

Aplicações Terapêuticas da Toxina Botulínica nas Distonias

Inês Carrilho¹

INTRODUÇÃO

A toxina botulínica (TXB) é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, sendo uma das substâncias mais potentes que se conhece⁽¹⁾. O seu efeito clínico resulta da sua ligação irreversível aos receptores da terminação nervosa pré-sináptica. O efeito clínico é transitório, esta reversibilidade é explicada pela capacidade que as terminações nervosas têm de gerar novos terminais nervosos, conduzindo a um restabelecimento do contacto com o músculo⁽²⁾.

A primeira referência na literatura à possibilidade de poder utilizar toxina botulínica como agente terapêutico, remonta a 1817 (Christian Andreas Justinus Kerner), mas só em 1980 foi publicada a primeira aplicação da TXB no tratamento do estrabismo⁽³⁾. Posteriormente foi sendo demonstrada a sua utilidade no tratamento de outras situações como no blefarospasmo e hemispasmo facial⁽⁴⁾, nas distonias cranio-cervicais⁽⁵⁾, na espasticidade (Paralisia Cerebral) e na hiperhidrose focal⁽⁶⁾. Todos os anos vão surgindo novas aplicações e em várias especialidades médicas (exemplos: na hipersialorria, hiperlacrimação, hipersecreção nasal, no bruxismo, em alguns problemas urológicos e gastrointestinais, no tremor, nas mioclonias, nos tiques, nas cefaleias, aplicações cosméticas etc.⁽⁷⁾

Há 7 serotipos de TXB antigenicamente diferentes designados pelas letras de A a G. Estão comercializados 2 serotipos, tipo A e tipo B e cinco produtos com toxina botulínica, sendo os três mais utilizados a BOTOX (TXB A), a DYSPORT (TXB A) e a MYOBLOC (TXB B).

A toxina tipo A é a que produz no ser humano uma paralisia mais prolongada (4 -6 meses).

Na criança a utilização mais frequente da TXB tem sido na paralisia cerebral para controlo da espasticidade e da distonia⁽⁸⁾.

Apresentam-se de seguida algumas das principais aplicações da TXB nos casos de distonia.

Nascer e Crescer 2007; 16(3): 181-183

APLICAÇÕES DA TXB NA DISTONIA

A distonia define-se como contrações musculares involuntárias, mantidas e repetidas de músculos opostos originando movimentos e posturas anómalas. Apesar dos grandes avanços no estudo das distonias, a sua fisiopatologia não está completamente esclarecida e o tratamento para a maioria dos casos é sintomático. O uso da TXB é o tratamento de escolha nas distonias focais.

O sucesso do tratamento com TXB depende da identificação correcta dos músculos alvo a injectar, conhecer a anatomia das áreas a infiltrar, escolher a dose em função do tipo de toxina e dos músculos a infiltrar. Nalguns casos será fácil a sua selecção como no caso do blefarospasmo e espasmo hemifacial. Noutras situações poderá ser necessário efectuar a injeção com controlo electromiográfico ou ecográfico e há casos de hemidistonia em que a complexidade dos movimentos é de tal ordem e pode ser tão variável que torna pouco provável o controlo completo dos movimentos.

Descrevem-se de forma resumida alguns tipos de distonia em que a TXB é uma opção de tratamento, sendo por vezes essa a primeira opção terapêutica.

Blefarospasmo é um tipo de distonia focal devido ao encerramento involuntário das pálpebras, geralmente bilateral. Resulta geralmente do espasmo do músculo orbicularis oculi mas pode ser acompanhado de distonia de outros músculos da face e região cervical. A forma ideopática denominada blefarospasmo benigno essencial é característica dos adultos, tem um início entre a 5ª e 7ª década. As formas secundárias representam apenas 10% dos casos.

Quando falha o tratamento conservador (uso de óculos de sol, benzodiazepinas ou anticolinérgicos) deve utilizar-se a TXB. A taxa de sucesso com este tipo de tratamento ronda os 90%⁽⁹⁾. O principal músculo infiltrado é o orbicularis oculi. Os principais efeitos secundários são a secura ocular, ptose, lagofalmia e diplopia. Estes efeitos são transitórios.

