custos econômicos, refletindo-se no custo final do produto. Existe a tentativa de se resolver este problema através da pesquisa de um veículo sintético viável que resolvesse esta questão.

Uma outra preocupação refere-se à solicitação por parte da classe médica em relação à disponibilização de BOTOX em outras concentrações por frasco (50U e 200U). Está é uma questão que a primeira vista poderia parecer simples, mas não o é. Pelas próprias características dos produtos biológicos, no caso a toxina botulínica do tipo A, já amplamente discutidas neste trabalho, uma concentração diferente implicaria em um processo de obtenção, aprovação e registro junto aos órgãos reguladores, no caso ANVISA no Brasil e FDA nos EUA, totalmente novos. Apesar destas dificuldades esforços incessantes estão sendo realizados neste sentido.

5. Conclusões

1- A TBA é um recurso terapêutico eficaz, seguro e consistente para a abordagem de diferentes doenças, fundamentado em evidências clínicas¹⁶³.

2- A TBA traz uma significativa melhora em relação à qualidade de vida dos pacientes tratados¹⁶³.

3- A TBA apresenta alto impacto no tratamento das mais diferentes doenças, favorecendo os objetivos de tratamento e reabilitação¹⁶³.

6- Referências bibliográficas

- Bernard C. An introduction to the study of experimental medicine. New York: Mac Millan; 1927.
- Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum Toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 1997; 40(3):317-27.
- Boni R, Kreyden OP, Burg G. Revival of the use of botulinum toxin: application in dermatology. *Dermatology*. 2000; 200(4):287-91.
- Benedetto AV. The cosmetic uses of Botulinum toxin type A. *Int J Dermatol*. 1999; 38(9):641-55.
- Huag W, Rogachefsky AS, Foster JA. Browlift with botulinum toxin. *Dermatol Surg* 2000; 26(1): 55-60.
- Binder WJ, Blitzer A, Brin MF. Treatment of hyperfunctional lines of the face with botulinum toxin A. *Dermatol Surg* 1998; 24(11): 1198-205.
- Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of Botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev* 1992; 52: 80-99.
- Schantz EJ, Johnson EA. Quality of Botulinum toxin for human treatment. In: *Botulinum and Tetanus Neurotoxins: neurotransmission and biomedical aspects*. New York, Plenum Press, pp. 657-59, 1993.
- Hatheway CL, Dang C. Immunogenicity of neurotoxins of Clostridium Botulinum. In: *Therapy with Botulinum toxin*. New York: Marcel Decker cap.8 pp. 93-107, 1994.
- Schantz EJ, Johnson EA. Quality of Botulinum toxin for human treatment. In: *Botulinum and Tetanus Neurotoxins: neurotransmission and biomedical aspects*. New York: Plenum Press; 1993. p. 657-59.
- Rossetto O, Seveso M, Caccin P, Schiavo G, Montecocco C. Tetanus and Botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. *Toxicon* 2001; 39(1): 27-41.
- Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol*. 2001; 248(Suppl 1):3-10.
- Johnson EA. Biomedical aspects of Botulinum toxin. *J. Toxicol- Toxin Reviews*

- 1999; 18(1):1-15.
14. Poulain B, Fréderic D, Colasante C, Molgo J. Cellular and molecular mode of action of botulinum and tetanus neurotoxins. In: *Advances in Organ Biology*. Jai Press Inc. 1997. v.2, p. 285-313.
 15. Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, Sundhof TC, et al. Botulinum neurotoxin A selectivity cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 1993; 365: 160-3.
 16. Aoki KR. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicon*. 2001; 39(12):1815-20.
 17. Borodic G, Johnson E, Goodnough M, Schantz E. Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. *Neurology*. 1996; 46(1):26-9.
 18. Montecucco C, Tonello F. Bontoxilysin. In: *Handbook of Proteolytic Enzymes*. Academy Press, NY-NY, cap. 510, pp. 1-5, 1998.
 19. Rossetto O, Deloye F, Poulain B, Pellizzari R, Schiavo G, Montecucco C. The metallo-proteinase activity of tetanus and Botulinum neurotoxins. *J Physiol* 1995; 89: 43-40.
 20. Montecucco C, Tonello F. Bontoxilysin. In: *Handbook of Proteolytic Enzymes*. New York: Academy Press; 1998. Cap. 510, p. 1-5.
