



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DA TOXINA BOTULÍNICA

Trabalho submetido por
Catarina de Sá Metelo
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2014



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DA TOXINA BOTULÍNICA

Trabalho submetido por
Catarina de Sá Metelo
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutora Isabel Margarida Costa

Outubro de 2014

Agradecimentos

Desejo expressar os meus sinceros agradecimentos, em primeiro lugar à minha orientadora, Doutora Isabel Margarida Costa, não só pela orientação, disponibilidade e apoio prestados no desenvolvimento desta monografia, mas também por toda a aprendizagem que me concedeu ao longo do curso. Assim como a todos os professores que fizeram parte deste meu percurso académico, pelo conhecimento que me transmitiram, simpatia e dedicação.

A todos os meus colegas e amigos que conheci ao longo destes cinco anos e que fizeram com que estes fossem inesquecíveis, destaco a melhor turma que poderia ter tido onde a amizade esteve e estará sempre presente.

Um especial agradecimento à minha família, principalmente aos meus pais, pelo amor incondicional, apoio, compreensão e pelas oportunidades que sempre me proporcionaram.

Por último agradeço a todos os meus grandes amigos pela enorme amizade, paciência, sentido de humor e apoio que foram essenciais nesta etapa da minha vida. Um especial agradecimento à minha amiga Inês Silva, sem ela a realização deste trabalho teria sido muito mais difícil.

Muito Obrigado!

Resumo

A toxina botulínica, de origem biológica, é produzida pelo *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbia Gram-positiva, causadora de botulismo. Esta doença, potencialmente fatal, pode provocar a morte do doente por paralisia dos músculos respiratórios. Existem 7 serotipos diferentes (A-G), sendo a toxina botulínica tipo A a mais utilizada. A utilização desta toxina foi aprovada pela primeira vez para uso humano, em 1989, pela *Food and Drug Administration*.

A toxina botulínica tem a capacidade de bloquear a libertação de ACh na junção neuromuscular. O seu mecanismo de ação permite o seu uso em aplicações cosméticas para atenuar rugas de expressão, que é a aplicação mais conhecida do grande público. No entanto, muitas outras aplicações, com finalidades terapêuticas podem ser obtidas com a toxina botulínica. As primeiras aplicações terapêuticas da toxina botulínica foram no tratamento do estrabismo, blefarospasmo e espasmo hemifacial. No entanto, o aumento do conhecimento sobre esta toxina levou a que esta se tenha tornado uma opção terapêutica eficaz e segura para um número crescente de patologias nomeadamente na hiperidrose e na sialorreia, na enxaqueca crónica, em nevralgias, na espasticidade, em várias distonias e ainda em distúrbios da bexiga e gastrointestinais.

Esta monografia consiste numa revisão bibliográfica da literatura científica sobre as aplicações terapêuticas da toxina botulínica, sendo também efetuada uma descrição da própria toxina.

Palavras-chave: Toxina botulínica, *Clostridium botulinum*, acetilcolina, aplicações terapêuticas.

Abstract

Botulinum toxin of biological origin is produced by *Clostridium botulinum*, an anaerobic Gram-positive bacterium that causes botulism. This potentially fatal disease can cause the patient's death by paralysis of the respiratory muscles. There are seven different serotypes (A-G) and the botulinum toxin type A is the most used. The use of this toxin was first approved in humans in 1989, by the *Food and Drug Administration*.

Botulinum toxin has the ability to block the release of Ach at the neuromuscular junction. Its mechanism of action allows its use in cosmetic applications, to smooth wrinkles, which is the most popular application on the general public. However, many other applications, with therapeutic effects can be obtained with botulinum toxin. The first therapeutic applications of botulinum toxin were in the treatment of strabismus, blepharospasm and hemifacial spasm. However, the increasing knowledge about this toxin has turn it in an effective and safe therapeutic option for a growing number of disorders including hyperhidrosis, sialorrhea, chronic migraine, neuralgia, spasticity, in various dystonias, still bladder and gastrointestinal disorders.

This disssertation consists of a literature review of scientific literature on the therapeutic applications of botulinum toxin, which also carried a description of the toxin itself.

Keywords: Botulinum toxin, *Clostridium botulinum*, acetylcholine, therapeutic applications.

Índice Geral

Índice de Figuras	11
Lista de Abreviaturas	13
1. Introdução	15
2. Toxina botulínica	19
2.1. Propriedades estruturais	19
2.2. Mecanismo de ação.....	19
2.3. Diferentes serotipos	22
2.4. Potência, atividade e dosagem da toxina botulínica	23
2.5. Toxina botulínica disponível comercialmente para uso clínico.....	24
3. Aplicações terapêuticas	25
3.1. Aplicações terapêuticas em oftalmologia	26
3.1.1. Estrabismo.....	26
3.1.1.1. Efeitos adversos	27
3.1.1.2. Eficácia	27
3.2. Aplicações terapêuticas em distúrbios do movimento e distonias focais	28
3.2.1. Blefarospasmo.....	28
3.2.1.1. Efeitos adversos	31
3.2.1.2. Eficácia	31
3.2.2. Espasmo hemifacial	33
3.2.2.1 Efeitos adversos	35
3.2.3. Distonia cervical	35
3.2.3.1. Eficácia	37
3.2.3.2. Efeitos adversos	39
3.2.4. Espasticidade.....	39
3.2.4.1. Eficácia na espasticidade do membro superior.....	41
3.2.4.2. Eficácia na espasticidade do membro inferior.....	41
3.2.4.3. Eficácia na espasticidade focal associada a paralisia cerebral infantil	42
3.2.4.4. Efeitos adversos	43
3.3. Aplicações terapêuticas em distúrbios das glândulas sudoríparas	43
3.3.1. Hiperidrose.....	43
3.3.1.1. Efeitos adversos	46

3.3.1.2. Eficácia	47
3.4. Aplicações terapêuticas na dor.....	49
3.4.1. Enxaqueca crónica	50
3.4.1.1.Eficácia	53
3.4.1.2. Efeitos adversos	54
3.5. Afeções da bexiga	55
3.5.1. Eficácia.....	57
4. Aplicações terapêuticas <i>off- label</i>	59
4.1. Aplicações terapêuticas no trato gastrointestinal.....	59
4.1.1. Acalasia.....	59
4.1.1.1. Efeitos adversos	61
4.1.2. Gastroparesia.....	62
4.1.3. Fissura anal	64
4.2. Aplicações terapêuticas em distonias focais.....	68
4.2.1. Distonia da mão	68
4.2.2. Distonia oro-mandibular	69
4.3. Aplicações terapêuticas em distúrbios das glândulas salivares	70
4.3.1. Sialorreia	70
4.3.1.1. Eficácia	72
4.4. Aplicações terapêuticas na dor.....	74
4.4.1. Neuralgia do trigémeo.....	74
4.4.1.1. Eficácia	75
4.4.2. Nevralgia pós-herpética	76
4.5. Outras aplicações	78
5. Aplicação em cosmética	81
5.1. Efeitos adversos	82
6. Imunogenicidade da toxina botulínica	83
7. Conclusão	85
Bibliografia	89

Anexos

Índice de Figuras

Figura 1 - Mecanismo de ação da TB. A- Ação normal na junção neuromuscular B- Presença da TB na terminação nervosa, clivagem do complexo SNARE e posterior inibição da libertação da ACh para o músculo.	22
Figura 2 -Aviso acerca da existência de possíveis efeitos da TB.	26
Figura 3 - a- Esotropia observada antes da injeção de TB-A, b e c - Alinhamento ocular após injeção de TB-A	28
Figura 4 - Locais de injeção da TB no blefarospasmo.	30
Figura 5 - A - Doente com espasmo hemifacial evidente. B - Doente após a aplicação da TB.	34
Figura 6 - Padrão em grade para injeção da TB.	48
Figura 7 - Locais de injeção da TB no tratamento da enxaqueca crónica.	53
Figura 8 - Locais de injeção da TB no músculo detrusor da bexiga.	56
Figura 9 - Alteração da frequência média diária de episódios de incontinência no estudo de Schurch et al. (2005).	57
Figura 10 - Imagens endoscópicas de injeção de TB no esfíncter esofágico inferior . .	61
Figura 11 - Locais para injeções glândula parótida	72
Figura 12 - Locais de aplicação da TB nas linhas faciais.	82

Lista de Abreviaturas

ACh - Acetilcolina

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

ATP - Adenosina trifosfato

AVC - Acidente vascular cerebral

CGRP - Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (*Calcitonin gene related peptide*)

CL - Cadeia leve

CP - Cadeia pesada

EMG - Electromiografia

EAV - Escala Analógica Visual

FDA - *Food and Drug Administration*

HS - Hialuronato de sódio

NaCl - Cloreto de sódio

SNARE - *soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptor*

TB - Toxina botulínica

TB-A - Toxina botulínica do tipo A

TB-B - Toxina botulínica do tipo B

U - Unidade

1. Introdução

A toxina botulínica (TB), também designada como "veneno milagre" (Nigam e Nigam, 2010), foi a primeira toxina biológica a ser aceita como medicamento para o tratamento de doenças em humanos. No entanto, esta neurotoxina começou a ser comentada devido à sua ação nefasta no organismo, chegando mesmo a ser considerada como uma das mais potentes toxinas, pois provoca uma doença neuromuscular grave, conhecida há séculos como botulismo, que pode levar à morte devido à paralisia dos músculos respiratórios (Dhaked, Singh, e Gupta, 2010).

A TB é produzida pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*, Gram-positiva e formadora de esporos (Karine *et al.*, 2014). Com poucas exceções, cada estirpe de *Clostridium botulinum* produz apenas um tipo de toxina (Dutton e Fowler, 2007). A bactéria em análise é comumente encontrada no ambiente, em plantas, no solo, na água e no trato intestinal de animais (Nigam e Nigam, 2010). Visto que os seus esporos resistem a diversos agentes físicos e químicos, a bactéria consegue sobreviver por longos períodos de tempo sob condições ambientais adversas (Dhaked *et al.*, 2010). A neurotoxina é produzida devido à germinação dos esporos sob condições anaeróbicas apropriadas. A germinação dos esporos e o desenvolvimento da neurotoxina tem sido descrita em alimentos, particularmente os que permitem condições de anaerobiose como as conservas, particularmente as preparadas em casa em que não são implementadas estratégias de esterilização, alimentos embalados em vácuo (Peng Chen *et al.*, 2012) e enchidos (Čapek e Dickerson, 2010).

A TB foi purificada, pela primeira vez, em 1928, por Herman Sommer da Universidade da Califórnia, em São Francisco. Após se ter conseguido purificar a toxina, esta começou a ser utilizada em várias aplicações. Durante a Segunda Guerra Mundial, as preparações da TB eram realizadas com o intuito de serem usadas como uma arma biológica. Contudo, o seu mecanismo de ação só foi descrito posteriormente. Em 1949, A.S. Burgen apurou que a TB bloqueia a libertação de neurotransmissores na junção neuromuscular e, em 1950, Vernon Brooks determinou que o neurotransmissor bloqueado era a acetilcolina (ACh) (Dutton e Fowler, 2007).

O botulismo humano tem sido associado à TB do tipo A, B, E e F, sendo que este último não é tão associado à possibilidade de causar a doença (Peng Chen *et al.*, 2012). Esta patologia pode ser diagnosticada pela deteção da TB no soro ou fezes de um doente, após efetuar as análises adequadas ou, até mesmo, pela deteção desta toxina

numa amostra de alimentos que foram consumidos antes do início da doença. O início desta patologia começa a manifestar-se como uma fraqueza muscular aguda, que posteriormente progride e leva a uma alteração na fala, a uma dificuldade em engolir e a uma alteração na visão, em que se torna tudo mais desfocado. Estes sintomas estão presentes em todas as formas de botulismo (Dhaked *et al.*, 2010). Em casos mais graves, após estas manifestações, segue-se uma paralisia flácida simétrica e progressiva dos nervos que, geralmente, ocorre a partir dos músculos inervados pelos nervos cranianos, passando a afetar os membros superiores, seguidos pelos músculos respiratórios, e, por fim, afeta os membros inferiores. Casos graves de botulismo podem incluir a paralisia dos músculos respiratórios, levando à insuficiência respiratória e, conseqüentemente, à morte. No entanto, este efeito pode não ser tão nefasto se os cuidados de suporte forem fornecidos atempadamente (Peng Chen *et al.*, 2012), bem como se o doente estiver atento aos sintomas característicos desta doença (Dhaked *et al.*, 2010). Uma vez que os sintomas específicos estejam presentes, considera-se que a neurotoxina atingiu o seu local de ação e já se encontra num ambiente celular, ligada aos recetores da membrana da vesícula pré-sináptica, bloqueando assim a libertação de ACh. A administração de um antídoto neutraliza a TB que não se encontra ligada, mas não reverte os sintomas já existentes (Peng Chen *et al.*, 2012).

A primeira definição de botulismo foi descrita em 1822 por Justin Kerner, após constatar que um grupo de pessoas sofreram de fraqueza muscular após a ingestão de salsichas contaminadas, associando assim esta toxina a uma intoxicação de origem alimentar (Peng Chen *et al.*, 2012). Em 1895, o Professor Emile Pierre Marie Van Ermengem isolou pela primeira vez a bactéria que produz a TB, o *Clostridium botulinum*, dos restos de uma refeição de presunto que originou vítimas mortais, devido à ingestão concomitante destas bactérias (Dutton e Fowler, 2007). Assim sendo, o botulismo alimentar é considerado a forma clássica de botulismo (Dhaked *et al.*, 2010). O botulismo transmite-se pela ingestão de alimentos contaminados com a TB que se encontra em pré-formação, mais raramente, também pode transmitir-se devido a uma ferida exposta ao meio ambiente, podendo esta ser a porta de entrada para a bactéria causadora da infeção, chegando assim à circulação sistémica. Outra via de transmissão desta bactéria ocorre após a injeção de drogas como a heroína. A ingestão de esporos e o fácil crescimento da bactéria num trato intestinal imunologicamente imaturo caracteriza-se como botulismo infantil, outra forma de botulismo. O botulismo infantil pode ser considerado o mais perigoso, pois as crianças não conseguem verbalizar o tipo

de sintomas que estão a sentir, podendo, por isso, a doença desenvolver-se de forma mais rápida (Peng Chen *et al.*, 2012). A análise de casos de botulismo infantil ocorridos no mundo, entre os anos de 1996 e 2008, revelou a existência de 524 casos, em 26 países dos 5 continentes. É possível referir ainda outro tipo de botulismo, nomeadamente o iatrogénico. Este é causado pelo uso inadequado de injeções de TB, para o uso terapêutico ou cosmético, quando as doses não são as indicadas ou, até mesmo, quando é usada para fins que não foram aprovados para o uso em humanos (Dhaked *et al.*, 2010).

Nos últimos anos, observou-se uma alteração importante relativamente à TB, em que esta deixou apenas de ser encarada como uma toxina potencialmente fatal e passou a encontrar aplicações importantes no âmbito clínico e cosmético (Chen, 2012). Desde 1989, ano em que foi aprovada pela primeira vez a sua aplicação pela *Food and Drug Administration* (FDA), a TB tem demonstrado ser uma terapia segura e eficaz para as variadas doenças clínicas caracterizadas pela atividade involuntária do músculo, tónus muscular excessivo, dor e condições de hipersecreção, sucedendo-se, ao longo dos anos, uma continuada aprovação para diferentes patologias. Novas aplicações em patologias neurológicas e não neurológicas continuam a surgir a um ritmo exponencial (Dutton e Fowler, 2007). A TB provou ser fácil de administrar, com efeitos adversos locais e transitórios raros, o que fez com que alcançasse uma aceitação muito alta por parte dos indivíduos (Chen, 2012).

A FDA aprovou, primeiramente, o uso da TB, para o tratamento do estrabismo, blefarospasmo e espasmos focais, incluindo espasmo hemifacial. Subsequentemente, a utilização desta toxina aumentou consideravelmente. Os laboratórios, a nível mundial, começaram a fabricar diferentes formulações com o intuito de aumentar a eficácia e segurança da aplicação da TB (Wu, Shen, Chen, e Lian, 2011).

Esta monografia pretende ser uma revisão bibliográfica da literatura científica acerca das aplicações terapêuticas da TB, dando ênfase às aplicações mais comumente usadas na prática clínica. Neste âmbito, também descrito o seu mecanismo de ação e a sua estrutura, e descritos os seus efeitos adversos e sua possível imunogenicidade no organismo humano.

2. Toxina botulínica

2.1. Propriedades estruturais

Todas as neurotoxinas, produzidas por *C. botulinum*, são sintetizadas na forma de uma cadeia polipeptídica de 150 kDa. Esta é composta por uma cadeia leve (CL) de 50 kDa e uma cadeia pesada (CP) de 100 kDa (Karine *et al.*, 2014) unidas por uma ligação dissulfureto, não covalente, associadas a um átomo de zinco. A CP pode ser dividida funcionalmente em dois domínios, um domínio terminal amina, com função celular e homóloga nos vários tipos de toxina, e um domínio terminal carboxilo que apresenta alguma variabilidade (Peng Chen *et al.*, 2012).

A enorme potência tóxica da TB deve-se à atividade de uma metaloprotease dependente de zinco, localizada na CL. Esta tem uma atividade proteolítica que vai clivar as proteínas neuronais alvo (Karine *et al.*, 2014), ou seja, cliva o complexo SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptor*), constituído por proteínas complexas que são críticas para a liberação do neurotransmissor ACh (Čapek e Dickerson, 2010). Após a síntese da TB pela bactéria, esta parte molecular associa-se a proteínas não tóxicas, que têm propriedades de hemaglutinina, e, proteínas não tóxicas, em que estas propriedades não estão presentes (Peng Chen *et al.*, 2012). As proteínas estão associadas para estabilizar e proteger as moléculas de mudanças de temperatura, diminuições de pH e degradação enzimática (Naumann, Boo, Ackerman, e Gallagher, 2013).

2.2. Mecanismo de ação

Fisiologicamente, sem a presença da TB, verifica-se uma transmissão neuromuscular entre as terminações nervosas e as fibras musculares, após ocorrer um potencial de ação na membrana plasmática do neurónio, com consequente despolarização do terminal do axónio. Esta despolarização leva a um influxo de cálcio através de canais voltagem-dependentes. O aumento de cálcio intracelular promove a exocitose de vesículas sinápticas que contêm ACh na junção neuromuscular, pois este é um neurotransmissor dependente de cálcio (Peng Chen *et al.*, 2012). A libertação de ACh é também mediada pelo complexo SNARE, contendo as proteínas sinaptobrevina, SNAP-25 e sintaxina que permitem que a membrana da vesícula sináptica se funda com a membrana da célula neuronal pré-sináptica (Čapek e Dickerson, 2010), libertando-se

ACh na fenda sináptica que, posteriormente, se vai ligar a recetores musculares possibilitando assim uma contração das fibras musculares (Peng Chen *et al.*, 2012)

Após administração intramuscular ou absorção por via gastrointestinal, a TB atinge as terminações nervosas, possuindo uma elevada afinidade para as sinapses colinérgicas, onde posteriormente vai atuar. O mecanismo de ação (Figura 1) classicamente descrito envolve o bloqueio da libertação da ACh com consequente inibição da contração muscular e deservação química (Colhado, Boeing, e Ortega, 2009). Este mecanismo pode-se dividir em quatro etapas, nomeadamente, na ligação, na internalização, na translocação da membrana e na proteólise de proteínas específicas do complexo SNARE (Peng Chen *et al.*, 2012).

a) Ligação

A ligação da toxina às células neuronais ocorre pela ligação do terminal carboxilo a recetores específicos do terminal pré-sináptico, aos quais se podem ligar os sete tipos de TB, consoante a afinidade com o recetor. As toxinas associam-se à membrana celular através de gangliósidos específicos e de proteínas associadas a vesículas, presentes na superfície interna da vesícula pré-sináptica. Após a ligação da neurotoxina ao oligossacárido, esta perde a sua estrutura tridimensional, e muda para uma bidimensional, diminuindo assim o seu tamanho e consequentemente o volume da reação (Peng Chen *et al.*, 2012). As simultâneas interações com gangliósidos e com recetores de proteínas criam uma força de ligação de elevada afinidade, importante para o processo subsequente de endocitose da TB (Chen, 2012).

b) Internalização

Após a ligação aos recetores, há uma constrição da membrana da terminação nervosa e a toxina é então internalizada por endocitose (Peng Chen *et al.*, 2012). É aqui que o componente enzimático, CL, da molécula da TB é ativado (Collins e Nasir, 2010).

c) Translocação da membrana

Este é o processo de ação da neurotoxina que é menos compreendido. Acredita-se que à medida que o pH diminui no endossoma, ocorre uma mudança de conformação na CL da neurotoxina, expondo os segmentos hidrófobos à superfície. Esta alteração permite a penetração das cadeias da TB na bicamada lipídica da vesícula, levando à formação de um canal na membrana, facilitando assim a translocação da CL através da

membrana do endossoma para o citoplasma (Peng Chen *et al.*, 2012). A dissociação da CL a partir do terminal carboxilo ocorre pela quebra da ligação dissulfureto, que pode ser desencadeada pelo pH neutro e o ambiente redutor no citosol, promovendo a libertação da CL (Chen, 2012).

d) Proteólise de proteínas específicas do complexo SNARE

Uma vez no citoplasma, a CL, atua como uma metaloprotease dependente de zinco e cliva, num local distinto, uma ou mais proteínas do complexo SNARE, necessárias para a exocitose de vesículas, evitando assim a libertação de ACh para a fenda sináptica (Peng Chen *et al.*, 2012). Este mecanismo é dependente do serotipo da toxina, sendo que cada um dos sete serotipos da mesma cliva uma ligação peptídica única localizada numa das proteínas SNARE (Čapek e Dickerson, 2010). A toxina botulínica do tipo A, C e E clivam partes específicas de SNAP25 (sinaptosomal associada a proteína de 25 kDa). Para além da toxina botulínica do tipo C clivar a SNAP-25, cliva também a syntaxina. Pelo contrário, a toxina botulínica do tipo B, D, F e G têm como alvo a sinaptobrevina, clivando-a em diferentes posições (Čapek e Dickerson, 2010; Peng Chen *et al.*, 2012).

Como resultado deste processo, ocorre a inibição da libertação de ACh na junção neuromuscular, verificando-se assim a inibição dos impulsos nervosos, o que provoca uma paralisia flácida que, posteriormente, vai reduzir a contração do músculo, a secreção glandular e a sinalização aferente (Peng Chen *et al.*, 2012).

A ação da TB também tem sido associada à inibição da libertação de neuropeptídeos envolvidos na transmissão de sensações dolorosas, reduzindo a sensação de dor (Collins e Nasir, 2010).

O bloqueio de ACh é reversível e temporário e a administração de mais do que uma injeção de TB após alguns meses é fundamental quando se deseja obter um efeito terapêutico prolongado com a aplicação da mesma. Isto acontece devido à regeneração do axónio e conseqüentemente, da terminação nervosa que posteriormente restabelece a ligação ao músculo promovendo contrações musculares (Collins e Nasir, 2010). As proteínas SNARE também são regeneradas no corpo celular de onde migram para os terminais nervosos (Dutton e Fowler, 2007).

As moléculas livres da TB que não se ligaram aos recetores pré-sinápticos das terminações nervosas colinérgicas serão fagocitadas ou pinocitadas e posteriormente degradadas (Infarmed, 2012).

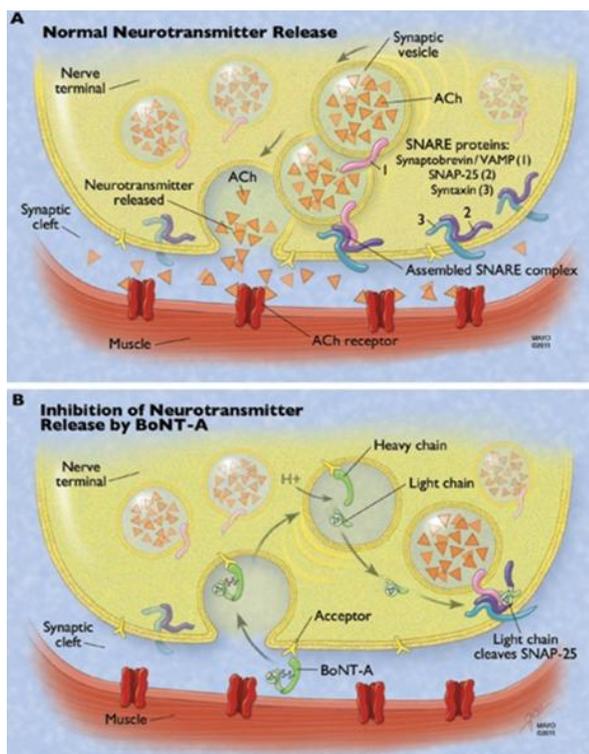


Figura 1 - Mecanismo de ação da TB. **A**- Ação normal na junção neuromuscular **B**- Presença da TB na terminação nervosa, clivagem do complexo SNARE e posterior inibição da liberação da ACh para o músculo (Retirado de Robertson e Garza, 2012).

2.3. Diferentes serotipos

Existem sete serotipos distintos da TB (A, B, C, D, E, F, G) sendo que o tipo A é considerado o mais tóxico (Karine *et al.*, 2014), considerando-se assim responsável pela maior taxa de mortalidade de botulismo em humanos (Peng Chen *et al.*, 2012). Ainda assim, é o que é mais aplicado em terapêuticas farmacológicas, devendo-se, em grande parte, aos inúmeros estudos associados a este serotipo (Whitemarsh *et al.*, 2013).

A duração de ação da TB varia consoante estes serotipos, estando associada uma maior duração de ação ao serotipo A e uma duração inferior ao serotipo E (Chen, 2012).

A toxina botulínica do tipo A (TB-A) é dividida em cinco subtipos, A1 - A5. A distinção dos vários subtipos baseia-se nas diferenças encontradas nas sequências de aminoácidos, podendo estas diferenças determinar propriedades imunológicas e biológicas desta toxina. Apenas os subtipos A1, A2 e A5 foram purificados e, posteriormente, analisados a um nível de sequenciação de aminoácidos para determinar assim diferenças funcionais. Uma das diferenças que pode determinar o seu efeito é a afinidade para a SNAP 25, sendo que a TB-A1 e TB-A2 são mais eficientes para a

degradar do que a TB-A3 e TB-A4. A diferença na sequência de aminoácidos entre a TB-A1 e TB-A2 diz respeito principalmente à ligação destas aos recetores das vesículas, tendo esta diferença uma percentagem de 10% (Peng Chen *et al.*, 2012).

