

Bloqueios químicos para o tratamento da espasticidade na paralisia cerebral

Chemical blockage for cerebral palsy spasticity treatment

Maria Matilde de Mello Sposito¹

RESUMO

Os bloqueios químicos são considerados armas importantes no moderno tratamento da espasticidade tanto em adultos como em crianças. Eles podem ser realizados com fenol, com toxina botulínica do tipo A ou ainda com ambos, os chamados bloqueios mistos. Neste artigo discutiremos em detalhes os diferentes tipos de bloqueios químicos utilizados para o tratamento da espasticidade.

Palavras-chave: Espasticidade Muscular, Paralisia Cerebral, Toxina Botulínica Tipo A

ABSTRACT

The chemical blockades are considered important weapons in the modern treatment of the spasticidade even in adults as in children. They can be carried through with phenol, botulinum toxin of the type A or both (called mixing blockades). In this article we will review in details the different types and uses of chemical blockades for the treatment of the spasticity.

Keywords: Muscle Spasticity, Cerebral Palsy, Botulinum Toxin Type A

¹ Médica Fisiatra, Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

DOI: 10.11606/issn.2317-0190.v17i2a103314

Declaração de Conflito de Interesses

Maria Matilde de Mello Sposito é consultora médica da Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda, Divisão BOTOX® Neurociências desde 1995.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Maria Matilde de Mello Sposito
E-mail: matilde@usp.br

HISTÓRICO

O fenol vem sendo utilizado em medicina por mais de 50 anos, apesar de sua indicação para o tratamento da espasticidade ser mais recente, e originalmente ter sido administrado por via intratecal para o bloqueio das raízes anteriores dos nervos espinais.¹ Porém, o fenol intratecal tem resultados inconsistentes e um elevado número de complicações como dano das raízes nervosas, aracnoidite, meningite, infarto medular, paralisia motora, perda de sensibilidade, parestesia dolorosa e eventualmente morte.¹

Em 1966, uma via de administração alternativa foi descrita com o bloqueio de pontos motores, sendo associada a uma melhora da espasticidade de longa duração.¹ Ao mesmo tempo outros agentes, como lidocaína, foram descritos para bloqueios. Contudo, a lidocaína tem curta duração de efeitos e sua utilidade fica então restrita a “Teste Terapêutico”.

Os bloqueios fenólicos foram muito utilizados no tratamento da espasticidade entre os anos 70-80, mas foram caindo em desuso à medida que reações adversas como a disestesia insidiam. Com o advento da toxina botulínica nos anos 90, este procedimento quase caiu no esquecimento. Porém, com as restrições de doses da toxina, associada aos custos do procedimento e com o conhecimento de que a disestesia praticamente não existia quando o bloqueio era feito sobre nervos com predomínio de fibras motoras, o procedimento ressurgiu na forma de “procedimento misto”, no qual a associação com a aplicação de toxina botulínica em casos de espasticidade multifocal.

Bloqueio Fenólico

É um tratamento neurolítico focal e temporário, normalmente utilizado para o bloqueio do ramo anterior do nervo obturador, em membros inferiores, e para o nervo musculocutâneo, em membros superiores,²⁻⁴ por terem pequena função sensorial e assim apresentarem menor risco de disestesia ou anestesia após a fenolização.⁴

O bloqueio fenólico tem sido utilizado também para a redução do tônus através do bloqueio de pontos motores.⁴ Ponto motor é definido como a área onde o ramo motor do nervo entra no músculo ou a área onde exista a maior concentração de placas motoras.¹ Sua indicação é mais vista em casos de espasticidade focal e multifocal grave, onde bloqueios mistos (toxina botulínica e fenol) podem ser úteis para tratar um número maior de músculos em um único procedimento.⁵

Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação do fenol passa por uma primeira fase onde o fármaco atua como anestésico sobre as fibras gama¹ depois ocorre uma desnaturação protéica (proteólise), com interrupção dos sinais eferentes das células hiperexcitáveis do corno anterior da medula, através de uma necrose axonal induzida (degeneração Waleriana), mas que preserva os tubos endoneurais.^{1,4,6} Os efeitos da fenolização não são permanentes e uma re-inervação funcional ocorre ao longo de meses a anos.^{1,7} Existem controvérsias a respeito de que tipo de fibras são mais afetadas pela fenolização. Alguns estudos de eletroneuromiografia mostram que as fibras nervosas do tipo alfa I são as mais afetadas.¹

O fenol é ácido e tende a difundir-se mal, o que aumenta seu potencial inflamatório local.⁶ Ele se difunde muito pouco nos tecidos, de modo que a injeção deve ser feita o mais próximo possível do nervo alvo para que se obtenham resultados.

Características do fármaco e doses

Normalmente se utilizam soluções aquosas de fenol entre 3-5%, podendo chegar a 7%, (25% de fenol em 60% de solução de glicerina diluído em água estéril na concentração de 5%,⁶ tanto nos pontos motores de músculos selecionados, como na região perineural de nervos. Podemos encontrar também preparações oleosas ou em glicerina, mas utilizadas para bloqueios a céu aberto.¹

As concentrações para o bloqueio alcoólico variam de 30-50%, porém estes parecem durar menos que os bloqueios fenólicos, e por isto são menos utilizados.¹

As doses não estão completamente estabelecidas para crianças, porém a dose de 30mg/kg parece ser segura.⁸ Recomenda-se iniciar com uma dose de 0,5g ou 30mg/kg (10ml de solução a 5% -dose total/procedimento), 1-5ml/ponto (usualmente 2ml/ponto).^{1,6}

A dose letal é estimada em 8,5g -15g e recomenda-se não administrar mais que 1g em 24horas, ou seja, 20ml de fenol a 5%.^{5,9} O fenol é excretado pelos rins e pode induzir a uma urina de cor mais escura.¹

Duração de efeitos

Quando o fenol é administrado nota-se um relaxamento praticamente instantâneo.⁹

Por ter baixo custo e longo período de ação, 6-2 meses podendo chegar a 18 meses,⁹ os bloqueios fenólicos são uma opção de tratamento atraente para pacientes selecionados com espasticidade focal ou multifocal. O tempo de ação deste procedimento varia com

a concentração, volume injetado, duração da exposição, técnica de injeção, e historia de injeções progressas.^{10,11}

Efeitos adversos

Se o fenol for injetado próximo a nervos cujo predomínio seja de fibras sensitivas, poderá causar disestesia ou anestesia que pode durar até 4 meses.¹² Em casos de disestesia os efeitos benéficos do procedimento podem não ser aproveitados; por exemplo, uma criança com disestesia do pé poderá continuar a pisar em equino, em uma postura antálgica, apesar de ter a espasticidade dos gastrocnêmios atenuada. Assim nervos com grandes componentes sensitivos devem ser evitados neste procedimento.

Os efeitos adversos mais frequentes na fenolização são: disestesia e dor decorrente de processo inflamatório local, variando de 0,4% a 5% em crianças,^{6,13} e de 2-32% em adultos.¹⁴

Também podemos observar: edema, eritema cutâneo, trombose venosa profunda, infecção e excesso de relaxamento.^{5,15} Logo após o procedimento os pacientes podem apresentar: dor de cabeça, sensação de embriaguez, hálito alcoólico, letargia, náuseas e vômitos, que regredem em até 1 hora.^{1,16} Histologicamente poderemos ter: lesão ou perda de tecido na pele,

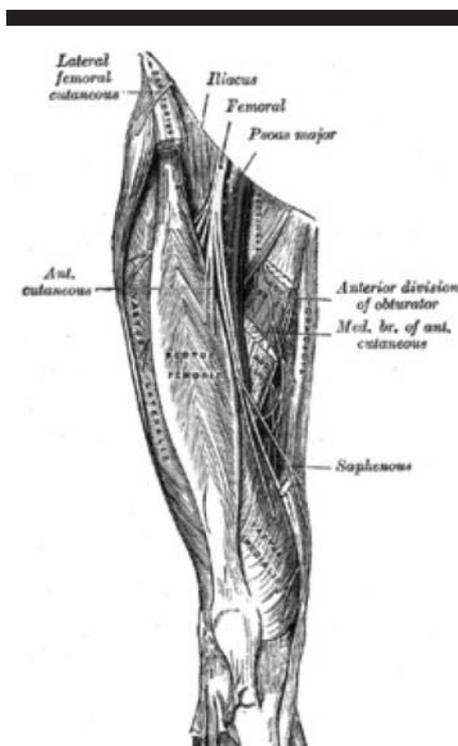


Figura 1 - Localização anatômica do ramo tibial anterior do nervo obturador.

necrose muscular e fibrose intersticial.¹⁷ Se o fenol for administrado intravenoso poderemos ter: tremores, desmaios, falha respiratória e problemas cardíacos.¹

Indicações e contra-indicações

Em crianças com paralisia cerebral os nervos mais acessados para neurólise com fenol são: ramo anterior do nervo obturador, nervo musculocutâneo, ramo medial poplíteo do nervo tibial posterior e nervo ciático.

O ramo anterior do nervo obturador é acessado para tratar a espasticidade dos músculos adutores da coxa, que levam a uma postura em tesoura dos membros inferiores dificultando o equilíbrio, a postura e a higiene.

O nervo musculocutâneo inerva os músculos bíceps braquial, braquial e coracobraquial, logo é acessado para o tratamento da flexão do cotovelo. Esta técnica é freqüentemente associada ao bloqueio com toxina botulínica (exemplo: fenol para flexores e cotovelo e toxina para flexores de punho e dedos).

A injeção no ramo medial poplíteo do nervo tibial posterior pode ser limitada pelo aumento do risco de disestesia¹⁰ e a injeção nos ramos motores do nervo ciático é usada para o relaxamento dos isquiotibiais. Um bloqueio anestésico pode servir como teste terapêutico para um bloqueio fenólico mais definitivo.

O bloqueio fenólico esta indicado em casos de espasticidade grave que não respondem aos tratamentos conservadores habituais. Sua vantagem é provocar uma ablação específica do tônus de longa duração.¹ É também preferido durante o período de recuperação neurológica de lesões agudas, uma vez que a injeção tira a espasticidade sem interromper a função.¹ Também é utilizado em membros funcionais ou quando uma neurólise mais extensa é necessária, geralmente associado à toxina botulínica.¹

As contra-indicações para o uso de fenol incluem: mal estado geral, contratura grave e extensas.

Técnica de injeção

Localização anatômica⁶

Ramo Anterior do nervo obturador: a melhor abordagem é a anterior entre os tendões dos músculos adutores da coxa (Fig.1).

Ramo motor do nervo tibial posterior: porção lateral-superior do gastrocnêmio lateral (Fig. 2A e 2B).

Nervo musculocutâneo: o nervo musculocutâneo pode ser localizado em dois pontos, um mais proximal, acima da artéria axilar, e outro mais distal junto ao ramo anterior da artéria braquial (Fig.3).

