

Uso da toxina botulínica tipo A no manejo dos membros inferiores espásticos em crianças com paralisia cerebral. Relato de 4 casos

Neuza Sayuri Habu*
Tae Mo Chung*
Dra. Linamara Rizzo Battistella**
Dr. Carlos Alberto Santos***
Jeane Cintra Peixoto de Vasconcelos****
Carla Paschoal Corsi Ribeiro****
Cristiane Araújo Lima*****
Fátima Aparecida de Lima*****
Nilza Cecília M. Madureira*****

RESUMO

Para o uso da toxina botulínica tipo A, foram selecionadas quatro crianças com paralisia cerebral, com idades entre 4 a 7 anos, apresentando diparesia espástica de membros inferiores dinâmicos, com deformidades redutíveis e sem comprometimento ortopédico. De acordo com o protocolo, após a injeção, todas foram submetidas a fisioterapia diária, que consistiu no alongamento dos músculos injetados, fortalecimento dos antagonistas, treino de marcha e uso de órtese noturna. Uma das crianças foi submetida ao gesso seriado.

Durante três meses, houve avaliação mensal, verificando-se a amplitude articular, tônus muscular, comprimento da passada e da largura durante a deambulação e o ortostatismo.

Resultado: ganho significativo na amplitude articular em todos os pacientes, redução de tônus e uma melhora no padrão de marcha e ortostatismo.

UNITERMOS

Espasticidade. Toxina Botulínica tipo A. Paralisia Cerebral.

SUMMARY

Four children with cerebral palsy age between 4 and 7 years old were selected for Botox Type A injection, presenting spastic diparesis with corrigible deformities and without orthopedic limitation.

According to the protocol, after the injection all patients received daily physical therapy that consisted in stretching exercises for the injected muscles, strengtning of the antagonists, gait training and the use of an orthosis during the night: one patient was submitted to serial casting.

During the period of 3 months, there was a monthly evaluation, measuring the R.O.M., Muscle Tone, Step lenght and width during gait and standing position.

Results: signficant gain in R.O.M. in all patients, reduction position and gait patterns.

KEYWORDS

Spasticity. Botox Type A. Cerebral Palsy.

* *Fisiatra da Divisão de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (DMR - HC-FMUSP)*

** *Fisiatra e Diretora da DMR - HC- FMUSP*

*** *Ortopedista do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HC - FMUSP*

**** *Fisioterapeutas da DMR - HC-FMUSP*

***** *Assistentes Sociais da DMR - HC- FMUSP*

***** *Enfermeira da DMR- HC- FMUSP*

Endereço para correspondência:

Rua Diderot, nº 43 - V. Mariana - CEP 04116-030 - São Paulo - SP, Brasil.

História do uso da toxina botulínica tipo A

A utilização clínica da toxina foi primeiramente relatada pelo oftalmologista Scott e col. em 1973²⁰ para o tratamento do estrabismo. Depois de mais de uma década de tratamento em macacos, a FDA (Administração de Drogas e Alimentos dos EUA) permitiu que o Dr. Scott e col., em 1980, realizassem os seus primeiros testes em seres humanos, sendo o sucesso do tratamento clínico para o estrabismo publicado em 1981²¹, e o bom resultado para o blefaroespasma foi relatado pelo Dr. Fuer e col em 1984⁸. Estudos e resultados, além da aplicação em outras patologias, foram publicados posteriormente em anos sucessivos.

Somente em dezembro de 1989, a FDA aprovou o uso da toxina botulínica tipo A para o tratamento de estrabismo e blefaroespasma associado a distonia, blefaroespasma essencial benigno e doença do nervo facial em indivíduos acima de 12 anos de idade. Nesse mesmo ano, Das e Park⁵ publicaram a eficácia do tratamento em hemiplegia espástica pós-AVC de MMSS. Snow e col.²³, em 1990, relataram o uso da BTX para a redução da espasticidade dos músculos adutores em pacientes com esclerose múltipla. E em 1992, Koman e col.¹¹ relataram a diminuição da espasticidade de MMII com o uso da toxina em crianças com paralisia cerebral.

Logicamente, nesta breve história constam algumas das publicações que significaram o início do tratamento de certas patologias, até chegar ao tratamento da espasticidade em crianças com paralisia cerebral, não desmerecendo as outras publicações de grande pesquisa e valor, que vêm contribuindo para ampliar e melhorar a efetividade do seu uso.

Descrição e dados da toxina botulínica tipo A (botox^R)

Botox^R é uma forma estéril, liofilizado da toxina botulínica tipo A purificado, produzida de uma solução de cultura da classe de *Clostridium botulinum*. Existem oito tipos sorologicamente distintos de toxina botulínica (A, B, C1, C2, D, E, F, G), sendo o A o mais potente. Ele é purificado da solução de cultura por uma série de precipitado ácido para formar um complexo precipitado, constituído de uma toxina protéica de elevado peso molecular ativo, aproximadamente de 150.000 dáltons, associado a uma proteína hemaglutinina. O complexo cristalino é novamente dissolvido em uma solução contendo

filtrado de albumina e salina estéreis e em seguida liofilizado¹. A molécula da toxina botulínica é uma dicadeia, endopeptidase zinco dependente, constituída de uma cadeia leve (PM 50.000 dáltons) e de uma cadeia pesada (PM 100.000 dáltons), conectada pela ligação dissulfídica⁴.