O serotipo B, também pode ser dividido em diferentes subtipos, sendo eles B1, B2 e B3. Neste caso, as diferenças de aminoácidos dizem respeito à sequência de nucleótidos que codificam o terminal carboxilo. Assim como, o serotipo E, diferenciado como E1, E2, E3, E4, E5 e E6. Pode-se depreender que as sequências de nucleótidos de TB-E têm menos variabilidade de aminoácidos do que TB-A (Peng Chen *et al.*, 2012).

2.4. Potência, atividade e dosagem da toxina botulínica

O efeito biológico da TB é expresso em termos de unidades (U) (Dutton e Fowler, 2007). De acordo com as normas legais, cada lote de TB deve ser submetido a vários testes de potência. O procedimento padrão de acordo com a Farmacopeia Europeia e a Farmacopeia Americana é a DL50, ensaio clássico no ratinho (Eckle *et al.*, 2014). Uma unidade é definida como a quantidade de toxina letal em 50% dos ratinhos fêmea Swiss-Webster após a injeção intra-peritoneal (Peng Chen *et al.*, 2012). A dose equivalente para humanos é de cerca de 1 ng/kg ou 1.400 U de DL50 para um ratinho, o que ultrapassa as doses utilizadas clinicamente (Dutton e Fowler, 2007).

Inicialmente a TB-A encontra-se como um composto liofilizado em que previamente foi adicionado uma solução de cloreto de sódio (NaCl) e albumina humana (Dutton e Fowler, 2007). Este composto pode ser armazenado no frigorífico (2°C - 8°C) ou no congelador (a temperatura igual ou inferior a -5°C). A TB-A, antes de ser administrada, é reconstituída em NaCl e se não for aplicada imediatamente deve ser conservada no frigorífico, apresentando uma estabilidade de 24 horas (Infarmed, 2014a). A toxina botulínica do tipo B (TB-B) é estável em solução com um pH ácido, sendo armazenada sob esta forma, sem necessitar de reconstituição (Dutton e Fowler, 2007).

As doses de TB não são intercambiáveis entre os sorotipos disponíveis, e entre cada formulação (Chen, 2012). Por exemplo, em algumas experiências, o efeito biológico de 5 U de TB-A dão resultados clínicos, aproximadamente equivalentes às 500 U de TB-B (Dutton e Fowler, 2007). A TB é aplicada localmente e pode difundir-se numa área de 1,5 a 3 cm ao redor do local de aplicação. O efeito de paralisia muscular manifesta-se entre três a cinco dias após a injeção, com um tempo médio de duração de eficácia de quatro a seis meses, dependendo não só do metabolismo individual de cada

paciente como também da dosagem usada no tratamento e do plano de aplicação (Dutton e Fowler, 2007).

2.5. Toxina botulínica disponível comercialmente para uso clínico

Atualmente apenas dois serotipos da neurotoxina estão disponíveis, TB-A e TB-B (Chen, 2012). A TB-A foi a primeira a estar disponível para uso clínico. Em 1989, a FDA aprovou o seu uso no tratamento do estrabismo, blefarospasmo e espasmo hemifacial em doentes com idades superiores a 12 anos (Dutton e Fowler, 2007). Atualmente existe sob a forma de Botox[®] (*OnabotulinumtoxinA*), Dysport[®] (*AbobotulinumtoxinA*) e Xeomin[®] (*IncobotulinumtoxinA*) (Chen, 2012). O laboratório, *Allergan Inc.*, adquiriu o direito de comercializar esta toxina em 1991 e foi aí que surgiu o seu primeiro nome comercial, Botox[®]. Em 1997, produziu um novo lote com uma potência específica e mais elevada, reduzindo assim o seu potencial antigénico (Dutton e Fowler, 2007).

Em Portugal, a TB-A também é comercializada com os nomes de Azzalure[®], Bocouture[®] e Vistabel[®], sendo produzida por diferentes laboratórios que são detentores da respetiva Autorização de Introdução no Mercado (AIM), neste momento a TB não é comparticipada e o preço de custo é consideravelmente elevado (Infarmed, 2014b).

Em 2000, o laboratório, *Elan Pharmaceuticals* obteve a aprovação da FDA para comercializar a TB-B, para a distonia cervical, cujo nome comercial é conhecido por Myobloc[®] (*RimabotulinumtoxinB*) (Dutton e Fowler, 2007).

Segundo Chen (2012), cada formulação tem recomendações clínicas específicas que foram formuladas com base no conhecimento científico disponível, assim como em diferentes perfis bioquímicos (Chen, 2012). Para além dos excipientes utilizados, também as proteínas associadas servem para estabilizar a neurotoxina (Peng Chen *et al.*, 2012). Todos os subtipos de TB-A têm estas proteínas associadas, exceto a *IncobotulinumtoxinA*, pois são removidas (Naumann *et al.*, 2013) após um processo de purificação (Truong *et al.*, 2013). No entanto, isto não resulta num problema de estabilidade para a *IncobotulinumtoxinA* pois os excipientes utilizados na sua composição preenchem esta lacuna. *Abobotulinumtoxin*, *OnabotulinumtoxinA* e *RimabotulinumtoxinB* contêm diferentes complementos de proteínas associadas, que resulta em tamanhos moleculares e estruturas tridimensionais diferentes, este facto pode ser relevante para a possível formação de anticorpos contra a TB (Naumann *et al.*, 2013).

3. Aplicações terapêuticas

Devido ao seu perfil de segurança e eficácia, a TB começou a ser considerada como uma opção terapêutica para um número crescente de patologias (Chen, 2012).

A neurotoxina foi usada em humanos pela primeira vez na década de 80, por Alan Scott, um oftalmologista que tratou um paciente com estrabismo (Peng Chen *et al.*, 2012). No seu seguimento, o uso desta toxina multiplicou-se até à atualidade com o objetivo de servir de tratamento para várias doenças caracterizadas pela hiperatividade de terminações nervosas periféricas e síndromes que envolvem hipersecreção de algumas glândulas, devido ao facto desta toxina bloquear a libertação da ACh nas junções neuromusculares e como resultado haver uma paralisia dos músculos (Andrés-Nogales *et al.*, 2014).

Uma vantagem da aplicação da TB é o facto da sua ação no organismo não ser apenas momentânea e o seu efeito durar até alguns meses. Assim, não são necessárias aplicações tão frequentes, embora em muitos casos tenham de ser repetidas mais tarde, pois o seu efeito clínico é reversível (Chen, 2012).

Pela revisão da literatura, constata-se que a TB apresenta potencialidade em diferentes patologias, nomeadamente: distonias cervicais, estrabismo, blefarospasmo, espasmo hemifacial, movimentos involuntários, hiperidrose axilar e uso cosmético. Mais recentemente foi utilizada no tratamento da enxaqueca, aprovado em 2010, assim como, no campo da urologia para o tratamento da hiperatividade da bexiga, aprovado pela FDA em 2011 (Peng Chen *et al.*, 2012). Um dos aspetos mais interessantes do uso da TB tem sido associado à sua aplicação no tratamento de distúrbios neurológicos (Dhaked *et al.*, 2010), tendo esta toxina também aplicações na terapêutica da dor neuropática (Li *et al.*, 2014).

Embora a sua utilização seja aprovada em inúmeros tratamentos, não deixam de existir também aplicações *off-label*, como é o caso da distonia focal da mão, e problemas gastrointestinais (Peng Chen *et al.*, 2012; Chen, 2012).

Geralmente, todas as aplicações da TB, aprovadas pela FDA, são seguras. No entanto, há sempre a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos no local da injeção, assim como também alguns efeitos sistémicos, como a disfagia, fraqueza muscular generalizada e até mesmo efeitos respiratórios que podem levar à morte. Por este motivo, a FDA desenvolveu um aviso que deve estar presente no folheto informativo de todas as formulações da TB (Figura 2) (Robertson e Garza, 2012).

WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT

The effects of BOTOX and all botulinum toxin products may spread from the area of the injection to produce symptoms consistent with botulinum toxin effects. These symptoms have been reported hours to weeks after injection. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can also occur in adults, particularly in those patients who have an underlying condition that would predispose them to these symptoms

Figura 2 -Aviso acerca da existência de possíveis efeitos da TB
(Retirado de Robertson e Garza, 2012).

3.1. Aplicações terapêuticas em oftalmologia

Desde que a aplicação da TB foi utilizada no tratamento do estrabismo, a mesma tem-se expandido para outras condições oftalmológicas, sendo então consideradas das patologias em que mais se aplica a TB (Dutton e Fowler, 2007).

3.1.1. Estrabismo

A TB foi utilizada pela primeira vez em oftalmologia para tratar o estrabismo. A expectativa da sua primeira utilização era que a mesma originasse uma fraqueza muscular permanente de forma a alinhar o olho, pois o estrabismo caracteriza-se pela perda do alinhamento ocular, por desequilíbrio oculo-motor (Dutton e Fowler, 2007).

O estrabismo pode ser considerado não-paralítico, quando se verifica movimento ocular com alguma aptidão dos músculos extraoculares, ou paralítico, quando ocorre devido à fraqueza completa do músculo extraocular, como é o caso da paralisia do músculo reto lateral inervado pelo nervo abducente. Devido a esta fraqueza, o olho não consegue permanecer na posição que seria a correta (Munchau e Bhatia, 2000). A TB desempenha um papel muito importante no tratamento deste distúrbio ocular, tornando-se uma alternativa eficaz para o tratamento do estrabismo, para além do uso de dispositivos óticos e/ou de uma cirurgia (Wan, Chu, e Gong, 2011). A TB diminui a ação do músculo antagonista, reto medial, músculo que contraria o movimento daquele que inicialmente o provoca, ou seja a injeção faz com que este não exerça a sua função contrária (Munchau e Bhatia, 2000), pois a TB origina uma paralisia temporária do músculo em que é injetada, levando a um desvio ocular no sentido contrário ao da ação do mesmo (Wan *et al.*, 2011). Esta ação tem o intuito de alinhar os eixos visuais e contrariar a contratura muscular que inicialmente estava presente (Munchau e Bhatia, 2000). Todavia, esta paralisia acaba por regredir, tendo uma duração dependente da dose, regressando o olho gradualmente para a sua posição original. Porém, como há um novo equilíbrio de forças entre os músculos, o desvio inicial dos olhos não irá ser tão

evidente como nos casos de estrabismo onde ainda não foi aplicada nenhuma terapêutica (Wan *et al.*, 2011).

A administração de injeções de TB normalmente é associada a electromiografia, (EMG), para dirigir a aplicação da TB ao músculo alvo (Dutton e Fowler, 2007). No entanto, este método pode acarretar alguns problemas, como a possível perfuração da esclerótida devido à diminuição da sensibilidade da ponta da agulha. Por este motivo, opta-se, ainda, em muitos casos por efetuar esta aplicação sem recorrer a esta técnica (Wan *et al.*, 2011). Em doentes cujo desvio angular é maior, pode haver um aumento da dose de toxina em cada injeção, de modo a obter-se melhores resultados. Contudo pode também haver uma maior incidência de complicações (Dutton e Fowler, 2007).

3.1.1.1. Efeitos adversos

As injeções de TB são geralmente bem toleradas em doentes com estrabismo, manifestando-se raros efeitos adversos (Wan *et al.*, 2011), contudo ptose transitória, hemorragia subconjuntival e desvios transitórios do globo ocular são representativos dos possíveis efeitos secundários (Munchau e Bhatia, 2000).

3.1.1.2. Eficácia

Inúmeros estudos mostram que a TB tem uma utilidade superior em esotropia infantil, que representa uma das formas mais comuns de estrabismo. Como nestes casos o estrabismo desenvolve-se num período sensível para o desenvolvimento da visão binocular, as crianças com esotropia requerem um tratamento precoce para corrigir esta situação (Chen *et al.*, 2013). Neste tipo de população onde foi aplicada a TB, os casos clínicos apresentam resultados satisfatórios, mostrando uma superioridade em restabelecer a função motora e sensorial nos nervos oculares comparável a uma cirurgia (Munchau e Bhatia, 2000). No entanto, há divergências nos resultados relativamente à idade, mostrando-se uns mais positivos numa população mais jovem do que outros (Dutton e Fowler, 2007).

Num período de seis meses, depois da aplicação da injeção de TB-A, um estudo em 47 crianças com esotropia concluiu uma eficácia e viabilidade nesta terapêutica (Figura 3). O objetivo deste estudo não era simplesmente mostrar a eficácia da TB-A mas também apresentar um sucesso deste tratamento com a combinação de injeções de TB-A com hialuronato de sódio (HS), pois a adição de HS pode diminuir a difusão desta toxina para outros músculos, e assim, diminuir o potencial de alguns efeitos

adversos, não sendo necessário recorrer a EMG. Foi possível observar-se que 30,4% dos doentes apresentaram um bom alinhamento ocular quando tratados com TB-A conjuntamente com HS e, 37,5%, quando tratados unicamente com TB-A. Os resultados deste estudo foram comparados com outro, mostrando semelhanças na eficácia. Houve uma baixa frequência de complicações observada após as injeções e embora tenha sido administrada a mesma dose TB-A, em ambos os grupos, as taxas mais baixas de complicações foram observadas no grupo em que a toxina foi injetada concomitantemente com HS. Tal facto pode ser resultado de uma diminuição da difusão da toxina para os músculos adjacentes. Estes resultados demonstram um potencial deste tratamento e acima de tudo uma elevada segurança da aplicação da TB (Chen *et al.*, 2013).

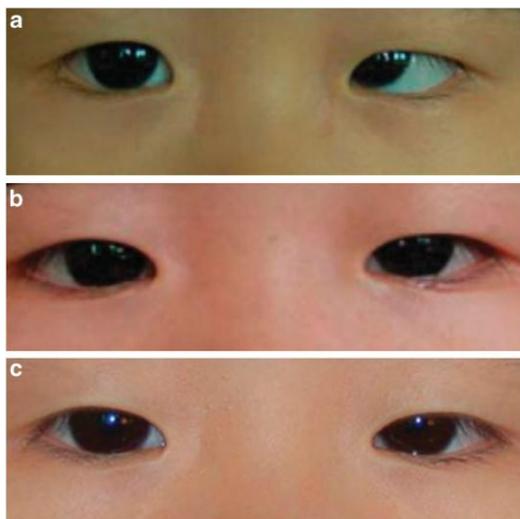


Figura 3 - a- Esotropia observada antes da injeção de TB-A, b e c - Alinhamento ocular após injeção de TB-A
(Retirado de Chen *et al.*, 2013).

3.2. Aplicações terapêuticas em distúrbios do movimento e distonias focais

3.2.1. Blefarospasmo

A aplicação da TB, nomeadamente a *OnabotulinumtoxinA* para o blefarospasmo foi autorizada em 1989 (Chen, 2012). Esta aprovação foi fundamentada maioritariamente por estudos observacionais, abertos, não controlados, mas que desde logo mostraram uma elevada eficácia. No entanto, com o passar dos anos, estudos controlados corroboraram esta tão marcada eficácia. Posteriormente foi aprovada outro

tipo de TB-A, a *IncobotulinumtoxinA*, que demonstrou após vários ensaios clínicos, na fase III e IV, uma eficácia e segurança semelhantes com a finalidade de reverter esta patologia (Fernandez *et al.*, 2014).

Neste momento, o tratamento para o blefarospasmo, recorrendo a injeções de TB-A, está firmado, sendo até considerado como o melhor tratamento devido à deservação que esta provoca (Anwar e Zafar, 2013).

O blefarospasmo é uma distonia focal, que envolve os músculos faciais, mais propriamente os músculos da pálpebra e da testa. Este é caracterizado por um movimento involuntário dos mesmos, geralmente bilateral (Fernandez *et al.*, 2014), síncrono e simétrico (Defazio, Hallett, Jinnah, e Berardelli, 2013). Estes espasmos involuntários podem evoluir na sua frequência e força, o que pode levar, em casos graves, a um encerramento total das pálpebras ocorrendo assim uma cegueira funcional (Dutton e Fowler, 2007). Com a progressão da doença, pode também haver um envolvimento da face média, ou seja, pode manifestar-se a síndrome de Meige (Anwar e Zafar, 2013). Além disso, o blefarospasmo também pode ocorrer como efeito de doenças neuro-degenerativas, tais como a Parkinson, ataxias hereditárias e distonias generalizadas (Aquino *et al.*, 2012).

Este movimento que qualifica o blefarospasmo pode dever-se a um aumento da excitação dos neurónios no tronco cerebral, que resulta da disfunção orgânica dos gânglios da base e conseqüentemente, provoca uma alteração involuntária na contração do músculo ocular, orbicular (Okumus *et al.*, 2012).

A prevalência do blefarospasmo é considerável (Fernandez *et al.*, 2014), sendo mais comum em mulheres e em indivíduos com idade superior a 50 anos (Anwar e Zafar, 2013). Devido à morfologia desta doença, a mesma é uma condicionante na qualidade de vida dos doentes visto que, influencia globalmente todas as ações que estes podem praticar (Fernandez *et al.*, 2014).

Para existir uma resseção desta doença é necessário, em primeiro lugar, haver um bom diagnóstico e posteriormente, um tratamento eficiente. Este primeiro passo é dificultado pela existência de outras patologias que se manifestam de uma forma idêntica a esta, como é o caso de tiques palpebrais, espasmo hemifacial e até outras patologias na musculatura facial (Defazio *et al.*, 2013). O segundo passo, que consiste na aplicação de uma terapêutica, está beneficiado pela existência de um vasto leque de estudos relativamente à indicação da TB no blefarospasmo. Os doentes que recorreram à sua aplicação, com o intuito de melhorarem a sua condição, puderam usufruir de um

tempo prolongado sem os sintomas característicos da doença bem como de uma melhoria da qualidade de vida, tendo presente um bem-estar não só psicológico, como também, físico (Anwar e Zafar, 2013).

Em 2008, o *Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*, chega mesmo a recomendar, a aplicação da TB como tratamento do blefarospasmo, recomendação suportada por dois estudos de Classe II, Nível B, com base em evidências sobre a sua eficácia e segurança (Fernandez *et al.*, 2014).

Para a eficácia da toxina, os locais de injeção (Figura 4) e dosagem são escolhidos cuidadosamente, assim como, os intervalos de tempo a que se deve proceder para uma posterior administração. A dose recomendada é de 1,25U a 5U por local de injeção e pode ser aumentada se a resposta inicial não for suficiente (Anwar e Zafar, 2013). Contudo, a dose máxima total não deve exceder as 100U num período de doze semanas (Infarmed, 2014a) e estas não devem ser repetidas em intervalos inferiores a três meses (Anwar e Zafar, 2013). Deve-se usar, uma agulha estéril de calibre 27-30 com 0,40–0,30mm, não sendo necessário um controlo EMG. Geralmente é necessário administrar-se uma injeção de TB no músculo orbicular, orbicular mediano, lateral da pálpebra superior e no orbicular lateral da pálpebra inferior. Poderão também injetar-se em locais adicionais, nomeadamente na zona das sobrancelhas, no orbicular lateral e na zona facial superior, se os espasmos nestas zonas interferirem com a visão. O efeito inicial desta aplicação, normalmente, observa-se ao fim de três dias, atingindo um pico entre uma a duas semanas (Infarmed, 2014a). Após a injeção deve-se ter em especial atenção a pálpebra superior, pois pode ocorrer o risco da toxina disseminar para o músculo elevador da pálpebra e conseqüentemente, acontecer uma ptose temporária (Anwar e Zafar, 2013).



Figura 4 - Locais de injeção da TB no blefarospasmo (Retirado de Anwar e Zafar, 2013).

3.2.1.1. Efeitos adversos

Normalmente, os efeitos adversos que podem ocorrer, têm uma curta duração e são de fácil controlo. Entre estes encontram-se a ptose, a queratite, a produção de lágrimas, a diplopia e a irritação ocular. Outros efeitos secundários, menos comuns, incluem o aumento transitório da pressão intraocular, síndrome gripal e a cólica biliar secundária. Comparando a ocorrência de ptose em dois estudos, pode-se verificar que esta é experienciada em menos de 50% dos doentes (Anwar e Zafar, 2013).

No estudo de Aquino *et al.* (2012) os efeitos colaterais após o tratamento ocorreram em 14% dos doentes, sendo que os mais relatados foram ptose palpebral, visão turva, diplopia e a presença de um corpo estranho nos olhos (Aquino *et al.*, 2012).

A região na qual se administra a injeção é um dos pontos cruciais para a ocorrência da diminuição dos efeitos adversos. A TB pode ser injetada em regiões pré-tarsal e pré-septal, sendo que a região pré-tarsal mostra resultados mais eficientes, e com menos complicações, o que se pode dever ao facto da mesma ser uma região mais próxima da pálpebra (Okumus *et al.*, 2012). Relatos de outros estudos corroboram esta afirmação pois verificam uma melhor resposta com menos complicações ao injetar-se a toxina na região pré-tarsal do músculo (Dutton e Fowler, 2007).

3.2.1.2. Eficácia

Resultados que relatam a eficácia característica da TB têm sido demonstrados por vários estudos, como foi o caso de um ensaio clínico, XCiDaBLE, observacional, multicêntrico e prospetivo, recentemente efetuado em 170 indivíduos que apresentavam sintomas de blefarospasmo. Os mesmos foram tratados com *IncobotulinumtoxinA* para contrariar estes sintomas da doença e com o objetivo de reproduzir os resultados, que sucedem na realidade, na vida quotidiana. Para tal, foi administrado nos músculos oculares, em ambos os olhos, uma dose média de 71,5U de TB-A. Os músculos oculares onde foi administrada a toxina foram o músculo orbicular, músculo corrugador do supercílio e músculo prócerco, sendo os músculos, respetivamente, mais e menos injetados. No início do estudo a maioria dos indivíduos manifestavam um estado clínico considerado moderado a grave. Quatro semanas após a injeção da TB-A e com o respetivo acompanhamento, 51% dos indivíduos relataram uma melhoria significativa. Em comparação com os valores basais iniciais, usando uma escala específica para avaliar a gravidade e a frequência da doença, a *Jankovic Rating Scale Sums cor* (Anexo

D), observou-se que a magnitude da melhoria foi em média de 1,7, com uma diminuição de 0,8 valores relativamente à gravidade e 0,9 valores relativamente à frequência. Antes da aplicação, os indivíduos tinham um valor basal de 4,9, somando o valor da gravidade e da frequência que, pela escala, caracterizavam-se numa gravidade moderada e um vibrar palpebral, relativamente à frequência. Após a injeção, a gravidade passou a ser mínima e a frequência do movimento, ligeira, o que perfaz um total de 3,2 valores, alterando-se assim o nível de classificação do blefarospasmos nesta escala. Os valores obtidos neste estudo são análogos a outros ensaios cegos que reportaram conclusões semelhantes sobre a eficácia da TB. Esta toxina garante uma melhoria global relativamente à doença, caracterizando-se a sua aplicação nesta patologia como uma mais-valia. Contudo, deve-se considerar as limitações deste estudo, pois foi um relatório provisório com apenas 170 indivíduos que pertencem a um grupo de 688 sendo o tamanho da amostra relativamente pequeno. Além disso, não é um estudo controlado com placebo, sendo que todos os envolvidos estavam conscientes da aplicação do tratamento e, por isso, a expectativa de melhoras poderá ter sido influenciada (Fernandez *et al.*, 2014).

Há uma enorme referência acerca da eficácia dos tratamentos com a aplicação da TB para esta patologia, contudo, a sua limitação diz respeito à curta duração da mesma que pode por em causa a escolha deste tratamento (Harrison *et al.*, 2011). Observa-se que a função muscular, anteriormente bloqueada pela toxina, retoma, isto acontece, pois, cerca de três meses após o tratamento há formação de novos axónios e de novas junções neuromusculares (Anwar e Zafar, 2013). Além disso, alguns doentes podem desenvolver anticorpos contra a TB, o que faz com que não haja uma resposta ao tratamento (Harrison *et al.*, 2011).

Num estudo efetuado por Aquino *et al.* (2012), 125 indivíduos, foram tratados com a TB com uma média de oito injeções por doente. O estudo mostrou que a duração média do efeito após a primeira injeção foi cerca de três meses (Aquino *et al.*, 2012), período já mencionado por Anwar e Zafar (2013) e Harrison *et al.* (2011). Como o blefarospasmo é uma condição permanente, a investigação de opções de tratamento de longo prazo torna-se essencial. Para tal, numa perspetiva futura, deve-se pensar numa adição de componentes que aumentem a duração da sua eficácia de modo a diminuir o número de injeções de TB necessária para os doentes (Harrison *et al.*, 2011).

3.2.2. Espasmo hemifacial

O espasmo hemifacial é outra das patologias que tem como base um distúrbio do movimento, devido a uma contração involuntária de um músculo (Wu *et al.*, 2011). Concretamente é uma desordem caracterizada por espasmos intermitentes, unilaterais e por contrações tónico clónicas dos músculos inervados pelo nervo facial ipsilateral, VII nervo craniano (Gürsoy, Babacan Yildiz, Gülhan, e Kolukisa, 2012). Estes espasmos têm origem na pálpebra inferior alargando-se para a pálpebra superior, seguida da maioria de toda a musculatura facial, nomeadamente, dos músculos periorais e do músculo plaxima que se encontra no pescoço (Park *et al.*, 2013).

Reconhece-se que o espasmo hemifacial, na maioria dos casos, ocorre devido à pressão de uma ou mais artérias, atipicamente aberrantes, adjacentes ao nervo facial e localizadas na zona de saída da raiz do nervo do tronco cerebral, que levam à compressão deste. Esta compressão do VII nervo craniano leva à ocorrência de movimentos involuntários da face originando assim este distúrbio. Esta patologia pode ser originada também por causas secundárias, como é o caso de tumores do ângulo ponto-cerebelar, malformações arteriovenosas e aneurismas (Wu *et al.*, 2011).

Epidemiologicamente o espasmo hemifacial ocorre numa população menos jovem, com idades compreendidas entre os 40 e os 79 anos e mais comumente em mulheres (Wu *et al.*, 2011). Apesar de não ser uma patologia com um elevado risco de morte, condiciona bastante a vida dos doentes, pois para além de provocar alterações visuais, irritação ocular, que causam dificuldades em várias atividades diárias, leva também a um constrangimento, visto que é uma doença que provoca alterações na face e pode-se tornar um estigma social (Huang *et al.*, 2009).