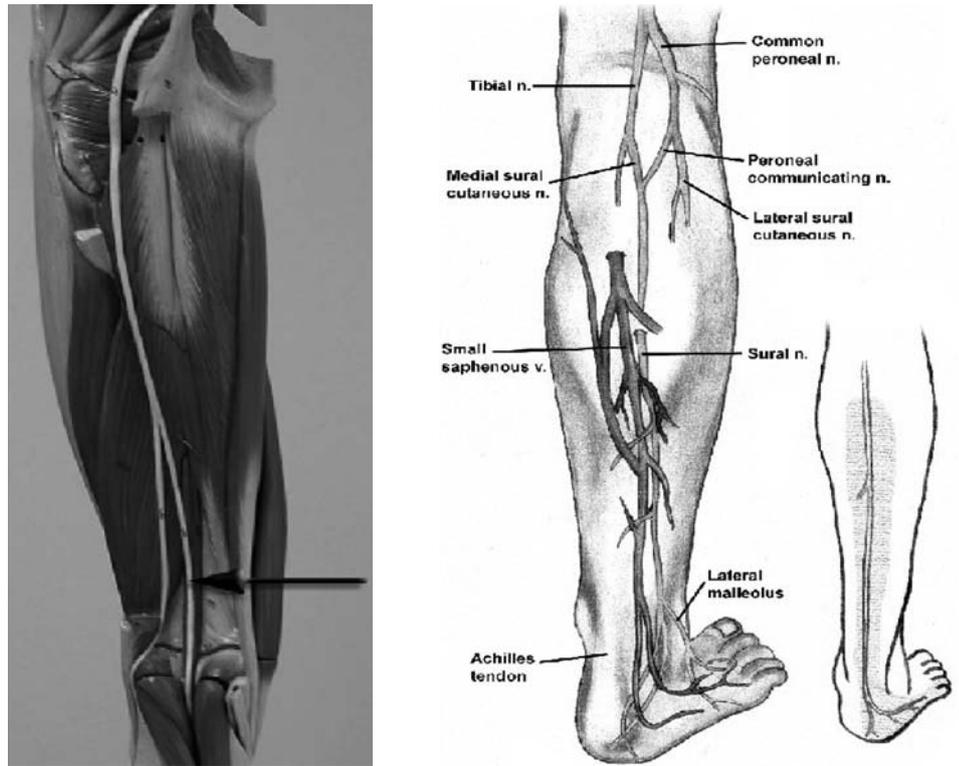


Figura 2A e 2B - Localização anatômica do nervo posterior e de seu ramo motor.

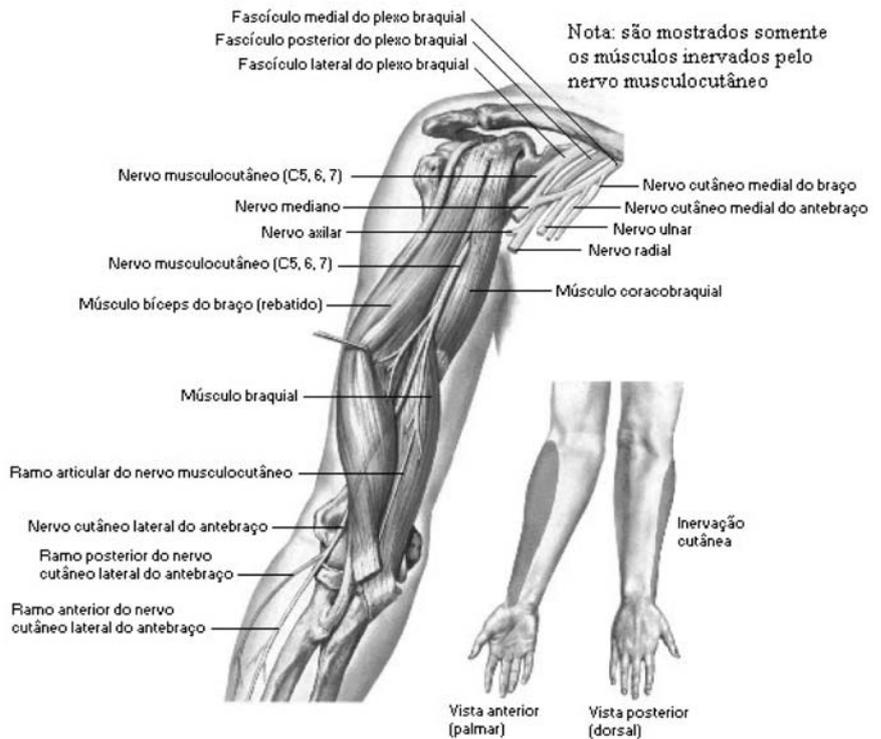


Figura 3 - Localização anatômica do nervo musculocutâneo.

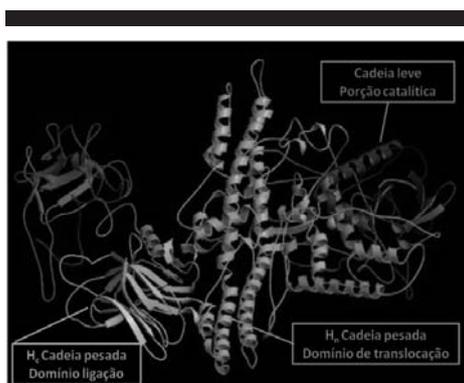


Figura 4 - Representação tridimensional da BoNT/A (Figura utilizada com o consentimento de ©2003 Allergan, Inc.)

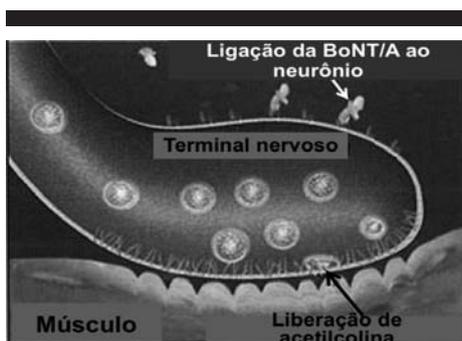


Figura 5 - Ligação da BoNT/A aos receptores da junção neuromuscular de neurônios colinérgicos de nervos motores periféricos. (Figura utilizada com o consentimento de ©2003 Allergan, Inc.)

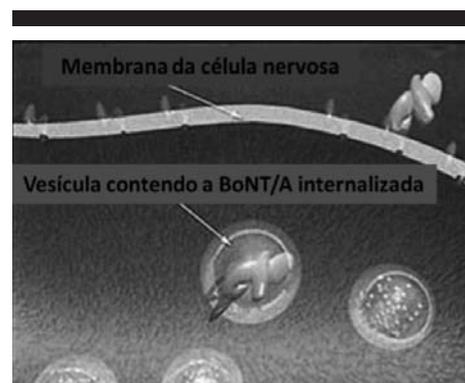


Figura 6 - Internalização da molécula de BoNT/A (Figura utilizada com o consentimento de ©2003 Allergan, Inc.)

Técnica de eletroestimulação

A técnica mais preconizada é através de eletroestimulação para a localização do ponto de injeção, seja na localização de nervos seja na localização de pontos motores,^{7,10} o que é pouco tolerado por crianças e acaba por implicar em sedação ou anestesia nestes casos.

Utiliza-se eletroestimulador, com estímulo elétrico de 1.0 milissegundos e pulso de onda quadrada. Deve-se injetar lentamente o fenol no ponto de melhor resposta, ou seja, máxima contração muscular, com mínimo estímulo elétrico (<1 mA), até que a contração seja eliminada.⁶ A localização por eletroestimulação requer treinamento médico específico e é mais realizada por fisiatras que por neurologistas.^{6,18}

Em crianças este procedimento normalmente é realizado sob anestesia, o que aumenta os custos e riscos. Porém, Kolaski K et al demonstraram que o procedimento misto de toxina botulínica e fenol sob anestesia geral é seguro e as complicações relacionadas à anestesia são muito baixas, mesmo em se tratando de uma população infantil, como caso paralisia cerebral, cujo índice de complicações associadas é maior que na população infantil geral.⁶

As vantagens do fenol em relação à toxina botulínica são: baixo custo, não provocar antigenicidade.⁷

Bloqueio com Toxina Botulínica

As Neurotoxinas Botulínicas (NTB) são produzidas pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum* e são consideradas as toxinas mais potentes conhecidas. Sua alta toxicidade aliada a mecanismos de ação extremamente específicos lhes confere características únicas de alta periculosidade, por um lado, associada à grande utilidade nas ciências médicas, por outro.¹⁹

A parte ativa da molécula da toxina botulínica do tipo-A, BoNT/A, pesa 150kDa e é formada de duas porções: cadeia leve com atividade catalítica (50kDa), e cadeia pesada (100kDa) (Fig. 4). A cadeia leve pesa 50kDa e é responsável pela atividade metaloproteásica zinco dependente que impede a liberação dos neurotransmissores, através do bloqueio das vesículas de fusão pré-sinápticas.²⁰ A cadeia pesada apresenta dois domínios: o de ligação representado por Hc (metade C-terminal da cadeia pesada) e o de translocação representado por Hn (metade N-terminal da cadeia pesada).^{21,22} A cadeia pesada é responsável pela ligação aos receptores extracelulares e internalização na célula nervosa, além de ajudar a translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurônio.²⁰

O *Clostridium botulinum* é a bactéria responsável pela síntese da toxina botulínica em sete sorotipos de toxina nomeados de A-G. O tipo A é a mais potente e a mais utilizada em terapêutica, sendo comercializada como medicamento em diferentes formulações.

As preparações terapêuticas da toxina botulínica contêm o complexo ativo somado a proteínas não tóxicas, formando o chamado “complexo protéico” e excipientes. As proteínas acessórias têm a função de proteger a neurotoxina da degradação.^{23,24}

Mecanismo de Ação

A toxina botulínica basicamente inibe a liberação exocitótica da acetilcolina nos terminais nervosos motores levando a uma diminuição da contração muscular.²⁵ Esta propriedade a torna útil, clínica e terapêuticamente, em uma série de condições onde existe excesso de contração muscular.²⁵

A observação dos efeitos da toxina botulínica em diferentes condições clínicas mostrou

que os benefícios se estendem para outros aspectos além do relaxamento muscular, o que levou ao estudo do mecanismo de ação envolvendo outros neurotransmissores. Deste modo, atualmente devemos pensar não só no mecanismo de ação classicamente descrito, sobre a inibição da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos motores, mas também na ação sobre outros neurotransmissores.¹⁹ Assim do ponto de vista didático o mecanismo de ação pode ser dividido nos seguintes tópicos:

- A. Relaxamento muscular
 - I. Ação sobre músculos estriados
 - II. Ação sobre o reflexo de estiramento
- B. Ação antinociceptiva
 - I. Bloqueio da liberação de peptídeos relacionados com a dor
- C. Sistema Nervoso Autônomo
 - I. Ação sobre glândula: salivar, sudorípara e lacrimal
 - II. Ação sobre a bexiga e a próstata
- D. Efeitos diretos e indiretos sobre o Sistema Nervoso Central

Neste capítulo abordaremos somente o mecanismo de relaxamento muscular, porém recomendamos a leitura de Sposito¹⁹ onde todos eles são abordados de modo extensivo.

Relaxamento muscular

- I. Ação sobre músculos estriados

O clássico mecanismo de ação da Toxina botulínica do tipo A (BoNT/A) é a inibição da liberação de acetilcolina no terminal nervoso periférico.^{21,26}

Uma vez injetada no músculo a BoNT/A atinge o terminal nervoso colinérgico através da associação das propriedades de dispersão e difusão, e lá chegando, inicia seu mecanismo de ação. Este mecanismo se faz em três etapas: (a) ligação ao terminal nervoso colinérgico;

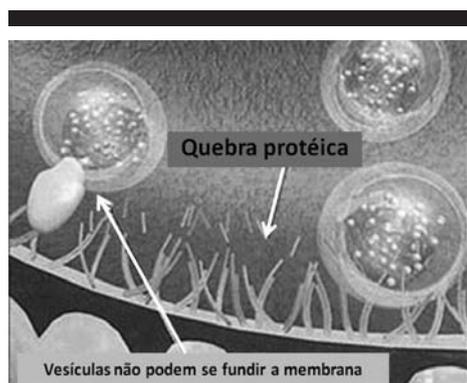


Figura 7 - Inibição cálcio dependente da exocitose do neurotransmissor.

(Figura utilizada com o consentimento de ©2003 Allergan, Inc.)