 21. Rossetto O, Deloye F, Poulain B, Pellizzari R, Schiavo G, Montecucco C. The metallo-proteinase activity of tetanus and botulism neurotoxins. *J Physiol Paris*. 1995;89(1):43-50.
 22. Panicker JN, Muthane UB. Botulinum toxins: pharmacology and its current therapeutic evidence for use. *Neurol India*. 2003; 51(4):455-60.
 23. Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies- Therapeutic consequences. *Exp Neurol* 1997; 147(1):96-102.
 24. Hambleton P. Clostridium Botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol* 1992; 239: 16-20.
 25. Johnson EA. Biomedical aspects of Botulinum toxin. *J. Toxicol-Toxin Reviews*. 1999; 18(1): 1-15.
 26. Lew MF, Adornato BT, Duane DD, Dykstra DD, Factor SA, Massey JM, et al. Botulinum toxin type B: A double-blind placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology* 1997; 49(3): 701-7.
 27. Johnson EA. Biomedical aspects of botulinum toxin. *J Toxicol Toxin Rev* 1999; 18:1-15.
 28. Bandyopadhyay S, Clark AW, DasGupta BR, Sathyamoorthy V. Role of the heavy and light chains of botulinum neurotoxin in neuromuscular paralysis. *J Biol. Chem*. 1987 262: 2660-3.
 29. Malizio CJ, Goodnough MC, Johnson EA. Purification of Clostridium botulinum type A neurotoxin. In: *Methods in Molecular Biology - Bacterial Toxins - methods and protocols*. Totowa, NJ: Human Press; 2000. Cap. 2, p. 27-39.
 30. Ohishi I. Oral toxicities of Clostridium Botulinum type A and B toxins from different strain. *Infect Immun* 1984; 43: 487-90.
 31. Bandyopadhyay et Al.: Role of heavy and light chains of botulinum neurotoxin in neuromuscular paralysis. *J Biol Chem* 1997; 262(6):2660-2663.
 32. Cofield JA, Considine RV, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. In: JANKOVIC J et al: *Neurological disease and therapy. Therapy with botulinum toxin*. 25:3-13, 1994.
 33. Lebeda F J, Hack DC, Gentry MK. Theoretical analyses of the functional regions of the heavy chain of botulinum neurotoxin. In: JANKOVIC, J. et AL: *Neurological disease and therapy. Therapy with botulinum toxin*. , 25: 51- 61, 1994
 34. Cofield JA, Considine RV, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. In: Jankovic, et al. *Neurological disease and therapy. Therapy with botulinum toxin*. 1994. Cap. 25, p. 3-13.
 35. Lebeda FJ, Hack DC, Gentry MK. Theoretical analyses of the functional regions of the heavy chain of botulinum neurotoxin. In: Jankovic, et al. *Neurological disease and therapy. Therapy with botulinum toxin*. 1994. Cap. 25, p. 153-1178.
 36. Gracies JM, Simpson DM. Botulinum toxin therapy. *The neurologist* 2000; 6(2): 98-110.
 37. Alderson K, Holds JB, Anderson RL. Botulinum-induced alteration of nerve-muscle interactions in the human orbicularis oculi following treatment for blepharospasm. *Neurology* 1991; 41(11):1800-5.
 38. Gracies JM, Simpson DM. Botulinum toxin therapy. *Neurologist* 2000; 6: 98-110.
 39. Hexasel D, Almeida AT. Cosmetic use of botulinum toxin. Porto Alegre: Age Editora; 2000.
 40. Hirokawa N, Kitamura M. Binding of Clostridium botulinum neurotoxin to the presynaptic membrane in the central nervous system. *J Cell Biol* 1979; 81: 43-9.
 41. Wiegand H et al. 125I-labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. *Arch Pharmacol* 1994; 292: 161-165.
 42. Hatheway C L, Ferreira J. Detection and Identification of Clostridium botulinum Neurotoxins. In: *Natural Toxins II* Plenum Press, cap. 39, pp.481-98, 1996.
 43. Wiegand H, Erdmann G, Wellhoner HH. 125I-labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1976; 292(2):161-5.
 44. Hatheway CL, Ferreira J. Detection and Identification of Clostridium botulinum Neurotoxins. In: *Natural toxins II*. Plenum Press; 1996. p. 481-98.