Embora tenha características diferentes do blefarospasmo, sobretudo a localização, o espasmo hemifacial pode tratar-se de uma forma semelhante, incluindo o uso da TB, nomeadamente a TB-A. Esta proporciona um excelente alívio sintomático em doentes que possuem este distúrbio (Wu *et al.*, 2011). Esta aplicação da TB foi também aprovada pela FDA em 1989 (Chen, 2012), tornando-se atualmente como um dos tratamentos mais comumente usados nesta patologia (Harrison *et al.*, 2011). A sua aplicação consiste na injeção da toxina num determinado local da face dirigido para um músculo específico. A dose ideal varia entre 1,25U a 5U de TB em cada ponto onde é aplicada (Laskawi, 2008). O tratamento resulta num alívio das contrações faciais

(Figura 5) e conseqüentemente na satisfação dos doentes devido ao aumento da sua qualidade de vida (Huang *et al.*, 2009).



Figura 5 - **A** - Doente com espasmo hemifacial evidente. **B** - Doente após a aplicação da TB (Adaptado de Laskawi, 2008).

Até ao início da utilização da TB, como terapêutica para o espasmo hemifacial, as opções de tratamento consistiam na toma de medicamentos orais (Barbosa, Takada, Gonçalves, Mary, e Costa, 2010), como a carbamazepina, clonazepam, baclofeno e a gabapentina, que em alguns casos não tinham a resposta terapêutica esperada (Rosenstengel, Matthes, Baldauf, Fleck, e Schroeder, 2012). A cirurgia também consistia numa alternativa, no entanto, poderia desenvolver graves complicações (Barbosa *et al.*, 2010). Para certos grupos de doentes o tratamento com a TB é a única opção plausível e capaz de controlar os sintomas (Rosenstengel *et al.*, 2012). A aplicação desta pode resultar num notável alívio das contrações musculares em 75% a 100% dos doentes, sendo que a duração do efeito pode variar entre as quatro e 24 semanas. Esta duração da ação da TB constitui, uma das desvantagens deste tratamento, visto que tem de ser repetido ao longo do tempo (Park *et al.*, 2013). Como o espasmo hemifacial é uma patologia crónica, compreender esta desvantagem torna-se importante, de modo a saber até que ponto o tratamento repetido a longo prazo garante uma considerável segurança e eficácia (Barbosa *et al.*, 2010). Um estudo realizado no Brasil, com 54 indivíduos, teve como objetivo analisar esta problemática. Num período de, aproximadamente, seis anos, foram aplicadas 808 injeções de TB, com uma média de 14,96 por indivíduo. Neste estudo não houve uma diferença entre a duração do efeito nas primeiras aplicações relativamente às últimas. Ocorrendo uma eficácia após longos períodos de tratamento, resultando num elevado grau de satisfação do doente. Assim,

este estudo demonstrou que este é um tratamento satisfatório para ser aplicado em doentes com espasmo hemifacial. Todavia, pode haver uma necessidade de aumentar as doses de TB para se pronunciar o efeito desejado. Barbosa e colaboradores (2010) reuniram informações suficientes para afirmarem que a aplicação da TB melhora significativamente a taxa de remissão da doença, assim como reduz a incidência da progressão do espasmo hemifacial, conclusão também assente noutros estudos (Barbosa *et al.*, 2010).

A aplicação da TB-A também se verifica no espasmo hemifacial secundário, principalmente em doentes em que a cirurgia não é uma opção de tratamento. Um estudo realizado a um doente com contrações involuntárias na face esquerda e com um diagnóstico de espasmo hemifacial, secundário a um aneurisma, evidencia que após o tratamento com a TB-A foi verificado um alívio sintomático elevado. Como tal, a aplicação da TB-A torna-se uma opção segura e eficaz nestes casos mais delicados (Wu *et al.*, 2011).

3.2.2.1 Efeitos adversos

As reações secundárias ao tratamento do espasmo hemifacial com a TB são transitórias e não acontecem em todos os doentes. O efeito adverso mais frequentemente relatado nestes casos é a paralisia do músculo orbicular, seguida de ptose e lagoftalmo. No entanto, a ptose é, em muitos casos, relatada como o efeito mais proeminente (Barbosa *et al.*, 2010). Raramente, também pode ocorrer náuseas e reações alérgicas à TB (Rosenstengel *et al.*, 2012).

3.2.3. Distonia cervical

A distonia cervical caracteriza-se por contrações involuntárias dos músculos cervicais levando a alterações na postura da cabeça e do pescoço. É a forma mais comum de distonia focal (Queiroz, Chien, Sekeff-Sallem, e Barbosa, 2012), ou seja, é uma distonia que acontece apenas numa região do corpo. Pois o termo distonia pode também englobar, distonia segmentar quando acontece em duas ou mais regiões adjacentes, distonia multifocal quando acontece em duas ou mais regiões não adjacentes e, ainda, distonia generalizada (Zoons, Dijkgraaf, Dijk, van Schaik, e Tijssen, 2012). A distonia cervical pode-se distinguir-se de outro tipo de distonias pela elevada associação

da dor músculo-esquelética, presente em 75% dos doentes com esta patologia (Dressler, Paus, Seitzinger, Gebhardt, e Kupsch, 2013). Também o tremor está muito presente nestes casos, embora, as manifestações motoras sejam mais evidentes, os déficits de percepção somatosensorial também são vistos na distonia (Queiroz *et al.*, 2012).

Normalmente há um despoletar dos sintomas por volta dos 50 anos de idade e acontece mais frequentemente no sexo feminino (Jankovic *et al.*, 2011). Estes sintomas característicos da distonia cervical devem-se a uma contração simultânea dos músculos agonistas e antagonistas, com destruição nos músculos adjacentes. Isto pode acontecer por uma deficiência da inibição cortical, possivelmente resultante de uma disfunção motora associada a irregularidades no córtex motor e somatosensorial, gânglios basais e no cerebelo. No entanto, a sua fisiopatologia não está completamente compreendida (Jimenez-Shahed, 2012). Como tal, o tratamento é apenas sintomático, com o intuito de corrigir a postura anormal devido a uma diminuição das contrações involuntárias dos músculos. Deste modo, há também uma redução da dor que juntamente com os outros benefícios do tratamento contribuem para a melhoria da qualidade de vida dos doentes com distonia cervical (Delnooz e van de Warrenburg, 2012).

Atualmente, a TB é considerada o tratamento de primeira linha para a distonia focal, nomeadamente para a distonia cervical (Queiroz *et al.*, 2012). Esta consideração deve-se, não só aos efeitos favoráveis desta aplicação, mas também porque é o tratamento mais bem estudado em indivíduos com várias formas de distonia (Zoons *et al.*, 2012). Por este facto, a *American Academy of Neurology*, classificou o uso da TB, para a aplicação neste tipo de tratamento, de nível A (Jost, Hefter, Stenner, e Reichel, 2013).

O primeiro ensaio clínico controlado com placebo do uso da TB-A, na terapêutica da distonia cervical, foi realizado em 1987 e já nesta época os resultados eram promissores. A estagnação de novos ensaios clínicos não se verificou e, posteriormente, outros estudos controlados com placebo, indicaram que mais de 70% dos indivíduos que experimentaram a aplicação da TB-A apresentaram uma melhoria significativa dos seus sintomas e um alívio da dor. Este efeito pode durar cerca de 12 semanas (Chen, 2012).

A aprovação da TB-A pela FDA, para o tratamento da distonia cervical, ocorreu no ano de 2000. Esta aprovação inclui os três tipos de TB-A, nomeadamente, Botox[®], Dysport[®] e Xeomin[®]. Para esta patologia também foi aprovada a TB-B (Myobloc[®] ou NeuroBloc[®]). Visto que esta última pode apresentar mais imunogenicidade, como tal, é

maioritariamente aplicada nos doentes que apresentam resistências a TB-A (Chen, 2012).

O efeito da TB aplicada muscularmente é apenas focal, o que corresponde a uma vantagem quando comparada com a administração de outras terapêuticas para esta patologia, nomeadamente, os efeitos adversos de medicamentos anticolinérgicos (Gill *et al.*, 2013).

As injeções de TB, para esta patologia, são intramusculares, sendo muitas vezes orientadas por EMG. Como já muitas vezes referido, o efeito da toxina é transitório, portanto, também quando aplicada para o tratamento da distonia cervical, há a necessidade das injeções serem repetidas, normalmente num período de três a seis meses (Delnooz e van de Warrenburg, 2012). Visto esta patologia se localizar numa zona anatomicamente sensível, a administração da TB requer um cuidado especial aquando da mesma (Gill *et al.*, 2013). Deve-se ter em conta outro tipo de patologias que os doentes possam ter e que possam influenciar a aplicação de TB, tais como doenças neuromusculares, hipersensibilidade à TB ou aos constituintes da formulação, como a albumina ou o NaCl. Neste momento, ainda não é aconselhável a sua aplicação na gravidez ou lactação visto que a teratogenicidade da TB ainda não é conhecida (Delnooz e van de Warrenburg, 2012).

3.2.3.1. Eficácia

Um estudo prospetivo, concluiu que o uso da TB-A mais concretamente da *IncobotulinumtoxinA* é benéfico a longo prazo, com um perfil de segurança estabelecido. Para tal, 82 doentes com distonia cervical, foram avaliados após o tratamento com esta toxina num período entre 51 e 121 semanas, um dos mais longos períodos de avaliação para um estudo prospetivo com a aplicação da TB-A no tratamento da distonia cervical. As doses administradas foram pensadas para cada paciente, individualmente, e compreenderam uma dose total menor ou igual a 300U e uma dose menor ou igual a 50U por local de injeção. Houve uma melhoria significativa nos doentes com esta patologia, que foi avaliada pelos investigadores que usaram uma escala de avaliação clínica para a distonia cervical, TWSTRS (*Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*) (Anexo II). Nestes casos, os relatos dos doentes foram de encontro à avaliação dos investigadores que verificaram que o tratamento foi bem tolerado e teve um benefício sintomático significativo (Dressler *et al.*, 2013).

Esta segurança e eficácia a longo prazo da TB não são apenas fundamentadas por este estudo. Vários estudos têm demonstrado a existência de uma eficácia do tratamento até dez anos, onde os efeitos adversos muitas vezes não se manifestam (Delnooz e van de Warrenburg, 2012). A regressão dos sintomas ocorre geralmente durante as duas primeiras semanas a seguir à injeção, chegando-se a um pico de efeito clínico, aproximadamente seis semanas após a injeção (Infarmed, 2014b).

Camargo *et al.* (2011) estudaram a eficácia da TB-A em 28 indivíduos com distonia cervical. Observaram que, durante os anos de tratamento, houve uma melhoria progressiva com um controlo dos sintomas característicos desta doença. Esta observação baseou-se em duas avaliações, sendo que na primeira avaliação no ano de 2001 e 2002, a gravidade dos movimentos da cabeça e pescoço medidos na escala TWSTRS era maior do que na segunda que se realizou em 2008 e 2009, o que revelou assim uma diminuição da gravidade da doença. As doses de TB administradas foram ajustadas de acordo com as alterações clínicas dos indivíduos em estudo, estas variaram de 15U a 100U dependendo do músculo e da quantidade de locais em que a toxina era injetada. Quando questionados, os doentes não relataram efeitos adversos significativos. Pode-se também concluir que há uma dificuldade em aderir ao tratamento por este ser de longo prazo, condição que mete muitas vezes em causa o uso da TB (Camargo, Teive, Becker, Munhoz, e Werneck, 2011).

Tendo como método de comparação o uso de placebo, percebe-se que a *IncobotulinumtoxinA* apresenta um melhor perfil de segurança e eficácia para o tratamento de doentes com distonia cervical, assim como, a *OnabotulinumtoxinA*. Esta conclusão baseia-se num dos maiores estudos efetuados, até ao momento, que incluiu 463 doentes de onze países europeus. Neste estudo clínico randomizado controlado, os doentes foram escolhidos aleatoriamente para fazerem parte do grupo que recebia a terapêutica com *IncobotulinumtoxinA* ou com *OnabotulinumtoxinA* em doses iguais que variaram entre 70U a 300U. É importante referir que antes deste tratamento com os dois tipos de TB-A os mesmos já tinham recebido uma injeção prévia de *OnabotulinumtoxinA*. A avaliação da resposta ao tratamento foi feita quatro semanas após a injeção seguida de um acompanhamento durante 16 semanas. A estimativa da eficácia teve como base as alterações de gravidade da distonia cervical medidas pela escala de *TWSTRS*. No início do estudo, os doentes apresentavam um grau de severidade referente à mediada dos casos, de 18, classificada como uma gravidade moderada. Após 28 dias da injeção este grau teve uma alteração, com uma diminuição

de 6,6 para a *IncobotulinumtoxinA*, e de menos 6,4 para a *OnabotulinumtoxinA*. Ambos os tratamentos tiveram uma duração total do efeito muito semelhante bem como do período para o início e declínio do efeito (Jimenez-Shahed, 2012).

Ainda assim, com inúmeros ensaios clínicos sobre o efeito benéfico da TB, descritos na literatura, existem casos em que não se manifesta uma resposta por parte dos doentes a esta terapêutica, no entanto, a ocorrência deste facto é rara, tendo-se em consideração que a sua eficácia é muito mais elevada do que as suas falhas (Delnooz e van de Warrenburg, 2012).

3.2.3.2. Efeitos adversos

Os efeitos secundários mais comuns na terapêutica com TB para a distonia cervical incluem a disfagia, fraqueza muscular e ainda um mal-estar ocasional (Jankovic *et al.*, 2011). Pode também surgir uma dor de garganta, boca seca e alteração na voz, que se podem dever à quantidade de TB e ao local onde é aplicada nesta patologia (Delnooz e van de Warrenburg, 2012), nomeadamente no músculo esternocleidomastóideo, elevador da omoplata, escaleno, esplénico da cabeça, semiespinal, longo e/ou trapézio (Infarmed, 2014a). É importante ter-se em conta que a incidência de efeitos adversos tende a diminuir ao longo do tempo, o que pode ser justificado pela necessidade de ajuste na dose aplicada (Dressler *et al.*, 2013). Assim sendo, conclui-se que a dose é um fator limitante (Delnooz e van de Warrenburg, 2012).

Os efeitos adversos não diferem muito relativamente ao tipo de TB-A utilizado, que sugere que a *IncobotulinumtoxinA*, quando administrada nas doses proporcionais da *OnabotulinumtoxinA* possui um perfil de segurança similar (Jimenez-Shahed, 2012).

3.2.4. Espasticidade

A TB também é comumente utilizada na terapêutica da espasticidade de modo a evitar contraturas musculares (Intiso, 2012). A espasticidade é considerada como a paralisia cerebral mais comum (Park, Sim, Rha, e Jung, 2014), é uma disfunção motora consequente a lesões do neurónio motor superior, devido a um acidente vascular cerebral (AVC), lesão medular, esclerose múltipla ou a uma lesão cerebral traumática (Ozcakir e Sivrioglu, 2007). De acordo com Intiso (2012), "A espasticidade é definida como aumento da resistência ao movimento do membro passivo em pessoas com síndrome do neurónio motor superior. Clinicamente é uma desordem motora

involuntária, caracterizada pelo tónus muscular hipertónico, com aumento da excitabilidade do reflexo de estiramento muscular e aumento dos reflexos tendinosos."

Esta patologia pode provocar várias incapacitantes nos indivíduos, como uma limitação na aprendizagem motora e na locomoção, uma diminuição nos movimentos que leva ao desenvolvimento de contraturas e deformidades articulares que, por sua vez, causam prejuízos funcionais e uma postura anormal. Além disso, a espasticidade, também pode conduzir a alterações estruturais significativas nos músculos (Park *et al.*, 2014). O seu tratamento é muitas vezes um desafio, no entanto, é essencial devido a todas as consequências que esta patologia provoca. Este é centrado na redução da espasticidade com o aumento da mobilidade física e amplitude de movimento. Inicialmente dirige-se o tratamento a medidas de fisioterapia, para reabilitação, como posicionamento correto dos membros, alongamentos, exercício físico ou até a estimulação elétrica. Posteriormente adiciona-se uma terapêutica medicamentosa, que inclui medicamentos orais, anticolinérgicos, ou um bloqueio neuromuscular por injeções locais de fenol, de TB ou de baclofeno, tendo sempre em conta que se faz esta terapêutica como adjuvante à reabilitação (Intiso, 2012). Devido à espasticidade ser uma desordem motora bastante frequente após a ocorrência de um AVC, a eficácia da TB é uma mais-valia quando aplicada nestes casos. Há evidências que esta toxina melhora a hipertonia muscular, tanto nos membros superiores como nos membros inferiores. No entanto, não há evidências claras na literatura relativamente ao momento indicado, pós AVC, para ser aplicada a injeção, ou seja, se aplicada precocemente ou tardiamente, assim como, não há informação concreta referente à frequência de administrações, diluições, local de aplicação e às doses de TB. Estas recomendações são, maioritariamente, baseadas na opinião de especialistas tendo em conta experiências anteriores e na formulação da TB a ser utilizada, considerando-se que a magnitude da resposta é dependente da dose. A grande vantagem da aplicação da TB em doentes com espasticidade é na redução da mesma, com consequente alívio da dor. No entanto, ainda há dados bastante contraditórios relativamente à sua benéfica ação na destreza e funcionalidade dos movimentos dos membros. É por este impacto ainda não estar bem estabelecido que não se pode deixar de recorrer à reabilitação nestes doentes (Intiso, 2012).

3.2.4.1. Eficácia na espasticidade do membro superior

A recuperação funcional do membro superior é limitada em indivíduos pós AVC. Na vida diária, as funções do braço e da mão são bastante importantes e, por isso, há uma necessidade de reverter a incapacidade associada aos mesmos. Uma grande parte de estudos, até ao momento, refere que há evidências dos efeitos antiespásticos da TB, quando aplicada, para diminuir a espasticidade dos membros superiores (Ozcakir e Sivrioglu, 2007). A TB está aprovada para espasticidade focal do pulso e da mão em doentes adultos após AVC (Infarmed, 2014b). De acordo com Brashear et al. (2002) a TB traduz um aumento, clinicamente significativo, na flexão do punho e dos dedos. Esta conclusão foi retirada após uma avaliação realizada a 126 doentes, que comparou o efeito da TB com o efeito de um placebo. Injeções de 200U a 240U de TB-A reduzem a espasticidade dos músculos do punho e dos dedos, assim como a incapacidade associada após um AVC, durante um período de 12 semanas. Assim sendo, novas injeções da toxina não devem ser efetuadas num período inferior às 12 semanas, visto que o efeito terapêutico ainda está ativo (Brashear *et al.*, 2002). Para se realizar esta administração pode-se recorrer a EMG, usando-se, normalmente, uma agulha estéril de calibre 25, 27 ou 30. Como já foi mencionado anteriormente a dose exata e o número de locais de injeção devem ser adaptados consoante várias variáveis. As doses por cada músculo, administradas em um ou em dois locais do mesmo, podem variar entre 15U a 50U para o músculo flexor profundo dos dedos e flexor superficial dos dedos, 15U a 60 U para o flexor radial do carpo, 10U a 50 U quando administradas no flexor ulnar do carpo e por fim 20U no adutor do polegar ou flexor longo do polegar (Infarmed, 2014a)

3.2.4.2. Eficácia na espasticidade do membro inferior

A falta de flexão plantar do tornozelo é um dos principais inconvenientes para a deambulação nos doentes hemiplégicos espásticos, causando dificuldades em assentar o pé e os dedos do pé, pois existe um apoio reduzido o que impede o caminhar com facilidade. A maioria dos ensaios clínicos, relativos à utilização da TB, em indivíduos que tiveram um AVC e que adquiriram uma espasticidade dos membros inferiores, são projetados com o objetivo de saber se a TB alivia efetivamente a espasticidade do tornozelo com aumento da flexão do mesmo e se, por isso, proporciona uma melhora funcional do membro. Muitos deles mostraram uma melhoria estatisticamente significativa nos parâmetros de análise da marcha, incluindo a velocidade, o

comprimento do passo e a postura que o indivíduo adquire (Ozcakir e Sivrioglu, 2007).

O modo de administração da injeção de TB é muito semelhante à aplicação nos membros superiores, à exceção das doses recomendadas, como é o caso do tratamento da espasticidade do membro inferior de adultos, que envolve o tornozelo e que a dose recomendada é de 300U dissociadas em 3 músculos. Mais especificamente, 75U no músculo gastrocnémio que inclui a cabeça mediana e cabeça lateral, no músculo sóleo e no tibial posterior (Infarmed, 2014a)

3.2.4.3. Eficácia na espasticidade focal associada a paralisia cerebral infantil

A maioria das crianças com paralisia cerebral por espasticidade tem a necessidade de um tratamento eficaz para o seu desenvolvimento ser adequado, visto que esta patologia interfere no crescimento muscular que leva a uma deformidade dos músculos e consequentemente a dificuldades diárias. A TB é utilizada para este fim, adquirindo um papel importante (Papavasiliou *et al.*, 2013). As injeções de TB, nos músculos onde se verifica esta enfermidade e com o objetivo de modificar a espasticidade em doentes pediátricos, são largamente seguras e eficazes (Park *et al.*, 2014). A deformidade mais evidente nesta população com paralisia cerebral é o pé equino. Vários estudos têm apoiado a eficácia da TB-A no tratamento do mesmo, demonstrando alterações clínicas indicativas da sua eficácia, embora haja uma minoria de indivíduos que não respondem ao tratamento. Mais uma vez, o efeito da TB-A na junção neuromuscular traduz esta alteração na espasticidade, melhorando assim a qualidade do movimento destas crianças (Manganotti, Zaina, Falso, Milanese, e Fiaschi, 2007)

Após a aplicação de TB-A, em dez crianças com pé equino, em doses de 2-6U/kg de peso corporal, no músculo gastrocnémio, medial e lateral, e sóleo e de 1-2U/kg de peso corporal no tibial posterior, observou-se uma diminuição da hipertonia dos músculos flexores do pé sem complicações relacionadas à injeção. A alteração verificada no membro tratado pode mudar a postura e a estabilidade corporal destas crianças com paralisia cerebral, bem como a amplitude dos seus passos (Manganotti *et al.*, 2007). A melhoria clínica ocorre geralmente nas primeiras duas semanas após a injeção, devendo-se repetir a administração das doses quando o efeito clínico da injeção anterior diminui, num período de três em três meses e numa dose máxima de 200U (Infarmed, 2014a).

3.2.4.4. Efeitos adversos

Para se poder proceder à aplicação da TB-A de um modo seguro, os riscos associados a esta terapêutica têm de ser tidos em consideração, apesar de que, na maioria das vezes esta aplicação é segura e os efeitos adversos são mínimos. Independentemente disso pode sempre ocorrer uma dor no local da injeção, bem como um edema e fraqueza muscular. Outros efeitos adversos, que podem ser considerados mais incómodos, dizem respeito a náuseas, incontinência urinária, quedas, convulsões, febre, boca seca e disfagia. Contudo, estes distúrbios têm sido relacionados a doentes com outras patologias já existentes como convulsões em indivíduos com distúrbios epiléticos. A presença de um mal-estar geral e sintomas semelhantes aos da gripe também podem ser sentidos, no entanto, são sintomas moderados e transitórios. Há que ter uma especial atenção às crianças após aplicação de TB-A pois estas recebem doses mais elevadas por Kg de peso corporal que os adultos, podendo desta forma desenvolver mais efeitos adversos. O risco de ocorrências destes efeitos está, maioritariamente, ligado à frequência de aplicações que são fornecidas. Doses superiores a 600U de TB-A com uma frequência de administração a cada três meses, pode levar a uma aumento do risco de desenvolvimento de efeitos adversos graves (Intiso, 2012).

3.3. Aplicações terapêuticas em distúrbios das glândulas sudoríparas

3.3.1. Hiperidrose

A hiperidrose é considerada uma patologia crónica e incontroável que ocorre como um processo preliminar de disfunção neuronal no sistema nervoso (Lakraj, Moghimi, e Jabbari, 2013a). A mesma é conhecida pela produção excessiva de suor que se torna desproporcional à quantidade fisiologicamente necessária para compensar condições de termorregulação (Iannitti, Palmieri, Aspiro, e Di Cerbo, 2014). Assim sendo, esta disfunção pode ser generalizada ou focal afetando a palma das mãos (hiperidrose palmar), a planta dos pés (hiperidrose plantar), as axilas (hiperidrose axilar), a face (hiperidrose facial) e, por fim, a cabeça (Scamoni, Valdatta, Frigo, Maggiulli, e Cherubino, 2012). No entanto, a hiperidrose tende a ocorrer em áreas onde há uma maior concentração de glândulas sudoríparas écrinas. Os neurónios pós-ganglionares, que irrigam estas glândulas, pertencem ao sistema nervoso simpático

colinérgico e têm a ACh como neurotransmissor primário. Sendo o sistema nervoso simpático controlado pelo sistema nervoso central, estas glândulas, produtoras de suor, são ativadas principalmente por estímulos emocionais através de projeções frontais e pré-motoras para o hipotálamo no córtex cerebral. Posteriormente, os estímulos são transmitidos para a medula espinhal, de seguida para os gânglios simpáticos, sendo por fim enviados para as glândulas sudoríparas (Lakraj *et al.*, 2013a). A maioria dos doentes tem uma morfologia normal das glândulas sudoríparas, contudo, têm uma resposta anormal à estimulação destas por parte do hipotálamo (Kouris *et al.*, 2014).

A hiperidrose pode ser classificada como primária manifestando-se, geralmente, durante a infância, ou secundária, sendo que ambas dependem sempre da sua causa ou da sua origem. A hiperidrose primária não tem uma causa adjacente sendo considerada por isso como uma doença idiopática. No entanto, estima-se que pode ter uma variante genética, autossómica dominante, quando há alterações no cromossoma 14q (Lakraj *et al.*, 2013a). Existe em cerca de 60-80% dos indivíduos afetados um ou mais membros da família onde se observa esta patologia (Kouris *et al.*, 2014). Para se poder diagnosticar num doente um quadro clínico de hiperidrose primária, o mesmo tem de ter uma sudorese excessiva, sem causa óbvia, com uma durabilidade igual ou superior a seis meses e concomitantemente têm que estar presente, pelo menos, duas das seguintes características: prejuízo da atividade diária, quando se verifica no mesmo um aparecimento de suor bilateral e simétrico pelo menos uma vez por semana, quando a sudorese excessiva aparece pela primeira vez em indivíduos com idades inferiores a 25 anos, quando ocorre interrupção da sudorese durante o sono ou quando no historial familiar está presente casos de hiperidrose (Lakraj *et al.*, 2013a).