Até 1992 a toxina botulínica tipo A era conhecida pelo nome de "oculinum* ". Nos EUA, a indústria farmacêutica Allergan nomeou de Botox^R o preparado da toxina; e o preparado europeu, cujo nome era Dysport*, era distribuído pela Speywood farmacêutica na Inglaterra.

A dosagem do Botox^R é diferente do Dysport*. Apesar de não se ter o cálculo da relação de dose entre Botox^R e Dysport*, suspeita-se que 1 U-Botox^R seja aproximadamente equivalente a 3-5 U Dysport^R. Em 1992, a indústria farmacêutica Allergan dos EUA, após o registro do seu produto, conseguiu ser a única fonte do medicamento, até o final de 1996.

Cada frasco de Botox^R contém 100 unidades (U) de toxina botulínica tipo A, 0,5 miligramas de albumina humana e 0,9 miligramas de cloreto de sódio numa forma liofilizada estéril e sem preservativos¹. Uma unidade (U) corresponde a uma média calculada da dose intraperitoneal letal DL 50 em camundongos fêmeas da raça Webster pesando de 18 a 20 gramas, injetados com o Botox^R reconstituído.

O frasco do Botox^R deve ser armazenado em um freezer, com temperatura a -5°C. O Botox^R reconstituído em NaCl 0,9% sem preservativo deve ser incolor, puro, livre de substâncias e inodoro. Durante a reconstituição, deve-se ter um certo cuidado, pois o vácuo existente dentro do frasco pela pressão negativa faz puxar o diluente para dentro, assim que a agulha ultrapassa o lacre. Portanto, deve-se controlar a velocidade, para que o diluente seja injetado devagar, não causando agitação e borbulhamento do preparado, evitando a desnaturação da toxina. Depois de reconstituído, deve ser guardado em um refrigerador e usado dentro de 4 horas.¹

Apesar de a FDA aprovar seu uso para maiores de 12 anos e poucas patologias, o uso da toxina vem sendo ampliado para crianças com menor idade, além da aplicação em patologias de caráter experimental e terapêutico como:

- I. *Espasmos distônicos*:
 - Distonia cervical
 - Distonia laríngea
 - Distonia oromandibular
 - Distonia de membro
 - Cãibra ocupacional
 - Tremor distônico

- II. *Contração muscular excessiva não distônica*:

Espasmo muscular: de dorso, associado à articulação temporomandibular

Espasmo de pálpebras: espasmo hemifacial e sincinesia, fasciculação palpebral benigna

Bexiga: dissinergia esfíncter detrusor

Bruxismo

Cosmético: rugas faciais

Gastrointestinal: acalásia; espasmo: cricofaríngeo, esfíncter esofágico baixa, retal

Cefaléia associada a contração muscular Torcicolo

Espasticidade de origem: TCE, AVC, PC, TRM, esclerose múltipla

Gaguez

Tiques

Lesão esportiva

Síndrome miofascial

Tremor: doença de Parkinson, tremor essencial

Patologias aprovadas pela FDA em maiores de 12 anos:

Distonia associadas a:

Estrabismo

Blefaroespasmo

Blefaroespasmo essencial benigno

Doença do nervo facial

Há uma grande variação entre os médicos em relação às técnicas de injeção para diferentes indicações, número de injeção por músculo, combinação dos músculos injetados, uso da EMG, dosagem e também para a diluição⁴.

Alguns autores^{2,4} observaram que múltiplas injeções próximas ao ponto motor, em relação a uma injeção de dose única, estão associadas com baixa incidência de complicações, como disfagia.

O uso da EMG pode auxiliar no diagnóstico da distonia e avaliar a distribuição do músculo acometido para o planejamento e terapêutica, sendo usada uma agulha monopolar para o registro e a injeção.

As diluições mais amplamente usadas são 2,5 U, 5,0 U e 10 U por 0,1 ml

| Solução adicionada ao frasco | Diluição final |
|------------------------------|----------------|
| 4ml | 2,5 U/0,1 ml |
| 2ml | 5,0 U/0,1 ml |
| 1 ml | 10,0 U/0,1 ml |

Atualmente, alguns médicos têm adicionado maior volume (de até 10 ml) ao frasco para poder fazer múltiplas injeções nos ventres musculares de maior tamanho, principalmente de membros inferiores.

Contra-indicação, advertências, efeitos colaterais, dose tóxica e letal

As contra-indicações são as infecções ou inflamações nos locais das aplicações, alergia à droga e para aqueles que estão usando aminoglicosídeos ou outras drogas que podem interferir na transmissão neuromuscular, pois podem potencializar o efeito da terapia com a toxina. Não se recomenda também a aplicação em gestante ou em lactente, pela escassez de dados e, deste modo, por segurança.¹

Nos pacientes com doenças da junção neuromuscular, como miastenias graves, síndrome de Eaton Lambert e doença do neurônio motor, deve-se ter cautela, principalmente em altas doses.

Os efeitos colaterais e as complicações incluem a fraqueza excessiva ou fraqueza indesejada em músculos adjacentes. Por exemplo: quando administrado no músculo orbicular dos olhos para o tratamento do blefaroespasmo, pode resultar em ptose palpebral, devido à difusão para o músculo levantador da pálpebra. Similarmente, para o tratamento de torcicolo, a injeção da toxina no músculo esternocleidomastóideo causou a difusão da toxina para o músculo faríngeo levando a disfagia¹, que pode durar de poucos dias a duas semanas.