 45. Aoki KR et al. Pharmacology of BOTOX (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex: Local versus systemic muscle activity measurements in mice. *Eur J Neurol* 1995; 2: 3-9.
 46. Gracies JM et al. Effects of botulinum toxin type A dilution and endplate targeting technique in upper limb spasticity. *Ann Neurol*; 52 (1 Supply): S89 ABS 271.
 47. Weinkers K et al. Botulinum toxin injection into rabbit vitreous. *Opht Surg* 1984; 15(4): 310-4.
 48. Rockville MD. Botulinum toxin type A – BOTOX- purified neurotoxin complex TBX-A, Oculinum. In: *Biopharma: Biopharmaceutical products in the US market*. Biotechnology Information Institute. (332): 271-274, 2001.
 49. Matarasso SL. The role of clostridium botulinum: a neurotoxin in clinical dermatology. *West J Med* 1998; 169 (4): 226.
 50. Matarasso A, Matarasso SL, Brandt FS, Bellman B. Botulinum A exotoxin for the management of platysma bands. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103(2): 645-62.
 51. Moore P, Naumann M. *Handbook of botulinum toxin Treatment*. Maldem, Massachusetts, USA. Blackwell Sciences Ltda. 2 ed. Part 2, 3 e 4, 2003.
 52. Klein AW. Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatol Surg* 1998; 24(11): 1179-80.
 53. Moore P, Naumann M. *Handbook of botulinum toxin Treatment*. 2nd ed. Maldem: Blackwell Sciences; 2003. Part 2,3 e 4.
 54. Oliveira MV, Oliveira AP. Toxina botulínica no tratamento de rugas faciais. Disponível in:<URL: <http://www.cosmedical.com.br/botox.htm> [citado em Abril de 2000]
 55. Garcia A, Fulton JE. Cosmetic denervation of the muscles of facial expression with botulinum toxin. A dose response study. *Dermatol Surg* 1996; 22:39-43.
 56. Zechmeister M, Dal'Forno TO. Conservação, diluição e estocagem após a diluição. In: Hexasel, D. & Almeida, A.T.: *Cosmetic use of botulinum toxin*. Porto Alegre, Br.: Age Editora. cap.8, pp 43- 45, 2000.
 57. O'Brien C, Yablon S. Management of spasticity with botulinum toxin. *Postgraduate Institute for Medicine, Littleton, Colorado-USA*. pp 1- 33, 1995.
 58. Zechmeister M, Dall'Fomo TO. Conservação, diluição e estocagem após a diluição. In: Hexasel D, Almeida AT. *Cosmetic use of botulinum toxin*. Porto Alegre: Age; 2000. Cap. 8, p. 43-45.
 59. O'Brien C, Yablon S. Management os spasticity with botulinum toxin. *Littleton: Postgraduate Institute for Medicine; 1995*. p. 1-33.
 60. Yablon SA. Botulinum neurotoxin intramuscular chemodenervation- role in management of spastic hipertonía and related motor disorders. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2001; 12(4):833-874.
 61. Fulton JE. Botulinum toxin. The Newport Beach experience. *Dermatol Surg* 1998; 24(11): 1219-24.
 62. Gassner HG, Sherris DA, Otley CC. Treatment of facial wounds with botulinum toxin A improves cosmetic outcomes in primates. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(6):1948-53.
 63. Guerrissi J. Intraoperative injection of botulinum toxin A into orbicularis oculi muscle for the treatment of crow's feet. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(6): 2219-25.
 64. Ahn HY, Park MY, Park DH, Han GG. Botulinum toxin A for the treatment of facial hyperkinetic wrinkles lines in Koreans. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(2): 778-84.
 65. Carruthers J, Carruthers A. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum – An exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18(1): 17-21.
 66. Stratigos AJ, Arndt HA, Dover JS. *Advances in coetaneous aesthetic surgery*. JAMA1998; 280 (16): 1397-8.
 67. Matarasso A, Matarasso SL, Brandt FS, Bellman B. Botulinum A exotoxin for the management of platysma bands. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103(2): 645-62.
 68. Hamjian JA, Walter FO. Serial neurophysiological studies of intramuscular botulinum-

- A toxin in humans. *Muscle Nerve* 1994; 17: 1385.