A hiperidrose secundária pode desencadear-se devido a doenças sistémicas congénitos como a Parkinson, hipertiroidismo, diabetes mellitus, pirexia, hipoglicemia e menopausa (Cigna Healthcare, 2006), ou até mesmo devido a distúrbios congénitos como o síndrome de Riley-Day (Lakraj *et al.*, 2013a). A mesma também pode ocorrer devido ao uso de determinados fármacos, como anti-depressivos tricíclicos e inibidores da recaptação da serotonina (Cigna Healthcare, 2006), e por toxinas como a acrilamida. A hiperidrose secundária pode ainda vir a ser compensatória, ou seja, observa-se uma produção de suor em locais onde não se está a efetuar o tratamento (Lakraj *et al.*, 2013a).

Embora a transpiração seja um fenómeno natural e fundamental, é necessário ter-se em atenção, pois a mesma pode condicionar a saúde pública (Lee e Levell, 2014).

Devido à exposição social de um doente com hiperidrose, o mesmo pode ter alterações emocionais significativas que poderão vir a comprometer a sua saúde física e mental. Esta doença ainda tem a agravante de piorar com o stress por ela provocada (Iannitti *et al.*, 2014), pois ocorre um aumento dos níveis de ACh que, conseqüentemente, levam a um aumento dos estímulos das glândulas sudoríparas, causando assim a produção de mais suor (El Kahky, Diab, Aly, e Farag, 2013). Além disso, a transpiração excessiva pode conduzir à produção de odor e, em casos graves, pode mesmo vir a resultar numa maceração da pele e, eventualmente, numa infeção secundária, tal como tinea pedis, verrugas virais e dermatite (Kouris *et al.*, 2014).

Com o intuito de evitar este problema têm sido aplicados nos doentes tratamentos invasivos e não invasivos (Lee e Levell, 2014). Entre estes tratamentos temos a aplicação da TB, visto que as injeções locais desta toxina mostram ser uma alternativa segura, bem tolerada, com fácil utilização e eficaz no combate à hiperidrose primária (Kouris *et al.*, 2014), principalmente em situações em que os tratamentos tradicionais não evidenciam uma resposta terapêutica positiva (Scamoni *et al.*, 2012). Embora a hiperidrose seja evidente em vários locais do corpo, o tratamento não pode ser universal para cada local. Tendo em conta um exemplo referente à hiperidrose palmar, a toxina não tem um efeito tão expressivo, ou seja, há locais em que a aplicação da toxina apresenta resultados mais significativos e em que a sua aplicação é mais justificável do que em outros (Isla-Tejera *et al.*, 2013). Em 1994, foi relatada pela primeira vez a utilização da aplicação da TB como tratamento para a hiperidrose em doentes já tratados anteriormente para o espasmo hemifacial (Lee e Levell, 2014). A TB-A é a que é mais frequentemente usada nesta patologia, assim como em muitas outras, como já foi constatado anteriormente. O Botox[®] foi aprovado, em 2001 (Chen, 2012), pela FDA para o tratamento de hiperidrose axilar que está inadequadamente controlada com o tratamento tópico (Kouris *et al.*, 2014).

As injeções locais desta toxina, aplicadas no tratamento da hiperidrose, têm uma ação no organismo idêntica à sua aplicação noutra tipo de patologia, pois inibe a libertação de ACh no terminal nervoso pré-sináptico, ocorrendo assim uma deservação local, temporária e reversível. Desta forma, a sua aplicação é restringida à necessidade de injeções repetitivas, de modo a evitar a ocorrência de uma recaída (Iannitti *et al.*, 2014). Constata-se, após vários estudos clínicos que o efeito dura em média entre três a 12 meses. No entanto, a literatura aponta diferentes valores, de acordo com vários estudos: Sendo que Lakraj *et al.* (2013a) considera uma duração de três a

nove meses para a hiperidrose axilar, Lee e Levell (2014) entre sete a 12 meses para a hiperidrose axilar e quatro a seis meses para a hiperidrose palmar, Kouris *et al.* (2014) constata que o efeito dura entre sete a 12 meses para hiperidrose axilar com doses de 50U e de quatro a seis meses para a hiperidrose palmar com doses de 120U a 200U. Ainda assim, existem discrepâncias não só acerca da dosagem exata a usar-se mas também na duração exata do efeito (Lakraj *et al.*, 2013). Embora haja a necessidade de repetir o tratamento algumas vezes, a redução da gravidade da hiperidrose axilar ou hiperidrose palmar, torna-se uma vantagem perante a carência da reinjeção (Cigna Healthcare, 2006).

3.3.1.1. Efeitos adversos

A administração da TB na hiperidrose apresenta também alguns efeitos adversos, sendo que os mais relatados são a dor durante a injeção, como também alguma fraqueza muscular, especialmente das mãos ou dos pés, que podem contribuir para a interrupção do tratamento (Kouris *et al.*, 2014). No estudo de Scamoni *et al.*, (2012), foram observados outros efeitos adversos, tais como, hematomas e incômodo, que tiveram uma duração máxima de dois dias, após a injeção, assim como hiperidrose compensatória transitória e ligeira do tronco. No entanto, estes foram considerados insignificantes, pois a aplicação desta toxina não cria nenhum efeito grave. Assim sendo, a utilização da TB, aparenta superar os problemas, proporcionando assim um tratamento seguro, rápido e fácil de realizar (Scamoni *et al.*, 2012).

Apesar destas conclusões, nem todos os doentes consideram que a dor sentida ao longo da injeção supere o benefício que advém após a aplicação da mesma. A maioria dos adultos com hiperidrose axilar ou hiperidrose palmar suporta a dor das injeções e encontra o benefício após o desconforto sentido. Contrariamente a estes, para os adolescentes que constituem um número considerável de doentes com hiperidrose primária, a dor muitas vezes não é aceitável, o que origina a que a taxa de retorno para o tratamento seja reduzido (Lakraj *et al.*, 2013a). Para tal, e com o objetivo de tornar esta aplicação terapêutica aceite e empregue por parte dos indivíduos, são habitualmente usados vários métodos, tais como, o arrefecimento da pele, a utilização de agulhas de tamanho reduzido e o uso de um anestésico tópico (Iannitti *et al.*, 2014), a lidocaína (Lakraj *et al.*, 2013a). Vários estudos descrevem a comparação do uso de injeções de TB-A reconstituídas com soro ou com lidocaína, demonstrando assim que a percentagem de dor relatada foi significativamente menor na axila tratada com a solução

TB-A-lidocaína, podendo levar assim ao aumento da efetividade do tratamento por parte dos doentes (Lakraj *et al.*, 2013a). No entanto o sucesso de apaziguamento da dor pode ser substancialmente superior, havendo então a necessidade de desenvolver novos métodos. De modo a evitar a dor sentida pelos doentes devido a aplicação da injeção, alguns estudos com algumas lacunas, como por exemplo uma amostra pouco significativa de doentes, sugerem soluções como a aplicação de fármacos por nebulização, que pode ser utilizado com sucesso para fornecer lidocaína com uma potência anestésica superior ao creme anestésico tópico, libertando anestésico e TB-A ao mesmo tempo (Iannitti *et al.*, 2014).

3.3.1.2. Eficácia

A eficácia e a facilidade de utilização de TB-A para o tratamento da hiperidrose focal primária têm sido demonstradas em vários estudos, assim como a melhoria da qualidade de vida dos doentes, nomeadamente mais satisfação e menos limitações no trabalho, menos esforço para controlar a hiperidrose, menos alterações emocionais assim como um aumento da interação social (Kouris *et al.*, 2014). As injeções intradérmicas da toxina são geralmente realizadas num padrão de grade (Figura 6), com uma agulha de pequeno calibre, normalmente de calibre 30, administrando 2U a 2,5U de toxina em cada local. Para diminuir a dor, aplica-se geralmente, uma hora antes da injeção, um creme anestésico, Emla[®], um spray anestésico local, ou ambos. Após ter sido aplicada a toxina, pode-se observar que há efetivamente uma redução do suor (Lakraj *et al.*, 2013a).

Após a interpretação de vários resultados, de sucessivos estudos, Lakraj *et al.* (2013a), constaram que 3 tipos de toxina A, nomeadamente, *OnabotulinumtoxinA*, *IncobotulinumtoxinA* e *AbobotulinumtoxinA*, tiveram um nível de eficácia significativo, que variava entre “provavelmente eficaz” e “possivelmente eficaz”. No entanto, houve uma insuficiência de provas para a *RimabotulinumtoxinB*. A dose eficaz de *OnabotulinumtoxinA*, *IncobotulinumtoxinA* e *AbobotulinumtoxinA* está, respetivamente, nos intervalos 50-75U, 100-200U e 50-75U por axila. O sucesso obtido com a aplicação da toxina pode ainda confirmar-se quando comparada com a ação de um placebo. Os doentes submetidos à aplicação da TB manifestaram uma resposta mais satisfatória, com taxas mais elevadas na redução de suor. Em 1999, foi publicado um ensaio duplo-cego onde foi usado, pela primeira vez, um placebo como medida de comparação da

eficácia da TB. Após três semanas, a redução do suor foi significativa com a administração de 50U da mesma. (Lakraj *et al.*, 2013a).



Figura 6 - Padrão em grade para injeção da TB
(Adaptado de Lakraj *et al.*, 2013a).

Embora a maioria dos relatos de sucesso sejam sobre a TB na hiperidrose axilar e palmar, na hiperidrose compensatória também houve sucesso com a terapêutica da aplicação da TB. Dois casos recentes descrevem que o uso de TB-A, em doses reduzidas, para tratar a hiperidrose compensatória após a simpatectomia torácica, obtiveram um elevado nível de satisfação e extinção de transpiração até dez meses (Lakraj *et al.*, 2013a).

O tratamento da hiperidrose não se restringe à aplicação da TB, até mesmo porque o seu custo é relativamente elevado assim como o desconforto associado aos vários locais de injeção. Para além do tratamento da TB, é também possível efetuar-se o tratamento cirúrgico da hiperidrose com a simpatectomia cirúrgica, desenvolvido há quase 100 anos, o tratamento tópico com sais de alumínio, que pode apresentar irritação local o que acaba por ser considerado um efeito adverso que condiciona o mesmo (Lee e Levell, 2014), o tratamento com medicamentos anti-colinérgicos tais como glicopirrolato e propantelina (Iannitti *et al.*, 2014) e, por fim, o tratamento com iontoforese (Lee e Levell, 2014).

3.4. Aplicações terapêuticas na dor

Comprovadamente, a TB pode enfraquecer seletivamente determinados músculos, contrariar os espasmos involuntários e, conseqüentemente, a dor que podia estar a ser desencadeada por contrações musculares. Por este motivo, muitos especialistas começaram a pensar na hipótese de que o mecanismo de ação da TB não se limitava à simples interferência neuromuscular pela inibição da ACh (Colhado *et al.*, 2009).

Foi observado que este alívio da dor por vezes, era maior do que o objetivo de controlar a hiperatividade muscular (Robertson e Garza, 2012). Isto sugeria que esta toxina poderia ter efeitos diretos sobre os mecanismos da dor, independentemente das ações neuromusculares (Colhado *et al.*, 2009). A ação anti-nociceptiva da TB, é mal compreendida, porém, já se percebeu que a ação desta pode ser multifatorial, com efeitos sobre as fibras musculares, fibras autónomas e, possivelmente, fibras sensoriais relacionadas com a dor (Robertson e Garza, 2012).

Há uma possível interação da TB na sensibilização dos tecidos periféricos e como tal pode também ter um efeito, direto ou indireto, no mecanismo central da dor. O bloqueio neuromuscular característico do mecanismo de ação da TB ocorre, como foi referido anteriormente, na terminação nervosa pré-sináptica colinérgica com a inibição da libertação da ACh (Robertson e Garza, 2012).

No sistema nervoso somático, quando se aplica a TB sucede-se uma inibição da ACh com um bloqueio dos neurónios motores α , que inervam as fibras musculares extrafusais, responsáveis pelas propriedades de contração muscular, não se manifestando assim esta contração. Aditivamente, a TB também pode bloquear os neurónios motores γ , bloqueando assim o feedback ao neurónio motor α , impedindo-o de libertar mais ACh, pois os neurónios motores γ são responsáveis pela inervação das fibras intrafusais, localizadas no interior do fuso muscular que tem a capacidade de captar informações sensoriais e fornecer informações aferentes sobre o estiramento muscular para o sistema nervoso central, através dos axónios. Assim sendo, bloqueando estes neurónios a TB atenua a hiperatividade dos músculos envolvidos e pode desta forma contribuir para a diminuição da dor (Robertson e Garza, 2012).

Para além da sua ação no sistema nervoso somático a TB também pode interferir com a ACh no sistema nervoso autónomo que, como vimos anteriormente, ao bloquear a ACh nos terminais nervosos pré-ganglionares e pós-ganglionares, no sistema nervoso

simpático e parassimpático, torna-se um benefício no controlo da hiperidrose. A TB também afeta outros neurotransmissores, que não estão presentes nas sinapses colinérgicas, tais como a somatostatina, encefalinas, noradrenalina, adenosina trifosfato (ATP) e o óxido nítrico. Este facto pode estar relacionado com a ação anti inflatória, assim como ação na dor da TB. Além disso, pode também inibir a libertação de substâncias, neuropéptidos envolvidos no processamento nociceptivo. Entre estes encontram-se a substância P, dependente de cálcio, libertado a partir de neurónios do gânglio da raiz dorsal, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) do gânglio trigeminal, estimulado pelo potássio e ainda, o glutamato nos terminais nervosos periféricos (Robertson e Garza, 2012). As fibras C e A δ , que transportam os sinais aferentes dos neurónios nociceptivos e que estimulam a expressão destas substâncias, também, são um alvo da TB (Walker e Dayan, 2014). As mesmas são responsáveis pela sensibilização periférica quando há uma lesão, com libertação de mediadores inflamatórias, no entanto, ao estarem bloqueados não há uma sensibilidade à dor, o que faz com que haja ausência ou redução do estímulo dos neurónios, não o transmitindo à medula espinal, traduzindo-se assim num efeito analgésico a nível central (Colhado *et al.*, 2009). Devido ao possível uso da TB na enxaqueca crónica ou em outras dores crónicas, vários investigadores formularam diversos estudos para perceberem eficazmente o mecanismo de ação da TB nestas patologias (Robertson e Garza, 2012).

3.4.1. Enxaqueca crónica

A enxaqueca é uma cefaleia primária considerada como uma condição incapacitante bastante comum. Os critérios para o seu diagnóstico estão explícitos na Tabela 1, de acordo com os critérios da *International Headache Society*. Como se pode observar esta é caracterizada por dores de cabeça recorrentes, moderadas ou graves, tipicamente unilaterais e pulsáteis (Pringsheim, Davenport e Becker, 2010).

Este distúrbio pode ser considerado episódico ou crónico. Na enxaqueca episódica, os ataques ocorrem em menos de 15 dias por mês, enquanto na enxaqueca crónica ocorre, pelo menos, uma de dor de cabeça 15 dias em cada mês, em que oito destes episódios de dor de cabeça são dores que cumprem os critérios de uma enxaqueca. Em cada ano, 3% a 14% de doentes com cefaleia episódica passam a ter uma cefaleia crónica, diminuindo assim a sua qualidade de vida, com uma morbidade bem assente (Robertson e Garza, 2012).

Tabela 1 - Critérios, da International Headache Society, para a enxaqueca
(Adaptado de Pringsheim *et al.*, 2010).

Presença de, pelo menos, cinco episódios dos critérios descritos de A a D
A. Ocorrência de cefaleias com duração de 4-72 horas (não tratada ou tratada sem sucesso)
B. Dor de cabeça com pelo menos duas das seguintes características: <ul style="list-style-type: none">• Localização unilateral• Descrição pulsante ou latejante• Intensidade de dor moderada ou grave• Agravamento devido há presença ou ausência de atividade física (por exemplo, caminhar ou subir escadas)
C. Durante a cefaleia haver episódios de: <ul style="list-style-type: none">• Náuseas, vômitos ou ambos• Fotofobia e fonofobia
D. Dor de cabeça não atribuível a outro transtorno

Devido à urgência em resolver a sua condição patológica, os doentes, têm a necessidade de recorrer a uma terapêutica que envolve um consumo excessivo de analgésicos, o que muitas vezes pode trazer ainda mais complicações, tais como a presença de uma hemorragia digestiva alta ou nefropatia analgésica, desenvolvimento de um quadro depressivo, devido às incapacidades geradas pelas dores de cabeça, tendo ainda em consideração que pode ser um fator de risco para a ocorrência de um AVC (Oterino, Ramón, e Pascual, 2011).

Devido aos episódios de enxaqueca serem frequentes e poderem traduzir-se numa enxaqueca crónica, o tratamento para esta patologia é por vezes um desafio (Pringsheim *et al.*, 2010).

O tratamento para a enxaqueca com a TB-A foi relatado pela primeira vez em 1991, após se ter percebido que doentes que recorriam ao uso desta toxina para modificar as suas linhas faciais tinham alívios nos sintomas de enxaqueca. Desde então, um grande interesse tem prevalecido nesta terapêutica (Robertson e Garza, 2012).

As causas mais comuns de enxaqueca são a presença de uma hipertrofia muscular, mais especificamente, do músculo corrugador, que comprime os ramos trigeminais e também a região das têmporas (Colhado *et al.*, 2009). A libertação de vários modeladores inflamatórios, iões K^+ , bradicinina, 5-HT, histamina, óxido nítrico, pode levar a uma sensibilização e ativação de neurónios nociceptivos do nervo trigêmeo que estimulam a secreção de CGRP. De facto, os níveis de CGRP estão efetivamente

aumentados durante um episódio de enxaqueca, que pode ser desencadeado por uma acidose tecidual associada à inflamação, isquemia, ou lesão. Esta libertação de CGRP, por sua vez, desencadeia uma sensibilização periférica estimulando os neurónios a nível do sistema nervoso central o que conseqüentemente leva ao despoletar da dor que está na base da enxaqueca (Durham e Mastersons, 2014).

Tendo em conta que a TB também pode ter uma ação ao nível do bloqueio destes neuropéptidos (Robertson e Garza, 2012), ao se aplicar a mesma no tratamento desta patologia, o intuito é dar-se um bloqueio ao nível da libertação de CGRP nos neurónios trigeminais, diminuindo a dor que estava presente (Durham e Mastersons, 2014).

Em 2010, a FDA aprovou o uso de TB-A como terapêutica na enxaqueca crónica (Chen, 2012). O mecanismo preciso da TB-A quando aplicado na enxaqueca ainda é desconhecido, no entanto, tem-se a certeza que ela provoca um relaxamento muscular. Independentemente deste facto verifica-se um efeito analgésico com poucos efeitos adversos sistémicos (Robertson e Garza, 2012). Apesar disso, deve haver um cuidado estabelecido quando se opta por esta terapêutica, ou seja, o diagnóstico deve ser efetuado por neurologistas especializados no seu tratamento e a TB-A deverá ser administrada com a máxima supervisão dos mesmos (Infarmed, 2014a).

As injeções de TB não devem ser todas aplicadas numa mesma área mas sim divididas na musculatura da cabeça e do pescoço (Figura 7). Pode verificar-se que alguns doentes apresentam os músculos do pescoço mais desenvolvidos, pelo que a escolha da agulha deve ser apropriada para estes casos, sendo que normalmente a utilizada tem cerca de 2,54 cm. São então administradas por via intramuscular, doses fixas para esta patologia que variam entre 155U e 195U. As injeções devem ser efetuadas bilateralmente, divididas no lado direito e esquerdo da cabeça e pescoço. Apenas no músculo prócero a injeção deve ser administrada unicamente na linha média (Infarmed, 2014a). Estas são administradas tipicamente a cada 12 semanas, aplicações muito recorrentes são evitadas de modo a minimizar a formação de anticorpos neutralizantes, que podem afetar a eficácia da TB-A (Robertson e Garza, 2012).

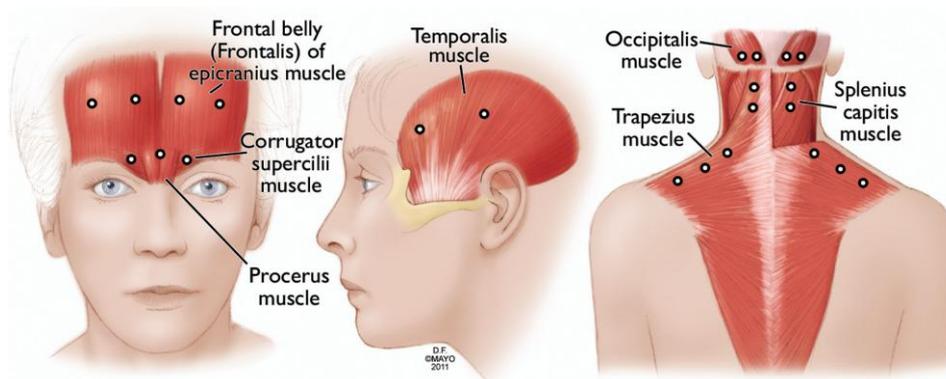


Figura 7 - Locais de injeção da TB no tratamento da enxaqueca crónica (Retirado de Robertson e Garza, 2012).

3.4.1.1. Eficácia

Por vezes, esta toxina, não é suficientemente eficaz em alguns casos, principalmente quando administrada em doentes em que a enxaqueca é episódica. Felizmente, os relatos da sua resposta terapêutica eficaz ainda são vastos (Durham e Mastersons, 2014).

Durante quatro meses, vários doentes com enxaqueca participaram num estudo com o intuito de se compreender a eficácia da TB para o tratamento da enxaqueca crónica. Os 41 doentes receberam, aleatoriamente, um tratamento com 100U de *OnabotulinumtoxinA* ou com placebo. As doses foram fixas e aplicadas nos músculos da glabella, temporal, frontal, suboccipital e trapézio. Tiveram como critério de exclusão o uso excessivo de analgésicos ou cafeína e usaram como critério para se concluir sobre a eficácia da toxina, a presença de alterações na frequência mensal de enxaquecas. As dores de cabeça após a injeção de TB-A reduziram significativamente, sendo a frequência de redução dos episódios de 13,8 para 10,1 episódios por mês. Comparativamente, os doentes que haviam sido tratados com o placebo tiveram um aumento na frequência da enxaqueca de 14,6 episódios para 15,4 por mês, o que demonstra que a TB-A é, provavelmente, eficaz no tratamento da enxaqueca crónica (Robertson e Garza, 2012).

Quando comparada com outros fármacos, normalmente usados no tratamento das enxaquecas, a TB mostrou uma elevada eficácia em 72 indivíduos em que foram administradas 250U de *OnabotulinumtoxinA*, observando-se uma eficácia semelhante a 25mg ou 50mg de amitriptilina. Assim como, quando comparada com o topiramato, pois mostra uma eficácia semelhante (Robertson e Garza, 2012).

Um estudo prospetivo, efetuado por Burstein, Dodick e Silberstein (2010), mostrou que se pode associar a TB à prevenção de crises de enxaqueca. De modo a não influenciar os resultados pretendidos neste estudo, não foram incluídos doentes que manifestassem apenas dor de cabeça tensional, lesões do sistema nervoso periférico ou que tenham tomado opióides. O total de doentes neste estudo foi então de 82 indivíduos com enxaqueca, maioritariamente mulheres, cujas idades variavam entre os 21 e os 75 anos. Antes e após a injeção de TB, os mesmos foram entrevistados de modo a obter-se respostas que levassem a uma conclusão sobre esta aplicação. Os doentes tinham um histórico de aproximadamente 30 anos de enxaquecas, com início em $21,3 \pm 1,9$ anos de idade, 33% apresentavam uma enxaqueca episódica e 67% tinham enxaqueca crónica. Antes da aplicação da TB, o número de dias em que os doentes tinham enxaquecas por mês, era cerca de oito nos doentes com enxaqueca episódica e 26 dias em doentes com enxaqueca crónica. O tipo de apresentação da dor era diferente, sendo que em 27 doentes com enxaqueca episódica, 52% descreviam a sua dor de cabeça como uma explosão e 48% como uma dor contrária, de fora para dentro, ou seja, uma implosão. Dos restantes, 55 doentes com enxaqueca crónica, 40% classificavam a sua dor uma explosão, 56% uma implosão ou descreviam-na como uma dor de cabeça ocular e 4% não sabiam como descrever. O número médio de dias de episódios de enxaqueca por mês diminuiu cerca de 43%, contudo, a taxa de sucesso da prevenção de crises de enxaqueca com a TB-A foi associado com o tipo de dor de cabeça de cada indivíduo, visto que os doentes com enxaqueca descrita como implosão ou dor de cabeça ocular são mais suscetíveis a alívios de dor depois do tratamento com TB-A. De facto, a maior percentagem de doentes que não responderam ao tratamento com a TB-A foram os que classificavam a sua dor como explosiva. Isto sugere fortemente que a eficácia da TB-A na terapia da enxaqueca depende da prevalência do tipo de dor (Burstein, Dodick, e Silberstein, 2010).

3.4.1.2. Efeitos adversos

A TB, regra geral, é bem tolerada, os efeitos adversos com esta aplicação são normalmente de curta duração e, maioritariamente, dirigidos a uma fraqueza muscular, dor no local da injeção, ptose palpebral e diplopia. Em alguns casos, quando a aplicação se dá maioritariamente na zona do pescoço pode surgir uma dor de garganta. Sendo este também o efeito que, maioritariamente levou a uma desistência desta terapêutica.

Relativamente ao seu risco durante a gravidez e na lactação, ainda não há informações suficientes, pelo que pertence à categoria C da classificação da FDA, relativamente aos riscos dos fármacos na gravidez (Robertson e Garza, 2012).

3.5. Afeções da bexiga

A toxina está atualmente aprovada pela FDA para utilização nas afeções da bexiga, considerando-se um tratamento com indicação de eficácia e segurança. As afeções da bexiga no qual este tratamento está implícito são a bexiga hiperativa e hiperatividade neurogénica do músculo detrusor. O seu uso em urologia foi descrito pela primeira vez em 1988, quando foi identificado o seu benefício em indivíduos com lesões na medula espinhal que apresentavam alterações no esfíncter-detrusor (Tincello, Rashid, e Revicky, 2014).