Nos estudos de EMG de fibra única tem sido relatada mudança de transmissão na junção neuromuscular de músculos distantes, porém, clinicamente não apresenta mudança na força ou função muscular^{7,13,18} e essas mudanças são transitórias. Não há evidência de denervação crônica após injeção repetida de Botox.^{2,10}

Pode ocorrer dor no local da injeção e o paciente referir-se a do tipo queimor; é relacionada com dose-volume, pois a toxina botulínica em si é indolor³.

Foi demonstrada, em estudo, que a injeção da toxina pode retardar o esvaziamento da vesícula biliar, podendo causar em alguns pacientes dor abdominal de origem biliar, o que pode ser evitado pelo seu esvaziamento.¹⁹

Após o benefício de repetidas injeções da toxina, alguns pacientes, principalmente aqueles que receberam altas doses, podem desenvolver resistência a injeções subsequentes, provavelmente devido à formação de anticorpos da toxina ou à produção de fragmentos de proteínas que inativam a absorção da toxina. Nesses casos, o paciente normalmente requer doses aumentadas e pode responder por um curto período de tempo.¹⁶

A dose letal e a tóxica do uso da toxina em ser humano não é conhecida; porém, estudos em macacos injetados intramuscularmente determinaram um DL 50 de 39 U por kg e a dose tóxica 50 de aproximadamente 33 U por kg.²³ Em estudos

feitos em humanos injetados com 400 U de toxina não foram vistos efeitos colaterais sistêmicos.^{12,22} Doses únicas maiores do que 500 U produziram sintomas que foram transitórios.³ Para reduzir o risco da formação de anticorpos, limitou-se o seu uso a 8 U/kg em um período de três meses¹⁶; recentemente, tem-se usado até 10 U/kg e, em adultos, alguns pesquisadores recomendam não exceder a dose de 300 U por cada sessão, embora, esses valores não tenham sido estabelecidos em um estudo controlado.⁴

Nenhum efeito colateral foi descrito até o momento para o tratamento da espasticidade em crianças com paralisia cerebral.

Mecanismo de ação

A toxina injetada intramuscularmente no ventre difunde rapidamente para a junção neuromuscular, interferindo na liberação da acetilcolina, causando assim, paralisia. Esse mecanismo envolve ligação, internalização e inibição da liberação do neurotransmissor. A porção da cadeia pesada da toxina tem muita afinidade pelos receptores de membrana pré-sináptica do axônio distal, ou seja, especificidade colinérgica, permitindo assim a ligação. Em seguida, ocorrem a endocitose, internalização da neurotoxina e formação do endossoma. O PH ácido do lado interno do endossoma induz à formação de canais na membrana endossomal pelo segmento da cadeia pesada que permite à cadeia leve sair da vesícula para o citossol, onde a cadeia leve tem o efeito tóxico, por interferir na ligação e fusão da vesícula à membrana plasmática impedindo, portanto, a liberação de neurotransmissor, através da exocitose mediada, na junção neuromuscular, causando a denervação do músculo e levando à fraqueza e atrofia muscular¹⁷. A fraqueza muscular começa a ser notada do 1º ao 3º dia após a injeção; o efeito máximo de relaxamento muscular é visto no 7º ao 14º dia⁹, e o retorno da contração muscular costuma ocorrer em 12 a 16 semanas^{9,13,24} pelo crescimento do axônio motor terminal e a formação de nova junção neuromuscular. Injeções repetidas são necessárias, normalmente, a cada três a seis meses.²⁵

Definição de paralisia cerebral

A paralisia cerebral é definida pela Associação Brasileira de Paralisia Cerebral como "conjunto de alterações originadas de um determinado acometimento encefálico, caracterizado essencialmente por uma alteração persistente, porém não estável do tônus, da postura e do movimento que se inicia durante o período de maturação anatomofisiológico do sistema nervoso central".¹⁴

Definição de espasticidade

Apesar do avanço do conhecimento neurológico, o mecanismo neural básico da espasticidade em paralisia cerebral é pouco compreendido.

A espasticidade pode ser definida como um aumento da resistência para movimento passivo associado à hiperreflexia secundária à lesão do neurônio motor superior. E a disfunção motora resulta em fraqueza motora, contratura muscular, perda da habilidade motora, interferindo na mobilidade, no auto-cuidado, no posicionamento e induzindo à contratura articular.¹⁵

Existem várias escalas clínicas para avaliar o tônus muscular. Dentre elas, a mais usada é a ESCALA CLÍNICA DE ASHWORTH:

0. Nenhum aumento do tônus muscular.
1. Aumento discreto do tônus muscular, percebido na flexo extensão.
2. Aumento notável do tônus muscular, porém o membro afetado é facilmente movimentado.
3. Aumento considerável do tônus muscular, dificultando o movimento passivo.
4. Rigidez articular em flexão ou extensão.