69. Hankins CL, Strimling R, Rogers GS. Botulinum toxin for glabellar wrinkles. Dose and response. *Dermatol Surg* 1998; 24(11): 1181-3.
 70. Brenner R, Madhusoodanan S, Korn Z, Spitzer M. Acute anxiety and depression induced by loss of sensation and muscle control after botulinum toxin A injection (letter). *South Med J* 1999; 92 (7): 738.
 71. Matarasso SL. Complications of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. *Dermatol Surg* 1998; 24(4): 1249-54.
 72. Childers MK. Use of Botulinum toxin type A in pain management. BookMaster, Inc. Columbia, Missouri-USA. pp. 1-127, 1999.
 73. Fields KA. Skin breakthroughs in the year 2000. *Int J Fertil Women's Med* 2000; 45(2): 175-81.
 74. Childers MK. Use of Botulinum toxin type A in pain management. Columbia: BookMaster; 1999. p. 1-127.
 75. Keen M, Blitzer AJ et al. Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: results of double-blind, placebo controlled study. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94 (1): 94-9.
 76. Song KH. Botulinum toxin type A injections for the treatment of frown lines. *Ann Pharmacother* 1998; 32(12): 1365-7.
 77. Klein AW, Wexler P, Carruthers A, Carruthers J. Treatment of facial furrows and rhytids. *Dermatol Clin* 1997;15: 595.
 78. Fagien S. Botox for the treatment of dynamic and hyperkinetic facial lines and furrows: adjunctive use in facial aesthetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103(2): 701-13.
 79. Dressler D. Botulinum toxin therapy. pp 1-192. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2000.
 80. Paul T, Horn E, Shepherd R, Dahms G. Comparison of chemodeneration to standard strabismus surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(4):S168 ABS901-B214.
 81. Dressler D. Botulinum toxin therapy. New York: Georg Thieme Verlag; 2000.
 82. Moguel-Anchieta S, Dixon-Olivera S, Martinez-Oropeza S, Orozco-Gomez LP. Botulinum toxin as a treatment for strabismus in systemic diseases. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003; 78(1):9-14.
 83. Broniarczyk-Loba A, Nowakowska O, Laudanska-Olszewska I, Omulecki W: Advancements in diagnosis and surgical treatment of strabismus in adolescents and adults. *Klin Oczna* 2003; 105(6):410-413.
 84. Moguel S; Martinez-Oropeza S; Orozco L. Treatment of strabismus associated with brain damage using botulinum toxin. Tratamiento con toxina botulinica para estrabismo en retraso psicomotor (SPA). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004; 79(9):443-8.
 85. Broniarczyk-Loba A, Nowakowska O, Laudanska-Olszewska I, Omulecki W. [Advancements in diagnosis and surgical treatment of strabismus in adolescent and adults] *Klin Oczna*. 2003; 105(6):410-3.
 86. Forget R, Tozlovanu V, Iancu A, Boghen D. Botulinum toxin improves lid opening delays in blefarospasm associated apraxia od lit opening. *Neurology* 2002; 58(12):1843-6.
 87. Ahmed F, Magar R, Marchetti A, Findley L, Larson JP, Pirtosek Z et al. Retrospective evaluation of the dose od Dysport and Botox in the clinical management od cervical distonia or blepharospasm (the real dose study) - expansion of the real dose study. Apresentado no 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Paris-França, Setembro, 2004.
 88. Ziak, P.: Results of long term therapy of essential blepharospasm and facial hemispasm with botulotoxin A. *Ceska Slov. Oftalmol*. 60(1):37-44, 2004.
 89. Dodel RC, Kirchner A, Koehne-Volland R, Küning G, Ceballos-Baumann A, Naumann M et al. Cost of treating dystonias and hemifacial spasm with botulinum toxin A. *Pharmacoeconomics* 1997; 12(6): 695-706.
 90. Ziak P. [Results of long term treatment of essential blepharospasm and facial hemispasm with botulinum toxin A] *Cesk Slov Oftalmol*. 2004; 60(1):37-44.
 91. Drummond GT, Hinz BJ. Botulinum toxin for blefarospasm and hemifacial spasm: stability of duration of effect and dosage over time. *Can J Ophthalmol* 2001; 36(7): 398-403.
 92. Oyama H, Ikeda A, Inoue S, Nakashima Y, Shibuya M. Local injection of botulinum toxin type A for hemifacial spasm. *Neurol Ned-Chir* 2002; 42(6): 245-9.