Bexiga hiperativa é o termo que se associa quando há um aumento na urgência e frequência urinária, acompanhada de noctúria, existindo ou não incontinência. Quando há evidência desta patologia não significa que outras patologias relacionadas com o trato urinário estejam também presentes, ou seja, este aumento da frequência urinária não acontece devido a alterações renais ou a infeções nas vias urinárias, mas sim devido a uma contração da bexiga durante a fase de armazenamento (Tincello *et al.*, 2014).

Na hiperatividade neurogénica do músculo detrusor, verifica-se também uma alteração na função normal da bexiga, caracterizada por contrações involuntárias do músculo originando a incontinência urinária. Segundo Tincello *et al.* (2014), várias condições neurológicas podem provocar hiperatividade neurogénica do músculo detrusor, tais como esclerose múltipla ou uma lesão vertebral. Quando se encontra presente esta causa neurológica, a aplicação da TB pode ser efetuada com garantias (Tincello *et al.*, 2014).

A aplicação da TB na bexiga, por hiperatividade do detrusor, não é considerada como um tratamento de primeira linha, pelo que se deve sempre confirmar a resposta inadequada ou a intolerância aos anticolinérgicos, fármacos usados como primeira opção pois suprimem a contração deste músculo. No entanto, estes podem causar boca seca, obstipação, visão turva e sonolência, efeitos adversos que levam à sua descontinuação. Quando isto se verifica, a TB é aplicada no músculo liso da bexiga em doses terapêuticas, inibindo a libertação de ACh na junção neuromuscular, acontecendo uma paralisia do músculo e conseqüente diminuição das contrações do mesmo

(Linsenmeyer, 2013). Assume-se que a TB também pode atuar de uma forma diferente nesta patologia, em que o seu efeito pode estar relacionado com a inibição da expressão de recetores sensoriais que se encontram aumentados e que provocam a sensação de bexiga cheia que a hiperatividade do detrusor transmite. A soma destes efeitos da TB leva a uma inibição destes mecanismos aferentes e eferentes responsáveis pela hiperatividade do detrusor, aumentando assim a capacidade da bexiga o que reduz a incontinência urinária e, conseqüentemente melhora a qualidade de vida dos doentes (Tincello *et al.*, 2014). No entanto, é necessário ter em conta certas condições antes da administração da TB, de modo a evitar os efeitos adversos possíveis com esta aplicação, como riscos associados à anestesia, essencial para se efetuar a injeção, a possibilidade de causar hematúria ou uma perfuração da bexiga e ainda originar urosepsis (Schurch *et al.*, 2005). Para se proceder a esta aplicação com segurança os doentes não devem ter eminente uma infeção do trato urinário, nem estarem a tomar antibióticos aminoglicosídicos, pois estes podem potenciar o seu efeito no bloqueio neuromuscular (Tincello *et al.*, 2014). Fármacos que potenciam a hemorragia e que, frequentemente, as suas administrações são cessadas antes de uma cirurgia, têm de ser interrompidos para a aplicação da TB no músculo detrusor, tal como os antiagregantes, ácido acetilsalicílico e clopidogrel. Os anticoagulantes, como a varfarina, têm de ser monitorizados (Infarmed, 2014a). Em ambas as patologias a TB é administrada através de um cistoscópio e injetado no músculo detrusor, geralmente em 20 ou 30 locais diferentes para a hiperatividade da bexiga ou hiperatividade neurogénica do músculo detrusor, respetivamente, distanciados por um cm (Figura 8). Pode ser administrada sob anestesia local ou geral. Para a hiperatividade da bexiga recomenda-se uma dose total de 100U e 200U para hiperatividade neurogénica do músculo detrusor (Infarmed, 2014a).

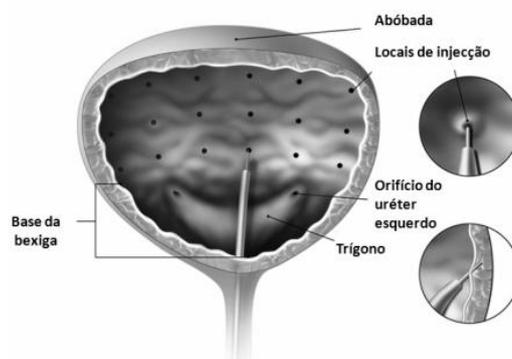


Figura 8 - Locais de injeção da TB no músculo detrusor da bexiga (Retirado de Infarmed, 2014a).

3.5.1. Eficácia

As evidências sobre a eficácia e segurança da TB nestes distúrbios são demonstradas, principalmente, por estudos randomizados e controlados com placebo. De acordo com Schurch *et al.* (2005), a TB-A é segura e eficaz quando injetada no músculo detrusor em doses de 200U e 300U e, em doentes cuja terapia oral com anticolinérgicos, tenha falhado. Para concluir sobre a qualidade desta aplicação, 59 doentes foram submetidos a este tratamento com TB-A ou com um placebo. No grupo de doentes em que foi administrada a TB-A de 200U ou 300U, verificou-se, após duas semanas de tratamento, que a frequência diária de episódios de incontinência melhorou cerca de 50%, mudança mais considerável para os grupos com doses superiores de TB-A, bem como os outros parâmetros urodinâmicos característicos desta hiperatividade do músculo que reveste a bexiga. O perfil de segurança da ação da TB-A nesta terapêutica foi notável, sem efeitos adversos relatados pelos doentes em que foi aplicada. As alterações clínicas mantiveram-se durante 24 semanas, tendo em atenção que na última semana houve uma redução mais significativa dos sintomas para o grupo com 200U de TB contrário ao que ocorria no início do tratamento (Figura 9). No entanto, a diferença entre o benefício demonstrado com 200U e 300U não foi considerável, o que se pode dever ao número reduzido de doentes neste estudo (Schurch *et al.*, 2005).

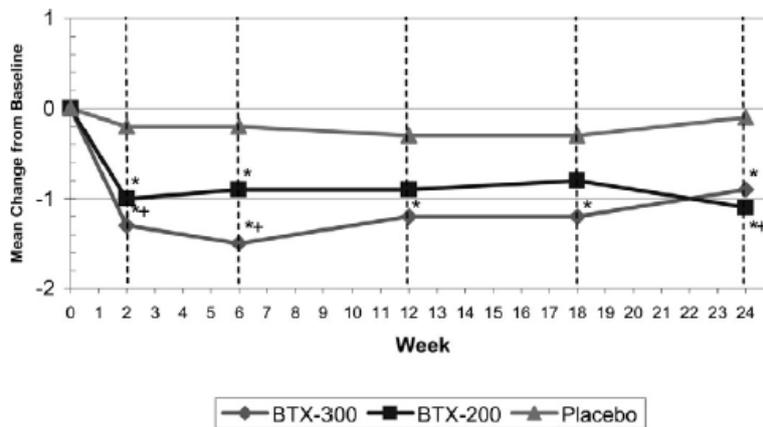


Figura 9- Alteração da frequência média diária de episódios de incontinência no estudo de Schurch et al. (2005)
(Retirado de Schurch *et al.*, 2005).

4. Aplicações terapêuticas off- label

4.1. Aplicações terapêuticas no trato gastrointestinal

As indicações mais comuns da aplicação da toxina no trato gastrointestinal são no tratamento da acalasia, gastroparesia e em fissuras anais. Relativamente a outras patologias como o espasmo esofágico, disfunção do esfíncter de Oddi, anismo e obesidade, existe pouca informação pelo que se torna necessário a efetividade de mais ensaios clínicos para se avaliar a utilização da toxina nestes casos (Chen, 2012).

4.1.1. Acalasia

O termo "acalasia" vem do grego, "alfa" e "chalis", que significam ausência de relaxamento, foi embutido em 1937 por Lendrum. Acalasia é caracterizada pela ausência de peristaltismo no esôfago, associado também a uma ausência de relaxamento do esfíncter esofágico inferior, acabando por se manifestar uma elevada pressão do mesmo (Tolone *et al.*, 2014). Isto pode ocorrer devido a uma destruição dos neurónios do plexo mioentérico que coordenam o trato gastrointestinal, levando a uma ineficiência na inervação dos músculos da parede do esôfago (Müller, Eckardt, e Wehrmann, 2013). Devido a esta alteração, o bolo alimentar fica retido e leva a que os doentes tenham sintomas de disfagia, regurgitação, dor no peito, azia e, conseqüentemente, uma perda de peso (Tolone *et al.*, 2014). Manifesta-se também um risco elevado, até 140 vezes, de ocorrência de carcinoma de células escamosas comparado com a restante população (Katada *et al.*, 2012).

A acalasia pode ser dividida em três tipos tendo em conta a função motora esofágica (Tolone *et al.*, 2014). No entanto, embora haja uma diferenciação entre os diferentes tipos de acalásia, é sempre necessário um exame endoscópico para haver um diagnóstico preciso que as identifique, principalmente quando há a possibilidade do caso ser maligno (Müller *et al.*, 2013)

Esta patologia não é muito incidente na população, nem se encontra presente num sexo específico. Normalmente surge em idades compreendidas entre os 20 e os 40 anos ou entre os 70 e 80 anos, o que não invalida a possibilidade de ocorrer numa outra faixa etária (Tolone *et al.*, 2014).

Um dos problemas associados a esta doença é a não existência de uma cura absoluta, sendo por isso necessário que o tratamento seja destinado aos cuidados

sintomatológicos de modo a que os doentes tenham uma melhor condição de vida (Tolone *et al.*, 2014). Dirige-se então o tratamento com a finalidade de assegurar uma melhor passagem do bolo alimentar, reduzindo a obstrução esofágica. Assim sendo, ocorrerá um alívio sintomático da disfagia e da regurgitação e, conseqüentemente, um aumento de peso (Müller *et al.*, 2013). Desta forma, evita-se assim outras conseqüências que poderiam aumentar o impacto negativo desta patologia, tais como a existência de refluxo gastroesofágico, estenose péptica, esófago de Barrett e ainda a possibilidade de um adenocarcinoma do esófago (Agrusa *et al.*, 2013).

As terapêuticas praticáveis nestes casos incluem a administração de medicamentos, a realização de uma endoscopia digestiva para efetuar uma dilatação pneumática ou para a aplicação de uma injeção de TB, pois devido à dificuldade no acesso ao local de ação pretendido, para esta ser aplicada precisa de ser associada a esta técnica endoscópica. Pode ainda efetuar-se um miotomia endoscópica por via oral (POEM) ou mesmo uma cirurgia (Müller *et al.*, 2013). Vários autores consideram que a cirurgia deve ser considerada como o tratamento de primeira linha neste tipo de patologias (Tolone *et al.*, 2014).

O objetivo do efeito da TB na acalásia é neutralizar a perda de sinal inibitório para os músculos do esfíncter esofágico inferior e ajudar a restaurar a sua pressão de repouso, reduzindo assim a obstrução que está a ocorrer pois passa a haver uma dilatação do esfíncter. Esta dilatação acontece pelo bloqueio da ACh nos neurónios motores excitatórios (Müller *et al.*, 2013). A aplicação da injeção de TB é feita com uma agulha normalmente usada em técnicas endoscópicas. Assim sendo, administra-se entre 20U a 25U da toxina em cada um dos quatro quadrantes do esfíncter esofágico inferior (Figura 10), o que perfaz uma dose total de 80U a 100U. Existem recomendações sobre o modo como deve ser injetada a toxina no órgão em questão de modo a evitar uma injeção submucosa ou uma injeção na parede exterior do esófago (Tolone *et al.*, 2014). Contudo, o facto desta se difundir no tecido circundante faz com que não seja necessário uma precisão tão absoluta aquando a sua administração, o que constitui uma vantagem pois facilita o processo (Müller *et al.*, 2013). A injeção da TB traduziu-se num método seguro, em que o procedimento não difere de uma endoscopia de rotina. Geralmente, os doentes podem ir para casa depois dos efeitos anestésicos cessarem pois este método não remete a grandes complicações (Müller *et al.*, 2013). Apesar dos doentes apresentarem progressos após o procedimento, alguns autores propõem soluções alternativas para melhorar ainda mais os resultados, tais como, a

injeção da toxina através de um endoscópico com ultrassom ou usando diferentes tipos de TB. Estas constituem apenas tentativas experimentais, não havendo garantias sobre a sua prática (Tolone *et al.*, 2014).

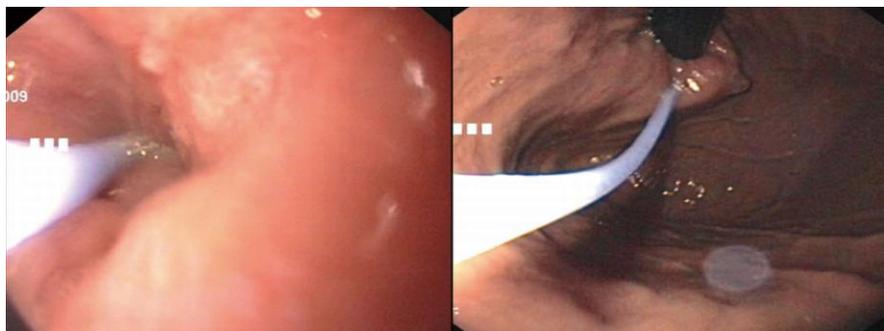


Figura 10 - Imagens endoscópicas de injeção de TB no esfíncter esofágico inferior (Retirado de Tolone *et al.*, 2014).

Cerca de 70% a 80% dos doentes submetidos à endoscopia com administração da TB relatam uma melhoria dos sintomas associados a acalasia, manifestando-se um excelente efeito a curto prazo (Tolone *et al.*, 2014). O sucesso deste procedimento é corroborado por vários estudos efetuados em anos anteriores (Stavropoulos, Friedel, Modayil, Iqbal, e Grendell, 2013).

4.1.1.1. Efeitos adversos

Existem efeitos secundários, sendo que o mais comum caracteriza-se por uma dor no peito, não cardíaca e transitória. Complicações mais graves como arritmia, gastroparesia e mediastinite são relatados apenas em casos isolados e devem-se, provavelmente, a dificuldades técnicas durante os procedimentos (Tolone *et al.*, 2014). Devido ao efeito clínico da toxina não ser permanente, é necessário que ocorram repetições da administração da mesma. Esta necessidade pode constituir um elemento prejudicial pois as injeções repetidas podem levar a uma diminuição dos efeitos, devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes no organismo (Müller *et al.*, 2013). Foi demonstrado em alguns estudos que esta aplicação da toxina é superiormente eficaz a curto prazo, beneficiando-se do efeito de uma única administração, em média, até dois anos. Devido a estas limitações, a aplicação deste tratamento é preferencialmente dirigido a doentes idosos ou doentes debilitados em que a cirurgia já não é uma opção. Desta forma, este procedimento torna-se mais indicado pois é menos invasivo.

Curiosamente, a melhor resposta a longo prazo referente a injeções da neurotoxina, é em idosos, o que pode ser explicado pois a regeneração nervosa em idosos já se pode encontrar diminuída (Tolone *et al.*, 2014).

4.1.2. Gastroparesia

À semelhança da utilidade da toxina na acalasia também na gastroparesia esta é usada concomitantemente com uma técnica endoscópica para a sua aplicação, neste caso, no esfíncter pilórico. Devido à inibição da transmissão neuromuscular, que a TB provoca, deixa de haver libertação de substâncias excitatórias para o piloro, há uma diminuição da resistência à saída dos alimentos do estômago melhorando o esvaziamento gástrico e os sintomas associados a esta patologia (Enweluzo e Aziz, 2013).

A gastroparesia resulta de uma falha neuromuscular e/ou de uma transmissão inibitória excessiva sobre os componentes envolvidos no esvaziamento gástrico (Masaoka e Tack, 2009), pois a integridade da função gástrica depende de uma coordenação entre o sistema nervoso autónomo, o sistema nervoso entérico e as células musculares lisas (Saliakellis e Fotoulaki, 2013). Esta patologia gástrica caracteriza-se pela acumulação de alimentos no estômago por um esvaziamento gástrico retardado devido a uma alteração da motilidade do mesmo e onde não há evidência de uma obstrução mecânica. O seu diagnóstico é, geralmente, estabelecido pela avaliação do tempo de trânsito gástrico com cintilografia (Enweluzo e Aziz, 2013). Os sintomas associados a esta resistência de passagem dos alimentos do estômago para o intestino delgado implicam náuseas, vômitos, inchaço e dor abdominal. Se esta patologia se prolongar, pode mesmo levar a esofagite, lágrima de Mallory-Weiss e a uma úlcera péptica grave (Enweluzo e Aziz, 2013). Como consequência destes sintomas pode ocorrer anorexia e perda de peso (Masaoka e Tack, 2009).

A causa de gastroparesia está bastante associada aos diabetes mellitus tipo I ou II. Todavia, esta pode ter uma etiologia desconhecida ou pode estar relacionada não só com um período pós-cirúrgico, mas também com doenças neurológicas como a doença de Parkinson, alterações metabólicas ou a distúrbios gastrointestinais (Saliakellis e Fotoulaki, 2013). Alguns fármacos, tais como anticolinérgicos, opióides, levodopa, antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas, podem também contribuir para uma diminuição da taxa de esvaziamento gástrico. As alterações fisiopatológicas mais importantes que contribuem para a síndrome de gastroparesia incluem hipomotilidade

uterina, hipomotilidade antral, arritmias gástricas e falta de coordenação antro-piloro-duodenal (Masaoka e Tack, 2009).

Primeiramente, o tratamento utilizando uma hidratação adequada deve incidir na correção do desequilíbrio eletrolítico bem como no alívio dos sintomas que se apresentam, com medicamentos. Quando o tratamento médico falha em doentes com gastroparesia deve-se prosseguir para um procedimento mais invasivo (Enweluzo e Aziz, 2013), nomeadamente o tratamento cirúrgico, como a gastrostomia e jejunostomia para a nutrição e piloromiotomia, piloroplastia e gastrectomia para melhorar o esvaziamento gástrico (Rodriguez, Rosen, Manfredi, e Nurko, 2012). Este tratamento mais invasivo também inclui a aplicação da TB intra-pilórica, mais propriamente o Botox[®] (Enweluzo e Aziz, 2013).

Quase todos os estudos abertos sobre a aplicação desta toxina na gastroparesia descrevem um importante benefício clínico com o aumento do esvaziamento gástrico, mesmo em doentes cujas causas, que levam às manifestações desta patologia, diferem (Rodriguez *et al.*, 2012). No entanto, a existência de ensaios sobre o uso desta toxina nestes casos é controverso, sendo fundamental a existência de novos ensaios. Enquanto uns ensaios mostram que a eficácia desta quando comparada com a administração de um placebo é igual, não havendo por isso amplificação do esvaziamento gástrico nem melhoria dos sintomas, outros mostram que a resposta a esta aplicação da TB é positiva, como é o caso de um ensaio decorrido na Filadélfia em que estavam presentes 63 doentes com gastroparesia, que obtiveram uma resposta sintomática. Todavia, não existe uma razão óbvia para esta diferença (Enweluzo e Aziz, 2013).

As mulheres constituem a maioria dos doentes, contudo, não existe uma razão aparente para este facto. A idade média de manifestação desta doença é de 34 anos (Masaoka e Tack, 2009). Contudo, acontece muito em crianças, passando assim a ser caracterizada como gastroparesia infantil (Rodriguez *et al.*, 2012). A epidemiologia da gastroparesia ainda não está bem definida, quer em adultos ou em crianças (Saliakellis e Fotoulaki, 2013).

A TB torna-se uma mais-valia quando usada na população pediátrica, visto que, se associa uma melhor resposta desta terapêutica em idades inferiores. Deste modo, as crianças podem manifestar melhores repostas clínicas. A primeira investigação clínica sobre o uso desta toxina, em gastroparesia na pediatria, cujo objetivo era determinar resultados clínicos a longo prazo da aplicação da TB no tratamento de crianças com gastroparesia e avaliar fatores preditores da sua eficácia clínica, provou que a injeção

intra-pilórica da neurotoxina, nesta população, foi segura e eficaz. Para tal, foram usadas 6U de toxina por Kg de peso da criança, estabelecendo-se um máximo de 100U. A toxina foi diluída em 1ml de solução de NaCl e a injeção foi aplicada por via endoscópica em quatro quadrantes, num total de 47 doentes. Esta conclusão sobre a eficácia da toxina torna-se um marco importante pois a terapia farmacológica disponível para o tratamento desta patologia é limitada quando se trata de crianças. Além disso, a aplicação de um tratamento com Botox[®] é menos invasiva que um procedimento cirúrgico, o que pode proporcionar uma melhoria sintomática a longo prazo nesta população de difícil tratamento. Ainda com esta investigação foi possível aprofundar mais sobre os resultados desta aplicação. Observou-se que o tratamento com a toxina em doentes adolescentes, com idades superiores a 12 anos ou que apresentavam vômitos como sintomas, obteve uma resposta mais satisfatória ao tratamento. A duração da resposta foi de cerca de três meses. Embora este seja um estudo com algumas limitações, o mesmo é importante para se perceber que a aplicação da toxina não se limita a adultos (Rodriguez *et al.*, 2012).

4.1.3. Fissura anal

Uma fissura anal consiste, essencialmente, numa laceração longitudinal da pele interior do canal anal, mais especificamente, localizada na linha média posterior do ânus, desde a linha dentada até à margem anal (Vanella *et al.*, 2012), existindo, por vezes, alguma dificuldade na cura (Tauro, Shindhe, Aithala, Martis, e Shenoy, 2011). A mesma pode-se caracterizar por fissura anal aguda, se a sua duração for inferior a seis semanas, ou em fissura anal crónica, se for superior a seis semanas (Latif, Ansar, e Butt, 2013). A fissura anal é uma patologia bastante comum e associada a uma morbidade significativa (Tauro *et al.*, 2011). A sua incidência é semelhante em ambos os sexos, normalmente com idades compreendidas entre os 15 e os 40 anos (Latif *et al.*, 2013).

A grande etiologia da fissura anal deve-se à extensão da mucosa anal superior à sua capacidade. Consequência de algumas alterações fisiológicas, tais como, prisão de ventre, passagem de fezes rígidas de tamanho aumentado e diarreia prolongada. Podendo também levar a esta patologia o sexo anal, o trauma de parto em mulheres, pobres hábitos de higiene, doença de Crohn (Latif *et al.*, 2013), bem como agentes infecciosos, incluindo a tuberculose, o herpes ou citomegalovírus, clamídia, *Haemophilus ducreyi* e vírus da imunodeficiência humana. Outros fatores relacionados com o estilo de vida, tais como a dieta, o hábito intestinal, assim como a vida

profissional, desempenham também um papel importante na etiologia de fissura anal (Madalinski, 2011).

Para a caracterização de uma fissura anal é necessário haver um exame físico que evidencie um espasmo do canal anal, devido a hipertonia do esfíncter anal interno (Latif *et al.*, 2013). Hipertonia anal, ou seja, o aumento do tônus anal e a posterior diminuição do fluxo sanguíneo para o canal anal são reconhecidos como fatores cruciais na patogênese das fissuras anais (Vanella *et al.*, 2012). Um micro trauma no canal anal, provocado por fatores, anteriormente mencionados, leva ao desenvolvimento de uma fissura anal aguda que por sua vez provoca uma dor significativa e, conseqüentemente, por resposta do organismo, acontece um espasmo do esfíncter anal. Como tal, há um aumento da pressão anal que faz com que haja uma diminuição do fluxo sanguíneo, manifestando-se uma isquemia local. Esta falta de irrigação sanguínea leva a uma alteração da função normal dos tecidos, resultando numa má cicatrização o que, posteriormente, pode conduzir a um agravamento da fissura anal ou a um problema maior. Em 1994, esta opinião foi reforçada por Shouten e colaboradores que identificaram uma relação inversamente proporcional entre a pressão anal e o fluxo sanguíneo no canal anal na linha média posterior (Madalinski, 2011). Estudos mais recentes têm demonstrado exatamente o mesmo, usando técnicas como manometria ano-retal, e evidenciando que a isquemia é um dos problemas para a cura desta patologia, sendo por isso necessários tratamentos que revertam esta situação (Zaghiyan e Fleshner, 2011).

Em doentes com esta patologia é descrita uma dor rectal, podendo manifestar-se como ardor, um rasgar, que ocorre durante a defecção. Sendo que a intensidade da dor tem uma duração variável, pode chegar a durar uma a duas horas após a defecção e posteriormente pode vir a diminuir progressivamente, tornando-se mais incómodo do que uma simples dor momentânea. Em muitos casos esta dor é acompanhada por um sangramento, normalmente de uma cor viva (Latif *et al.*, 2013).

A terapêutica de uma fissura anal pode dividir-se numa abordagem farmacológica e cirúrgica. O objetivo primário de todas as terapêuticas utilizadas neste contexto tem por princípio quebrar o círculo entre a inflamação, a dor e o espasmo do esfíncter anal, que caracterizam esta doença (Arroja, Canhoto, Silva, Cotrim, e Vasconcelos, 2010).

A esfínterotomia lateral interna, é muitas vezes considerada como a terapêutica de ouro desta patologia (Mapel, Schum, e Von Worley, 2014). Esta tem como objetivo

reduzir a pressão do canal anal e melhorar o fluxo sanguíneo na linha média posterior, o que pode resultar na cura da fissura anal (Vanella *et al.*, 2012), com menos de 10% de recorrência a longo prazo (Madalinski, 2011). A esfínterectomia cirúrgica pode, no entanto, ter associada algumas desvantagens, como a exigência de um pós-operatório prolongado e algumas complicações como a incontinência anal (Tauro *et al.*, 2011). Esta é a complicação mais temida (Arroja *et al.*, 2010), sendo que em 30%, ou mais, dos indivíduos pode tornar-se permanente (Madalinski, 2011). É devido aos risco que a esfínterectomia acarreta e no sentido de evitar essa terapêutica, que o tratamento farmacológico se torna necessário e é considerada a abordagem inicial, devendo apenas considerar-se a esfínterectomia quando existem recaídas ou falhas no tratamento farmacológico (Tauro *et al.*, 2011).

