

Avaliação do uso de toxina botulinica a em pacientes portadores de microcefalia secundaria a síndrome do vírus zika congenito

Evaluation of the use of botulinic toxin in patients with microcephaly seconding the congenital zika virus syndrome

DOI:10.34117/bjdv7n2-240

Recebimento dos originais: 08/01/2021

Aceitação para publicação: 11/02/2021

Brauner de Souza Cavalcanti

Residência em Ortopedia e Traumatologia - Hospital Getúlio Vargas – UFPE – Recife, PE

Pós-graduação em Fixadores Externos e Reconstrução Musculoesquelética – UFPE – Recife, PE

Centro de Reabilitação II - Conde, PB

Rua Bartolomeu Luiz Troccoli, 627. Apto 1702 A, Altiplano Cabo Branco - João Pessoa - PB

E-mail: braunersc@hotmail.com

Eduardo Cirne Pedrosa de Oliveira

Graduação em Medicina – UFPE – Recife, PE

Hospital de Referência Unidade Boa Viagem Covid19 – Recife, PE

Rua Caio Pereira, 175 – Apto 1402. Rosarinho, Recife – PE

E-mail: cirneeduardo@gmail.com

Thiago Danillo Rodrigues de Almeida

Residência em Ortopedia e Traumatologia – Hospital Getúlio Vargas – Recife, PE

Pós-graduação em Fixadores Externos e Reconstrução Musculoesquelética – UFPE – Recife, PE

Mestrando em Cirurgia – UFPE – Recife, PE

Associação de Assistência à Criança Deficiente – PE

Rua Luiz Barbalho, 142 - Apt 202; Boa Vista, Recife-PE; cep: 50070-120

E-mail: thiagodanillo@msn.com

Francisco Cabral de Oliveira Neto

Residência Ortopedia e Traumatologia Hospital Getúlio Vargas – Recife, PE

Subespecialização Cirurgia do Ombro e Cotovelo - Hospital Ortopédico – Belo Horizonte, MG

Clínica de Fraturas – Natal, RN

Hospital Monsenhor Walfredo Gurgel – SESAP – Natal, RN

Hospital Regional Deoclécio Marques – SESAP – Natal, RN

Rua Abdon Nunes, 746. Ap 601. Tirol - Natal, RN.

E-mail: fcabralneto@gmail.com

Vinicius Gueiros Buenos Aires

Graduação em Medicina – UFPE – Recife, PE
Mestrando em Cirurgia – UFPE – Recife, PE
Residente de Ortopedia e Traumatologia, Hospital Getúlio Vargas – Recife, PE
Rua Engenheiro Moacyr Parahyba, 345. Iputinga – Recife, PE
E-mail: vbuenos@yahoo.com.br

Herison Franklin Viana de Oliveira

Residência em Ortopedia e Traumatologia, Hospital Getúlio Vargas – Recife, PE
Hospital Monsenhor Walfredo Gurgel – Natal, RN
Rua Menezes Drumond, 271. Madalena - Recife, PE
E-mail: herisonviana@hotmail.com

Epitácio Leite Rolim Filho

Pós-doutorado – UFPE – Recife, PE
Associação de Assistência à Criança Deficiente, Recife – PE
Hospital Getúlio Vargas, Recife – PE
Universidade de Federal de Pernambuco, Recife - PE
Av Beira Rio, 825, Apto 2401, Madalena, Recife - PE
E-mail: filhorolim@gmail.com

RESUMO

Introdução: A Síndrome do Vírus Zika Congênito (SZC) é caracterizada por principalmente anormalidades neurológicas, causadas por um neurotropismo característico do vírus. A microcefalia, um sinal definido por um perímetro cefálico inferior a dois desvios-padrão da média específica para o sexo e idade gestacional, está associada com manifestações neuromusculares, destacando-se a espasticidade muscular. A espasticidade na microcefalia é fisiopatologicamente similar a dos portadores de paralisia cerebral (PC), causando efeitos debilitantes funcionais, além de dor e diminuição na qualidade de vida desses pacientes.

Neste sentido, o uso a toxina botulínica A (BTX A) tem sido utilizada e comprovada como segura e eficaz no tratamento da espasticidade nos portadores de PC. Entretanto, na literatura atual, há uma escassez de estudos que descrevem os efeitos da BTX A em crianças com microcefalia que apresentam espasticidade.

Objetivo: O objetivo do presente trabalho foi avaliar a resposta ao tratamento com BTX A em crianças com microcefalia menores de dois anos de idade secundária a SZC, que apresentam espasticidade.