 93. Comella CL, Jankovic J, Brin MF. Use of botulinum toxin type A in the treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2000; 55(12): S15-21.
 94. Brashear A. The botulinum toxins in the treatment of cervical dystonia. *Semin Neurol* 2000; 21(1): 85-90.
 95. Hsiung G-YR, Das SK, Ranaway R, Lafontaine A-L, Suchowersky O. Long-term efficacy of botulinum toxin A in the treatment of various movement disorders over a 10 year period. *Mov Dis* 2002; 17(6): 1288-1293.
 96. Gupta M, Singh G, Khwaja G. Botulinum toxin in the treatment of dystonias- A hospital based study. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 447-453.
 97. Pascual J. Influencia del tratamiento com toxina botulinica tipo A sobre las cefaleas primarias em pacientes con distonia craneocervical. *Neurologia* 2004; 19(5):260-263.
 98. Scott BL. Evaluation and treatment of dystonia. *South Med J* 2000; 93(8): 746-751.
 99. Muller J, Wenning GK, Wissel J, Seppi K, Poewe W. Botulinum toxin treatment in atypical parkinsonian disorders associated with disabling focal dystonia. *J Neurol* 2002; 249(3):300-304.
 100. Kumar R. Subthalamic nucleus deep brain stimulation (stn dbs)-induced dystonia and management with botulinum toxin (Botox) injections. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl 5):S211 ABS P674.
 101. Sziwowski HB, Van Bogaert P, Goldman S, Petillon J-P, Abou Azar N, Zegers de Beyl D. Multidisciplinary treatment approach and botulinum toxin in a selected case of dystonic hemisyndrome. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44(Suppl 92):51-52.
 102. Kumar R. Subthalamic nucleus deep brain stimulation (stn dbs)-induced dystonia and management with botulinum toxin (Botox) injections. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl 5): S211.
 103. Ragothaman M, Sarangmath N, Jayaram S, Swaminath PV, Muthane U. Task-specific dystonia in tabla players. *Mov Disord* 2004; 19(10): 1254-1256.
 104. Hannan S, Nguyen T. Treatment of severe progressive hereditary chorea with acquired dystonia. *J Neurol* 2004; 251 (Suppl 3): III/126-7.
 105. Lianza, S. Espasticidade – Conceitos atuais baseados em evidências científicas. Consenso 2002-2004. Apresentado a Associação Médica Brasileira, Setembro, 2002- 2004.
 106. Gaebler-Spira D, Revivo G. The use of botulinum toxin in pediatric disorders. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2003; 14(4): 703-725.
 107. Mayer NH, Simpson DM. Spasticity – a we move self-study CME activity-etiology, evaluation, management, and role of botulinum toxin. WEMOVE – Worldwide Education and awareness for movement disorders. www.wemove.org, CME-Continue Medical Education, USA, September, 2002.pp.1-173.
 108. Boyd RN, Morris ME, Graham HK. Management of upper limb dysfunction in children with cerebral palsy: a systematic review. *Eur J Neurol* 2001; 8(suppl 5):150-166.
 109. Balkrishnan R, Camacho F, Smith BP, Koman AL. Longitudinal examination of outcomes associated with botulinum toxin use in children with cerebral palsy. *Value in Health* 2003; 6:183S.
 110. Boyd RN, Morris ME, Graham HK. Management of upper limb dysfunction in children with cerebral palsy: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2001; 8 (Suppl 5): 150-66.
 111. Houlltram J, Noble I, Boyd RN, Corry I, Flett P, Grahman HK. Botulinum toxin type A in the management of equines in children with cerebral palsy: an evidence-based economic evaluation. *Eur J Neurol* 2001; 8(suppl 5): 194-202.
 112. Hesse S, Brandl-Hesse B, Bardeleben A, Werner C, Funk M. Botulinum toxin A treatment of adult upper and lower limb spasticity. *Drugs Aging* 2001; 18(4): 255-262.
 113. Esquinaze A, Mayer N. Botulinum toxin for the management of muscle overactivity and spasticity after stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3(4): 295-8.