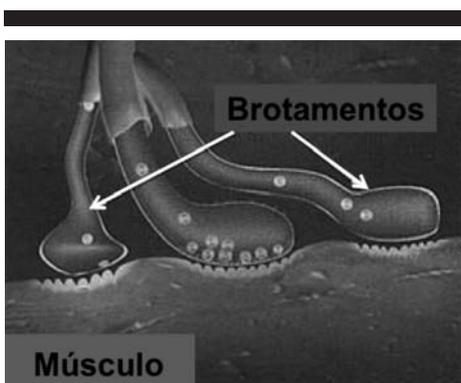
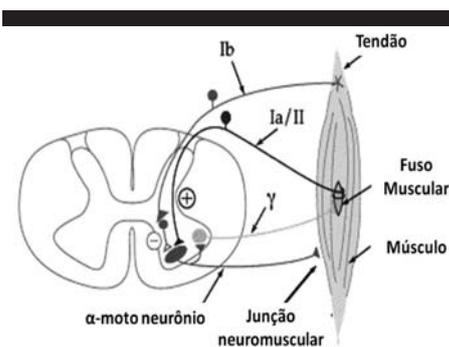


Figura 8 - Brotamentos axonais e restabelecimento da sinapse com a junção neuromuscular.

(Figura utilizada com o consentimento de ©2003 Allergan, Inc.)



Estímulos aferentes provenientes dos fusos musculares e dos órgãos tendíneos de Golgi controlam a atividade dos α -motoneurônios na inervação dos músculos estriados. Quando um músculo estriado é estirado, os fusos musculares mandam um sinal para o α -motoneurônio que por sua vez estimulam a contração das fibras intra e extra fusais.

Figura 9 - Reflexo de estiramento.

(b) internalização / translocação; (c) inibição cálcio-dependente da liberação (exocitose) do neurotransmissor.²¹ Para tanto se requer uma molécula de BoNT/A, com as duas cadeias (leve e pesada) intacta, estabelecida como uma endopeptidase zinco dependente, que quebra especificamente as proteínas essenciais para a mediação da exocitose do neurotransmissor, no caso acetilcolina.²⁴

(a) Ligação ao terminal nervoso colinérgico: a BoNT/A se liga a um receptor de alta afinidade predominantemente encontrado nos neurônios colinérgicos dos nervos motores através do domínio de ligação da cadeia pesada. (Fig.4 e Fig.5).^{21,26,27}

(b) Internalização / translocação: Uma vez que a BoNT/A se liga a célula neuronal, inicia-se o processo de internalização presumivelmente intermediado por um receptor de endocitose. Estes receptores estão localizados na porção amielínica da junção neuromuscular de mamíferos. Parecem existir duas fases de internalização: (a) entrada rápida: que utiliza um sistema vesicular e (b) uma entrada lenta: que requer horas e é menos específica.²¹

Sob condições ácidas, de pH baixo, acontecem mudanças na conformação estrutural protéica da molécula (domínio de translocação – Fig.4), de modo que a cadeia pesada facilita a entrada da cadeia leve para o compartimento citoplasmático do terminal nervoso.^{21,26,27}

(c) inibição dependente de cálcio da liberação (exocitose) do neurotransmissor: a inibição da exocitose do neurotransmissor, acetilcolina, acontece através de uma atividade proteolítica zinco dependente da cadeia leve, que quebra seletivamente as ligações peptídicas de uma proteína SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein-Receptor) essencial para a liberação

do neurotransmissor que é cálcio dependente (Fig.7).^{21,26,27} Assim, a cadeia leve exerce seu efeito quebrando as proteínas que são responsáveis pela fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana celular do terminal nervoso.

Está demonstrado que a quebra das proteínas SNARE por si não impedem a formação do complexo SNARE de fusão, mas resulta na formação de um complexo não funcional no qual a acoplagem do influxo de cálcio (Ca^{2+}) no momento da fusão é interrompida. O aumento da concentração de cálcio no terminal sináptico reverte parcialmente o efeito da toxina botulínica.²⁸

Resposta da junção neuromuscular ao bloqueio: Após aproximadamente dois meses, o terminal nervoso inicia a sua expansão por meio de brotamentos que se estendem através da superfície do músculo. Quando os brotamentos formam uma conexão sináptica física com a junção neuromuscular, a unidade motora nervosa se restabelece (Fig.8).²¹

Estudos *in vivo* estabelecem que estes brotamentos produzem uma re-inervação temporária nas fases precoces da recuperação pós-bloqueio. Durante as fases tardias a junção neuromuscular original recupera a atividade excitatória e estes brotamentos regridem devolvendo à terminação sua forma original, completamente funcional.^{29,30}

II. Ação sobre o reflexo de estiramento

Além da ação direta sobre o músculo estriado, a toxina botulínica também atua no fuso muscular reduzindo o tráfego de informação centrípeta. O mecanismo pelo qual isto ocorre ainda não é totalmente elucidado.³¹

O músculo estriado em humanos contém junções neuromotoras colinérgicas entre os α -motoneurônios e as fibras musculares extrafusais, e entre os γ -motoneurônios e as fibras musculares intrafusais, formando os fusos

musculares. Quando um estiramento muscular ocorre, sinais aferentes originados no fuso muscular correm pelas fibras Ia e II, estimulando os α -motoneurônios do músculo estirado, assim como os interneurônios que inibirão os α -motoneurônios dos músculos antagonistas.

Os γ -motoneurônios dos músculos estirados são ativados pelos α -motoneurônios colaterais (α e γ co-ativação). Este circuito é mostrado na figura 9. Sinais aferentes provenientes do fuso muscular também estão relacionados às estruturas supra-espinhais envolvendo respostas de latência longa ao reflexo do estiramento e à geração da imagem corporal no espaço.³²

Recentemente o envolvimento dos sinais aferentes foi estudado na fisiopatologia das distonias. A facilitação para as fibras Ia pode levar ao aumento da movimentação involuntária em várias afecções que causam distonia, por outro lado, a injeção de lidocaína sobre os fusos musculares promove um “bloqueio muscular aferente”.³³

A toxina botulínica produz diferentes efeitos sobre o fuso muscular. A atrofia de fibras intra e extrafusais já foram demonstradas em animais, assim como o bloqueio dos γ -motoneurônios reduzindo os sinais aferentes Ia e II dos fusos musculares e conseqüentemente diminuindo o tônus por uma inibição reflexa. O efeito antidistônico da toxina botulínica pode, por outro lado, afetar não só o músculo alvo, mas também inibir o reflexo espinal.³²

Além disto, a injeção de toxina botulínica pode causar uma profunda redução da espasticidade em áreas maiores que as esperadas e

Quadro 1 - Escala de controle motor seletivo.³⁷

Definição	Grau
Sem habilidade para a flexão dorsal ativa do tornozelo	0
Flexão dorsal do tornozelo realizada predominantemente com o extensor do hálux ou extensor dos dedos	1
Flexão dorsal do tornozelo realizada pelos dos extensores dos dedos, com alguma atividade do tibial anterior	2
Flexão dorsal do tornozelo realizada pelo do tibial anterior, porém com flexão associada do joelho ou do quadril	3
Flexão dorsal do tornozelo realizada de modo seletivo pelo tibial anterior com joelho em extensão	4

não relacionadas com a área de dispersão do medicamento.³⁴ Esta observação pode estar relacionada com os efeitos da toxina botulínica sobre os γ -motoneurônios reduzindo os sinais aferentes Ia dos fusos musculares. Esta atenuação dos sinais Ia reduzem a retroalimentação para os α -motoneurônios e para outras vias, reduzindo a atividade de músculos não injetados.³⁴

Indicação para o tratamento com toxina botulínica

Quando se considera um tratamento com toxina botulínica alguns fatores devem ser considerados:³⁵

1. Características pessoais do paciente: idade, limiar de tolerância para suportar a estimulação elétrica para localização de pontos motores musculares, preferências de tratamento, etc.
2. Focar a condição a ser tratada.
3. Localizar objetivos funcionais de tratamento: conforto, higiene, melhora no uso de órteses e na capacidade de marcha.
4. Gravidade da espasticidade e hiperatividade muscular.
5. Grau de preservação do controle motor e grau que o recrutamento motor necessita ser preservado para músculo em questão (ex: tibial anterior influenciando na inversão do tornozelo ou flexão plantar influenciando a marcha).
6. Grau de preservação do controle motor dos músculos adjacentes aos tratados
7. Seleção dos músculos alvo para resultar em melhoras objetivas.
8. Região anatômica e necessidade da utilização de recursos para a localização exata

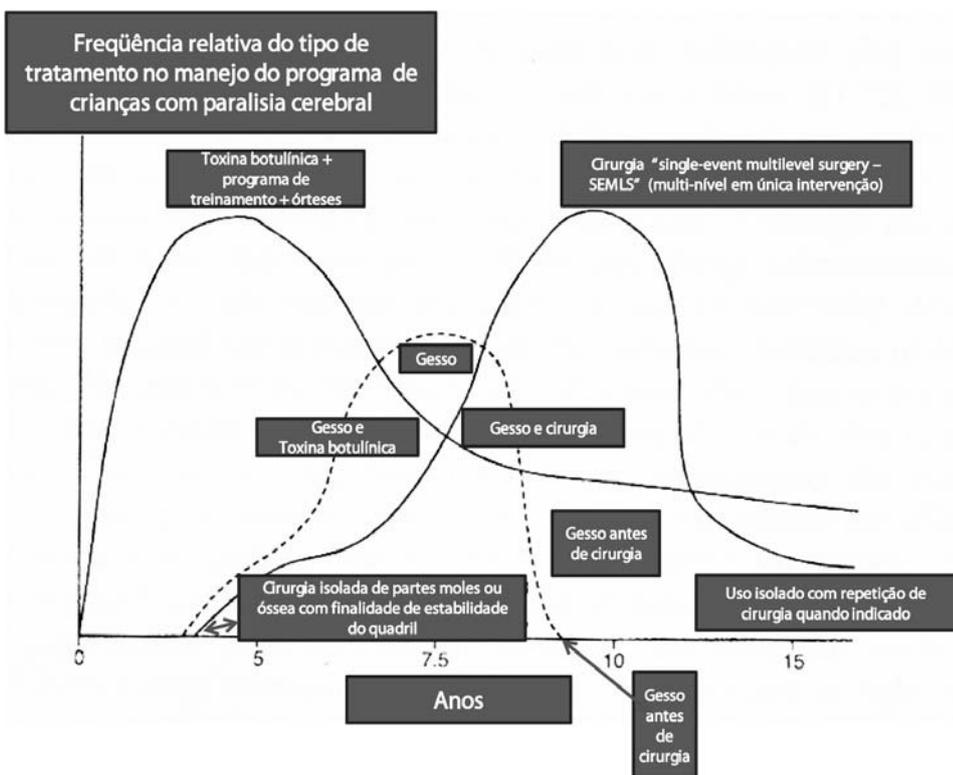


Figura 10 - Frequência relativa do tipo de tratamento no manejo do programa de crianças com paralisia cerebral.

do músculo alvo (músculos profundos X músculos superficiais, presença de obesidade, etc.).

9. Dose necessária para se atingir os objetivos do tratamento (se a dose total disponível for insuficiente para os objetivos do tratamento, considerar a utilização de técnicas mistas).
10. Acesso e aderência aos tratamentos complementares como fisioterapia e terapia ocupacional.
11. Repostas a tratamentos anteriores, incluindo bloqueios químicos com toxina botulínica já realizados.

A indicação geral para o tratamento com toxina botulínica na paralisia cerebral refere-se à presença de contraturas dinâmicas, interferindo com a função, na ausência de contratura fixa.³⁶

Os melhores resultados são encontrados em crianças que apresentem controle motor seletivo adequado.³⁷ O controle motor seletivo pode ser medido através de uma escala vista no Quadro 1.

As condições para que o tratamento da espasticidade com toxina botulínica alcancem resultados efetivos são:³⁸

1. Presença de contratura dinâmica redutível que altere a função motora.
2. Que o objetivo seja melhorar um limitado número de grupos musculares. Devemos

lembrar que existe uma limitação de dose total a ser utilizada por procedimento, porém existe uma tendência mundial para o tratamento multifocal o que parece mudar o curso da doença.^{36,39}

3. Que o transtorno do movimento dependa primariamente da espasticidade de um grupo muscular e não da debilidade dos antagonistas. Isto não é fácil de ser determinado especialmente se já existe algum grau de encurtamento de tendões.
4. Espasticidade interferindo na função do membro ou do corpo. Lembrar que nem sempre a espasticidade é negativa. Devemos esperar uma melhora funcional mediante a redução da espasticidade.
5. Que se assegure a realização do estiramento muscular por várias vezes ao dia através de fisioterapia e de atividade física habitual, por exemplo, marcha, ou órteses com o objetivo de se conseguir o máximo crescimento muscular.