Materiais e Métodos: Os dados de 32 pacientes com idade inferior a 2 anos, com microcefalia secundária a SZC, foram coletados e analisados antes e após a injeção de BTX A para reduzir a contração muscular da área tratada. A aplicação foi realizada por um corpo fixo de médicos ortopedistas do serviço onde foi realizada a coleta de dados. Após o tratamento, os resultados foram medidos conforme evolução clínica, angulação de mobilidade muscular e diminuição da contratilidade motora, além da melhora funcional. Os dados qualitativos relacionados a melhora da qualidade vida foram colhidos através do questionário SF-36 que foi respondido pelos responsáveis dos pacientes. Os dados coletados foram colocados em tabelas de contingencia e submetidos a análise estatística.

Resultados: Os pacientes apresentaram melhora clínica estatisticamente significativa ($p < 0,05$), com diminuição do grau de espasticidade nos músculos tratados, e da amplitude de movimento dos mesmos. Todos esses fatores tiveram impacto positivo e

estatisticamente significativo ($p < 0,05$) na qualidade de vida dos pacientes, avaliada pelo questionário SF-36.

Conclusão: A aplicação de toxina botulínica diminuiu significativamente a espasticidade em crianças com microcefalia, teve repercussão positiva tanto em aspectos clínicos como na qualidade de vida dos pacientes, devendo ser considerada no manejo desses pacientes.

Palavras-chave: zika congênito, espasticidade, microcefalia, toxina botunilica A, botox.

ABSTRACT

Introduction: Congenital Zika Virus Syndrome (CZC) is characterized by mainly neurological abnormalities, caused by a neurotropism characteristic of the virus. Microcephaly, a sign defined by a head circumference less than two standard deviations from the specific mean for sex and gestational age, is associated with neuromuscular manifestations, especially muscle spasticity.

Spasticity in microcephaly is physiopathologically similar to that of patients with cerebral palsy (CP), causing debilitating functional effects, in addition to pain and decreased quality of life for these patients.

In this sense, the use of botulinum toxin A (BTX A) has been used and proven to be safe and effective in the treatment of spasticity in patients with CP. However, in the current literature, there is a scarcity of studies that describe the effects of BTX A in children with microcephaly who have spasticity.

Objective: The objective of the present study was to evaluate the response to treatment with BTX A in children with microcephaly under two years of age secondary to SZC, who have spasticity.

Materials and Methods: Data from 32 patients under the age of 2 years, with microcephaly secondary to SZC, were collected and analyzed before and after BTX A injection to reduce muscle contraction in the treated area. The application was performed by a fixed body of orthopedic doctors from the service where the data collection was performed. After treatment, results were measured according to clinical evolution, angulation of muscle mobility and decreased motor contractility, in addition to functional improvement. Qualitative data related to improving quality of life were collected using the SF-36 questionnaire, which was answered by the patients' guardians.

The collected data were placed in contingency tables and submitted to statistical analysis. **Results:** Patients showed statistically significant clinical improvement ($p < 0.05$), with a decrease in the degree of spasticity in the treated muscles, and in their range of motion. All of these factors had a positive and statistically significant impact ($p < 0.05$) on the patients' quality of life, assessed by the SF-36 questionnaire.

Conclusion: The application of botulinum toxin significantly reduced spasticity in children with microcephaly, had a positive impact both in clinical aspects and in the quality of life of patients, and should be considered in the management of these patients.

Keywords: congenital zika, spasticity, microcephaly, botunyl toxin A, botox.

1 INTRODUÇÃO

O vírus Zika é um flavívirus transmitido pelos *Aedes Aegypti*, o mesmo vetor do vírus Dengue, Febre Amarela, Chikungunya e do vírus Nilo Ocidental¹. Em 2016, foram registrados 216.207 casos de infecção pelo vírus, se destacando as regiões sudeste (92.834 casos prováveis) e Nordeste com (75.210 casos prováveis). Em 2017, foram registrados 17.594 casos prováveis de febre pelo vírus Zika no país³. Pernambuco, de acordo com o “Monitoramento Integrado de Alterações no Crescimento e Desenvolvimento Relacionadas à Infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas”² é o lugar com maior incidência de microcefalia por Zika no Nordeste com 12,2% dos casos do país.