Manejo da incapacidade em paralisia cerebral

As principais medidas são: 1- Medicação antiespástica: Diazepam, Baclofen, Dantrolene, Tizanidina (sirdalud[®]). 2- Terapia física e ortótica. 3- Moldagem de alongamento. 4- Operação ortopédica. 5 Rizotomia dorsal seletiva. Mais recentemente 6- Injeção de toxina botulínica tipo A.

Aplicação da toxina botulínica tipo A em paralisia cerebral

Numa criança normal, o crescimento ósseo longitudinal e o muscular são proporcionais, através da adição de sarcômero. A regulação do número de sarcômero parece ser determinada pelo alongamento imposto sobre o músculo, e não à sua tensão. Se um músculo é passivamente imobilizado na posição encurtada, há uma perda de sarcômeros. Se o músculo é imobilizado em posição alongada, alongando, portanto, os sarcômeros, ele responde com o adicionamento destes, permitindo, assim, o crescimento muscular.

Na criança com paralisia cerebral a espasticidade e o padrão de marcha anormal impedem o crescimento da musculatura, favorecendo a contratura muscular estática de certos grupos musculares.

A injeção da toxina reduz o tônus e permite: a) o crescimento longitudinal do músculo espástico; b) redução da incidência de contratura antes que retorne o tônus pré-injeção, necessitando, porém, neste período, favorecer o alongamento através de cinesioterapia de alongamento, órtese de posicionamento de uso noturno por um período de pelo menos, 6 horas por dia e, em alguns casos, o uso de gesso seriado; c) a facilitação da higiene e cuidados.

O benefício do uso da toxina inclui ainda:

- O procedimento pode ser feito com o paciente acordado, não necessitando de anestesia;
- Se ocorrer excesso de fraqueza ou difusão para outros músculos, ocorrerá retorno gradual da força;
- Pode ser usada concomitantemente a outras terapias como medicação sistêmica, cirurgia;
- O benefício pode persistir por vários meses até um procedimento definitivo no seu tempo adequado.

Material

Foram avaliadas todas as crianças do ambulatório infantil da DMR-HC-FMUSP, no período de julho a agosto de 1996, para seleção do uso terapêutico do Botox[®]; após a avaliação médica inicial, os pacientes foram encaminhados para o serviço social para verificar o interesse dos responsáveis, visto que esse procedimento requereria tempo disponível dos responsáveis para trazer as crianças diariamente para fisioterapia, e a condição econômica familiar para custeio parcial ou total do medicamento.

Foram selecionadas quatro crianças com paralisia cerebral, com diparesia espástica de MMII dinâmica, com deformidades redutíveis e sem comprometimento ortopédico, como luxação de quadril ou calcificação heterotópica. A partir de raio X de quadril e avaliação ortopédica, detectou-se que todas apresentavam flexo de quadril, joelhos, adução de quadril e pés equinos.

A idade variou entre quatro e sete anos de idade (uma criança com quatro anos, duas crianças com cinco anos e uma criança com sete anos), sendo uma do sexo feminino e três do sexo masculino. (Tabela 1).

Os pacientes 1-FCR, 2-JSO e 4-FDS apresentavam deformidades e espasticidade simétrica bilateralmente com padrão de marcha sem desvio, e o paciente 3-WDC apresentava diparesia espástica com predomínio à direita e desvio da marcha para a esquerda. Os pacientes 1, 2 e 3 fazem a maior parte da deambulação nas pontas dos pés com apoio e conseguem trocar os passos por um curto percurso e apresentam freqüente

padrão de tesouramento e quedas. O paciente 4 é o único que tem uma marcha independente nas pontas dos pés; consegue correr e apresenta adução importante dos quadris, porém sem padrão de tesouramento durante a marcha.

Todos os pacientes tinham espasticidade grau 3 na escala de Ashworth.

Dois crianças, 1 e 3, têm um leve retardo mental, a 3 apresenta associada surdez e diminuição da acuidade visual.

Todas as crianças estavam em programa de fisioterapia e, em algum período, fizeram uso de órtese em MMII; nenhuma delas tinham sido submetida a outro tipo de tratamento, como uso de medicamento para diminuir a espasticidade, cirurgia corretiva, fenolização ou outros.

Tivemos uma certa dificuldade em obter o medicamento (Botox[®]) pela farmácia central. Devido à limitada quantidade fornecida e ao alto custo, decidiu-se que em cada paciente seria utilizado apenas um frasco, ou seja, 100 U da toxina botulínica tipo A.

Método

Botox foi reconstituído em salina normal sem preservativo. Nos três pacientes de menor tamanho, realizou-se uma diluição de 1 ml injetado em um único ponto nos ventres musculares escolhidos. Para a criança com sete anos fez-se a diluição em 5 ml, tendo sido injetada em dois pontos diferentes nos ventres musculares. Usou-se aerossol refrescante de cloroetano para analgesia tópica durante a introdução da agulha. A toxina foi injetada intramuscularmente com uma agulha de insulina, visto que os pacientes eram de pequenos tamanho e massa muscular. Na criança maior, 4-FDS, usou-se agulha simples 30x7 e seringa de plástico simples de 5 ml.

Apesar de todos os pacientes apresentarem flexo e adução de quadril, flexo de joelho, equinismo dos pés bilateralmente, limitamo-nos ao manejo das principais deformidades que interferiam na função da marcha.