Os pacientes com melhor indicação para a injeção de toxina botulínica têm desequilíbrio muscular, com forte espasticidade dos músculos agonistas.⁴⁰ Em crianças menores de 7 anos, se a espasticidade dinâmica for eliminada existem grandes chances de melhora da função.⁴¹

Quadro 2 - Contra-indicações para o bloqueio com toxina botulínica tipo A.

Absolutas	Relativas
Alergia conhecida ao medicamento ou a seus componentes	Doença neuromuscular associada (síndrome pós-poliomielite, miastenia gravis, esclerose lateral amiotrófica, etc.). ³⁵
Infecção no sítio do bloqueio	Coagulopatia associada e/ou descompensada.
Gravidez e aleitamento (categ. C). ³⁵	Doença auto-imune em atividade.
	Falta de colaboração do paciente para o procedimento global e expectativa irreais.
	Uso de potencializadores como aminoglicosídeos em até 4 semanas antes do procedimento. ³⁵
	Uso de aspirina ou antiinflamatórios não esteróides em até 4 semanas antes do procedimento.

Os tratamentos precoces com toxina botulínica favorecem o máximo de resposta e induzem às respostas terapêuticas mais prolongadas, reduzindo assim o risco potencial do surgimento de contraturas e necessidade de cirurgia.³⁷ A idade ótima para este tipo de procedimento, em crianças com paralisia cerebral espástica, é entre 1-5 anos de idade, durante o período de desenvolvimento motor dinâmico, onde existem as maiores chances de se modificar o curso natural da doença.³⁷

A possibilidade de retardar as possíveis cirurgias ortopédicas para uma idade mais avançada, entre 6 e 12 anos, é outra vantagem. Nesta idade as cirurgias têm maiores chances de serem definitivas.³⁷ Frequência relativa do tipo de tratamento no manejo do programa de crianças com paralisia cerebral e a influência do tratamento com toxina botulínica no curso da doença pode ser vista na Figura 10.^{37,42}

Fatores negativos para o procedimento com toxina botulínica incluem:³⁷

1. Contraturas fixas graves (contraturas moderadas podem responder com a associação de toxina e gesso).
2. Torções ósseas e instabilidades articulares.
3. Transtornos da hemostasia.

Quadro 3 - Vantagens e desvantagens do tratamento com toxina botulínica.⁴⁴

Vantagens	Desvantagens
Eficácia independentemente da causa da espasticidade	Não pode tratar a espasticidade generalizada
Tratamento efetivo para problemas focais	Tem implicações econômicas potenciais
Tratamento específico	Reversível, necessita de repetição
Medicamento muito seguro	Não é uma solução em longo prazo
Efeitos reversíveis	Difícil de estimar os custos efetivos
Fácil uso	Pode requerer tratamentos combinados
Pode reduzir a necessidade de medicamentos sistêmicos	O acesso aos músculos a serem injetados pode ser difícil
Poucas interações medicamentosas	
Faz a prevenção de complicações	

4. Muitos músculos a serem tratados (considerar outras opções de tratamento).

Muito se tem argumentado sobre os fatores de segurança relacionados com a idade mínima para o procedimento com toxina botulínica. Em recente estudo,⁴³ demonstraram a segurança e as vantagens do procedimento sendo realizado em crianças menores que 2 anos. Os efeitos adversos encontrados são similares àqueles encontrados em crianças mais velhas, tanto em tipo como em frequência. A intervenção dentro do primeiro ano de vida, segundo os autores, tem a vantagem de prevenir a luxação espástica dos quadris, em casos de grave espasticidade dos adutores de coxa e o tratamento com toxina botulínica tem se mostrado útil neste sentido. Outra indicação precoce seria para a correção do desequilíbrio muscular em casos de paralisia braquial obstétrica, onde a toxina botulínica evita a limitação articular e a indicação de cirurgia ortopédica corretiva.

Contra-indicações

O bloqueio com toxina botulínica do tipo-A está, de modo geral, contra-indicado³⁵ nas condições listadas no Quadro 2. Ainda devemos lembrar que como as diversas apresen-

tações farmacêuticas da toxina botulínica do tipo A tem características absolutamente diferentes e particulares, incluindo diferenças nos componentes das formulações, cada uma delas terá suas contra-indicações específicas. Além disso, por serem produtos biológicos não poderão nunca ser considerados genéricos.

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

Em pacientes com paralisia cerebral, a toxina botulínica estará contra-indicada na presença de contraturas articulares graves e fixas. Quando existe fibrose do músculo, tendões e capsular articular os efeitos terapêuticos são muito pequenos.

Vantagens e desvantagens do tratamento com toxina botulínica

O tratamento com toxina botulínica tem apresentado várias vantagens em relação a outras formas de tratamento. As vantagens e desvantagens deste procedimento estão listadas no Quadro 3.

Em relação aos custos do procedimento com toxina botulínica estudo de Balkrishnan et al,⁴⁵ mostra que os custos deste procedimento, no tratamento de crianças com paralisia cerebral, não está associado a um aumento de gastos por parte do Sistema de Saúde –Medicaid nos Estados Unidos da América –USA com estes pacientes.

Diferenças entre as formulações

Existem no mercado internacional, diferentes preparações comerciais de toxina botulínica do tipo A. Botox® (Allergan, Inc.), Dysport® (Ipsen Limited), Prosigne® (Lanzou Institute of Biological Products) e Xeomin® (Mertz Pharmaceuticals). Todas elas são produtos biológicos, tem diferentes formulações e potências requerendo diferentes dosagens.⁴⁶ A equivalência de dose entre elas não existe. As diferenças entre as formulações comercialmente disponíveis no Brasil podem ser vistas no Quadro 4.

Doses

A dosagem da toxina botulínica para a população pediatria é baseada no peso do paciente, tamanho e número de músculos a serem injetados, gravidade da espasticidade, e objetivos funcionais.⁴¹ Os estudos iniciais usaram dosagens variando entre 2 e 5 U/kg de peso corporal; estudos subsequentes utilizaram doses entre 10 a 12 U/kg sem aumento no número de efeitos colaterais. O Grupo de Estudo de Espasticidade^{47,48}

Quadro 4 - Comparação entre as características das diferentes apresentações comerciais da toxina botulínica do tipo A disponíveis no Brasil até Novembro de 2009.

	BOTOX®	DYSPORT®	PROSIGNE®
Data de aprovação no país de origem	1989	1991	2001
Sorotipo	A	A	A
Tamanho do Complexo Molecular (kD)	900	500 ~ 900	500 ~ 900
Unidades por frasco	100	500	50 e 100
Quantidade de neurotoxina por frasco	4.8 ng	12.5 ng	4.8 ng
Apresentação	Secado a vácuo	Liofilizado	Liofilizado
pH	7,4	7,4	Não divulgado
Composição	Albumina humana 0,5mg NaCl 0.9mg	Solução dealbumina humana 20% = 0.125 mg Lactose 2.5 mg	Gelatina bovina 5mg Dextran 25mg Sucrose 25mg
Meio de cultura	N-Z caseína Extrato de levedura Glicose	Não divulgado	Tripsina Extrato de levedura Caseína
Diluyente de liofilização	Albumina humana	Albumina humana	Gelatina bovina
Difusão	1,5 – 3cm Baixa	Maior (experiência clínica internacional) Alta	Não divulgado
Tamanho do frasco	10ml	3ml	3ml
Prazo de validade	3 anos	1 ano	2 anos
Armazenamento	2-8°C	2-8°C	-5 a -20°C
Pós-diluição	2-8°C por 24 horas	2-8°C por 8 horas em condições assépticas controladas	2-8°C por 4 horas
1U = DL50	0,04ng	0,025ng	0,04ng
Órgãos de certificação e controle fora do Brasil	FDA (Food and Drug Administration) EMEA (European Medicines Agency)	EMA (European Medicines Agency)	Certificação GMP (Good Manufacture Practice) na China Algumas agências Latino-americanas
Equivalência	Não existe	Não existe (entre 1:3 - 1:5 com Botox®)	Não existe (≥ 30% com Botox®)
Laboratório Fabricação	Allergan Inc.	Ipsen Limitad	Lanzhou Institute of Biological Products
Laboratório de importação e comercialização	Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.	Ipsen Limitad	Cristália Prod. Quím. E Farmacêuticos Ltda.
Ministério da Saúde Brasil Liberação	SIM (1992)	SIM (2000)	SIM (2005)
Indicações	Uso adulto e pediátrico	Uso adulto e pediátrico	Uso adulto e pediátrico
Cepa	Hall	Ipsem strain NCTC 2916	Hall
Controle de Cepa	Seleção constante	Renovação cada 3 anos	Não divulgada
Indicações aprovadas pela ANVISA (indicações de bula)	Estrabismo Blefaroespasm Distonia cervical Espasmo hemifacial Espasticidade muscular Linhas faciais hiperkinéticas Hiperidrose palmar e axilar OAB	Blefaroespasm Espasmo hemifacial Espasticidade Torcicolo espasmódico	Estrabismo Blefaroespasm Espasmo hemifacial Torcicolo espasmódico Distonia cervical Espasticidade Paralisia Cerebral Reabilitação muscular Linhas faciais hiperkinéticas Hiperidrose em adultos
Contra Indicações Absolutas	Alergia aos componentes da fórmula Processo infeccioso no local da injeção Tratamento concomitante com aminoglicosídeos ou streptomina Distúrbios generalizados da atividade muscular Distúrbios do sangramento e uso de anticoagulantes Contra- indicação para injeção IM Gravidez e lactação	Idem + Alergia à lactose	História de reação anafilática Alergia aos componentes da fórmula Processo infeccioso no local da injeção Precauções especiais Doenças cardíacas, hepáticas, pulmonares, tuberculose ativa, mulheres grávidas, crianças menores que 12 anos o procedimento deverá ser realizado com cautela Por poder provocar reação anafilática medicações para combatê-la deve estar disponíveis (solução de epinefrina 1:1000)

Quadro 5 - Doses pediátricas para membros superiores.^{47,48}

Padrão Clínico	Músculos Possivelmente Envolvidos	Dose de BOTOX® Unidades/Kg	Número de Pontos de Aplicação
Ombro Aduzido/Rotação Interna	Complexo dos peitorais	2	2 – 3
	Grande dorsal	2	2
	Redondo maior	2	1 – 2
	Subescapular	1 – 2	1 – 2
Cotovelo Fletido	Braquiorradial	1 – 2	1
	Bíceps	2	2 – 4
	Braquial	2	1 – 2
Antebraço Pronado	Pronador quadrado	0,5 – 1	1
	Pronador redondo	1 – 2	1
Punho Fletido	Flexor radial do carpo	1 – 2	1
	Flexor ulnar do carpo	1 – 2	1
Polegar Empalmado	Flexor longo do polegar	0,5 – 1	1
	Adutor do polegar	0,5 – 1	1
	Flexor curto do polegar /oponente do polegar	0,5 – 1	1
Mão Fechada	Flexor profundo dos dedos	1 – 2	1 – 2
	Flexor superficial dos dedos	1 – 2	1 – 2
Flexão da metacarpofalângica	Lumbricais/interósseos	0,5 – 1	1

Quadro 6 - Doses pediátricas para membros inferiores.^{47,48}

Padrão Clínico	Músculos Possivelmente Envolvidos	Dose de BOTOX® Unidades/Kg	Número de Pontos de Aplicação
Quadril Fletido	Iliaco	1 – 2	1
	Psoas		
	Reto femoral	3 – 5	2 – 3
Joelho Fletido	Isquiotibiais mediais	3 – 8	3 – 4
	Gastrocnêmio (como flexor do joelho)	3 – 6	2 – 4
	Isquiotibiais laterais	2 – 6	1 – 2
Coxas Aduzidas	Adutor longo/curto/magno	3 – 6	1 – 3
Joelho Rígido (Estendido)	Quadríceps	3 – 6	2 – 4
Pé Equinovaro	Gastrocnêmio medial/lateral	3 – 6	1 – 4
	Sóleo	2 – 3	1 – 2
	Tibial posterior	1 – 2	1
	Tibial anterior	1 – 3	1
	Flexor longo/curto dos dedos	1 – 2	1
	Flexor longo do hálux	1 – 2	1
	Extensor longo do hálux	1 – 2	1

recomenda guias de doses pediátricas, para membros superiores e inferiores, além de diretrizes, modificadores de doses e pontos chaves conforme os Quadros 5, 6, 7, 8 e 9. Devemos notar que as doses recomendadas nas tabelas abaixo são exclusivas para a formulação de BOTOX®.

