

Os efeitos da toxina botulínica no tratamento da espasticidade: uma revisão da literatura

The effects of botulinum toxin in the treatment of spasticity: a review of the literature

Lilian Velloso Portella⁽¹⁾
Fernanda Lídia Dornelas
Santiago⁽¹⁾
Patrícia Andrade Maia⁽¹⁾
Marisa Cotta Mancini⁽²⁾

RESUMO: O objetivo deste estudo é realizar uma revisão da literatura sobre os mecanismos de ação e efeitos da toxina botulínica na diminuição da espasticidade em membros superiores e inferiores de crianças portadoras de paralisia cerebral e de adultos pós-acidente vascular cerebral. Os estudos mostram efeitos positivos da aplicação da toxina botulínica tipo A (TBA) na redução da espasticidade e, quando associado a intervenções de fisioterapia e de terapia ocupacional, pode-se observar também melhora no desempenho funcional dos pacientes. O efeito da aplicação da TBA tem duração limitada, necessitando de repetidas aplicações para que o efeito seja mantido.

DESCRITORES: Paralisia cerebral/terapia. Acidente cerebrovascular. Fisioterapia. Espasticidade muscular/terapia. Toxinas botulínicas/uso terapêutico. Terapia ocupacional. Literatura de revisão.

ABSTRACT: This paper reviews the literature on the active mechanism and effects of botulinum toxin in decreasing the spasticity in upper and lower limbs, in children with cerebral palsy and adults who suffered stroke. The studies showed the positive effect of the botulinum toxin type A in reducing spasticity and, when associated with physical and occupational therapy interventions, it is possible to observe improvements in functional performance. The effect of botulinum toxin type A has limited duration and it is necessary for repeated injections for the effect to be maintained.

KEYWORDS: Cerebral palsy/therapy. Cerebrovascular accident. Physical therapy. Muscle spasticity. Botulism toxins/therapeutic use. Occupational therapy. Literature review.

⁽¹⁾ Fisioterapeuta, especialista em Fisioterapia Neurológica pela Universidade Federal de Minas Gerais

⁽²⁾ Terapeuta Ocupacional, Doutora em Ciência, Professora Adjunto do Departamento de Terapia Ocupacional da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Universidade Federal de Minas Gerais.

Endereço para correspondência: Lilian Velloso Portella: Rua Agenor Goulart Filho, 100, bairro Ouro Preto - Pampulha - Belo Horizonte, MG - CEP: 31310-360

INTRODUÇÃO

As doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) ocupam os primeiros lugares dentre as causas de morbidade na população em geral¹⁷. Tais patologias levam não só a prejuízos sócio-econômicos como também interferem na qualidade de vida de pacientes e familiares¹⁷.

As lesões do neuro-eixo com maior repercussão clínica no que se refere à espasticidade são, geralmente, resultantes do acometimento da via córtico-espinhal (via motora), conduzindo ao quadro clássico da Síndrome do Neurônio Motor Superior, caracterizada principalmente por déficit de força e aumento do tônus muscular (hipertonia), que acompanha hiperreflexia e sinais neurológicos como o de Babinski^{18,21}. A evolução clínica do paciente portador de uma deficiência motora resultante de lesão do neurônio motor superior depende, entre outros fatores, dos mecanismos de plasticidade cerebral que são potencializados por estímulos externos repetitivos provenientes das intervenções oferecidas por diversos profissionais da saúde, como fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e fonoaudiólogos.

A espasticidade é um dos principais sintomas da Síndrome do Neurônio Motor Superior. O aumento do tônus não só limita o desempenho funcional do paciente, mas também pode levar ao desenvolvimento de contraturas, gerando alterações posturais permanentes resultantes de mau alinhamento articular^{18,19,21}.

Além das diversas modalidades fisioterapêuticas disponíveis para o tratamento de pacientes com espasticidade, a medicina oferece também recursos farmacológicos que incluem o baclofen, dantrolene, benzodiazepinas, tizanidina^{1,22}. Estes medicamentos, em geral, conseguem efeitos positivos, entretanto, efeitos adversos resultantes desta terapêutica química (i.e., dor, edema, desconfortos sensoriais) levam, muitas vezes, os pacientes a abandonarem o tratamento^{1,22}. Outro recurso utilizado no tratamento da espasticidade é a cirurgia de alongamento de tendões, que corrige a posição da articulação, porém expõe o paciente ao risco cirúrgico, bem como a restrição pós-operatória dos movimentos^{14,22}.

Mais recentemente, a aplicação da toxina botulínica vem sendo utilizada como uma terapia medicamentosa alternativa às utilizadas

anteriormente²⁰. Esta terapêutica oferece algumas vantagens como um número mais reduzido de efeitos colaterais e efeitos mais evidentes na diminuição da espasticidade, entretanto, tais efeitos têm, muitas vezes, ação de duração limitada que varia de seis semanas a seis meses^{3,13,20}.