Em adultos saudáveis, a infecção se manifesta em apenas 20% dos infectados com manifestações clínicas relativamente comuns a outras viroses, como febre baixa de início agudo, rash maculopapular pruriginoso, artralgia⁴ (notavelmente das pequenas articulações dos pés e das mãos) e conjuntivite não-purulenta. O vírus, todavia, exibe um neurotropismo^{5,6, 10} característico que já foi demonstrado em experimentos tanto *in vivo* quanto *in vitro*. E esse neurotropismo é o responsável pelas manifestações congênitas destrutivas do vírus, traduzida na Síndrome do Zika Congênito (SZC), como microcefalia, *cútis girata*, irritabilidade, alterações auditivas, artrogrípse e convulsões⁷⁻⁹.

A microcefalia, definida como um perímetro cefálico inferior a dois desvios-padrão da média específica para o sexo e idade gestacional, é um sinal, e não um diagnóstico. Ela se caracteriza pelo não-desenvolvimento ou desenvolvimento anormal do encéfalo devido a um insulto específico durante o período de indução e migração celular na vida embrionária, resultando em redução drástica do número de neurônios que deveriam ter sido gerados no processo de neurogênese. Isso afeta principalmente o prosencéfalo, do qual se desenvolve o cérebro – córtex, hipocampo, gânglios da base, substância branca¹¹, sendo diretamente responsável pelas manifestações descritas acima. Além disso, devido a essa disfunção neurológica, esses pacientes geralmente apresentam sintomas motores como espasticidade e hipertonia, que causam efeitos debilitantes funcionais, além de dor e diminuição em sua qualidade de vida.

A espasticidade é uma hiperativação involuntária da musculatura, que ocorre após uma lesão no neurônio motor superior e traduz, junto com outras manifestações clínicas, o comprometimento da via córticoespinal^{12, 13}. Exibindo-se, clinicamente, como um aumento do tônus muscular velocidade dependente associado a hiperreflexia dos tendões profundos. Ela pode ser uma manifestação clínica de diversas doenças que comprometem o sistema nervoso central com envolvimento do primeiro neurônio motor, como na

paralisia cerebral (PC), lesão encefálica adquirida e lesão medular de diversas etiologias.¹⁴

Apesar das variações no conhecimento da regulação do tônus muscular, os mecanismos que geram a espasticidade ainda não foram elucidados por completo, e isto explica a dificuldade de defini-la com precisão.

Dentre as condições que geram espasticidade, a associação de microcefalia com espasticidade não é nenhuma descoberta recente¹⁵. Na microcefalia, o encéfalo não se desenvolve de maneira adequada, afetando várias funções do sistema nervoso central, inclusive o controle adequado do tônus muscular, levando a hipertonia e a espasticidade.¹⁵ Na literatura atual, não existem relatos publicados sobre o tratamento de crianças com microcefalia tratadas com toxina botulínica A (BTX A) e sua implicação na qualidade de vida dos pacientes.

A BTX A já é uma terapia empregada com sucesso em pacientes portadores de PC com espasticidade.¹⁶ Por esta razão, e dada a similaridade fisiopatológica entre a espasticidade na PC e na SCZ, o objetivo deste estudo será avaliar a resposta da aplicação da toxina botulínica A em pacientes menores de dois anos com Microcefalia Secundária a Síndrome Congênita do Zika Vírus (MSSCZ).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se há melhora nas atividades de vida diária em pacientes menores de dois anos com microcefalia com a aplicação da BTX A

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a amplitude de movimento (ADM) dos músculos dos membros superiores e inferiores.

Avaliar através do relato dos pais das crianças a modificação dos aspectos funcionais nas atividades de vida diária como: sentar, levantar, se equilibrar, pegar objetos e interação social.

3 MÉTODOS

Trata-se de um estudo analítico, de uma série de pacientes diagnosticados com microcefalia, motivada pela febre da Zika nas mães durante a gestação. Foram avaliados

os dados clínicos de 32 pacientes no Hospital Getúlio Vargas (HGV) em Recife, Pernambuco.

O principal sintoma avaliado foi a espasticidade em membro inferior e superior. Os pacientes foram tratados com aplicação de BTX A nos principais músculos acometidos e seu resultado foi avaliado com a resposta motora com medida da ADM em avaliação clínica. A aplicação foi realizada por um corpo fixo médicos ortopedistas do serviço onde foi realizada a coleta de dados.

O HGV é um dos serviços de referência em ortopedia pediátrica do estado, e um dos locais onde é realizado o tratamento com BTX A em pacientes com espasticidade. A aplicação de BTX A nos pacientes portadores de MSSCZ não foi feita devido ao presente estudo pois já seria feita a despeito dele.