Dentro desta terapêutica não invasiva e com o mesmo objetivo de reduzir a pressão anal, encontra-se a aplicação de relaxantes musculares tópicos que também aumentam o fluxo sanguíneo no local afetado, tais como, pomadas de nitroglicerina (Mapel *et al.*, 2014), consideradas como um dos tratamentos de primeira linha (Tauro *et al.*, 2011), e bloqueadores dos canais de cálcio, como o diltiazem e a nifedipina (Mapel *et al.*, 2014). Em doentes em que a resposta a esta terapêutica inicial não é positiva, ou seja em que existam contraindicações ou intolerância, manifestando-se como hipotensão sintomática e cefaleias, pode optar-se pela injeção intraesfínteriana de TB (Arroja *et al.*, 2010).

Jost e Schimrigk, em 1993, relataram o primeiro caso de fissura anal tratada com TB. Desde então, tem havido um interesse crescente no uso destas injeções para o tratamento de fissuras anais (Zaghiyan e Fleshner, 2011). Esta tem sido usada há mais de 20 anos no tratamento da fissura anal crónica, exercendo uma deservação química transitória permitindo assim um relaxamento da musculatura esfínteriana anal com consequente cicatrização (Arroja *et al.*, 2010). A sua eficácia foi demonstrada em vários estudos, observando-se melhores resultados em ensaios clínicos randomizados, comparativamente ao uso de um placebo (Mapel *et al.*, 2014), podendo chegar a haver taxas de cicatrização entre 50 a 75% ao final de um ano (Arroja *et al.*, 2010). Uma revisão do *American Society of Colon & Rectal Surgeons*, publicado em 2010, admite que a injeção de TB possibilita a cura em 60% a 80% de fissuras anais apresentando taxas mais elevadas do que placebos (Madalinski, 2011).

De acordo com Arroja *et al.* (2010) este tipo de tratamento causa efeitos secundários mínimos, o mais frequente são a incontinência, para gases e/ou fezes,

transitória. Não tão frequente, poderão ocorrer hematomas, prolapso hemorroidário, epididimite, inflamação aguda local e trombose perianal (Arroja *et al.*, 2010), estando descrito na literatura taxas de incidências diferentes para este último efeito adverso (Madalinski, 2011).

Um outro benefício da aplicação desta terapêutica é o facto de este processo não ser moroso e os doentes poderem sair do meio hospitalar, onde foi efetuado o tratamento, logo após a administração das injeções, sem comorbidades (Islam, 2013).

Existe alguma variabilidade entre os estudos existentes em relação à dose de TB-A, e o local de injeção (Zaghiyan e Fleshner, 2011). No entanto, consegue-se apurar que a dose mais usual são as 20U (Islam, 2013; Arroja *et al.*, 2010). Pelas experiências com o uso desta toxina chega-se à conclusão que doses menores de TB levam a menos efeitos benéficos do que uma dose mais elevada, mas a dose ideal de TB ainda não foi estabelecida. Para se determinar a dose mais apropriada há que ter em consideração a massa do esfíncter anal bem como o nível de inflamação circundante (Madalinski, 2011). Muitas vezes, caberá ao médico e ao doente definirem o plano terapêutico uma vez que a literatura para se poder decidir, relativamente a este tópico, é escassa e não totalmente esclarecedora (Arroja *et al.*, 2010).

A TB também melhora a cicatrização de feridas fora do canal anal, sendo que nessa área exterior o fornecimento de sangue não é limitado por esfíncteres. Isto pode implicar variações na eficácia da terapia visto que é necessário chegar-se a um consenso sobre a distância a partir da fissura anal e o ângulo ideal da agulha durante a injeção (Madalinski, 2011).

Comparando a aplicação da TB-A nesta patologia com a realização de uma esfínterectomia lateral interna, depreende-se que a recorrência de fissura é superior e a taxa de cura é menor com a aplicação da mesma (Zaghiyan e Fleshner, 2011). Isto pode ser explicado pelo facto de a toxina produzir uma deservação química transitória e não permanente, podendo haver casos em que é necessário a cirurgia para o tratamento ficar completo (Arroja *et al.*, 2010). Ainda assim, a injeção de TB é um tratamento de escolha na fissura anal crónica, pois é um procedimento seguro, com efeitos colaterais mínimos e bem tolerado tendo assim bastantes vantagens (Islam, 2013).

Até agora a informação sobre a TB aplicada na fissura anal tinha-se dirigido a uma população cujo único problema era a existência da mesma. No entanto, este tratamento é de extrema importância em doentes obesos submetidos a um desvio biliopancreático, com o objetivo de perderem peso. Esta intervenção produz um

aumento de movimentos intestinais e uma diminuição da sua consistência devido à má absorção de gordura o que, conseqüentemente vai provocar diarreia. Um sintoma que é considerado um dos fatores predispostos para causar fissura anal. Por este motivo, é aplicada a TB nestes doentes pois considera-se ser a melhor alternativa, visto que os mesmos têm um alto risco de incontinência, a esfínterectomia lateral interna não seria uma opção. A eficácia de outros tratamentos, como nitratos, está posta em causa nestes doentes uma vez que as evacuações repetidas e composição de fezes alterada podem diminuir o efeito farmacológico dos nitratos. A toxina tem a vantagem de uma boa taxa de cura, pode ser repetida a sua aplicação, se necessário, e a possível incontinência é temporária (Vanella *et al.*, 2012).

4.2. Aplicações terapêuticas em distonias focais

4.2.1. Distonia da mão

O blefarospasmo e a distonia cervical não são as únicas patologias que têm como base contrações musculares involuntárias, também a distonia focal da mão muitas vezes chamado de "caibra do escritor" possui estas características (Karp, 2012).

Esta disfunção tem início numa dificuldade durante o ato de escrever ou durante outra atividade que envolve um movimento crítico da mão e progride muitas vezes para uma dor acompanhada por uma diminuição na velocidade e fluência de movimento. Numa fase mais avançada da doença estes sintomas podem prolongar-se para o antebraço ou até mesmo ao ombro (Felber, 2006).

A distonia focal da mão começou a ser descrita no século XVIII, como uma patologia que tinha origem em pessoas cujas profissões ou *hobbies* incluíam tarefas motoras finas repetitivas. Esta distonia está muito associada ao uso excessivo da mão, não excluindo ainda assim outras possíveis causas. Ao contrário de outras distonias esta tem uma prevalência no sexo masculino, com idades compreendidas entre os 30 e 50 anos (Karp, 2012).

A aplicação da TB nesta distonia tem uma utilização *off-label* (Peng Chen *et al.*, 2012), contudo, tem sido um grande foco de interesse, sendo avaliada em vários ensaios clínicos, nomeadamente, ensaios controlados por placebo, todavia, os resultados mostraram-se em grande parte inconclusivos (Delnooz e van de Warrenburg, 2012).

O aspeto que mais dificulta a utilização da TB na distonia da mão é a determinação de quais os músculos que estão efetivamente envolvidos nesta patologia e que são propícios a uma administração desta. Com a seleção do músculo e a posterior injeção intramuscular de TB, que vai desencadear a fraqueza dos músculos distónicos e diminuir a contração sem induzir uma paralisia total, a vigilância dos doentes quando estes retomam as atividades que puderam levar a esta distonia é fundamental. A dose da toxina necessária nestes casos é escolhida com base na força do músculo e no seu tamanho (Karp, 2012).

Com o objetivo de haver mais evidências clínicas sobre a aplicação da TB na distonia focal da mão, foi realizado um estudo com 39 indivíduos que tinham esta patologia. Foi efetuado um tratamento com a TB-A e outro com um placebo, escolhendo-se aleatoriamente os indivíduos para os diferentes grupos. A melhoria da doença, que incluiu um aumento da velocidade na escrita, foi relatada em 70% dos doentes em que foi aplicada a TB-A, contrariamente, ao relato de 32% dos doentes que receberam o tratamento com placebo. Foram também observados efeitos adversos mínimos e transitórios, tais como fraqueza da mão e dor no local da injeção. Curiosamente, 51% dos doentes, após 1 ano, ainda se encontravam em tratamento usando a TB (Delnooz e van de Warrenburg, 2012).

4.2.2. Distonia oro-mandibular

Distonia oro-mandibular é uma patologia que afeta a parte inferior da face. Os doentes com este distúrbio manifestam movimentos anormais da mandíbula, por vezes com encolar da língua (Laskawi, 2008), espasmos localizados ao redor do nariz, da boca e do queixo (Dutton e Fowler, 2007). Consequentemente pode observar-se um quadro clínico de disfagia e disartria (Laskawi, 2008).

O tratamento com a TB torna-se fundamental para controlar estes sintomas, administrando-se doses reduzidas desta toxina, pois devido ao diminuto tamanho destes músculos uma dose relativamente maior pode atingir doses de uma sobredosagem e resultar num paralisia facial e, consequentemente, ocorrer dificuldades no controlo do movimento da mandíbula, podendo haver um risco de mordidelas ou até mesmo de não haver um controlo da saliva (Dutton e Fowler, 2007). A dose aconselhada no tratamento desta distonia pode compreender um total de 50U (Laskawi, 2008).

Assim como, na distonia da mão, a seleção dos músculos na distonia oro-mandibular representa também um passo crítico e crucial para ao efeito benéfico da TB

(Karp, 2012). Como tal, deve-se evitar injeções na musculatura da língua porque o enfraquecimento desses músculos pode resultar em efeitos adversos graves, já mencionados anteriormente (Laskawi, 2008).

Ensaio clínico em que se aplicou a TB na distonia oro-mandibular revelaram que é uma aplicação fundamentada. Um estudo com 162 doentes, concluiu uma melhoria em 70% dos doentes. Outro ensaio, duplo-cego, controlado por placebo com oito doentes apresentou uma melhoria apenas em três doentes. No entanto, este último ensaio tem uma limitação a ter em conta relativamente ao número de doentes que é muito reduzido (Delnooz e van de Warrenburg, 2012). Embora se verifiquem vantagens com esta aplicação da TB o seu uso nesta patologia ainda é considerado *off-label* (Chen, 2012).

4.3. Aplicações terapêuticas em distúrbios das glândulas salivares

4.3.1. Sialorreia

Sialorreia ou excesso de saliva não controlada é uma condição debilitante que ocorre geralmente em indivíduos com doenças neurológicas, como paralisia cerebral, doença do neurónio motor, doença de Parkinson (Ko *et al.*, 2013) e esclerose lateral amiotrófica. Nos adultos a causa mais comum de sialorreia é a doença de Parkinson, ocorrendo em 70/80% destes doentes (Lakraj, Moghimi, e Jabbari, 2013b).

As razões para não se verificar a supressão da saliva nestes doentes, dizem respeito a um controlo motor inadequado oral e facial ou à interrupção dos reflexos de deglutição (Ko *et al.*, 2013), pois a coordenação da cavidade oral, faringe, laringe, esófago não se verifica (Lakraj *et al.*, 2013b).

A saliva é secretada por glândulas salivares, que incluem a parótida, submandibular e glândulas sublinguais, sendo a maior a glândula parótida. No estado de repouso, 70% da saliva é secretada pela glândula submandibular e sublingual. Quando estimuladas durante a mastigação, o fluxo salivar aumenta até cinco vezes, e passa a ser fornecido pelas glândulas parótidas (Ko *et al.*, 2013). Estas glândulas têm um papel importante na lubrificação, na digestão, na imunidade e na manutenção da homeostase no corpo humano (Intiso, 2012).

A secreção salivar depende principalmente do sistema nervoso autónomo, especialmente de uma ação neuronal do sistema nervoso parassimpático e simpático. Sendo que este último modula a composição da saliva e o parassimpático, com

influencia nos nervos eferentes, é responsável pela secreção glandular, cujos terminais nervosos secretam ACh (Ko *et al.*, 2013).

Esta patologia por si só já é complicada, ainda assim, pode levar a problemas funcionais, psicossociais e físicos, tais como desidratação, um odor desagradável, problemas de higiene (Ko *et al.*, 2013), que podem levar à maceração da pele ao redor da boca, dermatite perioral (Jeung, Lee, Kim, e Yeo, 2012) e aspiração. Esta salivacão persistente pode, ainda, causar náuseas, vômitos e tosse devido à sucção contínua da saliva aspirada para as vias aéreas e, numa situação mais grave, pode ainda conduzir a uma pneumonia aspirativa (Ko *et al.*, 2013).

Muitas terapêuticas têm sido utilizadas para tratar a sialorreia, incluindo dispositivos intra-orais e medicação com anticolinérgicos. No entanto, estes últimos como em outras patologias, podem ser mal tolerados devido a uma alta prevalência de efeitos adversos, obstipação, retenção urinária, hipotensão ortostática, bradicardia, irritabilidade e sonolência (Jeung *et al.*, 2012). No tratamento desta patologia, também têm sido utilizadas opções mais invasivas, como radioterapia e métodos cirúrgicos como a neurectomia e, como exemplo, a excisão da glândula submandibular bilateral. Contudo, tendo em conta as condições cerebrais destes doentes, aplicar estes métodos torna-se difícil, pelo que a aplicação da TB surgiu como uma opção fiável. A ideia do uso terapêutico com TB em funções que colocavam em causa estas glândulas, surgiu pela primeira vez, em 1822 por Justino Kerner, que verificou um ressecamento severo da boca de indivíduos com botulismo e sugeriu que a toxina poderia ser aplicada para tratar esta salivacão excessiva. A possibilidade dessa utilização foi confirmada em estudos com animais no final de 1990. Ensaios clínicos, subsequentes, envolvendo doentes com paralisia cerebral, doença de Parkinson e esclerose lateral amiotrófica apresentaram resultados com elevada taxa de sucesso (Ko *et al.*, 2013).

A TB, como já é conhecido, inibe a transmissão de ACh do sistema nervoso. Neste caso inibe este neurotransmissor nas junções neurosecretoas para as glândulas salivares, o que conduz a uma redução na produção de saliva (Jeung *et al.*, 2012). De acordo com Intiso (2012), a TB já demonstrou, inúmeras vezes, a sua eficácia segura na redução da saliva em doentes com patologias neurológicas associadas. As doses injetadas nas glândulas salivares são variáveis, dependendo da doença e do tipo de TB usada. As doses médias totais variam de 55U para 200U, no caso do Botox[®] e de 250U a 450U, no caso do Dysport[®] e, ainda para a TB-B de 2500U a 4000U, pois atingem nestas doses eficácias semelhantes (Intiso, 2012). A toxina é aplicada na glândula

parótida e na submandibular (Figura 11), havendo sempre um cuidado especial nesta administração pois o nervo facial, fundamental na expressão facial, encontra-se muito próximo da glândula parótida (Anexo III) correndo-se o risco de se injetar também nele a TB (Lakraj *et al.*, 2013b). Para esta aplicação ser mais precisa muitas vezes a injeção de TB é orientada por ultrassonografia, visto que assim a TB é dirigida ao local pretendido, sendo assim possível obter-se um efeito melhor em comparação com a aplicação de injeções que não recorrem a este método (Jeung *et al.*, 2012). De modo, a aumentar a qualidade da aplicação de TB, pode recorrer-se a anestésias locais com creme Emla[®] ou a anestésias gerais para diminuir a dor da injeção (Lakraj *et al.*, 2013b). Outra vantagem de se recorrer a um tratamento com TB é que a quantidade apropriada de saliva é mantida após a injeção, minimizando o efeito de boca seca severa, contrariamente ao que acontecia com os anticolinérgicos. Isto acontece porque se matem uma secreção basal da saliva pelas glândulas salivares menores, distribuídas na mucosa oral e, das glândulas sublinguais visto que nestas não se aplica a TB (Ko *et al.*, 2013).

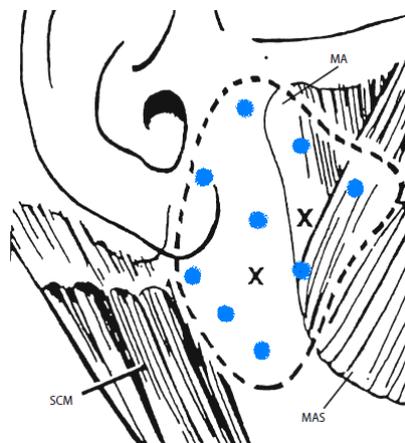


Figura 11 - Locais para injeções glândula parótida
(Retirado de Lakraj *et al.*, 2013b).

4.3.1.1. Eficácia

Segundo Lakraj *et al.* (2013b), há fortes evidências de que ambos os tipos de TB, A e B são eficazes no tratamento de sialorreia manifestando poucos efeitos secundários. No entanto, a disfagia transitória, acontece algumas vezes, sendo o mais preocupante, embora, se reverta este sintoma facilmente. A aplicação da TB é então

considerada a forma mais eficaz de tratar a sialorreia. No que diz respeito à duração do efeito, não há um consenso generalizado, variando esta duração entre três a seis meses (Lakraj *et al.*, 2013b).

Os efeitos significativamente positivos, desta aplicação, foram observados em oito doentes com lesão cerebral, numa faixa etária entre os 30 e 63 anos. Não houve evidências, após o tratamento, de complicações notáveis, com exceção de um doente que manifestou uma leve dificuldade na abertura da boca (Ko *et al.*, 2013). Estes doentes já haviam sido tratados com anticolinérgicos orais, no entanto, devido aos seus efeitos adversos desistiram desta terapêutica. Sendo assim, a aplicação de TB-A, nas glândulas parótidas e submandibulares foi fundamental. Para tal, esta aplicação de 100U de TB-A diluídas em NaCl, foi orientada por ultrassonografia, o que permitiu a avaliação exata das estruturas da cabeça e do pescoço, assim como um posicionamento preciso da agulha. Na totalidade foram administradas 24U de toxina em cada glândula parótida em três locais e 24U em cada glândula submandibular em dois locais, perfazendo 96U por doente. A gravidade e frequência de saliva foi avaliada três semanas e três meses após a injeção, usando o sistema de pontuação baseado em questionário desenvolvido por Thomas-Stonell e Greenberg, bem como o teste de Schirmer, modificado, utilizando-se uma tira de teste de Schirmer para a avaliação da salivagem, colocando-se perto da glândula submandibular e medindo o comprimento da saliva após 5 minutos. Deste modo, foi possível verificar-se que a gravidade e frequência da sialorreia diminuíram em todos os doentes. A gravidade e a frequência de salivagem foram dependentes da postura corporal que o doente tinha no momento, visto que os indivíduos com esta desordem cerebral podem encontrar-se em pé, numa cadeira de rodas ou até mesmo acamados, condições que podem afetar o nível de salivagem. Portanto, a administração da injeção de TB-A na glândula submandibular e glândula parótida, numa dose adequada para o grau de severidade da patologia, ajuda a controlar a sialorreia em doentes que apresentam uma lesão cerebral grave (Ko *et al.*, 2013).

Também se pode aplicar a TB, com segurança, em crianças com distúrbios neurológicos. Nestas, a causa mais comum de sialorreia, é a paralisia cerebral que persiste em 10% a 37% destes indivíduos (Intiso, 2012). Estes sintomas podem ter um efeito devastador sobre as mesmas. Jeung *et al.* (2012) estudou o efeito da TB, durante nove meses, quando aplicada nas glândulas salivares para tratar sialorreia em crianças com alterações neurológicas. Injeções sob orientação de ultrassonografia, de modo a reduzir os efeitos adversos, foram distribuídas na glândula parótida e submandibular

com 0,5U/kg de peso corporal. Usando a escala correta, verificou-se uma diminuição significativa relativamente aos valores basais após duas semanas de tratamento com TB, com uma melhoria acentuada no primeiro mês. Os efeitos terapêuticos foram significativamente mantidos durante nove meses e nenhum efeito adverso foi observado durante o estudo (Jeung *et al.*, 2012).

4.4. Aplicações terapêuticas na dor

4.4.1. Neuralgia do trigémeo

A neuralgia do trigémeo (NT), podendo também denominar-se como nevralgia do trigémeo, é uma das causas mais comuns de dor facial (Hu *et al.*, 2013). Caracteriza-se por uma dor normalmente unilateral, lancinante, com episódios de início e terminação súbita. Normalmente acontece com a estimulação dos *trigger points* do V nervo craniano, nervo trigémeo, através de ações normais do quotidiano, como a escovagem dos dentes, a lavagem do rosto, por se ingerir líquidos ou mesmo fazer a barba (Li *et al.*, 2014), pois o nervo trigémeo envia respostas sensoriais e divide-se em ramo oftálmico, maxilar e mandibular, estimulando assim estes locais (Shehata, El-Tamawy, Shalaby, e Ramzy, 2013).

A incidência da NT na população aumenta com a idade, sendo mais frequente em idosos e em mulheres. Estudos epidemiológicos revelam que cerca de quatro a 28,9 indivíduos em 100.000 no mundo inteiro tiveram episódios de NT (Hu *et al.*, 2013).

A maioria dos casos de NT clássica é causada pela compressão da raiz do nervo trigémeo que se pode dever à sobreposição de uma artéria ou veia. Esta patologia pode dever-se a outras causas como, por exemplo, à presença de um meningioma ou mesmo por esclerose múltipla. Como todas as patologias que causam dor alteram a qualidade de vida, esta não é exceção (Li *et al.*, 2014) e, por isso, torna-se importante aumentar as expectativas do seu tratamento, devido ao desafio gerado pela complexidade do nervo trigémeo e pelas causas subjacentes à patologia (Hu *et al.*, 2013)

A terapêutica com a utilização de fármacos, mais comumente, com antiepiléticos como a carbamazepina, é considerado o tratamento inicial, sendo a cirurgia o último recurso para os doentes que são refratários ao tratamento farmacológico e tendo sempre em conta que estes fármacos podem causar inúmeros efeitos adversos (Hu *et al.*, 2013). Considerando-se as limitações dos tratamentos disponíveis, a aplicação da TB torna-se necessária pelos seus efeitos antinociceptivos, principalmente em idosos e/ou em

doentes que aditivamente sejam propícios aos efeitos adversos dos anestésicos. Embora não haja um número infinito de dados sobre o seu uso, quando aplicada na NT, vários estudos comprovam que a TB pode vir a ser uma mais-valia (Shehata *et al.*, 2013).

4.4.1.1. Eficácia

Após a interpretação de um estudo, randomizado e controlado, foi possível concluir que o uso da TB-A (Botox[®]), administrada por via subcutânea, numa dose de 100U, diluídas em NaCl com uma concentração final de 5U/0,1ml, é eficaz em casos de doentes com NT intratáveis com outra terapêutica e apresenta efeitos adversos mínimos. As doses totais que foram injetadas variaram de 40U a 60U. Os 20 doentes integrantes tinham NT idiopática com alterações na qualidade de vida em que a dor que os caracterizava devia-se a uma estimulação sensorial em diferentes locais de acordo com *trigger points*. Os episódios de neuralgia que relatavam tinham começado há anos e já apontavam para uma duração de três a nove anos. Para uma melhor fundamentação dos resultados, os doentes foram avaliados durante 12 semanas após terem sido distribuídos aleatoriamente pelos dois braços do estudo que correspondiam aos que iam receber a TB-A ou um placebo, em que a aplicação deste consistia em 2ml de NaCl 0,9%. A redução da dor no final de 12 semanas foi significativa no grupo da TB-A. Para a avaliação da sua eficácia na redução da dor e da frequência da mesma foi usado a Escala Analógica Visual (EAV), que varia de zero a dez. Os valores da escala, relativamente aos valores iniciais, no grupo que recebeu a aplicação de TB-A tiveram uma diminuição de 6,5 em comparação a uma diminuição de 0,3 para o grupo placebo. A redução da frequência foi observada de forma significativa no grupo onde foi aplicada a TB a partir da segunda semana e continuou até ao final em relação ao grupo placebo. Os efeitos colaterais reportados foram assimetria facial, hematoma e dor no local da injeção e prurido. Todas estas reações foram transitórias e não interferiram com a atividade diária do doente ao contrário do que acontecia com os sintomas que esta patologia provocava (Shehata *et al.*, 2013)

Li e colaboradores (2014) relataram uma redução significativa da dor em 88 doentes com neuralgia do trigémeo durante um período de seguimento de 14 meses. A dor localizava-se no primeiro ramo do nervo trigémeo em 19 doentes, no segundo ramo do mesmo nervo em 42 doentes e no terceiro ramo em 27. As doses de TB variaram entre 25U a 100U. Duas semanas após a injeção, os 88 doentes apresentaram uma óbvia

melhoria dos sintomas. Esta terapêutica teve uma classificação de eficaz no primeiro mês para 81 doentes e apenas no segundo mês para o total dos doentes, atingindo uma eficácia de 100%. Efeitos adversos sistêmicos não foram observados, no entanto, ocorreram algumas reações locais que desapareceram e não necessitaram de um tratamento adicional. Estas reações locais foram um inchaço no local da injeção que e desapareceu após sete dias, relaxamento muscular também no local onde foi administrada a TB que se reverteu. Com estes estudos pode-se compreender que a avaliação do sucesso desta terapêutica não se pode limitar um reduzido número de dias mas sim a um período considerável superior a um mês, visto que o efeito clínico pode em alguns casos ser lento. Contudo manifestou-se uma satisfação relativamente ao tratamento pois ao melhorar os sintomas da NT, a qualidade de vida destes doentes também melhorou (Li *et al.*, 2014).

Segundo Hu *et al.* (2013), as doses de TB normalmente usadas para o tratamento da NT variam entre 20U e 50U nas zonas de interesse, onde há uma maior perceção de dor. Os mesmos evidenciaram que a eficácia da aplicação da TB foi significativamente superior à de um placebo na diminuição intensidade da dor, bem como na redução da frequência diária da mesma. A área média onde a dor estava implícita também reduziu significativamente. Foi possível então concluir que este tratamento é bem tolerado, tendo um benefício clinicamente significativo (Hu *et al.*, 2013).