A utilização de altas doses é relatada por alguns autores. Hard DA⁴¹ recomenda 20 U/kg, distribuída em 50 U por ponto de injeção e 10 U/kg por músculo, com dose máxima variando entre 300 - 400U. Molenaers G et al,³⁶ utilizaram 20 - 25U/kg em seus pacientes; o mesmo é relatado por Yablon AS,³⁵ e Ward AB³⁹ que falam em até 30U/kg. Goldstein EM,⁴⁹ refere-se ao tratamento com toxina botulínica do tipo A em crianças com paralisia cerebral, com peso inferior a 45kg, na dose de 15-22U/kg de peso corpóreo, ou em adultos jovens com peso igual ou superior a 45kg, recebendo doses de 800-1200U, sem apresentarem efeitos adversos significativos.

Devemos lembrar que a dose letal estimada para adultos de 70kg é de 3000U, baseada na dose letal de macacos que é de 40U/kg⁴¹ e dose letal estimada para cobaias é de 81,4U/kg para Botox® e de 160,8U/kg para Dysport®.^{38,50-53}

A dose máxima de Dysport® por procedimento é de 1000U; doses superiores aumentam os riscos de efeitos adversos.^{16,41}

Correlação dose-intensidade de resposta

Existe correlação entre a dose e a extensão da paresia provocada. Por outro lado, uma dose relativamente baixa de BoNT/A pode provocar uma paresia substancial. A observação das curvas dose-resposta pode ser útil para a otimização da utilização da toxina.³²

Correlação dose-duração de resposta

Existe também uma correlação entre a dose e a duração da resposta terapêutica. Porém esta correlação é mais forte quando baixas doses da toxina são utilizadas; com altas doses a duração de efeitos parece ser saturada em 3 meses (para músculos esqueléticos).³²

Equivalências de Doses

A toxina é normalmente quantificada pelo teste do ponto de morte - *lethality endpoint* e a unidade de toxina mais comumente utilizada é a mediana da dose letal (*letal dosis*) DL₅₀.^{50,54}

A DL₅₀ da toxina cristalina do tipo A padrão, para um rato de 20g, foi determinada em 0.043ng.^{50,54} A DL₅₀ para a toxina do tipo A purificada por cromatografia, foi calculada

Quadro 7 - Diretrizes de Dosagem Pediátricas.^{47,48}

DIRETRIZES DE DOSAGEM PARA CRIANÇAS
Dose corporal máxima total por procedimento = menos de 16 Unidades por kg ou 400 Unidades
Dose máxima por músculo grande por procedimento = 3 - 6 Unidades por kg
Dose máxima por músculo pequeno por procedimento = 1 - 2 Unidades por kg
Dose máxima por ponto de aplicação = 50 Unidades
Volume máximo por ponto = 1 ml /ponto, exceto em situações especiais
Diluição: 1 a 5 mL por frasco. Soluções mais diluídas podem ser mais eficazes em músculos maiores.
Re-aplicação ³ 3 meses

em aproximadamente 6 picogramas. Algumas vezes a letalidade é referida em termos de “Mínima Dose Letal” (MDL), que é a menor dose capaz de levar à morte mais de 50% dos animais injetados.^{50,54}

A DL₅₀ não pode ser interpolada e para sua acurada determinação, é necessário que o número de diluições seja aumentado pouco a pouco, lenta e cuidadosamente, e que entre 6 a 10 ratos sejam testados por diluição.⁵⁰

A toxina botulínica do tipo A, BOTOX[®], é medida em Unidades Biológicas (U) definidas pela DL₅₀, ou seja, a dose que mata 50% das fêmeas de rato Swiss-Webster pesando entre 18-20g, quando injetada intraperitonealmente.^{50,52} Em nanogramas a unidade de BOTOX[®] é de aproximadamente 0,4ng.⁵³

Por ser um produto biológico, apresentado em unidades biológicas (U), não existe equivalência entre as diferentes apresentações farmacológicas da toxina botulínica do tipo A.⁵⁵

Na análise das duas apresentações comerciais da toxina tipo A, BOTOX[®] e DYSPORT[®], pelos testes da letalidade (DL₅₀) e da paralisia muscular (dose eficaz DE) medida pelo teste DAS (*digital abduction score*), encontrou-se discrepâncias na atividade das duas preparações. Neste estudo a dose intramuscular eficiente para um DAS de 2 foi de 6,2 ± 0,6U/kg para BOTOX[®] e de 22,9 ± 3,2U/kg para DYSPORT[®]. Para a DL₅₀ intramuscular os valores obtidos foram de 81,4 ± 3,5U/kg para BOTOX[®] e de 106 ± 7,2U/kg para DYSPORT[®]. Conseqüentemente, os índices terapêuticos foram diferentes sendo de 13,9 ± 1,7 para BOTOX[®] e de 7,6 ± 0,9 para DYSPORT[®]. Estes dados mostram que

Quadro 8 - Modificadores de doses para crianças.^{47,48}

MODIFICADORES DE DOSE		
SITUAÇÃO CLÍNICA	DOSE POR MÚSCULO	
	Uma Diminuição na dose pode ser indicada se:	Um Aumento na dose pode ser indicada se:
Peso do paciente	Baixo	Alto
Duração provável da terapia	Crônica	Aguda
Massa muscular	Muito pequena	Muito grande
Número de músculos a serem injetados simultaneamente	Muitos	Poucos
Escore de Ashworth	Baixo	Muito alto
Controle voluntário subjacente	Bom	Precário
Preocupação de que o tratamento possa resultar em relaxamento excessivo	Alta	Baixa
Resultados de terapia anterior	Relaxamento excessivo	Resposta inadequada

BOTOX[®] é 4 vezes mais eficaz e 2 vezes mais seguro que DYSPORT[®].⁵⁶

Estas diferenças entre os produtos se tornam especialmente importantes quando se trabalha com altas doses. Assim, deve-se evitar a simples conversão de unidades de uma preparação para outra.⁵⁵

Super dosagem

Não foram relatados casos de toxicidade sistêmica decorrente da ingestão oral acidental de toxina botulínica tipo A. Com base em relatos de casos individuais de intoxicação em humanos, estima-se que a dose letal para humanos seja de 3.000 U ou mais. Caso ocorra ingestão indevida do produto, o paciente deve ser monitorado durante vários dias, observando-se o aparecimento de sinais ou sintomas de fraqueza ou paralisia muscular. Estima-se que o conteúdo total de um frasco de 100U está abaixo da dose tóxica sistêmica em humanos pesando 6 kg ou mais.⁵⁷

Estocagem e conservação

Os frascos a vácuo contendo a neurotoxina, devem ser acondicionados sob refrigeração

Quadro 9 - Pontos chave na orientação de doses pediátricas.^{47,48}

PONTOS-CHAVE

A toxina botulínica do tipo A raramente causa complicações ou efeitos adversos significativos em pacientes pediátricos

As crianças podem se beneficiar com o uso de ansiolíticos e/ou anestésicos tópicos antes da aplicação

A avaliação significativa do resultado do tratamento depende da definição minuciosa antecipada dos objetivos

Os efeitos da toxina botulínica do tipo A são observados dentro de alguns dias e duram, em média, de 3 a 4 meses

Crianças acima de 60Kg deverão seguir a guia de doses de adultos

Quadro 10 - Diluições.

Unidades	Diluição /ml	1U	10U	Unidades /0.1ml
100	0,5	0,005ml	0,05ml	20U
100	1	0,01ml	0,1ml	10U
100	1,5	0,015ml	0,15ml	6,5U
100	2	0,02ml	0,2ml	5U
100	4	0,04ml	0,4ml	2,5U
100	5	0,05ml	0,5ml	2U
100	8	0,08ml	0,8ml	1,25U

entre 2-8°C ou em freezer a -5°C. Após a diluição com solução salina sem conservantes, a solução deve ser utilizada no menor tempo possível, podendo ser eventualmente guardada em geladeira, também entre 2-8°C, por até 24 horas.⁵⁸⁻⁶⁰ A toxina botulínica do tipo A é termolábil e pode ser inativada por alterações de pH e por ebulição.⁵⁰ O armazenamento do produto já diluído parece fazer com que ele perca potência ao longo do tempo. O recongelamento da solução por duas semanas, leva a uma perda de potência de 70%.⁵⁹ Outros estudos porém, referem-se a tempo de estocagens variados, após diluição, sem perda de potência do produto.^{41,61,62}

Preparo e Diluições

A toxina botulínica do tipo A, é apresentada na forma de pó liofilizado estéril. Assim, para

sua utilização, é necessário que se proceda à diluição do produto. Recomenda-se que esta diluição seja realizada com solução salina sem conservantes, soro fisiológico a 0,9%.^{38,58} O uso de água destilada ou de solução salina em concentrações mais altas torna a injeção muito dolorosa. A utilização de solução salina com conservantes pode alterar a potência da toxina botulínica por alteração do pH da solução.

Durante a diluição, deve-se evitar o borbulhamento ou a agitação do conteúdo do frasco. O mesmo cuidado deve ser tomado durante a recuperação do medicamento para a seringa de injeção. Devido ao grande tamanho da molécula de toxina e labilidade de suas pontes de ligação, o borbulhamento ou a agitação do líquido poderá eventualmente quebrá-la e desativá-la, uma vez que o segmento pesado se separa do leve.⁵⁸

A saturação da área injetada com a toxina, será responsável pelos resultados clínicos de bloqueio.⁵⁷ Assim, a diluição deve ser tal que propicie o controle da dose durante a injeção, mas que não tenha volume exagerado favorecendo a dispersão do medicamento.^{38,59,63} Estima-se que a maior ação da toxina aconteça no raio de 4 a 5 cm a partir do ponto de injeção.⁴⁰

Pode-se diluir a toxina para qualquer volume, desde que durante a aplicação seja respeitada a relação da dose a ser injetada. A diluição assim fica sujeita à conveniência para o médico injetor, enquanto que a dose estará sujeita à necessidade do paciente. A diluição mais comum por outro lado é a para 1-2ml/100U.^{38,41} O Quadro 10 mostra alguns exemplos das diluições mais utilizadas

Efeito da diluição

Está estabelecido que o aumento da diluição favorece a dispersão da toxina no músculo alvo e este fato impactará nos efeitos terapêuticos e nas reações adversas. Porém, não está até o momento estabelecido qual seria a relação de diluição ótima para cada aplicação da BoNT/A.³² A área de difusão da toxina botulínica é estimada entre 3-4cm com a diluição de 10U/0,1ml.⁶⁴ A fásia muscular, uma barreira anatômica natural, não impede a difusão da toxina.⁴¹ Logicamente este fato esta na dependência das características da formulação entre outros fatores.