Após tratamento os resultados foram medidos conforme evolução clínica, angulação de mobilidade muscular e diminuição da contratilidade motora, além da melhora funcional.

O impacto na qualidade de vida e a avaliação funcional foi realizada através do questionário SF-36 que compreende 08 domínios: Capacidade funcional, limitação física, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, limitação aspectos emocionais e saúde mental. O questionário respondido pelos responsáveis dos pacientes.

O SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*) é um instrumento genérico de avaliação da qualidade de vida, de fácil administração e compreensão. Consiste em um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em 8 escalas ou domínios, que são: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Apresenta um escore final de 0 (zero) á 100 (obtido por meio de cálculo do *Raw Scale*), onde o zero corresponde ao pior estado geral de saúde e o 100 corresponde ao melhor estado de saúde. É um questionário bem desenhado que pode ser utilizado na avaliação de diversas patologias.

Os dados foram colocados em tabelas de contingência e submetidos a análise estatística.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Foram incluídos ao estudo dados de crianças de até 2 anos com diagnóstico de microcefalia devido ao Zika vírus, com alteração motora com espasticidade de membro inferior e superior.

- Os pais dos pacientes teriam que assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.
- Pacientes acompanhados no HGV.

3.2 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO

- Pacientes com idade superior ao corte determinado.
- Paciente cuja microcefalia foi devido a outras doenças que não a infecção pelo vírus da vírus Zika
- Pacientes com outro tipo patologia não associada a infecção pelo vírus Zika.
- Sem indicação para aplicação da toxina botulínica.
- Pacientes cujos pais não quisessem assinar o TCLE.

3.3 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS

Foram coletados dados da avaliação clínica dos pacientes na pré e pós-aplicação da BTX A.

A avaliação, aplicação e indicação foram realizadas por um grupo fixo de médicos ortopedistas do corpo clínico da HGV de modo a diminuir a variabilidade dos achados entre os profissionais.

Os músculos que mais frequentemente receberam aplicação de BTX A foram: peitoral maior, redondo menor, flexor profundo dos dedos, flexor superficial dos dedos, adutor do polegar, pronador redondo, adutores do quadril, grácil, oponente do polegar, flexor radial do carpo, flexor curto do polegar, flexor ulnar do carpo, bíceps, subescapular, gastrocnêmio. A quantidade de BTX A seguiu o mesmo protocolo utilizado para pacientes portadores de PC, que corresponde de 8-10UI/kg de BTX A¹⁶. O número de pontos de aplicação e o local eram definidos pelo grau de espasticidade e o volume muscular o qual seria tratado de acordo com a avaliação clínica do médico ortopedista assistente.

Além disso, foram aplicados questionários SF-36 aos responsáveis dos pacientes que receberam BTX A para avaliação da melhora da qualidade de vida dos pacientes.

3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação clínica foi realizada por meio de mobilidade do membro tratado e da avaliação da amplitude de movimento.

3.5 AVALIAÇÃO FUNCIONAL

A avaliação funcional foi realizada através dos dados obtidos pelos quesitos do questionário SF-36, que será respondido pelos pais dos pacientes.

3.6 ANÁLISE DE DADOS

No processamento dos dados coletados, quando a variável apresentava indicações de distribuição normal, segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov, foram empregados análise quantitativa e qualitativa.

Os dados foram expressos em média, desvio padrão e porcentagem (SPSS Statistical software). Já o valor médio para cada uma das subcategorias da escala foi calculado e o intervalo das pontuações gravado.

Foram registradas as incidências de pontuação máxima (teto) e mínima (piso). Os coeficientes de correlação de Spearman foram calculados entre os dados qualitativos e pontuações para cada uma das subescalas do SF-36. A diferença entre as médias foi avaliada pelo teste t de student, com valor significativo com $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

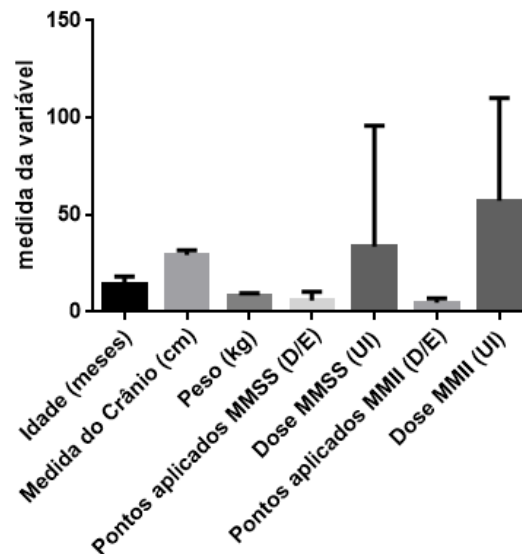
Os pacientes apresentaram melhora clínica estatisticamente significativa em mais de 90% dos casos, com diminuição do grau de espasticidade nos grupos musculares onde foi aplicada a BTX A, melhora na deformidade e boa adequação muscular. Todos esses fatores tiveram impacto relevante e positivo na qualidade de vida dos pacientes.