Em todos os pacientes, tentamos melhorar a abdução do quadril, injetando os músculos adutores; bem como o equinismo dos pés, injetando os músculos gastrocnêmicos e/ou sóleo, ou ambos, dependendo do tônus verificado durante o exame físico.

Em cada paciente, priorizou-se a escolha do grupo muscular (Tabela I), além dos já citados; no paciente 2, enfatizou-se também o manejo do flexo de quadril e do joelho, injetando os músculos iliopsoas e isquiotibiais. No paciente 3, atuou-se no flexo de joelho, injetando nos isquiotibiais (cabeça longa do bíceps). No paciente 4, para

melhorar a extensão do joelho, injetamos maior volume nos isquiotibiais (semitendinoso e cabeça longa do bíceps femoral).

Todos os pacientes foram submetidos a fisioterapia cinco vezes por semana, 1 hora por dia, tendo sido orientada fisioterapia domiciliar, que consistiu nos alongamentos dos músculos injetados, fortalecimento dos músculos antagonistas e treino de marcha. Além disso, o paciente 1 foi submetido a gesso seriado durante

três semanas no segundo mês; no paciente 2 foi realizado o FES para os quadríceps e os pacientes 3 e 4 fizeram uso de órtese de uso noturno.

Foram avaliados na pré-injeção, 48 horas após, no primeiro, segundo e terceiro meses após a injeção, quanto à mudança no tônus, amplitude articular com um goniômetro simples. Todas as crianças foram fotografadas, e foi feita a medida da passada e da largura do passo com as marcas plantares feitas sobre o papel, antes e após meses a injeção.

TABELA 1

| Nome | Idade | Sexo | Volume | | Músculo injetado | Dose U | |
|--------|-------|------|--------|---------|------------------|---------|----------|
| | | | Peso | Diluído | | Direita | Esquerda |
| 1- FCR | 4 | M | 18,600 | 1 ML | ADUTORES | 15 | 15 |
| | | | | | GASTROCNÊMICOS | 15 | 15 |
| | | | | | SÓLEO | 20 | 20 |
| | | | | | ILIOPSOAS | 10 | 10 |
| 2- JSO | 5 | F | 15,600 | 1 ML | ADUTORES | 10 | 10 |
| | | | | | ISQUIOTIBIAIS* | 20 | 20 |
| | | | | | GASTROCNÊMICOS | 10 | 10 |
| | | | | | ADUTORES | 20 | 20 |
| 3- WDC | 5 | M | 14,000 | 1 ML | ISQUIOTIBIAIS* | 10 | 10 |
| | | | | | GASTROCNÊMICOS | 10 | 10 |
| | | | | | SÓLEO | 10 | 10 |
| | | | | | ADUTORES | 20 | 20 |
| 4- FDS | 7 | M | 19,000 | 5 ML | ISQUIOTIBIAIS** | 20 | 20 |
| | | | | | SÓLEO | 10 | 10 |

*Isquiotibiais: Cabeça longa do bíceps femoral

** Isquiotibiais: Cabeça longa do bíceps femoral e semitendinoso

Evolução mensal da amplitude articular

TABELA 2

| | PRÉ-INJEÇÃO | 1º MÊS | 2º MÊS | 3º MÊS |
|-----------------------------------------------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|
| Abdução do quadril Brusca / Lenta (joelho a joelho) | 1- 10 cm/14 cm | 18 cm/31 cm | gesso | 18 cm/31 cm |
| | 2- 18 cm/24 cm | 21 cm/30 cm | 21 cm/30 cm | 21 cm/30 cm |
| | 3- 18 cm/24 cm | 20 cm/28 cm | 23 cm/33 cm | 23 cm/33 cm |
| | 4- 16 cm/22 cm | 22 cm/33 cm | 22 cm/33 cm | 22 cm/33 cm |
| Abdução do quadril Brusca # Lenta # | D / E | D / E | D / E | D / E |
| | 3- 16° 20° | 20° 24° | 24° 24° | 24° 24° |
| | 3- 32° 36° | 36° 40° | 40° 40° | 40° 40° |
| Flexo de quadril | 1- 12° 12° | 12° 12° | gesso | 12° 12° |
| | 2- 20° 20° | 10° 10° | 10° 10° | 10° 10° |
| | 3- 14° 10° | 12° 10° | 14° 10° | 14° 10° |
| | 4- 10° 10° | 10° 10° | 10° 10° | 10° 10° |
| Flexo de joelho | 1- 20° 20° | 20° 20° | 10° 10° | 10° 10° |
| | 2- 28° 28° | 20° 20° | 20° 20° | 20° 18° |
| | 3- 32° 30° | 28° 28° | 20° 20° | 16° 16° |
| | 4- 30° 30° | 22° 22° | 20° 20° | 20° 20° |
| Dosiflexão do pé medido com os joelhos estendidos | 1- 42° 42° | 42° 42° | gesso | 15° 15° |
| | 2- 55° 55° | 30° 30° | 10° 10° | 10° 10° |
| | 3- 60° 56° | 44° 40° | 34° 30° | 34° 30° |
| | 4- 60° 60° | 30° 30° | 30° 30° | 30° 30° |

Resultado

Nos três pacientes em que se injetou de diluição não observamos mudanças do tônus muscular nas primeiras 48 horas após a aplicação, e no paciente injetado com volume de 5 ml foi notada uma discreta redução do tônus para a abdução do quadril. A seguir, relatamos uma avaliação dos resultados gerais obtidos individualmente. (Tabela 3)