Início e Duração de efeitos

Os efeitos da injeção podem ser sentidos entre o 2º e o 10º dia após a aplicação, com pico entre 2-4 semanas, e duram em torno de 6 semanas a 6 meses,^{35,40} ocasião em que o paciente deve ser avaliado quanto à possibilidade de se recomendar uma nova aplicação. Também é rela-

tada uma maior duração de efeito e aumento do tempo entre duas aplicações, em pacientes que utilizam a toxina botulínica tipo-A por um tempo mais prolongado.^{35,65}

Estudos eletromiográficos mostram que a amplitude do potencial de ação dos músculos injetados declina após 48 horas da injeção e atinge seu ponto mais baixo com 21 dias. Os mesmos estudos mostraram que 100 dias após a injeção a amplitude dos potenciais de ação continuava reduzida em 80%.⁶⁶

A duração dos efeitos clínicos por outro lado, estará na dependência de vários fatores, entre eles: dose total utilizada, gravidade do quadro clínico, presença de outros tipos de terapia associada e fatores individuais, como capacidade de regeneração neurológica. Em pacientes que seguem programas reabilitacionais, o espaçamento entre duas injeções pode chegar a um ano ou mais -14 meses.^{39,42}

Recomenda-se fazer controles pelo menos no momento de cada procedimento, 1-2 meses depois, para se observar os efeitos e nas seguintes injeções.³⁸

Quando são formados anticorpos antitoxina botulínica, a duração de ação e a extensão do efeito máximo terapêutico tendem a diminuir (falha parcial) antes que haja a falha total no tratamento. A duração de ação pode variar entre pacientes que sofrem da mesma patologia e entre pacientes que sofrem de diferentes condições patológicas. Quando o mesmo paciente é tratado com os mesmos parâmetros e não desenvolve anticorpos, os efeitos tendem a ser estáveis.³²

Complicações

As complicações possíveis com o tratamento com toxina botulínica podem ser divididas entre relativas, raras e descritas, conforme o Quadro 11.^{67,68}

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

As complicações descritas, normalmente se devem a erro de técnica, erro na avaliação clínica e funcional do paciente para o procedimento, erro de dose ou de diluição.

Os efeitos adversos ocorrem em menos de 15% dos casos e geralmente duram poucos dias.³⁸ Sua incidência primária é estimada em 5-6% e relacionada ao desconforto no local da injeção, dor e irritação de pele, com duração de 1-2 dias.^{1,37,39,40,41} Alguns pacientes apresentam fraqueza muscular transitória, com deterioração da marcha, tendência a quedas e fadiga precoce na deambulação por 1-2 sema-

Quadro 11- Complicações.

Risco Relativo	Raras	Descritas
Dor	Alergia – erupção de pele difusa (anafilaxia não descrita)	Disfagia que pode ser seguida de aspiração e pneumonia 37
Hematoma	Atrofia focal	Alteração funcional
Sensação de perda de força	Diplopia, dificuldade de acomodação visual	
Edema discreto	Fraqueza muscular intensa ou generalizada	Incontinência urinária e fecal (injeção na região adutora) 37,42
Sintomas gripais e gastrointestinais	Formação de anticorpos (3-5%)	
Infecção local	Sudoração alterada	

nas.^{1,37,41} Isto ocorre geralmente em uma relação dose-dependente onde existe a saturação do músculo injetado com toxina e a difusão para músculos adjacentes.³⁷

Crianças quadriplégicas, particularmente aquelas com paralisia pseudo-bulbar devem ser monitoradas cuidadosamente após a administração de toxina botulínica. O período de risco nestes casos é de 1-3 semanas após a injeção.³⁷ Os sintomas de botulismo incluem: fadiga, ptose, diplopia, e disartria associada à disfagia e comprometimento respiratório. Estes sintomas podem ser tratados com a administração de piridostigmine e normalmente são resolvidos em 6 semanas.⁴⁹

Atrofia muscular

Quando injetada em músculos hiperativos, a paresia induzida pela BoNT/A provoca uma redução no diâmetro das fibras musculares do músculo alvo. Quando existe uma hipertrofia muscular a BoNT/A normaliza o tamanho do músculo. Se administrada por um longo período de tempo, a BoNT/A pode induzir a atrofia focal, porém este não é um efeito obrigatório.³²

Antigenicidade

Desde que as toxinas botulínicas são proteínas estranhas ao organismo humano, anticorpos podem ser formados contra a porção tóxica ou contra as suas proteínas não tóxicas. A exposição a antígenos de toxina botulínica estimulam uma resposta imune ativando linfócitos B e T,

células de memória imune, formação de citocinas e finalmente a formação de anticorpos.²⁴

Os anticorpos bloqueiam a atividade biológica e induzem a falha terapêutica. Estes anticorpos são chamados *neutralizantes* ou *bloqueadores*. Os anticorpos formados contra as porções protéicas não tóxicas são chamados *não neutralizantes*.³¹ Os anticorpos neutralizantes se ligam aos antígenos da toxina botulínica diminuindo sua efetividade e as células de memória irão ser acionadas provocando respostas imunes em aplicações seqüenciais. Este fato tem alta relevância clínica uma vez que repetidas aplicações são normalmente necessárias para o tratamento de afecções crônicas.²⁴

Os fatores de risco para a falha terapêutica, associada a anticorpos, incluem a dose de tratamento e o intervalo entre as aplicações sucessivas. A importância da dose reside na correlação com a carga protéica injetada, e este fato está relacionado com a formulação utilizada. O risco não está associado à atividade biológica per se, mas com a quantidade e a frequência com que o antígeno se apresenta ao sistema imune.³¹

Quando uma toxina é fabricada e estocada mudanças na sua conformação podem levar a inativação parcial de moléculas. A inativação leva à perda da atividade biológica, mas o potencial imune é mantido e conseqüentemente pode haver a indução da formação de anticorpos. Assim, a quantidade de toxina inativa contida em uma preparação determina seu potencial imunogênico. A relação entre a potência biológica e quantidade de neurotoxina é chamada de “atividade biológica específica” e é utilizada como parâmetro para a determinação da qualidade imunológica de uma preparação terapêutica.³¹

Outro fator de risco para a falha terapêutica é a reagentabilidade do sistema imune, e esta é uma característica individual, fatores de risco

ainda incluem a imunocompetência do tecido injetado e o sexo feminino. Dose cumulativa, tempo de tratamento e idade não tem se mostrado como fatores de risco.³¹

Um conceito adicional, no que tange a formação de anticorpos, é que o fenômeno de reação cruzada pode ocorrer entre os sorotipos de toxina botulínica e com a neurotoxina do tétano. Também a formação de anticorpos contra um segundo sorotipo é mais rápida quando já pré existem anticorpos contra outro sorotipo.^{24,34} Em sendo a formação de anticorpos um problema em potencial para a terapêutica com toxina botulínica, a sua formação deve ser evitada através a utilização da menor dose terapêutica possível, associada ao maior intervalo entre duas aplicações.^{24,34}

As recomendações para a prevenção contra a formação de anticorpos incluem o controle de doses e intervalos entre tratamentos, evitando-se a prática de reforços ou injeções “boosters”; são elas:^{35,41}

1. Usar a menor dose terapêutica possível.
2. Intervalar as aplicações em pelo menos 3 meses.

3. Não proceder a injeções tipo “boosters” ou reforços.

A incidência geral de não responsividade com o uso da toxina botulínica é baixa, menos de 10%, e a incidência de anticorpos neutralizantes com a nova formulação de Botox[®] é de menos de 1%.^{16,38} A não responsividade pode também ser decorrência de erros na dose, na seleção de pacientes ou na técnica de injeção com acesso a músculos inapropriados.¹

Advertências e Precauções

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

O efeito da toxina botulínica do tipo A pode ser potencializado por antibióticos aminoglicosídicos ou qualquer outra droga que interfira com a transmissão neuromuscular.

Quadro 12 - Técnicas localizatórias para a injeção intramuscular de toxina botulínica.³⁵

Técnica	Principal vantagem	Desvantagem	Comentários
Anatomia de superfície e palpação	Rápida e fácil de aplicar. Não provoca dor.	Produtibilidade inconsistente. Não assegura que a agulha está no músculo alvo; Não é útil para músculos profundos.	Pode ser aceitável como técnica única no caso de tratamento de músculos muito grandes ou isolados. Ex. deltóide, quadríceps, hamstrings e bíceps braquial.
Eletroneuromiografia	Confirma a presença da agulha de injeção no músculo hipertônico Provê informações relacionadas à atividade muscular.	Não é específica. Não faz a discriminação entre a hiperatividade muscular e a do músculo sinérgico adjacente.	É uma técnica essencial quando tratamos músculos espásticos; útil para músculos profundos e pode ser combinada a outras técnicas.
Estimulação elétrica	Confirma a presença da agulha de injeção em um músculo específico ou em seu fascículo muscular.	Não pode confirmar a presença da agulha de injeção no músculo hipertônico. Pode induzir a erro se a agulha de injeção estiver adjacente ao ramo do nervo motor.	Técnica essencial quando tratamos os músculos do punho, dos dedos e seus fascículos.
Fluoroscopia	Útil para músculos muito profundos como psoas maior.	É necessário o acesso ao equipamento de fluoroscopia.	Não é necessário para a maioria dos músculos comumente tratados.
Ultrassonografia	Confirma a presença da agulha de injeção em um músculo específico.	É necessário o acesso ao equipamento de ultrassonografia, assim como conhecimento da técnica.	Usado em injeções de toxina botulínica em casos de acalasia, discinergia do esfíncter detrusor, espasticidade em pacientes obesos, em crianças e quando houve prévia cirurgia de transferência de tendão.

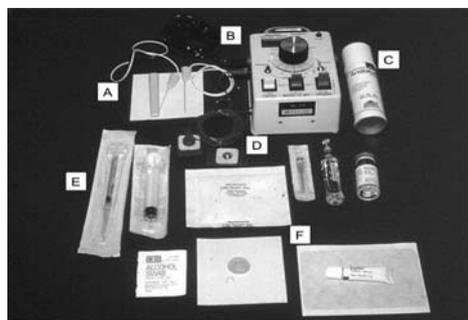


Figura 11 - Material requerido para a técnica de eletroestimulação.

A – agulhas revestidas de material isolante,
B - eletroestimulador, C – spray refrescante para analgesia,
D – eletrodos autoadesivos de superfície, E - seringas,
F – material de assepsia e curativos.

Histologicamente, pela ação da toxina botulínica tipo A, ocorre inicialmente uma alteração no padrão da atividade da acetilcolinesterase, encontrando-se mais dispersa nas fibras musculares.⁶⁹ Existe também atrofia da fibra muscular, com variação do tamanho individual de cada fibra, nas 2 primeiras semanas.⁷⁰ Nas semanas seguintes este processo pode continuar, mas tende a se estabilizar e após 2 meses aparece um número aumentado de fibras de diferentes tamanhos em comparação com os controles. Após 4 meses da data da injeção, tanto o padrão de atividade de colinesterase, como o tamanho das fibras voltam ao normal.⁷¹ Outros autores, porém, referem não existirem alterações histológicas significativas com o uso de toxina botulínica tipo A em longo prazo.⁵⁷

No estudo eletromiográfico de fibras musculares tratadas com toxina botulínica A, aparece uma transmissão neuromuscular anormal em músculos distantes do sítio de injeção, sem sinais de fraqueza muscular, mostrando que o poder de dispersão do produto pode ser maior do que se imagina, quando se utilizam altas doses.⁷²

Precauções

A eficácia e segurança da toxina botulínica dependem do armazenamento adequado do produto, seleção correta da dose e técnicas apropriadas de reconstituição e aplicação em decorrência da patologia a ser tratada. Os médicos que fizerem uso deste produto, devem entender profundamente de anatomia topográfica e funcional, bem como estar a par de quaisquer alterações anatômicas que tenham ocorrido com o paciente devido a procedimentos cirúrgicos anteriores. Devem conhecer também as técnicas-padrão de eletromiografia e eletroestimulação.