Os dados de medida qualitativa estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Descrição das variáveis qualitativas dos casos avaliados.

	Idade (meses)	Medida do Crânio (cm)	Peso (kg)	Pontos aplicados MMSS (D/E)	Dose MMSS (UI)	Pontos aplicados MMII (D/E)	Dose MMII (UI)
Mínimo	7,0	24,0	6,8	0,0	5	0,0	20,0
Máximo	21,0	33,0	10,45	12,0	375	8,0	300,0
Média	14,32	29,31	8,43	5,93	63	4,81	57
Desvio Padrão	3,92	2,50	1,11	4,55	80	2,06	52,55
Desvio do Erro	0,78	0,44	0,26	0,803	16,85	0,36	10,01
Lower 95% CI da média	12,70	28,41	7,86	4,28	28,10	4,06	36,58
Upper 95% CI da média	15,93	30,21	9,01	7,57	97,98	5,54	77,69

Gráfico 1. Representação gráfica das variáveis qualitativa, conforme sua medida



4.1 AVALIAÇÃO E ANÁLISE CLÍNICA

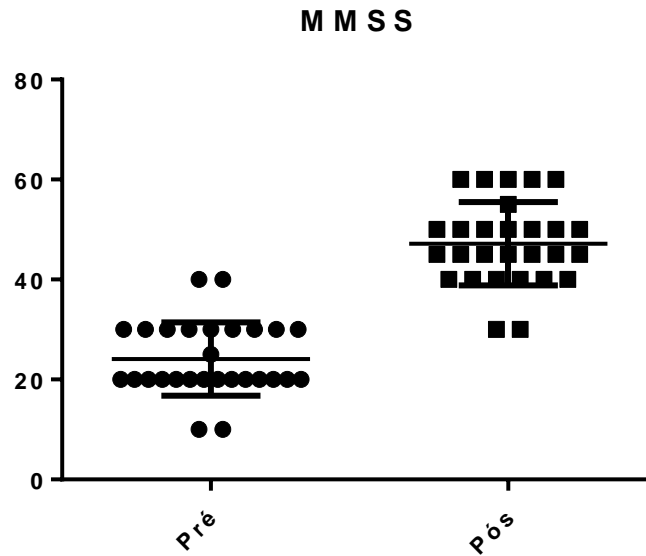
Os pacientes tratados com aplicação da toxina botulínica apresentaram melhora estatisticamente significativa da amplitude de movimento do membro superior e inferior, quando comparada as medidas pré e pós aplicação.

Foi observado melhora da ADM, quando comparado o momento pré e pós-aplicação. Tanto em membro inferior (MMII) ($P < 0,05$), como membro superior (MMSS) em que a avaliação foi qualitativa e demonstrou melhora funcional e cosmética (Tabela 2; Gráfico 2).

Tabela 2. Representação da comparação pré e pós-aplicação em MMII (Graus).

	Pré	Pós
Mínimo	10,00	30,00
Máximo	40,00	60,00
Média	24,11	47,14
Std. Deviation	7,335	8,325
Std. Error of Mean	1,386	1,573
Lower 95% CI of mean	21,26	43,91
Upper 95% CI of mean	26,95	50,37

Gráfico 2. Representação gráfica da ADM muscular pré e pós aplicação da toxina botulínica em MMII. O eixo das ordenadas mostra a ADM em graus



4.2 AVALIAÇÃO FUNCIONAL: SF-36

Os pacientes apresentaram resultados satisfatórios no momento de pós-aplicação em vários quesitos funcionais avaliados com o questionário SF-36, confirmando os achados métricos avaliados quanto ao ganho de mobilidade articular.

Na tabela 3, é possível observar que houve uma evolução positiva dos pacientes, em relação aos aspectos de bem-estar geral, relacionados através dos domínios aferidos no SF-36.

Tabela 3. Descrição dos resultados encontrados nos 8 domínios avaliados no questionário SF-36 no pós-aplicação, sendo 0=pior valor e 100=melhor, para cada domínio.