 114. Almeida ART, Hessel DM. Hiperidrose e toxina botulinica. Know-how Editorial Ltda. São Paulo – SP, pp. 1-308, 2003.
 115. Naumann M, Hojman U, Bergmann I, Hamm H, Tojka KV, Reiners F. Focal Hyperhidroses. Effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch.Dermatol* 1998; 134:301-304.
 116. Naumann M, Lowe NJ. (on behalf of the BOTOX Hyperhidrosis Clinical Study Group). Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2001; 323:596–9.
 117. Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H (on behalf of the BOTOX Hyperhidrosis Clinical Study Group). Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Arch Dermatol* 2003;

- 139:731-6.
118. Lowe PL, Cerdan-Sanz S, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in the treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis; efficacy and duration with repeated treatments. *Dermatol Surg* 2003; 29:545-8.
119. Naumann MK, Hamm H, Lowe NJ (on behalf of the BOTOX Hyperhidrosis Clinical Study Group). Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1218-26.
120. Swartling C, Naver H, Lindberg M. Botulinum A toxin improves life quality in severe primary focal hyperhidrosis. *Eur J Neurol* 2001; 8: 247-52.
121. Campanati A, Penna L, Menotta L et al. Quality of life assessment in patients suffering from hyperhidrosis and its modification after treatment with botulinum toxin: results of an open study. *Clin Ther* 2003; 25: 298-308.
122. Bodokh I. Hyperhidrose palmaire. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 561-4.
123. Bodokh I, Branger E. Traitement de l'hyperhidrosis palmaire per toxine botulique: etude comparative. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 833-4.
124. Lowe NJ, Yamauchi PS, Lask GP et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of palmar hyperhidrosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Dermatol Surg* 2002; 28: 822-7.
125. Fagien S. Botox for the treatment of dynamic and hyperkinetic facial lines and furrows: adjunctive use in facial aesthetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103(2): 701-13.
126. Guerrissi J. Intraoperative injection of botulinum toxin A into orbicularis oculi muscle for the treatment of crow's feet. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(6):2219-25.
127. Borodic, G.E.: Botulinum A toxin for (expressionistic) ptosis overcorrection after frontalis sling. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1992; 8(2): 137- 42.
128. Wieder JN, Moy RL. Understanding botulinum toxin: surg. anatomy of the frown, forehead, and periocular region. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1172-4.
129. Sposito MMM. Anatomia topográfica e funcional da face e sua importância na aplicação de toxina botulínica. In: Hexsel D. & Almeida, A.T.: *Uso cosmético da toxina botulínica*. Porto Alegre, Br.: Age Editora. caps.16 e 17, pp 88-98, 2000.
130. Brandt FS, Bellman B. Cosmetic use of botulinum A exotoxin for the aging neck. *Dermatol Surg* 1998; 24:1232-4.
131. Sposito MMM. Anatomia topografica e funcional da face e sua importância na aplicação de toxina botulínica. In: Hexsel D, Almeida AT. *Uso cosmético da toxina botulínica*. Porto Alegre: Age; 2000. Cap. 16-17. p. 137-42.
132. Huang W, Rogachefsky AS, Fostr JA. Browlift with botulinum toxin. *Dermatol Surg* 2000; 26(1): 56-60.
133. Sposito MMM. Toxina Botulínica, relaxamento muscular e qualidade de vida. In: Hexsel D, Almeida AT. *Uso cosmético da toxina botulínica*. Porto Alegre: Age; 2000. Cap. 4. p. 28-31.
134. Zachery CB. Botulinum toxin type A: special characteristics and injection techniques for men. *Cosmet Dermatol* 2004; 17(11): 699-702.
135. Lowe NJ. Cosmetic therapy: glabellar and forehead area. *Opr Tech Otorri-head and neck surg* 2004; 15(2):128-133.
136. Carruthers A, Carruthers J, Lowe N.J, Menter A, Gibson J, Nordquist M, Mordaunt J. One-year, randomized, multicenter, two-period study of the safety and efficacy of repeated treatments with botulinum toxin type A in patients with glabellar lines. *J Clin Res* 2004; 7:1-20.
137. Brin MF, Jankovic J. Other uses of botulinum toxin type A. In Brin, M.F.; Comella, C.L.; Jankovic, J.: *Dystonia: Etiology, clinical features and treatment*. We Move. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA. Cap.18, pp. 213-228, 2004.
138. Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology. *Laryngoscope* 2001; 11(2): 218-226.