No paciente 1, em que priorizamos a melhora da abdução do quadril e dorsiflexão dos pés, percebemos que no primeiro mês de avaliação houve um ganho na abdução brusca de 8 cm medidos de joelho a joelho e na abdução lenta de 17 cm, e este permaneceu no segundo e no terceiro mês. Quanto ao equinismo dos pés não foi observada uma melhora na dorsiflexão e, associada a isso, o paciente iniciou com IVAS permanecendo em convalescência por uma semana, não fazendo fisioterapia neste período. Visando ao ganho da amplitude articular, foi submetido a gesso seriado por três semanas em que houve redução do equinismo para 15° bilaterais com as pernas estendidas. Mesmo no período em que foi submetido a gesso seriado, foi realizada fisioterapia diária obtendo ganho de 10° na extensão de joelhos. Não foi realizada a marca da passada no terceiro mês por falta de colaboração do paciente. A escala clínica de Ashworth na abdução do quadril e dorsiflexão dos pés passou de grau 3 para 2. Apesar da fisioterapia diária, a fraqueza muscular e também a falta de colaboração não permitiram manter em posição ortostática e deambulação por um tempo maior nesse período de acompanhamento.

No paciente 2, em que visamos à melhora para a abdução do quadril, extensão do quadril e joelho e flexão dorsal dos pés, houve um ganho no primeiro mês na abdução brusca de 3 cm e na lenta de 6 cm e o flexo de quadril foi de 20° para 10°, mantidas nos meses posteriores. Quanto ao flexo de joelho houve um ganho na extensão de 8°. A mais importante melhora detectada foi quanto à dorsiflexão dos pés, que de 55° foi para 10° com as pernas estendidas, de fácil redução. Quanto ao padrão de marcha, houve uma discreta melhora com ganho de 2,6 cm na passada, não tendo sido observada alteração na largura das pegadas feitas sobre o papel. Houve, porém, diminuição no padrão em tesouramento que se manifestava freqüentemente durante a deambulação pré-injeção. Foi submetido à estimulação elétrica funcional nos músculos quadríceps para tentar melhorar o ortostatismo e a deambulação, sem ter havido, no entanto,

neste intervalo de tempo melhora. A escala clínica de Ashworth para a extensão de quadril, joelho e para a abdução do quadril passou de grau 3 para 2 e na dorsiflexão dos pés de grau 3 para 1.

No paciente 3, que apresentava diparesia espástica com predomínio à direita e desvio da marcha para esquerda, verificamos que houve melhora progressiva na amplitude articular. Apesar de ter sido injetada a mesma quantidade de toxina, bilateralmente, houve evolução com uma simetria na abdução do quadril no segundo mês, mantida no terceiro mês, tendo um ganho de 5 cm na abdução brusca e 9 cm na abdução lenta. No flexo de joelho foi obtida a simetria no primeiro mês, com uma melhora discreta e progressiva no segundo e terceiro meses, ganhando 16° em extensão em joelho direito e 14° no joelho esquerdo. Quanto ao equinismo dos pés, apesar do ganho importante na dorsiflexão de 26°, não foi obtida a simetria, mantendo-se discreta flexão plantar do pé direito maior que ao esquerdo. Nesse paciente, houve uma melhora no padrão de marcha e, o desvio para esquerda foi retificado, ampliando a sua passada em 6 cm e a largura em 1 cm. A escala clínica de Ashworth para a abdução de quadril, extensão de joelho e dorsiflexão dos pés passou de grau 3 para 2.

No paciente 4, em que atuamos para a melhora da abdução do quadril, flexo de joelhos e equinismo dos pés, verificamos uma melhora na abdução brusca do quadril em 6 cm e na abdução lenta de 11 cm no primeiro mês, mantida no segundo e no terceiro mês. Quanto ao flexo de joelho, houve um ganho total de 10° em extensão no segundo mês mantido no terceiro mês. Houve uma melhora importante no equinismo dos pés ganhando-se 30° de dorsiflexão no primeiro mês, mantido no segundo e no terceiro mês. Quanto ao padrão de marcha, houve um ganho na passada de 6,4 cm e na largura de 1,3 cm. A escala clínica de Ashworth geral passou de grau 3 para 2.

No terceiro mês de avaliação, houve uma melhora relativa do padrão de marcha para todos os pacientes: ganhou-se extensão nas passadas e diminuição no padrão de tesouramento nos pacientes 1, 2 e 3; manteve-se, porém, flexo de quadril e joelho na posição de repouso e ao deambular. Houve uma melhora na dorsiflexão dos pés em todos os pacientes, que conseguiram colocar os calcanhares no solo na posição ortostática em repouso com maior facilidade.

Todas as mães relataram que, apesar de esperarem um resultado mais satisfatório, subjetivamente, houve melhora na postura e equilíbrio após a terapia e que fariam uma replicação, se possível.