Domínios	Máximo	Mínimo	Média	Desvio Padrão
Capacidade funcional	100	65	79,34	20,03
Limitação física	100	76	88,34	21,5
Dor	97	84	82,43	14,89
Estado Geral de saúde	95	88	86,56	8,37
Vitalidade	100	79	81,66	19,79
Aspectos sociais	100	72	88,75	19,75
Limitação aspectos emocionais	94	79	84,4	15,83
Saúde Mental	100	92	89,99	6,44

Resultados expressos em média e desvio padrão (Dp).

Gráfico 3. Variação da pontuação dos pacientes avaliados em função dos domínios compostos no SF-36, avaliados no pós-aplicação da toxina botulínica, representados pelas médias e desvio padrão.

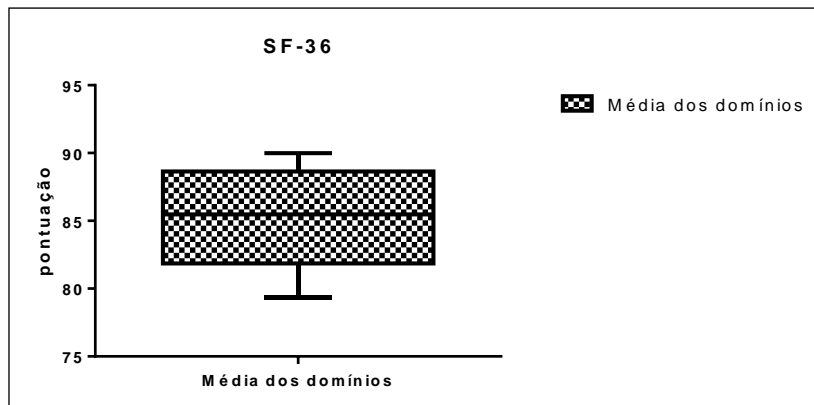


Tabela 4. Descrição dos resultados encontrados nos 8 domínios avaliados no questionário SF-36, sendo 0=pior valor e 100= melhor para cada domínio.

Domínio	Pré	Pós	Valor p
Capacidade funcional	41±6,48	79,34±20,03	0,001*
Limitação física	67±8	88,34±21,5	0,08
Dor	44,36±14,52	82,43±14,89	0,004*
Estado Geral de saúde	77,33±13,11	86,56±8,37	0,672
Vitalidade	85±0	81,66±19,79	0,864
Aspectos sociais	59,58±19,34	88,75±19,75	0,042*
Limitação aspectos emocionais	39,9 ±15	84,4±15,83	0,001*
Saúde Mental	72,66±8,98	89,99±6,44	0,069

Resultados expressos em média e desvio padrão (Dp), com $p < 0,05$ significativo (*), através de t student.

Gráfico 4. Variação da pontuação dos grupos avaliados em função do momento de aplicação da toxina, representados pelas médias e desvio padrão com $p < 0,05$ significativo (*), através de t student.

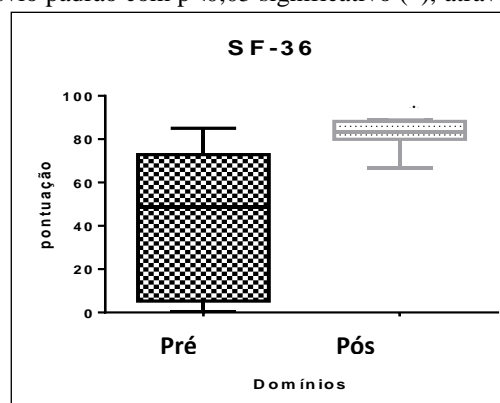


Tabela 5. Descrição dos resultados obtidos entre as médias dos domínios nos tempos de pós-aplicação.

Variáveis	Pré	Pós
Média e Dp	42,49 ± 11,57	82,41 ± 2,568
IC 95%	14,51 to 65,33	
Fator de risco	0,4477	
Valor p	0,0046	

5 DISCUSSÃO

Até o momento, a maior parte da evidência relacionada ao uso BTX A no tratamento da espasticidade e hipertonia musculares, foram realizados em crianças com paralisia cerebral. Seu uso se provou bem sucedido em diminuir a espasticidade e no adiamento temporária da necessidade de intervenção cirúrgica nesses pacientes. Entretanto, o uso da BTX A em crianças portadoras de MSSCZ, sujeitas a acometimentos neuromusculares similares aos pacientes portadores de PC, ainda não foi estudado, de modo que, se existem publicações acerca desse tema, ainda não estão em revistas indexadas.