4.4.2. Nevralgia pós-herpética

A nevralgia pós-herpética, caracterizada pela persistência da dor, é uma complicação da zona, segundo Emad e Taheri (2011), a complicação mais comum desta patologia, principalmente na população idosa (Emad e Taheri, 2011). A zona é causada pelo *Herpes zoster* devido à reativação do vírus da *varicela zoster*. Esta reativação é causada após uma infeção primária, devido à instabilidade do sistema imunológico que desperta o vírus que se encontrava na sua forma latente nos gânglios da raiz dorsal (Teotónio, Brinca, Cardoso, e Rodrigues, 2012). Posteriormente, o vírus provoca uma intensa inflamação da pele, nervos periféricos, raiz nervosa e até mesmo uma inflamação na medula espinhal, pois este não permanece unicamente no gânglio dorsal, alastrando-se (Spátola, 2010). Esta inflamação leva a um aumento de células protetoras do sistema inflamatório, células mononucleares, ao longo das fibras nervosas com eventual desmielinização (Teotónio *et al.*, 2012), com conseguinte dano dos neurónios aferentes, prejudicando-se a transmissão de sinais nervosos (Spátola, 2010). Pensa-se

que as fibras nervosas tipo A δ e tipo C, que conduzem os impulsos nervosos, após a lesão pelo *vírus zoster*, ficam com uma hiperexcitabilidade o que vai aumentar a estimulação neuronal, aumentando também a sensibilização periférica e sensibilização central (Teotónio *et al.*, 2012). Este aumento dos estímulos sensitivos leva a uma percepção dolorosa por parte do organismo causando no paciente uma dor constante (Spátola, 2010).

Mais uma vez devido a este mecanismo de dor a TB pode associar-se como uma terapêutica, pois reduziria a dor neuropática pela redução da sensibilização periférica e central pela inibição do glutamato, substância P, que atuam a nível central e periférico e pela inibição de prostaglandinas, bradiquinina, adenosina, óxido nítrico, serotonina que atuam a nível periférico, esta diminuição de substâncias com sensibilidade nociceptiva leva a uma conseqüente diminuição da atividade dos neurónios, contribuindo para uma modulação da inflamação e da dor neurogénica nos doentes que apresentem nevralgia pós-herpética (Spátola, 2010; Emad e Taheri, 2011). Embora sejam ainda reduzidos os estudos e esta seja uma aplicação recente, para Emad e Taheri (2011), a TB mostra-se eficaz e promissora no controle da dor a longo prazo, com efeitos adversos ínfimos, normalmente apenas locais. Contudo, há sempre que ter em conta que este efeito analgésico da TB vai decrescendo. Os doentes têm uma dor muito mais reduzida dias após a injeção comparativamente a doentes cuja aplicação foi dada há meses (Emad e Taheri, 2011).

A apreciação da gravidade dos sintomas em três doentes, com esta patologia, usando a EAV, antes e após o tratamento com 100U TB teve uma diferença notória, com uma diminuição média de seis valores relativamente à gravidade da dor inicial que era de nível 8,3. No entanto, após dez semanas a dor ressurgiu mantendo-se assim até à décima segunda semana, com valores na escala EAV de quatro. A duração média do efeito analgésico da toxina foi de 64 dias e embora o efeito abrande-se, retomando a dor, foi mais ténue e suportável para todos os doentes (Sotiriou, Apalla, Panagiotidou, e Ioannidis, 2009).

O caso clínico de uma doente com 72 anos e com um quadro clínico de dor intensa, intermitente, que percorria a área a nível dorsal com cinco meses de evolução, após *Herpes zoster*, mostrou que aplicação de TB foi eficaz e segura no tratamento desta dor neuropática devido à neuralgia pós-herpética. Foi-lhe aplicado 5U de TB em dez locais equidistantes na região dorsal e submamária correspondente aos locais onde se encontravam os dermatomas, perfazendo um total de 50U administradas. Houve uma

melhoria após sete dias, com um valor na escala EAV de 0, ocorrendo uma eliminação dos sintomas. É necessário salientar que a doente antes do tratamento tinha uma gravidade de dor elevada com um valor de 9,5. Esta manteve-se assintomática após sete meses sem manifestações de efeito adversos ou outras complicações (Spátola, 2010).

4.5. Outras aplicações

Pelo descrito até ao momento, é possível constatar que a TB tem uma vasta aplicação em inúmeras terapêuticas, como tal, vários estudos sugerem o uso desta toxina. No entanto, existem patologias em que a aplicação da TB é mais conhecida, como é o caso das patologias descritas anteriormente. Contrariamente a estas, estudos referentes à aplicação da mesma na rinite e na hiperplasia benigna na próstata, não são tão conhecidos. Todavia, a aplicação da TB na rinite tem aumentado. Depreende-se que a ação desta toxina incida na apoptose das glândulas nasais com diminuição de secreções nasais, até 12 semanas. Nesta patologia, a TB-A pode ser injetada nas conchas nasais médias e inferiores, usando-se 10U de toxina em cada corneto nasal. O mesmo pode ainda ser feito de um modo intranasal, após embeber-se uma esponja numa solução que contém a TB-A (Laskawi, 2008).

Persaud *et al.* (2013), ao realizar uma análise a vários estudos constatou que a TB reduz significativamente a rinorreia, sintoma característico da rinite, sendo considerada por isso uma opção eficaz e segura. Aditivamente, quando se pretende este efeito de redução das secreções existem referidas semelhanças de eficácia entre a TB-A e o brometo de ipratrópio, fármaco mais comumente usado com este intuito, o que eleva ainda mais o benefício da toxina (Persaud *et al.*, 2013). Os efeitos secundários, com esta aplicação da TB, nunca estão totalmente postos de parte, podendo ocorrer, neste caso, epistaxe ou crostas nasais (Laskawi, 2008).

Também em urologia a aplicação da TB está cada vez a ganhar mais perfectivas futuras. Na atualidade, já existem indicações do benefício promissor quando aplicada esta toxina no tratamento para a HBP. Esta patologia é caracterizada por um alargamento da próstata, consequência do aumento da idade (Mearini e Giannantoni, 2012). A função da glândula da próstata está sob a influência da inervação por parte de neurotransmissores, mais propriamente, da ACh que estimula o aumento da glândula com secreção glandular e da noradrenalina que induz a contração da próstata. Como tal, sabendo que a TB inibe a libertação de ACh no terminal nervoso, a mesma pode

suprimir a secreção da ACh na glândula da próstata, o que resulta numa diminuição do tamanho da mesma. A dose de TB aplicada nesta patologia, é ajustada de acordo com a evolução da mesma, sendo que as doses podem variar de 100U a 300U. Existem vários estudos experimentais que comprovam que a TB é eficaz no tratamento da HBP, no entanto, muitos deles são efetuados em animais e tendo em conta que estes têm diferenças anatómicas e fisiológicas comparativamente à dos humanos, não se pode propriamente extrapolar estes resultados para o uso humano. Ainda assim, em humanos também já foram realizados ensaios experimentais, sendo que a aplicação clínica é de 200U de TB em doentes com HBP por via transperineal. Um estudo que comparava o seu efeito com o de um placebo, mostrou melhorias relativamente aos sintomas manifestados pelos doentes e uma redução do volume da próstata. A duração da sua eficácia foi constatada em 12 meses, onde os efeitos adversos foram meramente insignificativos. Estudos consequentes, em que a dose administrada foi igualmente de 200U, comprovaram este efeito benéfico em doentes com HBP, contudo, mais ensaios serão necessários para que esta aplicação seja aprovada com a máxima segurança (Mearini e Giannantoni, 2012).

5. Aplicação em cosmética

Após o sucesso da TB em tratamentos de variadas patologias, o uso desta toxina foi alargado ao uso cosmético, que não deixa de ser considerado como uma condição clínica visto que também envolve a contração muscular hiperativa, característica que afeta, de certa forma, a vida de inúmeros indivíduos (Chen, 2012). Além disso, na atualidade, a aplicação mais conhecida e falada da TB, mais especificamente do Botox[®], é a sua utilização na indústria cosmética, como antirrugas (Čapek e Dickerson, 2010). A aprovação pela FDA da TB para uso em cosmética ocorreu em 2002 e, desde essa altura, tem-se verificado a eficácia do seu uso (Chen, 2012).

A aplicação da TB para a indicação de modificar as linhas faciais do rosto ou até mesmo do pescoço, depreende que a injeção tenha que ser administrada em vários locais específicos, provocando uma paralisia dos músculos que levam à formação dessas rugas (Walker e Dayan, 2014). Isto ocorre devido à deservação que a TB provoca quando é aplicada, com uma duração do seu efeito clínico, geralmente, de seis meses (Felber, 2006). Mais comumente a recorrência a este tipo de tratamento rejuvenescedor diz respeito à sua aplicação nas linhas glabellares, linhas verticais entre as sobrancelhas devido à contração do músculo procerus e corrugador (Walker e Dayan, 2014) e onde são aplicadas doses baixas de TB (Felber, 2006). A toxina também é injetada nas linhas horizontais da testa, mais concretamente no músculo frontalis, em doses de 5U a 10U e injetadas nas linhas em redor dos olhos, designadas como pés de galinha, formadas pela contração do músculo orbicular lateral (Walker e Dayan, 2014). Neste músculo podem ser aplicadas, 5U a 15U da toxina em um ou em quatro locais do mesmo (Felber, 2006). Esta toxina também é utilizada para tratar, numa zona mais inferior da face, as linhas periorais dos lábios, sendo aplicada para tal no músculo orbicular, depressor do ângulo da boca e mental (Figura 12). De modo a salvaguardar as zonas que não necessitam desta aplicação e a limitar a sua administração apenas para as indicações acima mencionadas, é necessário uma compreensão detalhada da musculatura facial pois existem locais delineados para se proceder à injeção de TB com a finalidade de melhorar o contorno facial e reduzir sinais de envelhecimento (Walker e Dayan, 2014). No pescoço, onde se verifica a formação de rugas pelo músculo platíma, também se pode administrar a TB. Neste as doses de TB-A, Dysport[®], são geralmente de 10U a 30U, doses mais elevadas comparativamente às doses usadas para a face (Walker e Dayan, 2014).

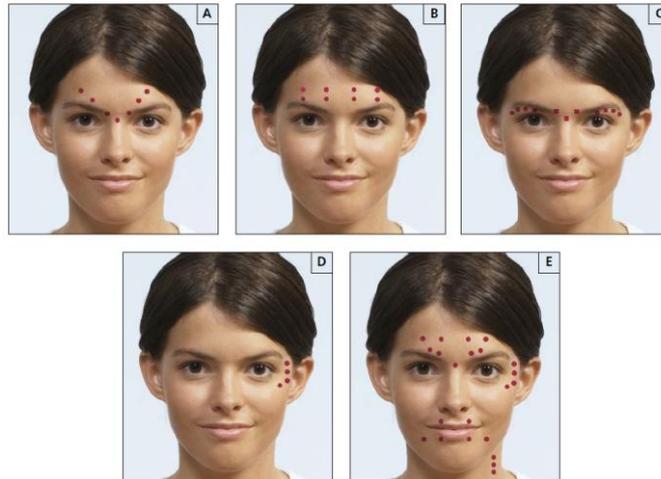


Figura 12 – Locais de aplicação da TB nas linhas faciais (Retirado de Felber, 2006).

5.1. Efeitos adversos

Nesta aplicação, também os efeitos adversos são temporários e acontecem, maioritariamente, no local de ação. Isto é, dizem respeito a manifestações onde foi administrada a toxina, tais como hematomas ou até ptose palpebral e assimetria facial. Mais raramente, pode também verificar-se que os indivíduos que recorrem a esta técnica exprimem dores de cabeça, parestesia, diplopia, olhos secos, disfagia e disartria (Lowe e Lowe, 2012).

6. Imunogenicidade da toxina botulínica

A maior parte das patologias em que são aplicadas a TB, são crónicas. Como tal, necessitam de uma terapêutica a longo prazo para a redução dos seus sintomas ser sistemática. Visto que os efeitos da TB são reversíveis, as injeções da mesma têm de ser frequentemente repetidas. No entanto, há evidências que afirmam que o efeito, em períodos de tratamento longos, tende a diminuir. Este facto pode ser explicado pelo desenvolvimento de anticorpos no organismo, que atuam contra a TB e que podem assim afetar a sua atividade terapêutica. Em doentes que recorreram mais frequentemente a administrações de TB ou que tenham tido a necessidade de um reforço da mesma para que o efeito que estava a ser benéfico à sua situação se mantivesse, manifestaram uma resposta terapêutica inferior (Naumann *et al.*, 2013)

Em muitos casos, o sistema imunológico pode ser uma oposição ao sucesso de um tratamento que está a ser desenvolvido. Isto acontece pois o organismo defende-se do que pensa ser uma ameaça para o mesmo, desencadeando uma resposta imediata com consequente formação de anticorpos. Uma vez que é incapaz de distinguir moléculas exteriores benéficas das que são prejudiciais, sendo ambas reconhecidas como estranhas ao organismo, normalmente designadas como antigénios, o mesmo desenvolve uma resposta imunológica (Dutton e Fowler, 2007).

A TB, em virtude da sua origem bacteriana e do seu elevado tamanho, é considerada como altamente imunogénica. Doses elevadas da mesma ou doses cumulativas por injeções administradas num período inferior a três meses são os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de anticorpos e para o aumento da falha de um tratamento subjacente ao primeiro (Dutton e Fowler, 2007; Peng Chen *et al.*, 2012). Este último ponto é bastante importante para se poder distinguir a imunogenicidade da TB de uma outra falha terapêutica, pois se se verificasse a inexistência de uma resposta primária, ou seja, se o doente não demonstrasse um efeito clínico logo nas primeiras administrações da TB, neste caso, muito provavelmente, a ausência de resposta não se deveria à resposta imune do organismo. Esta falha terapêutica possivelmente dever-se-ia então a uma dosagem inadequada de TB, a erros aquando da injeção, como por exemplo, a falta de precisão a injetar a TB no músculo indicado e, ainda, a possíveis alterações no estado clínico do doente ao longo do tempo (Naumann *et al.*, 2013).

Para além dos fatores, característicos da própria toxina, as suas preparações

comerciais contêm, além de proteínas humanas como a albumina, proteínas acessórias, estranhas ao organismo, pelo que estas, quando administradas aumentam a resposta imunológica do organismo pois podem atuar como antígenos e ajudar ao desenvolvimento de anticorpos (Naumann *et al.*, 2013).

Na resposta imunológica à TB podem formar-se dois distintos anticorpos: os neutralizantes e os não-neutralizantes. Os anticorpos não neutralizantes não diminuem a resposta terapêutica, não tendo assim relevância clínica, pois não inibem a ação da TB, atuando apenas contra as proteínas acessórias (Dutton e Fowler, 2007; Naumann *et al.*, 2013). Somente os anticorpos neutralizantes, em concentrações consideráveis, podem inibir a atividade biológica da TB. A formação destes anticorpos é apenas estimulada pela cadeia polipeptídica da TB de 150kDa e, como tal, o modo destes anticorpos impossibilitarem a ação da toxina é pela neutralização desta cadeia, no seu local funcional, impedindo assim a ligação da TB à membrana neuronal (Naumann *et al.*, 2013).

Para se poder calcular o potencial imunogénico da TB, tem que se ter apenas em consideração a massa molecular da cadeia polipeptídica que pode ser classificada como “carga antigénica”. Por exemplo, na *OnabotulinumtoxinA* estão presentes complexos de proteínas, cujo tamanho é de 900-kDa. A cadeia polipeptídica representa cerca de um sexto da massa total, portanto, um frasco de 100U, que contém cerca de 5 ng de complexo de proteínas, é de esperar que tenha uma carga de antigénica de 0,8 ng/frasco. A *IncobotulinumtoxinA*, que contém apenas a cadeia de 150 kDa, sem proteínas acessórias, tem uma carga antigénica de 0,44-0,6 ng/frasco. A carga antigénica da *AbobotulinumtoxinA* é desconhecida. Já a *RimabotulinumtoxinB* tem presente na sua preparação uma equivalência de carga antigénica na ordem dos 10,7ng/5,000U de TB por frasco, podendo-se concluir que esta toxina influenciará uma maior resposta imunológica por parte do organismo (Naumann *et al.*, 2013).

7. Conclusão

A TB é originada pela bactéria *Clostridium botulinum* e sintetizada na forma de uma cadeia polipeptídica de 150 kDa. Esta pode ser diferenciada em sete serotipos (A-G). O serótipo A é considerado o mais aplicado em terapêuticas farmacológicas, seguido do serótipo B, comprovando-se a eficácia e segurança dos mesmos. O mecanismo de ação da TB, classicamente descrito, consiste na inibição da libertação de ACh na junção neuromuscular. Por este motivo, a TB pode ser aplicada para reduzir a contração muscular, para evitar a hipersecreção de determinadas glândulas e, ainda, para reduzir a dor devido à sua ação anti-nociceptiva.

A TB é aplicada em variadas patologias, tal como, o estrabismo, patologia em que teve claros benefícios no alinhamento ocular e embora a ação da TB não seja permanente o desvio ocular que se verificava no início da doença não tem um retorno tão marcado. Além disso, a TB tem também uma utilidade importante em esotropia infantil, comprovando assim a sua vantagem terapêutica também nesta população.

No tratamento do blefarospasmo a aplicação da TB é considerada como a melhor opção terapêutica devido à deservação que esta provoca após a injeção. A gravidade da patologia e a frequência do movimento palpebral, característico da mesma, passaram a ser mínimas. Também em outras patologias que têm como base distúrbios do movimento, como o espasmo hemifacial, espasticidade e outras distonias, a TB demonstrou um excelente alívio sintomático devido à ocorrência de um alívio das contrações musculares. Assim sendo, após a aplicação da TB observou-se uma satisfação por parte dos doentes devido ao aumento da sua qualidade de vida. Por este motivo, este é um dos tratamentos mais comumente usados.

A aplicação de uma injeção de TB sobre o músculo liso é de extrema importância em patologias como a acalasia, gastroparesia, fissura anal, bexiga hiperativa e hiperatividade neurogénica do músculo detrusor, pois reduz a contração muscular que leva aos problemas associados às mesmas. A ação desta toxina sobre as glândulas leva a uma diminuição de produção de saliva não controlada e da transpiração excessiva, sendo a sua aplicação uma vantagem bem estabelecida para a sialorreia e a hiperidrose.

O uso da TB em patologias que envolvem a dor tem suscitado um grande interesse por parte dos profissionais de saúde. Embora o mecanismo de ação envolvido ainda seja muito vago, pensa-se que a TB bloqueia a libertação de neurotransmissores e

neuropéptidos relacionados com a dor. Todavia, a redução da hiperatividade muscular, por si só, já leva a uma diminuição dos sinais dolorosos, sendo por isso aplicada em doentes com diagnósticos de enxaqueca crónica, neuralgia do trigémeo e ainda na nevralgia pós-herpética, patologias que sem a aplicação desta toxina podem tornar-se muito debilitantes visto que outras opções terapêuticas podem acarretar efeitos adversos graves para estes doentes.

Os benefícios mais significativos da aplicação da TB é a eficácia da mesma em variadas faixas etárias e em patologias de diferentes origens, sendo uma aplicação minimamente invasiva. Além disso, o uso desta toxina possibilita a ocorrência de um controlo aquando da administração da mesma, assim como da extensão do seu efeito através da quantidade de TB administrada, relação dose/efeito, diminuindo as possibilidades de ocorrência de efeitos adversos.

A TB também tem associada algumas desvantagens. Para haver um efeito terapêutico contínuo, normalmente superior a três meses, torna-se necessário a administração regular de TB, podendo ser este um dos motivos para a não adesão por parte dos doentes. O facto da administração desta toxina não poder ser feita em ambulatório pode ser um fator aditivo para a falta de compromisso por parte dos doentes, visto que os mesmos têm de se deslocar ao meio hospitalar para a aplicação da toxina. Contudo, a redução da morbilidade que cada doente experiencia após a aplicação da TB supera esta limitação. Por outro lado, há que ter também em conta a possível existência de uma falha terapêutica que se pode dever a inúmeras causas, como doses inadequadas, erros na aplicação por parte de quem administra a TB, má seleção dos músculos onde é feita a administração, progressão da doença e ainda a uma estimulação do sistema imunológico contra esta toxina, sendo esta causa a mais prevalente quando se verifica uma redução do efeito terapêutico. O uso de TB é uma opção de tratamento que apresenta poucos efeitos adversos e, quando ocorrem, são maioritariamente transitórios e locais. Contudo, não se pode colocar de parte a possibilidade da ocorrência de uma sobredosagem, pelo que a vigilância do doente e a monitorização dos seus sintomas torna-se crucial de modo a evitar uma extrema fraqueza neuromuscular com consequente paralisia dos músculos respiratórios. Apesar da existência de algumas limitações com a aplicação da TB, esta apresenta inúmeras vantagens em diferentes patologias, aumentando a qualidade de vida dos doentes.

Tal como esta monografia demonstra, evidenciado nos vários ensaios clínicos efetuados, a TB apresenta uma elevada eficácia associada a uma elevada segurança o

que justifica a qualidade da aplicação desta toxina em inúmeras patologias, todavia, a utilização deste tratamento ainda é muito reduzida, o que se pode dever à pouca divulgação desta aplicação terapêutica, recorrendo-se ainda com muita prevalência à terapêutica farmacológica indicada como primeira linha e, até mesmo, a cirurgias. A sua utilização também tem muitas indicações *off-label*, nomeadamente a distonia da mão e oro-mandibular, a neuralgia do trigêmeo, afeções gastrointestinais, entre outras. Um outro fator que poderá também contribuir, em larga escala, para que não ocorra um aumento da utilização desta toxina poderá ser o seu elevado custo. Este obstáculo poderia ser ultrapassado se se pensasse numa comparticipação do tratamento com a TB.

Nos últimos anos observou-se uma evolução importante relativamente às aplicações da TB. O seu uso terapêutico progrediu, abrangendo cada vez mais indicações que justificam o uso desta toxina. Tendo em conta esta evolução as perspetivas futuras podem passar pela redução de falhas terapêuticas e pela aprovação das aplicações que são no momento *off-label*.

Bibliografia

- Agrusa, A., Romano, G., Bonventre, S., Salamone, G., Cocorullo, G., e Gulotta, G. (2013). Laparoscopic treatment for esophageal achalasia : experience at a single center. *Journal of Surgery*, 34(7/8), 220–223.
- Andrés-Nogales, F. de., Morell, a., Aracil, J., Torres, C., Oyagüez, I., e Casado, M. a. (2014). Análisis de costes del uso de toxina botulínica A en España. *Farmacia Hospitalaria : Órgano Oficial de Expresión Científica de La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, 38(3), 193–201. doi:10.7399/fh.2014.38.3.1163
- Anwar, M. S., e Zafar, H. (2013). Efficacy of botulinum toxin in benign essential Blepharospasm: Desirable e undesirable effects. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 29(6), 1389–93.
- Aquino, C. C., Felício, A. C., Castro, P. C. F. De, Oliveira, R. A., Silva, S. M. C. A., Borges, V., e Ferraz, H. B. (2012). Clinical features and treatment with botulinum toxin in blepharospasm: a 17-year experience. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 70(9), 662–6.
- Arroja, B., Canhoto, M., Silva, F., Cotrim, I., e Vasconcelos, H. (2010). Toxina Botulínica no Tratamento da Fissura Anal Crónica: Análise Retrospectiva de 93 Casos. *Rev Port Coloproct*, 7(2), 54–9.
- Barbosa, E. R., Takada, L. T., Gonçalves, L. R., Mary, R., e Costa, N. (2010). Botulinum toxin type A in the treatment of hemifacial spasm. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 68(4), 502–5.
- Brashear, A., Gordon, F. M., Elovic, E., Kasscieh, V. D., Marciniak, C., Do, M., Lee, C., Jenkins, S., Turkel, C. (2002). Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *The New England Journal of Medicine*, 347(6), 395–400.
- Burstein, R., Dodick, D., e Silberstein, S. (2010). Migrain prophylaxis with Botulinum Toxin A is associated witch perception of headache. *NIH*, 54(5), 624–627. doi:10.1016/j.toxicon.2009.01.009.Migraine
- Camargo, C. H. F., Teive, H. A. G., Becker, N., Munhoz, R. P., e Werneck, L. C. (2011). Botulinum toxin type A and cervical dystonia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 69(5), 745–50.
- Čapek, P., e Dickerson, T. J. (2010). Sensing the Deadliest Toxin: Technologies for Botulinum Neurotoxin Detection. *Toxins*, 2(1), 24–53. doi:10.3390/toxins2010024
- Chen, J., Deng, D., Zhong, H., Lin, X., Kang, Y., Wu, H., ... Mai, G. (2013). Botulinum toxin injections combined with or without sodium hyaluronate in the absence of electromyography for the treatment of infantile esotropia: a pilot study. *Eye (London, England)*, 27(3), 382–6. doi:10.1038/eye.2012.264

- Chen, S. (2012). Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins*, 4(10), 913–39. doi:10.3390/toxins4100913
- Cigna Healthcare. (2006). Hyperhidrosis treatments, 1–8.[Consultado em 25-08-2014]. Disponível em : https://my.cigna.com/teamsite/health/provider/medical/procedural/coverage_positions/medical/mm_0037_coveragepositioncriteria_endoscopic_sympathectomy_for_hyperhidrosis.pdf
- Colhado, O. C. G., Boeing, M., e Ortega, L. B. (2009). Toxina Botulínica no Tratamento da Dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 59(3), 366-81.
- Collins, A., e Nasir, A. (2010). Topical botulinum toxin. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 3(3), 35–9.
- Defazio, G., Hallett, M., Jinnah, H. a, e Berardelli, A. (2013). Development and validation of a clinical guideline for diagnosing blepharospasm. *Neurology*, 81(3), 236–40. doi:10.1212/WNL.0b013e31829bdf6
- Delnooz, C. C. S., e van de Warrenburg, B. P. C. (2012). Current and future medical treatment in primary dystonia. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 5(4), 221–40. doi:10.1177/1756285612447261
- Dhaked, R. K., Singh, M. K., Singh, P., e Gupta, P. (2010). Botulinum toxin: bioweapon & magic drug. *The Indian Journal of Medical Research*, 132(5), 489–503. [Consultado em 29-09-2014]. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3028942&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Dressler, D., Paus, S., Seitzinger, A., Gebhardt, B., e Kupsch, A. (2013). Long-term efficacy and safety of incobotulinumtoxinA injections in patients with cervical dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(9), 1014–9. doi:10.1136/jnnp-2012-303608
- Durham, P. L., e Mastersons, C. G. (2014). Two Mechanisms Involved in Trigeminal CGRP Release: Implications for Migraine Treatment. *NIH*, 53(1), 67–80. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02262.x.Two
- Dutton, J. J., e Fowler, A. M. (2007). Botulinum toxin in ophthalmology. *Survey of Ophthalmology*, 52(1), 13–31. doi:10.1016/j.survophthal.2006.10.003
- Eckle, V.-S., Drexler, B., Grasshoff, C., Seeger, T., Thiermann, H., e Antkowiak, B. (2014). Spinal cord - skeletal muscle cocultures detect muscle-relaxant action of botulinum neurotoxin A. *Altex*. doi:<http://dx.doi.org/10.14573/altex.1304291>
- El Kahky, H. M., Diab, H. M., Aly, D. G., e Farag, N. M. (2013). Efficacy of Onabotulinum Toxin A (Botox) versus Abobotulinum Toxin A (Dysport) Using a Conversion Factor (1:2.5) in Treatment of Primary Palmar Hyperhidrosis. *Dermatology Research and Practice*, 2013, 686329. doi:10.1155/2013/686329