TABELA 3
Ganho visto durante a terapia (terceiro mês)

| | ABDUÇÃO DO QUADRIL BRUSCA / LENTA | | EXTENSÃO DO QUADRIL D/E | | EXTENSÃO DO JOELHO D/E | | DORSIFLEXÃO DO PÉ D/E | | PASSADA | LARGURA |
|---------|-----------------------------------------|-------|-------------------------------|-----|------------------------------|-----|-----------------------------|-----|---------|---------|
| 1 - FCR | 8 cm | 17 cm | - | - | 10º | 10º | 27º | 27º | N.R. | N.R. |
| 2 - JSO | 3 cm | 6 cm | 10º | 10º | 8º | 8º | 45º | 45º | 2,6 cm | S. A |
| 3 - WDC | 5 cm | 9 cm | 2º | 2º | 16º | 14º | 26º | 24º | 6,0 cm | 1,0 cm |
| 4 - FDS | 6 cm | 11 cm | - | - | 10º | 10º | 30º | 30º | 6,4 cm | 1,3 cm |

S.A = Não foi observada alteração na largura das pegadas feita sobre o papel.

N.R = Não realizada

Discussão

Foram selecionados apenas os pacientes com idade de sete anos ou menos, visto que crianças com paralisia cerebral espástica com deformidades submetidas a cirurgia corretiva em idade mais precoce, em muitos casos, não apresentam uma boa evolução, segundo os ortopedistas do nosso serviço IOT - HC, necessitando de múltiplas correções cirúrgicas; portanto, o uso do Botox^R prolongaria o tempo necessário para que a criança pudesse ser submetida a esta correção, quando necessária, no seu tempo ideal, que seria em crianças maiores de 7 anos, dando condições para que o músculo espástico pudesse crescer em comprimento e também prevenindo contratura articular.

Uma das vantagens do uso da toxina em relação ao fenol seriam a fácil administração da toxina, não necessitando de maiores habilidades—como é o caso de fenol, em que deve ser localizado o ponto motor para a sua injeção; a toxina, uma vez injetada no ventre muscular, difunde-se rapidamente e o mecanismo da ação da toxina garante o seu efeito de denervação química. Havendo qualquer dúvida da localização para a sua injeção, podemos recorrer aos livros-guias de EMG para a localização mais próxima do ponto motor, sem necessitar localizar o ponto motor. A outra vantagem seria não correr o risco de causar neuralgia após o procedimento, mais precisamente após a fenolização.

As desvantagens da toxina em relação ao fenol são o alto custo do medicamento e o menor período de efetividade: pode durar aproximadamente seis meses, enquanto o fenol é um medicamento barato e sua efetividade pode chegar em alguns casos, até a doze meses.

A toxina botulínica em si não causa dor durante a aplicação; o que causa dor é a penetração da agulha e principalmente o volume injetado. Sabendo-se disso, foram feitas diluições de 1 ml nos pacientes menores e de 5 ml no paciente de sete anos, porém, a desvantagem da

diluição em 1 ml é que com esse volume pode-se fazer a aplicação em apenas um local no ventre muscular. Com maior volume, múltiplos locais podem ser aplicados o que, segundo alguns autores, resulta, em um efeito terapêutico mais eficaz, devido a possibilidade de maior difusão da toxina para o ponto motor.

O medicamento é vendido no Brasil pelo representante da farmácia Allergan dos EUA em São Paulo, pelo preço aproximado de R\$ 275,00 a vista. A farmácia central do HC compra-o do representante e o repassa aos pacientes pelo preço de R\$ 348,00 que podem ser pagos à vista, parceladamente ou de acordo com uma quantia disponível pelo familiar e até mesmo gratuitamente em caso de necessidade determinada pelo médico e avaliada pela assistência social. Visto que os nossos pacientes apresentam condições econômicas desfavoráveis, dois deles parcelaram em três a quatro vezes e dois pagaram R\$ 50,00.

O resultado, de modo geral, poderia ter sido mais satisfatório se determinássemos a dosagem de 8 U/kg a 10 U/kg, e não por frasco (100 U), o que aconteceu com nossos pacientes, devido ao fornecimento insuficiente do medicamento.

Além disso, o resultado poderia ter sido outro se tivéssemos selecionado um número menor de grupos musculares e, assim, injetado maior dosagem por músculo e, posteriormente, nos outros grupos musculares.

Com a abertura no fornecimento do medicamento, no final de 1996, esperamos o barateamento da toxina, de modo que tenhamos um fornecimento mais regular e menor racionamento, permitindo, deste modo, uma atuação com a dose ideal individual e planejamento mais eficaz a longo prazo.

Já passaram os quatro meses e os pacientes poderiam ser submetidos a nova sessão, porém, estão aguardando a regularização no fornecimento e o possível barateamento do medicamento. Quando isto ocorrer, outros pacientes com outras patologias em nosso serviço —DMR— também

poderão ser beneficiados com a terapia, pois necessitam sobremaneira do medicamento.

No final de 1996, além dos pacientes com paralisia cerebral, receberam a injeção da toxina dois pacientes com hemiplegia espástica pós-AVC em membro superior, e uma paciente com distonia cervical com queixa de dor. Todos tiveram boa evolução.

O uso da toxina botulínica tipo A no auxílio da diminuição da espasticidade em criança é mais uma opção de significativo valor. Deve ser explicado aos pais que o objetivo terapêutico não é visar a cura, e sim suavizar as suas incapacidades, limitações e promover outros benefícios já citados. Não se deve alimentar uma expectativa excessiva, pois, a ação do medicamento não é permanente, podendo necessitar de reaplicações sucessivas para manutenção dos benefícios obtidos.