Apesar de o trabalho ter contado com um número de pacientes pequeno, os resultados apontam que o uso da BTX A nos pacientes portadores de MSSCZ exerce um impacto positivo tanto do ponto de vista clínico ortopédico, traduzido clinicamente como uma melhora da ADM – que nos agrupamentos musculares inferiores se traduz por melhora da adução e abdução dos quadris, posicionamento dos pés; e nos agrupamentos musculares dos membros superiores se traduz por melhora da pega e prensa com os polegares, capacidade de abrir e fechar as mãos, capacidade de estender os antebraços e flexioná-los sobre os braços – como também por melhora funcional e da qualidade de vida com melhora da limitação física, da vitalidade e principalmente da dor que esses pacientes sofrem devido a espasticidade. Consequências da espasticidade como luxação ou subluxação do quadril¹⁶, e padrão de marcha não foram avaliados.

Esses achados corroboram achados de trabalho que verificaram a superioridade da BTX A frente ao placebo na diminuição do tônus muscular após o tratamento dos participantes com ela^{17,18}.

Conforme visto em pacientes com PC, pacientes com menos de 4 anos independente de ter contraturas fixas são os que apresentam melhores respostas ao tratamento com BTX A¹⁶. O presente trabalho contou com pacientes com menos de 2 anos de idade devido não apenas o BTX A ser seguro nesses pacientes^{19,20}, mas também a melhor resposta obtida com o tratamento precoce desses pacientes vislumbrada tanto em alguns trabalhos quanto na experiência clínica do médicos do serviço.

O presente trabalho teve algumas limitações – além do número pequeno da amostra - como dificuldades inerentes ao próprio serviço onde foi realizada a coleta de dados, pouca disponibilidade de tempo dos profissionais do serviço para o atendimento em questão, uma vez que muitos deles necessitavam vir nos períodos entre cirurgias. Além disso, como o trabalho corresponde a apenas a 1 ano de acompanhamento,

desfechos importantes como diminuição na incidência de luxação e subluxação de quadril, desenvolvimento de insensibilidade ao tratamento e necessidade de intervenção cirúrgica precoce não puderam ser analisados. Entretanto, todos os pacientes foram criteriosamente avaliados antes e após a aplicação de BTX A no MMSS e MMII, pelo mesmo corpo fixo de médicos minimizando, desta forma, interferências com resultado final das medidas.

Ao compararmos as evidências do uso de toxina botulínica A em pacientes portadores de PC com os resultados do nosso estudo em portadores de MSSCZ, existem indicativos estatisticamente significativos de que essa modalidade de tratamento pode também ser utilizada nos pacientes portadores MSSZC, seguindo os mesmos protocolos utilizados para a espasticidade secundária a paralisia cerebral.¹⁶

Desfechos como necessidade de intervenção cirúrgica ou adiamento dessas intervenções após aplicação da BTX A não puderam ser avaliados pelos motivos supracitados. Embora seja possível extrapolar as evidências da necessidade de intervenção cirúrgica em crianças portadoras de paralisia cerebral dada à similaridade do quadro neuromuscular com a MSSCZ, um seguimento prologando desses pacientes é necessário para investigar essa hipótese. Porém vale ressaltar, que a evidência existente que analisou essa hipótese, verificou que não houve diferença estatística entre a BTX A e o placebo.²¹

Um outro fato que a literatura destaca sobre o uso de BTX A em pacientes com PC que recebem BTX A para o tratamento da espasticidade, é uma diminuição da resposta ao tratamento ao longo do tempo. Desfecho que também não foi possível de avaliar nos pacientes portadores de MSSCZ.¹⁶

Supunha-se que a diminuição da resposta seria devido a geração de anticorpos contra toxina botulínica A, contudo, viu-se que esse efeito só era visto em 3 à 10% dos pacientes após injeções repetidas da BTX A. Porém, em um estudo que avaliou esse evento, viu-se que apenas 24 de 559 pacientes (4,3%) desenvolveram essa resistência ao tratamento, sendo observado que os pacientes que desenvolveram a resistência receberam aplicações em curtos espaços de tempo.²² Esse fator não existiu no nosso trabalho, uma vez que as aplicações nos pacientes portadores de MSSCZ, estavam agendadas para serem repetidas após 5 ou 6 meses da última aplicação de BTX A. Esse dado corrobora com a manutenção dessa modalidade de tratamento como uma opção válida por tempo indeterminado nesses pacientes.