- Emad, M., e Taheri, P. (2011). The Efficacy of Intradermal Injection of Botulinum Toxin in Patients with Post-Herpetic Neuralgia. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 13(5), 323–27.
- Enweluzo, C., e Aziz, F. (2013). Gastroparesis: a review of current and emerging treatment options. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 6, 161–5. doi:10.2147/CEG.S50236
- Felber, E. S. (2006). Botulinum Toxin in Primary Care Medicine. *JAOA*, 106 (10), 609–14.
- Fernandez, H. H., Jankovic, J., Holds, J. B., Lin, D., Burns, J., Verma, A., ... Pappert, E. J. (2014). Observational Study of IncobotulinumtoxinA for Cervical Dystonia or Blepharospasm (XCiDaBLE): Interim Results for the First 170 Subjects with Blepharospasm. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York, N.Y.)*, 4, 238. doi:10.7916/D8MK6B1B
- Gill, C. E., Manus, N. D., Pelster, M. W., Cook, J. a, Title, W., Molinari, A. L., e Charles, D. (2013). Continuation of long-term care for cervical dystonia at an academic movement disorders clinic. *Toxins*, 5(4), 776–83. doi:10.3390/toxins5040776
- Gürsoy, A. E., Babacan Yildiz, G., Gülhan, A. M., e Kolukisa, M. (2012). Hemifacial Spasm due to Compression of the Posterior Inferior Cerebellar Artery Aneurysm Treated with Botulinum Toxin Type-A: A Case Report. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2012, 132594. doi:10.1155/2012/132594
- Harrison, A. R., Berbos, Z., Zaldivar, R. a, Anderson, B. C., Semmer, M., Lee, M. S., e McLoon, L. K. (2011). Modulating neuromuscular junction density changes in botulinum toxin-treated orbicularis oculi muscle. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(2), 982–6. doi:10.1167/iovs.10-6427
- Hu, Y., Guan, X., Fan, L., Li, M., Liao, Y., Nie, Z., e Jin, L. (2013). Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *The Journal of Headache and Pain*, 14, 72. doi:10.1186/1129-2377-14-72
- Huang, Y.-C., Fan, J.-Y., Ro, L.-S., Lyu, R.-K., Chang, H.-S., Chen, S.-T., ... Wu, Y.-R. (2009). Validation of a Chinese version of disease specific quality of life scale (HFS-36) for hemifacial spasm in Taiwan. *Health and Quality of Life Outcomes*, 7, 104. doi:10.1186/1477-7525-7-104
- Iannitti, T., Palmieri, B., Aspiro, A., e Di Cerbo, A. (2014). A preliminary study of painless and effective transdermal botulinum toxin A delivery by jet nebulization for treatment of primary hyperhidrosis. *Drug Design, Development and Therapy*, 8, 931–5. doi:10.2147/DDDT.S60389
- Infarmed. (2012). RCM Bocouture. [Consultado a 01-09-2014] Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51042&tipo_doc=rcm

- Infarmed. (2014a). RCM Botox. [Consultado a 21-09-2014]. Disponível em:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29406&tipo_doc=rcm
- Infarmed. (2014b). [Consultado a 01-09-2014]. Disponível em:
<http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
- Intiso, D. (2012). Therapeutic use of botulinum toxin in neurorehabilitation. *Journal of Toxicology*, 2012, 802893. doi:10.1155/2012/802893
- Islam, U. (2013). Is Injection of Botulinum Toxin a Treatment of Choice for Chronic Anal Fissure ?, *18*(March), 1–3.
- Isla-Tejera, B., Ruano, J., Alvarez, M. a, Brieva, T., Cárdenas, M., Baamonde, C., ... Moreno-Giménez, J. C. (2013). Economic evaluation of botulinum toxin versus thoracic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: data from a real-world scenario. *Dermatology and Therapy*, 3(1), 63–72. doi:10.1007/s13555-013-0025-y
- Jankovic, J., Adler, C. H., Charles, P. D., Comella, C., Stacy, M., Schwartz, M., ... Papapetropoulos, S. (2011). Rationale and design of a prospective study: Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnaBotulinumtoxinA Efficacy (CD PROBE). *BMC Neurology*, 11(1), 140. doi:10.1186/1471-2377-11-140
- Jeung, I. S., Lee, S., Kim, H. S., e Yeo, C. K. (2012). Effect of botulinum toxin a injection into the salivary glands for sialorrhea in children with neurologic disorders. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 36(3), 340–6. doi:10.5535/arm.2012.36.3.340
- Jimenez-Shahed, J. (2012). A new treatment for focal dystonias: incobotulinumtoxinA (Xeomin®), a botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 8, 13–25. doi:10.2147/NDT.S16085
- Jost, W. H., Hefter, H., Stenner, A., e Reichel, G. (2013). Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. *Journal of Neural Transmission*, 120(3), 487–96. doi:10.1007/s00702-012-0887-7
- Karine, B., Bruce, E. K., Chengb, L. W., Jasmin, S., Andreas, R., e Kalkuma, M. (2014). Substrates and Controls for the Quantitative Detection of Active Botulinum Neurotoxin in Protease-containing Samples, 85(11), 5569–5576. doi:10.1021/ac4008418.Substrates
- Karp, B. I. (2012). Botulinum toxin physiology in focal hand and cranial dystonia. *Toxins*, 4(11), 1404–14. doi:10.3390/toxins4111404
- Katada, N., Sakuramoto, S., Yamashita, K., Shibata, T., Moriya, H., Kikuchi, S., e Watanabe, M. (2012). Recent Trends in the Management of Achalasia. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 18(5), 420–428. doi:10.5761/atcs.ra.12.01949

- Ko, S. H., Shin, Y. B., Min, J. H., Shin, M. J., Chang, J. H., Shin, Y.-I., e Ko, H.-Y. (2013). Botulinum toxin in the treatment of drooling in tetraplegic patients with brain injury. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 37(6), 796–803. doi:10.5535/arm.2013.37.6.796
- Kouris, A., Armyra, K., Christodoulou, C., Karimali, P., Karypidis, D., e Kontochristopoulos, G. (2014). Quality of Life in Patients with Focal Hyperhidrosis before and after Treatment with Botulinum Toxin A. *ISRN Dermatology*, 2014, 308650. doi:10.1155/2014/308650
- Lakraj, A.-A., Moghimi, N., e Jabbari, B. (2013a). Hyperhidrosis: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins*, 5(4), 821–40. doi:10.3390/toxins5040821
- Lakraj, A. A., Moghimi, N., e Jabbari, B. (2013b). Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins*, 5(5), 1010–31. doi:10.3390/toxins5051010
- Laskawi, R. (2008). The use of botulinum toxin in head and face medicine: an interdisciplinary field. *Head & Face Medicine*, 4, 5. doi:10.1186/1746-160X-4-5
- Latif, A., Ansar, A., e Butt, M. Q. (2013). Morbidity associated with treatment of chronic anal fissure. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 29(5), 1230–5.
- Lee, K. Y., e Levell, N. J. (2014). Turning the tide: a history and review of hyperhidrosis treatment. *JRSM Open*, 5(1), 2042533313505511. doi:10.1177/2042533313505511
- Li, S., Lian, Y.-J., Chen, Y., Zhang, H.-F., Ma, Y.-Q., He, C.-H., ... Zhang, Y. (2014). Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with Trigeminal Neuralgia with 14-month follow-up. *The Journal of Headache and Pain*, 15(1), 43. doi:10.1186/1129-2377-15-43
- Linsenmeyer, T. a. (2013). Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: state of the art review. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 36(5), 402–19. doi:10.1179/2045772313Y.0000000116
- Lowe, N. J., e Lowe, P. (2012). Botulinum toxins for facial lines: a concise review. *Dermatology and Therapy*, 2(1), 14. doi:10.1007/s13555-012-0014-6
- Madalinski, M. H. (2011). Identifying the best therapy for chronic anal fissure. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 2(2), 9–16. doi:10.4292/wjgpt.v2.i2.9
- Manganotti, P., Zaina, F., Falso, M., Milanese, F., e Fiaschi, A. (2007). Evaluation of botulinum toxin therapy of spastic equinus in paediatric patients with cerebral palsy. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 39(2), 115–20. doi:10.2340/16501977-0036

- Mapel, D. W., Schum, M., e Von Worley, A. (2014). The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. *BMC Gastroenterology*, 14, 129. doi:10.1186/1471-230X-14-129
- Masaoka, T., e Tack, J. (2009). Gastroparesis: current concepts and management. *Gut and Liver*, 3(3), 166–73. doi:10.5009/gnl.2009.3.3.166
- Mearini, L., e Giannantoni, A. (2012). Botulinum toxin A in prostate disease: a venom from bench to bed-side. *Current Drug Delivery*, 9(1), 85–94.
- Müller, M., Eckardt, A. J., e Wehrmann, T. (2013). Endoscopic approach to achalasia. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 5(8), 379–90. doi:10.4253/wjge.v5.i8.379
- Munchau, M., e Bhatia, K. P. (2000). Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ*, 320, 161–65. [Consultado a 21-09-2014]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1128745>
- Naumann, M., Boo, L. M., Ackerman, A. H., e Gallagher, C. J. (2013). Immunogenicity of botulinum toxins. *Journal of Neural Transmission*, 120(2), 275–90. doi:10.1007/s00702-012-0893-9
- Nigam, P. K., e Nigam, A. (2010). Botulinum Toxin. *Indian Journal Dermatology* 55(1),8-14
- Okumus, S., Coskun, E., Erbagci, I., Tatar, M. G., Comez, A., Kaydu, E., ... Gurler, B. (2012). Botulinum toxin injections for blepharospasm prior to ocular surgeries. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 6, 579–83. doi:10.2147/OPHTH.S30277
- Oterino, a, Ramón, C., e Pascual, J. (2011). Experience with onabotulinumtoxinA (BOTOX) in chronic refractory migraine: focus on severe attacks. *The Journal of Headache and Pain*, 12(2), 235–8. doi:10.1007/s10194-011-0294-8
- Ozcakir, S., e Sivrioglu, K. (2007). Botulinum toxin in poststroke spasticity. *Clinical Medicine & Research*, 5(2), 132–8. doi:10.3121/cmr.2007.716
- Papavasiliou, A. S., Nikaina, I., Foska, K., Bouros, P., Mitsou, G., e Filiopoulos, C. (2013). Safety of botulinum toxin A in children and adolescents with cerebral palsy in a pragmatic setting. *Toxins*, 5(3), 524–36. doi:10.3390/toxins5030524
- Park, E. S., Sim, E., Rha, D.-W., e Jung, S. (2014). Architectural changes of the gastrocnemius muscle after botulinum toxin type A injection in children with cerebral palsy. *Yonsei Medical Journal*, 55(5), 1406–12. doi:10.3349/ymj.2014.55.5.1406
- Park, H. L., Lim, S. M., Kim, T. H., Kang, K. H., Kang, H., Jung, Y. H., ... Shin, H. Y. (2013). Intractable hemifacial spasm treated by pulsed radiofrequency treatment. *The Korean Journal of Pain*, 26(1), 62–4. doi:10.3344/kjp.2013.26.1.62

- Peng Chen, Z., Morris, J. G., Rodriguez, R. L., Shukla, A. W., Tapia-Núñez, J., e Okun, M. S. (2012). Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. *Toxins*, 4(11), 1196–222. doi:10.3390/toxins4111196
- Persaud, R., Garas, G., Silva, S., Stamatoglou, C., Chatrath, P., e Patel, K. (2013). An evidence-based review of botulinum toxin (Botox) applications in non-cosmetic head and neck conditions. *JRSM Short Reports*, 4(2), 10. doi:10.1177/2042533312472115
- Pringsheim, T., Davenport, W. J., e Becker, W. J. (2010). Prophylaxis of migraine headache. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 182(7), 269–76. doi:10.1503/cmaj.081657
- Queiroz, M. A. R., Chien, H. F., Sekeff-Sallem, F. A., e Barbosa, E. R. (2012). Physical therapy program for cervical dystonia: a study of 20 cases. *Functional Neurology*, 27(3), 187–92.
- Robertson, C. E., e Garza, I. (2012). Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 8, 35–48. doi:10.2147/NDT.S17923
- Rodriguez, L., Rosen, R., Manfredi, M., e Nurko, S. (2012). Endoscopic intrapyloric injection of botulinum toxin A in the treatment of children with gastroparesis: a retrospective, open-label study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 75(2), 302–9. doi:10.1016/j.gie.2011.09.042
- Rosenstengel, C., Matthes, M., Baldauf, J., Fleck, S., e Schroeder, H. (2012). Hemifacial spasm: conservative and surgical treatment options. *Deutsches Ärzteblatt International*, 109(41), 667–73. doi:10.3238/arztebl.2012.0667
- Saliakellis, E., e Fotoulaki, M. (2013). Gastroparesis in children. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 26(3), 204–211.
- Scamoni, S., Valdatta, L., Frigo, C., Maggiulli, F., e Cherubino, M. (2012). Treatment of primary axillary hyperhidrosis with botulinum toxin type a: our experience in 50 patients from 2007 to 2010. *ISRN Dermatology*, 2012, 702-714. doi:10.5402/2012/702714
- Schurch, B., de Sèze, M., Denys, P., Chartier-Kastler, E., Haab, F., Everaert, K., ... Brin, M. F. (2005). Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *The Journal of Urology*, 174(1), 196–200. doi:10.1097/01.ju.0000162035.73977.1c
- Shehata, H. S., El-Tamawy, M. S., Shalaby, N. M., e Ramzy, G. (2013). Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? *The Journal of Headache and Pain*, 14, 92. doi:10.1186/1129-2377-14-92

- Sotiriou, E., Apalla, Z., Panagiotidou, D., e Ioannidis, D. (2009). Severe post-herpetic neuralgia successfully treated with botulinum toxin A: three case reports. *Acta Dermato-Venereologica*, 89(2), 214–5. doi:10.2340/00015555-0609
- Spátola, A. (2010). Neuralgia pós-herpética – tratamento da dor neuropática com uso da toxina botulínica tipo A – apresentação de um caso, 29(3), 74–75.
- Stavropoulos, S. N., Friedel, D., Modayil, R., Iqbal, S., e Grendell, J. H. (2013). Endoscopic approaches to treatment of achalasia. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 6(2), 115–35. doi:10.1177/1756283X12468039
- Tauro, L. F., Shindhe, V. V., Aithala, P. S., Martis, J. J. S., e Shenoy, H. D. (2011). Comparative study of glyceryl trinitrate ointment versus surgical management of chronic anal fissure. *The Indian Journal of Surgery*, 73(4), 268–77. doi:10.1007/s12262-011-0239-0
- Teotónio, R., Brinca, A., Cardoso, J. C., e Rodrigues, B. (2012). Tratamento da neuralgia pós-herpética. *Revista Da Sociedade Portuguesa De Dermatologia E Venereologia*, 70(4), 451–457.
- Tincello, D. G., Rashid, T., e Revicky, V. (2014). Emerging treatments for overactive bladder: clinical potential of botulinum toxins. *Research and Reports in Urology*, 6, 51–7. doi:10.2147/RRU.S44665
- Tolone, S., Limongelli, P., Del Genio, G., Bruscianno, L., Russo, A., Cipriano, L., ... Docimo, L. (2014). Recent trends in endoscopic management of achalasia. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 6(9), 407–14. doi:10.4253/wjge.v6.i9.407
- Truong, D. D., Gollomp, S. M., Jankovic, J., LeWitt, P. a, Marx, M., Hanschmann, A., e Fernandez, H. H. (2013). Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) injections in blepharospasm. *Journal of Neural Transmission*, 120(9), 1345–53. doi:10.1007/s00702-013-0998-9
- Vanella, S., Brisinda, G., Marniga, G., Crocco, A., Bianco, G., e Maria, G. (2012). Botulinum toxin for chronic anal fissure after biliopancreatic diversion for morbid obesity. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 18(10), 1021–7. doi:10.3748/wjg.v18.i10.1021
- Wabbels, B., Jost, W. H., e Roggenkamper, P. (2011). Difficulties with differentiating botulinum toxin treatment effects in essential blepharospasm. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 118(6), 925–43. doi:10.1007/s00702-010-0546-9
- Walker, T. J., e Dayan, S. H. (2014). Comparison and overview of currently available neurotoxins. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 7(2), 31–9.
- Wan, X.-M., Chu, R.-X., e Gong, H.-Q. (2011). Minimally invasive botulinum toxin type A injection from the ocular surface to extraocular muscles. *International Journal of Ophthalmology*, 4(2), 179–81. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2011.02.14

- Whitemarsh, R. C. M., Tepp, W. H., Bradshaw, M., Lin, G., Pier, C. L., Scherf, J. M., ... Pellett, S. (2013). Characterization of botulinum neurotoxin A subtypes 1 through 5 by investigation of activities in mice, in neuronal cell cultures, and in vitro. *Infection and Immunity*, 81(10), 3894–902. doi:10.1128/IAI.00536-13
- Worldwide Education and Awareness for Movement Disorders. (2002). Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS). [Consultado a 4-09-2014]. Disponível em: <http://www.kfshrc.edu.sa/mdp/doc/TWSTRS.pdf>.
- Wu, C.-J., Shen, J.-H., Chen, Y., e Lian, Y.-J. (2011). Comparison of two different formulations of botulinum toxin A for the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *Turkish Neurosurgery*, 21(4), 625–9. doi:10.5137/1019-5149.JTN .4524-11.1
- Zaghiyan, K. N., e Fleshner, P. (2011). Anal fissure. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 24(1), 22–30. doi:10.1055/s-0031-1272820
- Zoons, E., Dijkgraaf, M. G. W., Dijk, J. M., van Schaik, I. N., e Tijssen, M. a. (2012). Botulinum toxin as treatment for focal dystonia: a systematic review of the pharmaco-therapeutic and pharmaco-economic value. *Journal of Neurology*, 259(12), 2519–26. doi:10.1007/s00415-012-6510-x

ANEXOS

Anexo I - Escala para avaliar a gravidade e a frequência do blefarospasmo (Jankovic Rating Scale) (Retirado de Wabbels, Jost e Roggenkamper, 2011).

Blepharospasm Severity
0 = None
1 = Minimal, increased blinking present <u>only</u> with external stimuli (e.g., bright light, wind, reading, driving, etc.)
2 = Mild, but spontaneous eyelid fluttering (without actual spasm), definitely noticeable, possibly embarrassing, but not functionally disabling)
3 = Moderate, very noticeable spasm of eyelids only, mildly incapacitating
4 = Severe, incapacitating spasm of eyelids and possibly other facial muscles

Blepharospasm Frequency
0 = None
1 = Slightly increased frequency of blinking
2 = Eyelid fluttering lasting less than 1 second in duration
3 = Eyelid spasm lasting more than 1 second, but eyes open more than 50% of the waking time
4 = Functionally "blind" due to persistent eye closure (blepharospasm) more than 50% of the waking time

Anexo II - Escala de avaliação clínica para a distonia cervical (TWSTRS) (Retirado de Worldwide Education and Awareness for Movement Disorders, 2002)

E. Television

- 0 = No difficulty
 1 = Unlimited ability to watch television in normal seated position but bothered by torticollis
 2 = Unlimited ability to watch television in normal seated position but requires use of tricks to control torticollis
 3 = Unlimited ability to watch television but requires extensive measures to control torticollis or is able to view only in nonseated position (e.g., lying down)
 4 = Limited ability to watch television because of torticollis
 5 = Unable to watch television more than a few minutes because of torticollis

F. Activities Outside the Home (e.g., shopping, walking about, movies, dining, and other recreational activities)

- 0 = No difficulty
 1 = Unlimited activities but bothered by torticollis
 2 = Unlimited activities but requires simple tricks to accomplish
 3 = Accomplishes activities only when accompanied by others because of torticollis
 4 = Limited activities outside the home; certain activities impossible or given up because of torticollis
 5 = Rarely if ever engages in activities outside the home

III. Pain Scale (MAXIMUM = 20)

A. Severity of Pain Rate the severity of neck pain due to ST during the last week on a scale of 0–10 where a score of 0 represents no pain and 10 represents the most excruciating pain imaginable. Score calculated as: (worst + best + (2nd usual))/4

Best _____
 Worst _____
 Usual _____

b. Retrocollis

- 0 = None
 1 = Mild backward deviation of vertex with upward deviation of chin
 2 = Moderate backward deviation (approximates 1/2 possible range)
 3 = Severe (approximates full range)

4. Lateral shift (right or left)

- 0 = Absent
 1 = Present

5. Sagittal shift (forward or backward)

- 0 = Absent
 1 = Present

B. Duration Factor (Weighted x 2)

- 0 = None
 1 = Occasional deviation (< 25% of the time, most often submaximal)
 2 = Occasional deviation (< 25% of the time, often maximal) or Intermittent deviation (25%–50% of the time, most often submaximal)
 3 = Intermittent deviation (25%–50% of the time, often maximal) or Frequent deviation (50%–75% of the time, most often submaximal)
 4 = Frequent deviation (50%–75% of the time, often maximal) or Constant deviation (>75% of the time, most often submaximal)
 5 = Constant deviation (>75% of the time, often maximal)

C. Effect of Sensory Tricks

- 0 = Complete relief by one or more tricks
 1 = Partial or only limited relief by tricks
 2 = Little or no benefit from tricks

B. Duration of Pain

- 0 = None
 1 = Present < 10% of the time
 2 = Present 10%–25% of the time
 3 = Present 26%–50% of the time
 4 = Present 51%–75% of the time
 5 = Present > 76% of the time

C. Disability Due to Pain

- 0 = No limitation or interference from pain
 1 = Pain is quite bothersome but not a source of disability
 2 = Pain definitely interferes with some tasks but is not a major contributor to disability
 3 = Pain accounts for some (less than half) but not all of disability
 4 = Pain is a major source of difficulty with activities; separate from this, head pulling is also a source of some (less than half) disability
 5 = Pain is the major source of disability without it most impaired activities could be performed quite satisfactorily despite the head pulling

1. Consky ES, Lang AE. Clinical assessments of patients with cervical dystonia. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with Botulinum Toxin*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc.;1994:211-237.

This rating scale is provided by WE MOVE.
 Additional scales and assessment forms are available at www.wemove.org
 (<http://www.wemove.org>)



© WE MOVE™

D. Shoulder Elevation/Anterior Displacement

- 0 = Absent
 1 = Mild (< 1/3 possible range, intermittent or constant)
 2 = Moderate (1/3 – 2/3 possible range and constant, > 75% of the time) or Severe (> 2/3 possible range and intermittent)
 3 = Severe and constant

E. Range of Motion (without aid of sensory tricks)

- 0 = Able to move to extreme opposite position
 1 = Able to move head well past midline but not to extreme opposite position
 2 = Able to move head barely past midline
 3 = Able to move head toward but not past midline
 4 = Barely able to move head beyond abnormal posture

F. Time (up to 60 seconds) for which patient is able to maintain head within 10° of neutral position without using sensory tricks (mean of two attempts)

- 0 = > 60 seconds
 1 = 46–60 seconds
 2 = 31–45 seconds
 3 = 16–30 seconds
 4 = < 15 seconds

II. Disability Scale (MAXIMUM = 20)

A. Work (occupation or housework/home management)

- 0 = No difficulty
 1 = Normal work expectations with satisfactory performance at usual level of occupation but some interference by torticollis
 2 = Most activities unlimited, selected activities very difficult and hampered but still possible with satisfactory performance
 3 = Working at lower than usual occupation level; most activities hampered, all possible but with less than satisfactory performance in some activities
 4 = Unable to engage in voluntary or gainful employment; still able to perform some domestic responsibilities satisfactorily
 5 = Marginal or no ability to perform domestic responsibilities

Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)¹

PRESENTED BY WE MOVE™ | © 2002

I. Torticollis Severity Scale

A. Maximal Excursion

1. Rotation (turn: right or left)

- 0 = None [0°]
 1 = Slight (< 1/4 range, 1°–22°)
 2 = Mild [1/4 – 1/2 range, 23°–45°]
 3 = Moderate [1/2 – 3/4 range, 46°–67°]
 4 = Severe [> 3/4 range, 68°–90°]

2. Laterocollis (tilt: right or left, exclude shoulder elevation)

- 0 = None [0°]
 1 = Mild [1°–15°]
 2 = Moderate [16°–35°]
 3 = Severe [> 35°]

3. Anterocollis/Retrocollis (a or b)

a. Anterocollis

- 0 = None
 1 = Mild downward deviation of chin
 2 = Moderate downward deviation (approximates 1/2 possible range)
 3 = Severe (chin approximates chest)

(continues inside)

B. Activities of Daily Living (e.g., feeding, dressing, or hygiene, including washing, shaving, makeup, etc.)

- 0 = No difficulty with any activity
 1 = Activities unlimited but some interference by torticollis
 2 = Most activities unlimited, selected activities very difficult and hampered but still possible using simple tricks
 3 = Most activities hampered or laborious but still possible; may use extreme tricks
 4 = All activities impaired; some impossible or require assistance
 5 = Dependent on others in most self-care tasks

C. Driving

- 0 = No difficulty (or has never driven a car)
 1 = Unlimited ability to drive but bothered by torticollis
 2 = Unlimited ability to drive but requires tricks (including touching or holding face, holding head against head rest) to control torticollis
 3 = Can drive only short distances
 4 = Usually cannot drive because of torticollis
 5 = Unable to drive and cannot ride in a car for long stretches as a passenger because of torticollis

D. Reading

- 1 = Unlimited ability to read in normal seated position but bothered by torticollis
 2 = Unlimited ability to read in normal seated position but requires use of tricks to control torticollis
 3 = Unlimited ability to read but requires extensive measures to control torticollis or is able to read only in nonseated position (e.g., lying down)
 4 = Limited ability to read because of torticollis despite tricks
 5 = Unable to read more than a few sentences because of torticollis

(continues on back)

Anexo III - Localização do nervo facial em relação à glândula parótida (Retirado de Lakraj *et al.*, 2013b).