139. Brin MF, Jankovic J. Other uses fo botulinum toxin type A. In: Brin MF, Comella CL, Jankovic J. *Dystonia: Etiology clinical features and treatment*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. Cap. 18. p. 213-228.
140. Presthus J. Botulinum toxin type A for the treatment of vulvodinia. *Cui. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002; 365: R17.
141. Issac C, Gimenez R, Ruiz RO. Rugas de colo. In: Hexsel, D. & Almeida, A.T.: *Cosmetic use of botulinum toxin*. Porto Alegre, Br.: Age Editora. cap.36, pp 178-181, 2000.
142. Brian MF. Botulinum toxin therapy: basic science and therapeutic overview of other applications. In Blitzer A, Binder WJ, Boyd JB, Carruthers A. *Management of facial lines and wrinkles*. New York-USA, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 270-303, 2000.
143. Issac C, Gimenez R, Ruiz RO. Rugas de colo. In: Hexsel D, Almeida AT. *Uso cosmético da toxina botulínica*. Porto Alegre: Age; 2000. Cap. 36. p. 178-181.
144. Brian MF. Botulinum toxin therapy: basic science and therapeutic overview of other applications. In: Blitzer A, Binder WJ, Boyd JB, Carruthers A. *Management of facial lines and wrinkles*. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 270-303.
145. Cardoso Jr A, Savassi-Rocha PR, Coelho LGV, Sposito MMM. Esvaziamento gástrico e curva ponderal em obesos classe III submetidos à injeção de toxina botulínica na região antro-pilórica [Dissertação de Mestrado em Medicina]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2004.
146. Bushara KO. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment- botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypotheses* 1997; 48: 337-339.
147. Porta M, Gamba M, Bertacchi G et al. Treatment of sialorrhoea with ultrasound guide botulinum toxin type A injections in patients with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 538-540.
148. Schulte-Baukloh H, Michael TH, Stürzebecher B, Knispel HH. Botulinum – A toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol* 2004; 44(1): 139-43.
149. Maria G, Brisinda G, Civallo IM et al. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology* 2003; 62: 259-264.
150. Foran PG et Al. Evaluation of the therapeutic usefulness of botulinum neurotoxin B, C1, E and F compared with long lasting type A. *J Biol Chem* 2003; 278(2): 1363-71.
151. Benecke R. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in treatment of cervical dystonia. *Mov Disor* 2004; 19(suppl9): S 10-11.
152. Roggenkämper P. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in treatment of cervical blepharospasm. *Mov Disor* 2004; 19 (suppl 9): S 84-5.
153. Benecke R. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in treatment of cervical dystonia. *Mov Disor*. 2004; 19 (Suppl 9): S10-11.
154. Roggenkämper P. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in treatment of cervical blepharospasm. *Mov Disor*. 2004; 19 (Suppl 9): S84-5.
155. Aoki KR, Wheeler LA. A preclinical comparison of the local muscle weakening efficacy, safety and antigenic potential of botulinum neurotoxin serotypes A, B and F. *Neurology* 2000; 54 (11) Suppl 3: A199.
156. Eleopra R, Botulinum neurotoxin serotypes C and E: clinical trials. In: Brian MF, Hallett M, Jankovic J. *Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
157. Foster KA. Novel toxin developments: delivery of endopeptidase activity of botulinum neurotoxin to new targets cells. In: Brian MF, Hallett M, Jankovic J. *Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
158. Greene PE. Long term use of botulinum toxin type F to treat patients resistant to botulinum toxin type A. In: Brian MF, Hallett M, Jankovic J. *Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
159. Li Y et al. Recombinant forms of tetanus toxin engineered for examining and exploiting neuronal trafficking pathways. *J Biol Chem* 2001; 276(33): 31394-31401. 159. Hallett M. Immunotoxin. In: Brian MF, Hallett M, Jankovic J. *Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
160. Johnson EA. Hybrid and chimeric botulinum toxin molecules. In: Brian MF, Hallett M, Jankovic J. *Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
161. Jankovic J, Esquinazi A, Fehlings D, Freitag F, Lang A, Naumann M. Evidence-based review of patient-reported outcomes with botulinum toxin type A. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27(5): 234-44.
162. Fishman PS. Neuronal delivery vectors derived from tetanus toxin. In: Brian MF, Hallett M, Jankovic J. *Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.