Espasmo hemifacial – Define-se como movimentos irregulares tónicos ou clónicos dos músculos enervados pelo VII nervo craniano num dos lados da face. A contração muscular geralmente começa na região periocular e pode posteriormente atingir a região perioral e bochecha. Esta é também uma patologia típica da idade adulta, mais prevalente no sexo feminino e resulta frequentemente da compressão vascular do nervo facial. Medicações como o baclofeno, clonazepam, fenitoina, gabapentina e levetiracetam podem originar uma melhoria transitória. Outra hipótese de tratamento é a descompressão microcirúrgica. O tratamento com TXB permite obter bons resultados sem os efeitos secundários da intervenção neurocirúrgica. Os músculos injectados podem ser: orbicularis oculi, frontal, zigomático, bucinador, depressor do ângulo da boca, dependendo quais os

¹ Consulta de Doenças do Movimento
Serviço de Neuropediatria do H.Maria Pia

músculos mais atingidos⁽¹⁰⁾. Alguns dos efeitos secundários que podem surgir são: equimose no local da injeção, secura ocular, desvio da comissura labial, ptose, edema palpebral e fraqueza dos músculos da face.

Distonia cervical – é uma distonia focal que resulta da contracção involuntária e assimétrica dos músculos do pescoço e ombros, originando movimentos de rotação, inclinação, flexão ou extensão da cabeça, por vezes associada a elevação ou desvio anterior do ombro. A classificação da distonia cervical depende da posição primária da cabeça: torcicollis (desvio horizontal), laterocollis (inclinada sobre o ombro), anterocollis (flexão anterior) ou retrocollis (hiperextensão). A distonia cervical primária surge tipicamente na idade adulta. O início antes dos 28 anos é raro. O tratamento com TXB é o mais eficaz, com melhoria em 85% dos doentes. Não parece haver diferenças significativas nos resultados obtidos usando Botox[®] ou Dysport[®] ⁽¹¹⁾. Um estudo recente sobre distonia cervical de início antes dos 28 anos (idades variaram entre 3 -28 anos), demonstrou uma resposta favorável com o tratamento com TXB em 74% dos casos⁽¹²⁾. O sucesso do tratamento depende da correcta selecção dos músculos a injectar, o que exige um correcto conhecimento dos principais músculos do pescoço e das suas acções primárias e secundárias. Outro factor importante para uma boa resposta terapêutica é a escolha da dose mais correcta em função dos músculos a injectar. Os principais efeitos secundários a curto prazo e que estão relacionados com as doses usadas e músculos injectado são: disfagia, fraqueza do pescoço, astenia.

Distonia oromandibular (OMD) – é uma distonia focal que envolve os músculos da mastigação, da face inferior, labiais e linguais. O envolvimento dos músculos da mastigação pode originar encerramento ou abertura da mandíbula, desvio lateral, protusão, retração ou combinação de vários movimentos. Estes movimentos interferem com a alimentação, com a fala, podem originar traumatismo da língua e dos lábios. Este tipo de distonia pode ser ideopática ou estar associada

a outras patologias (paralisia cerebral, doenças neurodegenerativas...). O tratamento deve ser individualizado de acordo com as necessidades do doente. A toxina botulínica é actualmente o tratamento de escolha e há vários estudos que demonstram a sua eficácia especialmente nos casos OMD com encerramento da mandíbula.

Disfonia espasmódica – é também uma forma de distonia focal que envolve as cordas vocais originando dificuldades na fala. Na criança com paralisia cerebral pode estar presente esta forma de distonia e interferir de forma significativa com a capacidade de comunicação. A primeira aplicação de toxina no tratamento da disfonia espasmódica foi em 1986⁽¹³⁾ e desde essa altura múltiplos estudos têm sido efectuados demonstrando a sua eficácia. Diferentes protocolos tem sido propostos para a injeção da TXB nos músculos tiroarritnoideus uni ou bilateralmente, usando diferentes técnicas que não vão aqui ser abordadas.

Distonia do escritor – é uma distonia focal desencadeada especificamente pela acção de escrever. Têm sido tentados vários tratamentos farmacológicos mas sem grande resposta e desde 1989⁽¹⁴⁾ tem vindo a ser usada a TXB com melhoria em alguns doentes⁽¹⁵⁾.

Hemidistonia – Distonia do hemi-corpo geralmente secundária a lesão cerebral envolvendo os gânglios da base (ex: malformação vascular, calcificações, lesão isquémica). A injeção de toxina é aplicada nos grupos musculares mais atingidos.