Conclusão

Apesar de não obtermos uma melhora significativa no padrão de marcha e ortostatismo prolongado, devido à fraqueza muscular, principalmente nos pacientes com retardo mental associado, o relaxamento obtido permite o crescimento muscular longitudinal e previne contratura articular; isto é de grande valor visto que podem ser evitadas múltiplas intervenções cirúrgicas. Mesmo no paciente maior, (4-FDS) que será submetido a cirurgia corretiva em breve, o ganho na amplitude articular obtido facilitará a atuação cirúrgica.

A fisioterapia diária e o uso de órtese ou gesso seriado são fundamentais; sem eles não seriam benefícios da injeção.

Estes foram os primeiros casos de atuação em nosso serviço utilizando-se a toxina botulínica tipo A para a redução da elasticidade. Esperamos que, com maior número de casos, a nossa atuação seja mais eficiente.

Referência bibliográfica

1. BORODIC, C.; FERRENTE, R. - Effects of repeated botulinum toxin injections on orbicularis oculi muscle. *J. Clin. Neuroophthalmol.*, **12** (2): 121-7, June, 1992.

2. Botulinum toxin - Consensus statement NIH *Cons. Dev. Conf.*, **8**(8), 1990.
3. BRIN M.F. - **Treatment of spasticity using local injections of botulinum toxin.** The Mount Sinai Medical Center Demonstration Skills Workshop Series, Revision: Jan. 1995
4. DAS, T.K.; PARK, D.M. - Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postg. Med. J.*, **65**: 208-10, 1989.
5. DIMITRIJEVIC, M.R. - Spasticity. *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.*, **3**:742-5, 1990.
6. DRACHMAN, D.B.; HOUK, J. - Effect of botulinum toxin on speed of skeletal muscle contraction. *Am. J. Physiol.*, **216** (6):1453-5, (s.d.).
7. FUEH, B.R.; FELT, D.P.; WOJNO, T.H.; MUSCH, D.C. - Treatment of blefarospasm with botulinum toxin. A preliminary report. *Arch. Ophthalmol.*, **102**:1464-8, 1984.
8. HALLET, M. - Several aspects of the clinical use of botulinum toxin. HAND OUT for AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY AFTER-DINNER SEMINAR, Apr. 22, 1991.
9. HARRIS, C.; ALDERSON, K.; NEBEKER, J.; HOLDS, J.; ANDERSON, R. : Histologic features of human orbicularis oculi treated with botulinum A toxin. *Arch. Ophthalmol.*, **109**(3):393-5, 1991.
10. KOMAN, L.A.; MOONEY, J.F.; SMITH, B.P. - Management of cerebral palsy with botulinum toxin. A randomized double-blind study. *Dev. Med. Child. Neurol.*, **34** (suppl 66): 23, 1992.
11. LANGE, D.J.; BRIN, M.F.; WARNER, C.I.; FAHN, S.; LOVERAC, R.E. - Distant effects of local injection of botulinum toxin. *Muscle Nerve* **10**:552-55, 1987.
12. LANGE, D.J.; BRIN, M.F.; WARNER, C.L.; FAHN, S.; LOVELAC, R.E. - Distant effects of local injection of botulinum toxin. *Mov. Dis.* **3**(4):333-5, 1988.
13. LIANZA, S.; GOMES, C.; SANTOS, C.A.; SILVA, J.U.A. - Paralisia cerebral. In: LIANZA, S. et al. *Medicina de Reabilitação*, 2 ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1995. cap. 20, p. 208-303.
14. LITTLE, J.W.; MERRIT, J.L. - Spasticity and associated abnormalities of muscle tone. In: *Rehabilitation Medicine principles and practice.* Philadelphia, Lippincott, 1988.
15. MARK, E.; GORMLEY, J.R., M.D. - **Botox use in spasticity.** (s.l.), (s.h.), 1994.
16. MONTECUCCO, C. - How do tetanus and botulinum toxin bind to neural membranes? *Trends Biomech. Sci.*, **11**:314-7, 1986.
17. SANDERS, D.B.; MASSEY, W.; Buckley, E.G. - Botulinum toxin for blefarospasm: single-fiber EMG studies. *Neurology*, **36**:545-7, 1986.
18. SCHNIDER, P.; BRICHTA, A.; SCHMIED, M.; AUFF, E. - Gallbladder dysfunction induced by botulinum A toxin (letter). *Lancet*, **342**: 811-2, 1993.
19. SCOTT, A.B.; ROSENBAUM, A.; COLLINS, C.C. - Pharmacologic weakening of extraocular muscle. *Inv. Ophthalmol.*, **12**: 924-7, 1973.
20. SCOTT, A.B. - Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, **79**: 734-70, 1981.
21. SCOTT, A.B.; SUZUKI, D. - Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov. Dis.*, **(4)**: 333-5, 1988.
22. SNOW, B.J.; TSUI, J.K.C.; BHATT, M.; VARELAS, M.; HASHIMOTO, A.S.; CALNE, D.B. - Treatment of spasticity with botulinum toxin: double blind study. *Ann. Neurol.*, **28**: 512-15, 1990.
23. TIM, R.; MASSEY, J.M. - Botulinum toxin therapy for neurologic disorders. *Postg. Med.*, **91**:327-34, 1992.