Efeitos adversos do uso de BTX A são raros. Efeitos locais, que tem sido referido no local da aplicação descritos são eritema, rash e edema. Efeitos em tecidos adjacentes é um outro evento possível, e que pode levar a fraqueza muscular e efeitos adversos sistêmicos, como fraqueza, e, mais gravemente, a um quadro clínico semelhante ao da influenza ou botulismo.¹⁷⁻¹⁹ Nenhum paciente do trabalho relatou tais desfechos ou foi verificado tais efeitos.

Assim como no manejo descrito para PC a conduta no acometimento neuromuscular dos – no que diz respeito a espasticidade - em pacientes com MSSCZ dever ser baseada na individualidade de cada caso e na experiência dos médicos envolvidos. As opções de tratamento são amplas, tais indo desde reabilitação, medidas farmacológicas como a do presente estudo, até intervenções cirúrgicas. Todas com o objetivo comum de melhorar ou manter a função dos membros acometido, tendo um impacto direto ou indireto na qualidade de vida desses pacientes.

6 CONCLUSÕES

Com base nos dados expostos acima, o uso de BTX A, pode ser considerado como opção de tratamento para pacientes portadores da MSSCZ.

REFERÊNCIAS

1. Anderson KB, Thomas SJ, Endy TP. The Emergence of Zika Virus. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2016 May 3;165(3):175..
2. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 7 de 2018. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vol 49 Nº 9. 2018.
3. Ministério da Saúde. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 28/2017. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vol 48. Nº 24. 2017.
4. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. Baden LR, editor. *New England Journal of Medicine*. 2016 Apr 21;374(16):1552–63.
5. Nowakowski TJ, Pollen AA, Di Lullo E, Sandoval-Espinosa C, Bershteyn M, Kriegstein AR. Expression Analysis Highlights AXL as a Candidate Zika Virus Entry Receptor in Neural Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 2016 May;18(5):591–6.
6. Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science*. 2016 Apr 10;352(6287):816–8.
7. Ventura CV, Maia M, Dias N, Ventura LO, Belfort R Jr. Zika: neurological and ocular findings in infant without microcephaly. *The Lancet*. 2016 Jun;387(10037):2502.
8. van der Linden, V. Description of 13 infants born during October 2015–January 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth—Brazil. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2016;65.
9. Cavalcanti DD, Alves LV, Furtado GJ, Santos CC, Feitosa FG, Ribeiro MC, et al. Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study. *PLOS ONE* 2017;12:e0175065
10. Costello A, Dua T, Duran P, Gülmezoglu M, Oladapo OT, Perea W, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bulletin of the World Health Organization*. 2016 Jun 1;94(6):406–406A
11. Woods CG. Human microcephaly. *Current Opinion in Neurobiology* 2004;14:112.
12. Lisa S, Helen R. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke. *Expert Rev. Neurother*. 2009;9:1713-25.
13. Abdel MB, Benjamin Z, Pascal M, et al. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with toxin botulinum type A: an international survey. *Int J Rehabil Research* 2010;00:1-6.
14. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996;46:1306-10.

15. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice Parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2009;73(11):887–897.
16. Bakoudah E., Glader L. Cerebral palsy: Treatment of spasticity, dystonia, and associated orthopedic issues. Patterson MC., Phillips WA. Sec Ed., Armsby C. Dep Ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-treatment-of-spasticity-dystonia-and-associated-orthopedic-issues/print?search=cerebral%20palsy&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H3489645082 (accessed in September, 09, 2019)
17. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy and Association of Chartered Physiotherapists Interested in Neurology. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. Royal College of Physicians, London, UK. 2009.
18. Abdel MB, Benjamin Z, Pascal M, et al. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with toxin botulinum type A: an international survey. *Int J Rehabil Research* 2010;00:1-6.
19. Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I. Safety of botulinum toxin type A in children younger than 2 years. *European Journal of Paediatric Neurology* 2009;13:511–5.
20. Molenaers G, Van Campenhout A, Fagard K, De Cat J, Desloovere K. The use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy, with a focus on the lower limb. *Journal of Children’s Orthopaedics* 2010;4:183–95
21. Moore AP, Ade-Hall RA, Smith CT, Rosenbloom L, Walsh HPJ, Mohamed K, et al. Two-year placebo-controlled trial of botulinum toxin A for leg spasticity in cerebral palsy. *Neurology* 2008;71:122–8
22. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Movement Disorders* 2004;9:213–7.