A TXB tem também sido utilizada em algumas distonias focais secundárias (distonia da língua, distonia oromandibular, distonia cervical, distonia do membro superior) no contexto de doenças neurológicas, como a forma distónica da Paralisia Cerebral, no síndrome de Lesch-Nyhan e outras doenças neurodegenerativas com grande componente distónico. A *distonia da língua* com protusão é um desses exemplos. Esta situação pode pôr em risco a vida do doente e responde mal às drogas por via oral, mas pode beneficiar com as injeções de TXB a nível do músculo genioglossos⁽¹⁶⁾. A terapêutica com TXB na *disto-*

nia do membro superior nas crianças com paralisia cerebral tem sido alvo de alguns estudos que demonstram a sua eficácia⁽¹⁷⁾.

O *torcicolo muscular congénito* é a forma de torcicolo mais frequente da criança, há inclinação da cabeça para o lado em que o músculo esternocleidomastoideu está alterado (mais espesso ou mesmo uma tumefacção palpável). Nos casos mais resistentes, que não melhoram com o tratamento conservador, tem sido usado o tratamento com TXB, associado à fisioterapia, com bons resultados, podendo evitar a necessidade de intervenção cirúrgica^(18,19,20,21).

CONCLUSÃO

O uso da toxina botulínica alterou de forma significativa a abordagem terapêutica das distonias focais. É já a primeira linha de tratamento em algumas situações. O seu uso clínico há mais de duas décadas permitiu conhecer os seus principais efeitos secundários. Há indicações terapêuticas já bem definidas no adulto e na criança. São necessários ainda mais estudos controlados na criança para aumentar as indicações do seu uso em alguns quadros mais específicos da criança.

Nascer e Crescer 2007; 16(3): 181-183

BIBLIOGRAFIA

1. Jancovic et al. Therapeutic uses of botulinum toxin. N Eng J Med 1991; 324(7):1186-94
2. De Paiva A et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:3200-3205
3. Scott AB. Ophthalmology 1980;87:1044-1049
4. Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, Musch DC. Arch Ophthalmol 1984
5. Jankovic J, Orman J. Neurology 1987; 37:616-623
6. Schnider P, Binder M, Berger T, Auff E. British Journal of Dermatology 1996),

7. Jost W H. Other indications of botulinum toxin therapy. *European Journal of Neurology* 2006,13(Suppl.1):65-69.
8. Florian Heinen e tal. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *European Journal of Paediatric Neurology* 2006;10: 215-225.
9. Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *Journal of Neurology* 2001;248(suppl. 1):21-24
10. Frei K, Truong D, and Dressler D. Botulinum toxin therapy of Hemifacial spasm. *Eur Journ of Neurol* 2006,13(Suppl. 1):30-35)
11. Comella CL, Thompson. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxins. *Eur Journ of Neurol* 2006,13(Suppl. 1):30-35)
12. Koukouni V, Martino D, Arábia G e tal. The entity of young onset primary cervical dystonia. *Mov Disord* 2007 Apr 30;22 (6):843-7
13. Blitzer A, Brin MF, Fahn S et el. Botulinum toxin (BOTOX) for the treatment of "spastic dysphonia" as par of a trial of toxin injections for the treatment of other cranial dystonia. *Laryngoscope* 1986; 96:1300-1301)
14. Cohen LG et al. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1989; 52: 355-363)
15. Das C.P, Dressler D. and Hallett M. Botulinum toxin therapy of writer`s cramp. *Eur Journ of Neurol* 2006,13(Suppl. 1):55-59)
16. Schneider SA, Aggarwal A, Bhatt M, Dupont E, Tisch S, Limousin P, Lee P, Quinn N, Bhatia KP. Severe tongue protrusion dystonia: clinical syndromes and possible treatment. *Neurology* 2006 Sep 26;67 (6):940-3)
17. Sanger TD, Kukke SN, Sherman-Levine S. Botulinum toxin type B improves the speed of reaching in children with cerebral palsy and arm dystonia: an open-label, dose-escalation pilot study. *J Child Neurol.*2007 Jan; 22(1):116-22
18. Oleszek JL, Chang N, Apkon SD, Wilson PE. Botulinum toxin type a in the treatment of children with congenital muscular torticollis. *Am J Phys Med Rehabil.* 11: 2005 Oct;84(10):813-6
19. Do TT. Congenital muscular torticollis: current concepts and review of treatment. *Curr Opin Pediatr.*2006 Feb;18 (1):26-9
20. Joyce MB, de Chalain TM. Treatment of recalcitrant ideopathic muscular torticollis in infants with botulinum toxin type a. *J Craniofac Surg.* 2005 Mar; 16(2):321-7
21. Collins A, Jankovic J. Botulinum toxin injection for congenital muscular torticollis presenting in children and adults. *Neurology* 2006 Sep26;67(6):1083-5