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

Interações medicamentosas

O efeito da toxina botulínica pode ser potencializado por drogas que interferem com a junção neuro-muscular.⁶⁷ São elas: os antibióticos aminoglicosídeos (kanamicina, gentamicina, estreptomicina), bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, aminoquinolinas (cloroquina e hidrocloroquina), D-penicilamina, tubocurarina, pancurônio, galamina e succinilcolina. Os pacientes que fazem uso dessas drogas devem ser cuidadosamente observados quando forem tratados com toxina botulínica. Recomenda-se cautela com pacientes tratados com polimixinas, tetraciclina e lincomicina; o mesmo par aqueles em uso de relaxantes musculares. Recomendando-se redução da dose do relaxante muscular.

Localização e Técnica de injeção

Shaari & Sanders,⁷³ demonstraram em ratos que a injeção da toxina botulínica próximo aos pontos motores dos músculos resulta em melhores respostas ao medicamento. A injeção a 0,5cm longe do ponto motor apresenta uma resposta 50% menor. Um modo de melhorar a eficiência da injeção de toxina botulínica é conhecer as áreas onde densidade de pontos motores é maior (normalmente alinhados nos pontos médios das fibras musculares) e transformá-las em alvo;^{44,74} outro modo de atingir um maior número de pontos motores é aumentando a diluição da toxina a ser injetada – 20U/ml.⁷⁴

A escolha da técnica de injeção dependerá da localização dos músculos a serem injetados. Músculos superficiais e grandes podem ser injetados através da técnica de palpação com puntura no ventre muscular. Para músculos menores ou mais profundos uma técnica guiada de eletroneuromiografia ou eletroestimulação é recomendada.^{41,44}

Na técnica de eletroestimulação, o aparelho deve ser calibrado para estímulos repetidos de 0,5Hz. A intensidade deve ser aumentada até provocar a contração muscular visível, geralmente entre 10 e 20 amperes. Isto indica que a colocação da agulha esta no músculo alvo e deve então ser posicionada até se obter o máximo de contração visível. A partir deste ponto vai-se diminuindo a intensidade de corrente, ao mesmo tempo em que se reposiciona a agulha, até se obter a máxima resposta com a menor intensidade de corrente que cause contração muscular. Teoricamente, este seria o ponto mais próximo do ponto motor do músculo e o sítio ideal de injeção.⁴¹ O material necessário para a realização desta técnica pode ser visto na Figura 11.

Especialmente em crianças a técnica do guia de ultrasson tem a vantagem de localizar tantos músculos superficiais como profundos e de ser uma técnica não invasiva, indolor, segura, que não traz estresse ao paciente; é acurada, porém requer um conhecimento técnico específico e encarece o procedimento.⁴⁴ As vantagens e desvantagens das diferentes técnicas de injeção podem ser vistas no Quadro 12.

A utilização de associação de técnicas de localização é recomendada, sempre incluindo a técnica de localização anatômica e palpação. Especialmente quando o tratamento requerido for multifocal em crianças com paralisia cerebral, ou se for desnecessário o uso de eletroestimulação, o procedimento deverá ser realizado sob anestesia.^{36,37}

RESULTADOS

Níveis de recomendação por medicina baseada em evidências.

A toxina botulínica, aplicada sob os critérios acima mencionados, por um período de 1 ano mostra resultados positivos a curto e médio prazo sobre as medidas de amplitude de movimento, tônus, e mostra um ganho médio de 6% nos objetivos relacionados com o GMFM e sua pontuação geral. As crianças abaixo de 5 anos são as que mais ganham.⁴² O GMFM é a escala mais aceita na atualidade para a verificação dos ganhos funcionais nas crianças com paralisia cerebral, apesar de se aplicar melhor a crianças com comprometimento moderado.³⁷

Em recente artigo de medicina baseada em evidências,⁴⁶ estudaram os trabalhos publicados a respeito do tratamento da paralisia cerebral com toxina botulínica. Foram selecionados 6 estudos Classe I (Academia Americana de Neurologia – Apêndice I), 3 realizados com a formulação Botox® e 3 com Dysport®, que juntos somavam 376 pacientes tratados. Os critérios de avaliação estavam baseados nas escalas de Ashworth para tônus, arco de movimento para a função passiva, marcha, vídeo documentação a análise cinemática da marcha, além da escala Global Disability para a atividades.

Os efeitos adversos encontrados foram: dor, fraqueza muscular, tendência a quedas, incontinência e disfagia (1 trabalho realizado com Botox® e 3 com Dysport®). Os autores Gaebler-Spira & Revivo⁴⁶ encontram melhores evidências para o tratamento do pé equino e concluem para o momento:

Fica estabelecido que a injeção de toxina botulínica para gastrocnêmios é efetiva para o tratamento do pé equino em pacientes com paralisia cerebral.

Não existem evidências suficientes para apoiar ou recusar o benefício do gesso no tratamento após a injeção de toxina botulínica para os músculos solear e gastrocnêmio; assim como em injeções nos isquiotibiais.

Em pacientes com espasticidade adutora, a injeção de toxina botulínica é provavelmente eficaz para melhorar o arco de movimento, assim como diminuir a dor em pós-operatório de cirurgia de alongamento.

Em membros superiores a injeção é provavelmente eficaz para a melhora da espasticidade e arco de movimento.

Baseados nas conclusões acima, os autores Simpson et al⁴⁶ recomendam para o momento:

A injeção de toxina botulínica na panturrilha pode ser oferecida como tratamento para o pé equino em crianças com Paralisia Cerebral. (Nível de evidência A)

A injeção de toxina botulínica deve ser considerada como uma opção de tratamento para a espasticidade de adutores e para o controle da dor em pós operatório de cirurgia de alongamento de adutores em pacientes espásticos por paralisia cerebral. (Nível de evidência B)

A injeção de toxina botulínica deve ser considerada como uma opção de tratamento para a espasticidade de membros superiores em pacientes espásticos por paralisia cerebral. (Nível de evidência B)

Conclusão	Recomendação
Estabelecido como seguro e eficaz	A BOTOX® e DYSPORT®

Em resumo, segundo o Consenso Europeu de 2009⁷⁵ para o uso da Toxina Botulínica em crianças com Paralisia cerebral temos:

Indicação de tratamento – deve ser estabelecida para cada grau de severidade.

Objetivo- correção do desalinhamento espástico dinâmico de uma ou mais articulações (multilevel).

Princípio – inibição local da liberação de acetilcolina no manejo das terminações nervosas, e placas motoras dos músculos no sentido de reduzir o tônus do músculo injetado (dose-dependente). Redução do encurtamento muscular em aproximadamente 20%. Duração de efeito de aproximadamente 3-6 meses (ou mais). Aderência de 1/2 a 1/3 dos pacientes, tratados 1-3 vezes ao ano.

Exemplos – GMFCS I-III: indicação funcional: redução da hipertonia muscular e prevenção do desequilíbrio entre flexores e extensores, responsável pelas

deformidades em membros inferiores e superiores. Indicação estrutural: retardar o desenvolvimento de contraturas e melhorar a tolerância às órteses. GNFCV IV –V: Indicação funcional: raro, mas possibilidade de melhorar a operação de equipamentos auxiliares. Indicação estrutural: reduzir a dor, simplificar os cuidados. Melhorar a tolerância às órteses. Reduzir a salivação.

Limitações e controvérsias – É um tratamento focal para uma doença não focal, potencial para ação à distância e ação sistêmica da droga, somente age em músculos ativos dinamicamente. A ação sobre o músculo e sobre os seus circuitos de controle são parcialmente entendidos. Não é um tratamento aprovado em todos os países.

CONCLUSÕES

Os Bloqueios químicos são hoje parte integrante do tratamento da espasticidade. Eles podem ser realizados mais comumente com Toxina Botulínica do Tipo A e/ou fenol. Existe uma tendência de se considerar o bloqueio misto (toxina botulínica do tipo A associado ao fenol) de modo a se tratar uma maior número de músculos com uma menor ou mesma dose de Toxina Botulínica do Tipo A.

Os resultados indicam que a combinação do tratamento com de bloqueios químicos com gessos, manejo ortésico e terapia física melhoram as possibilidades de se atingir os objetivos, aumentam a duração de efeitos do tratamento, além de melhorar a qualidade de vida do paciente; a reversão do processo patológico induzido pela espasticidade, pode resultar em uma modificação dos efeitos da doença de base. Na criança isto é extremamente importante devido à possibilidade de postergar ou evitar tratamentos cirúrgicos.

A experiência clínica nos fala que o tratamento com Toxina Botulínica do Tipo A pode reduzir a espasticidade, aumentar o movimento voluntário e melhorar a função em pacientes selecionados, embora as pesquisas clínicas tenham dificuldade em mostrar melhoras funcionais relacionadas com o decréscimo da espasticidade. O tratamento com Toxina Botulínica do Tipo A reduz a espasticidade medida pela escala de Ashworth, reduz a dor, os espasmos e outros sintomas associados com a síndrome do neurônio motor superior. Isto leva a uma melhora em alguns objetivos funcionais como na higiene e no alívio da carga dos cuidadores para o vestir, posicionar, etc.

Os médicos que desejam realizar este tipo de procedimento, bloqueios químicos, necessitam ser treinados especificamente para este objetivo.

REFERÊNCIAS

- Jozefczyk PB. The management of focal spasticity. *Clin Neuropharmacol.* 2002; 25(3):158-73.
- Kerr Graham H, Selber P. Musculoskeletal aspects of cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Br.* 2003; 85(2):157-66.
- Sharan D. Recent advances in management of cerebral palsy. *Indian J Pediatr.* 2005; 72(11):969-73.
- Matthews DJ, Balaban B. Management of spasticity in children with cerebral palsy. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2009; 43(2):81-6.
- Brashear A, Lambeth K. Spasticity. *Curr Treat Options Neurol.* 2009; 11(3):153-61.
- Kolaski K, Ajizian SJ, Passmore L, Pasutharnchat N, Koman LA, Smith BP. Safety profile of multilevel chemical denervation procedures using phenol or botulinum toxin or both in a pediatric population. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008; 87(7):556-66.
- Tilton AH. Management of spasticity in children with cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2004; 11(1):58-65.
- Morrison JE Jr, Matthews D, Washington R, Fennessey PV, Harrison LM. Phenol motor point blocks in children: plasma concentrations and cardiac dysrhythmias. *Anesthesiology.* 1991;75(2):359-62.
- Elovic E. Principles of pharmaceutical management of spastic hypertonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2001; 12(4):793-816.
- Gormley ME Jr, Krach LE, Piccini L. Spasticity management in the child with spastic quadriplegia. *Eur J Neurol.* 2001; 8 Suppl 5:127-35.
- Patel DR, Soyode O. Pharmacologic interventions for reducing spasticity in cerebral palsy. *Indian J Pediatr.* 2005; 72(10):869-72.
- Petrillo C, Chu D, Davis S. Phenol block of the tibial nerve in the hemiplegic patient. *Orthopedics.* 1980; 3:871-4.
- Glenn M. Nerve blocks. In: Glenn MB, Whyte J eds. *The Practical Management of Spasticity in Children and Adults.* Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. p. 230.
- Gracies JM, Elovic E, McGuire JR, Zorowitz R. Traditional Pharmacologic Treatments for spasticity part I: local treatments. In: Brasher A, Mayer NH. *Spasticity: etiology, evaluation, management, and the role of botulinum toxin.* New York: Wemove; 2008. p.119-41.
- Satkunam LE. Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ.* 2003; 169(11):1173-9.
- O'Brien CF. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Clin J Pain.* 2002; 18(6 Suppl):S182-90.
- Mooney JF 3rd, Koman LA, Smith BP. Pharmacologic management of spasticity in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop.* 2003; 23(5):679-86.
- Tilton AH. Therapeutic interventions for tone abnormalities in cerebral palsy. *NeuroRx.* 2006; 3(2):217-24.
19. Sposito MMM. Toxina Botulínica do tipo A: mecanismo de ação. *Acta Fisiatr.* 2009; 16(1):25-37.
- Poli MA, Lebeda FJ. An overview of clostridial neurotoxins. In: Massaro EJ, editor. *Handbook of neurotoxicology.* Totowa: Human Press; 2002. p. 293-304.
- Aoki KR. Botulinum toxin: a successful therapeutic protein. *Curr Med Chem.* 2004; 11(23):3085-92.
- Hicks RP, Hartell MG, Nichols DA, Bhattacharjee AK, van Hamont JE, Skillman DR. The medicinal chemistry of botulinum, ricin and anthrax toxins. *Curr Med Chem.* 2005;12(6):667-90.

23. Frenkl TL, Rackley RR. Injectable neuromodulatory agents: botulinum toxin therapy. *Urol Clin North Am.* 2005; 32(1):89-99.
24. Wenzel RG. Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. *Am J Health Syst Pharm.* 2004; 61(22 Suppl 6):S5-10.
25. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology.* 2005; 26(5):785-93.
26. Silberstein S. Botulinum neurotoxins: origins and basic mechanisms of action. *Pain Pract.* 2004; 4 Suppl 1: S19-26.
27. Lipham WJ. What is botulinum toxin and how does it work? In: Lipham WJ. *Cosmetic and clinical application of Botulinum Toxin.* Thorofare: Slack; 2004. p.5-9.
28. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends Biochem Sci.* 2002; 27(11):552-8.
29. de Paiva A, Meunier FA, Molgó J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96(6): 3200-5.
30. Meunier FA, Herreros J, Schiavo G, Poulain B, Molgó J. Molecular mechanism of action of botulinum neurotoxins and the synaptic remodeling they induce in vivo at skeletal neuromuscular junction. In: Massaro EJ. *Handbook of neurotoxicology.* Totowa: Human Press; 2002. p. 305-47
31. Dressler D, Benecke R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disabil Rehabil.* 2007; 29(23):1761-8.
32. Dressler D, Adib Saberi FA. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Eur Neurol.* 2005; 53(1): 3-9.
33. Yoshida K, Kaji R, Kubori T, Kohara N, Iizuka T, Kimura J. Muscle afferent block for the treatment of oromandibular dystonia. *Mov Disord.* 1998; 13(4):699-705.
34. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol.* 2001; 248 Suppl 1: 3-10.
35. Yablón SA. Botulinum neurotoxin intramuscular chemodenervation. Role in the management of spastic hypertonia and related motor disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2001; 12(4):833-74.
36. Molenaers G, Desloovere K, Eysse M, De Cat J, Jonkers I, De Cock P. Botulinum toxin type A treatment of cerebral palsy: an integrated approach. *Eur J Neurol.* 1999; 6 (Suppl 4): S51-S57.
37. Graham HK, Aoki KR, Autti-Rämö I, Boyd RN, Delgado MR, Gaebler-Spira DJ, et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture.* 2000 Feb; 11(1):67-79.
38. Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Póo P, García-Aymerich V, Aguilar-Barberá M, Bori-For-tuny I, et al. Guidelines for the treatment of child spasticity using botulinum toxin. *Rev Neurol.* 2007;44(5):303-9.
39. Ward AB, Molenaers G, Colosimo C, Berardelli A. Clinical value of botulinum toxin in neurological indications. *Eur J Neurol.* 2006;13 Suppl 4:20-6.
40. Tilton AH. Approach to the rehabilitation of spasticity and neuromuscular disorders in children. *Neurol Clin.* 2003;21(4):853-81.
41. Hart DA. Use of botulinum toxin in spasticity. *Phys Med Rehabil.* 2000;14(2):247-61.
42. Gaebler-Spira D, Revivo G. The use of botulinum toxin in pediatric disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2003; 14(4):703-25.
43. Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I. Safety of botulinum toxin type A in children younger than 2 years. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(6):511-5.
44. Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins. *J Neural Transm.* 2008;115(4):607-16.
45. Balkrishnan R, Camacho FT, Smith BP, Shilt JS, Jacks LK, Koman LA, et al. Cost impact of botulinum toxin use in Medicaid-enrolled children with cerebral palsy. *J South Orthop Assoc.* 2002;11(2):71-9.
46. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008;70(19):1691-8.
47. Wemove Spasticity Study Group. Dosing, administration and a treatment algorithm for use of botulinum toxin type A for adult onset muscle overactivity. In: Mayer N, Sunpson D, editors. *Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin.* New York: We Move; 2002. p.154-66.
48. Wemove Spasticity Study Group. Dosing tables for adult spasticity (revised 2005). New York: WeMove; c2010 [cited 2010 Jan 15]. Available from: <http://www.mdvu.or/classrooms/cme/chemd3/pediatrics-pastdosing.pdf>
49. Goldstein EM. Safety of high-dose botulinum toxin type A therapy for the treatment of pediatric spasticity. *J Child Neurol.* 2006;21(3):189-92.
50. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev.* 1992;56(1):80-99.
51. Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature.* 1993; 365 (6442):160-3.
52. Rossetto O, Deloye F, Poulain B, Pellizzari R, Schiavo G, Montecucco C. The metallo-proteinase activity of tetanus and botulinum neurotoxins. *J Physiol Paris.* 1995; 89(1):43-50.
53. O'Brien C. Management of spasticity associated with stroke. In: O'Brien C, Yablón S, editors. *Management of spasticity with botulinum toxin.* Littleton: Postgraduate Institute for Medicine; 1995. p.7-10.
54. Hatheway CL, Dang C. Immunogenicity of neurotoxins of clostridium botulinum. In: Jankovic J, Hallett M, editors. *Therapy with botulinum toxin.* New York: Marcel Dekker; 1994. p.93-107.
55. Aoki KR, Francis J, Reynolds H. Comparison of the therapeutic windows of different botulinum neurotoxin preparations in an animal model. *Neurology.* 2003; 60(suppl 1): A212- A213.
56. Aoki KR, Wheeler LA. A comparison of the efficacy and safety of BOTOX and DYSPORT in mice. *Ann Neurol.* 2001; 50 (3 Suppl): S32.
57. Borodic GE, Pearre LB, Smith KL, Phelau AT, Ferrante R. Botulinum B toxin as an alternative to botulinum A toxin: a histological study. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 1995; 9: 182-90.
58. Klein AW. Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatol Surg.* 1998; 24(11):1179-80.
59. Benedetto AV. The cosmetic uses of botulinum toxin type A. *Int J Dermatol.* 1999; 38(9): 641-55.
60. Manaloto RM, Alster TS. Periorbital rejuvenation: a review of dermatologic treatments. *Dermatol Surg.* 1999; 25(1):1-9.
61. Garcia A, Fulton JE Jr. Cosmetic denervation of the muscles of facial expression with botulinum toxin. A dose-response study. *Dermatol Surg.* 1996; 22(1):39-43.
62. Oliveira MV, Oliveira AP. Toxina botulínica no tratamento de rugas faciais. São Paulo: Cosmedical; c2010 [citado 2010 Abr 15]. Disponível em: <http://www.cosmedical.com.br/botox.htm>
63. Zechmeister M, Dal'Forno TO. Conservação, diluição e estocagem após a diluição. In: Hexsel D, Almeida AT. *Cosmetic use botulinum toxin.* Porto Alegre: Age; 2000. p.43-5.
64. Borodic GE, Ferrante R, Pearce LB, Smith K. Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections. *Mov Disord.* 1994; 9(1):31-9.
65. Ahn KY, Park MY, Park DH, Han DG. Botulinum toxin A for the treatment of facial hyperkinetic wrinkle lines in Koreans. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(2):778-84.
66. Hamjian JA, Walker FO. Serial neurophysiological studies of intramuscular botulinum - A toxin in humans. *Muscle Nerve.* 1994; 17(12):1385-92.
67. Hexsel D, Mazzuco R, Zechmeister M, Hexsel C. Complications and adverse effects: diagnosis and treatment. In: Hexsel D, Almeida AT. *Cosmetic use of botulinum toxin.* Porto Alegre: Age; 2000. p.233-9.
68. Moore P, Naumann M. *Handbook of botulinum toxin treatment.* Malden: Blackwell Sciences; 2003.
69. Böni R, Kreyden OP, Burg G. Revival of the use of botulinum toxin: application in dermatology. *Dermatology.* 2000; 200(4):287-91.
70. Fields KA. Skin breakthroughs in the year 2000. *Int J Fertil Womens Med.* 2000; 45(2):175-81.
71. Borodic GE. Botulinum A toxin for (expressionistic) ptosis overcorrection after frontalis sling. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 1992; 8(2):137-42.
72. Fagien S. Botox for the treatment of dynamic and hyperkinetic facial lines and furrows: adjunctive use in facial aesthetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 103(2):701-13.
73. Shaari CM, Sanders I. Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. *Muscle Nerve.* 1993; 16(9):964-9.
74. Gracies JM, Lugassy M, Weisz DJ, Vecchio M, Flanagan S, Simpson DM. Botulinum toxin dilution and endplate targeting in spasticity: a double-blind controlled study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90(1):9-16.
75. Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, Carr LJ, Desloovere K, Chaleat Valayer E, et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006;10(5-6):215-25.

ANEXO 1

Classificação de nível de evidência para intervenções terapêuticas da AAN

Classe I: ensaios clínicos aleatorizados e controlados, com mascaramento ou desfecho objetivo numa população representativa. Características basais relevantes são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou há uma possibilidade de ajuste estatístico para as diferenças. São necessárias: a) alocação selada, b) desfechos primários claramente definidos, c) critérios de exclusão/inclusão claramente definidos, e d) contabilização adequada de perdas (drop-outs – com ao menos 80% dos sujeitos arrolados completando o estudo) e cross-overs com número suficientemente baixo para que haja um viés potencialmente mínimo.

Classe II: Estudo de corte com grupos prospectivos pareados numa população representativa com avaliação do desfecho mascarada na qual o produto b-d excede OR numa população representativa na qual não há um critério a-d.

Classe III: Todos os outros estudos controlados (incluindo controles históricos bem-definidos ou pacientes servido como seus próprios controles) numa população represen-

tativa, na qual o desfecho é avaliado de forma independente, ou derivado de forma independente por medidas objetivas.*

Classe IV: Estudos que não estejam nos critérios das classes I, II ou III, incluindo consensos, opiniões de especialistas ou relatos de casos.

*Desfechos com medidas objetivas: um desfecho cuja medida é pouco provável de ser influenciada pelo observador (paciente, médico responsável pelo tratamento, investigador) expectativa ou viés (por exemplo, testes laboratoriais, dados de desfechos administrativos).

Recomendações de Classificação

A= Estabelecido como efetivo, inefetivo ou lesivo (ou estabelecido como útil, preditivo, ou não útil ou não preditivo) para a condição específica de uma população determinada. (Nível A requer pelo menos dois estudos consistentes de Classe 1).*

B= Provavelmente efetivo, inefetivo ou lesivo (ou provavelmente útil, preditivo, ou provavelmente não útil ou provavelmente não preditivo) para a condição específica de uma população determinada. (O Nível B requer pelo menos um estudo Classe I ou pelo menos dois estudos consistentes de Classe II).

C= Possivelmente efetivo, inefetivo ou lesivo (ou possivelmente útil, preditivo, ou possivelmente não útil ou possivelmente não preditivo) para a condição específica de uma população determinada. (O Nível C requer pelo menos um estudo Classe II ou dois estudos classe Classe III consistentes).

U= Dados inadequados ou conflitantes; de acordo com o conhecimento atual, o tratamento (teste, preditor) não está provado. (estudos sem os critérios para Classe I – Classe III).

*Em casos excepcionais, um estudo convincente de Classe I pode ser suficiente para uma recomendação “A” se 1) todos os critérios forem atingidos, 2) a magnitude do efeito é grande (taxa relativa de melhora do desfecho > 5 e o limite inferior do intervalo de confiança é > 2).