A literatura vem disponibilizando evidências sobre os efeitos da aplicação da toxina botulínica em pacientes portadores de diversas patologias neurológicas nas quais a espasticidade aparece como sintoma. Tais informações podem ser úteis para profissionais que lidam diretamente com esta clientela, incluindo fisioterapeutas, pois caracterizam os efeitos desta terapêutica medicamentosa e podem ajudar estes profissionais a fundamentar sua prática clínica com evidências científicas.

O objetivo deste estudo foi fazer uma revisão crítica da literatura sobre os mecanismos de ação da TBA e seus efeitos na diminuição da espasticidade em pacientes portadores de patologias neurológicas.

MÉTODO

Para estudo de revisão foram selecionados artigos nos bancos de dados MEDLINE e BIREME. As palavras-chave utilizadas foram: *Botulinum Toxin, Spasticity, Cerebral Palsy, Stroke, Physical Therapy*, restringindo o período de tempo de 1994 a 2002, nos idiomas: português, inglês e espanhol. Dentre os 96 artigos encontrados através destas pesquisas bibliográficas, foram selecionados os artigos mais atuais, dentre os quais 18 artigos de origem internacional, quatro de origem nacional e dois livros, totalizando 24 referências.

A maioria dos artigos escolhidos referia-se aos efeitos da aplicação da toxina botulínica em crianças portadoras de paralisia cerebral e em adultos pós-accidente vascular cerebral que apresentavam espasticidade em membros superiores e inferiores.

Considerações sobre a toxina botulínica

Caracterização, Técnicas de Aplicação e Padrão Geral de Efeitos

A Toxina Botulínica (TB) é uma proteína produzida pelo *Clostridium Botulinum* que é uma bactéria anaeróbia^{3,19}. Existem sete tipos sorológicos

distintos desta toxina (A, B, C, D, E, F e G) com alguns efeitos variáveis na fisiologia da junção neuromuscular. Destes, o tipo-A é considerado o mais potente e, por isso, mais utilizado clinicamente^{3,7,9,19}. Este medicamento é comercializado em quase todo o mundo pela indústria farmacêutica norte-Americana Allergan, recebendo, neste caso, o nome de Botox. Já a indústria farmacêutica Speywood da Inglaterra distribui este tipo de toxina botulínica com o nome de Dysport³.

A toxina botulínica atua bloqueando a liberação de acetilcolina no terminal pré-sináptico através da desativação das proteínas de fusão, impedindo que a acetilcolina seja lançada na fenda sináptica e, dessa maneira, não permitindo a despolarização do terminal pós-sináptico e bloqueando, assim, a contração muscular^{3,5,6,7,9,19}. Este medicamento, entretanto, não interfere na produção da acetilcolina e, por este motivo, o bloqueio é reversível alguns meses após a aplicação¹⁹.

A toxina botulínica tipo-A (TBA) por provocar uma desnervação química reversível sobre a placa motora, atua reduzindo a atividade muscular tônica ou fásica excessiva, levando a uma diminuição da espasticidade que, muitas vezes, associada à rigidez tecidual e mecanismo de co-contracção, interferem na execução do movimento voluntário em indivíduos pós-lesão cerebral^{3,5,8}.

A aplicação da toxina botulínica acontece de forma injetável, por meio de técnicas que variam consideravelmente no que se refere ao número de injeções por músculos, dosagem e combinações de músculos injetados. Embora a aplicação da TBA busque atingir o ponto motor, em que se observa um maior número de unidades motoras para contração muscular, a dose total é geralmente distribuída em quatro pontos, para abranger um maior número de placas mioneurais³. Teoricamente, a melhor técnica é aquela na qual a menor dose (unidades da toxina por Kg) e volume (diluição da toxina em soro fisiológico por ml) de TBA são liberados mais próximos à placa motora terminal, que é o local de transmissão neuroquímica de acetilcolina^{6,19,20}. As doses e volumes são determinados com base nas características dos músculos que irão receber o medicamento²⁰. A aplicação deve ser feita sob eletroestimulação, de modo a localizar os pontos motores com maior precisão¹⁹.

Comparação de técnicas de injeção da TBA foi motivo de investigação experimental. Um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, realizado

por Childers et al.⁶ foi desenvolvido para comparar duas técnicas de injeção de TBA no músculo gastrocnêmico de 17 pacientes hemiplégicos espásticos crônicos. Neste estudo, o primeiro grupo recebeu a injeção no meio do ventre muscular (próximo à zona de inervação) e o segundo grupo recebeu a droga na porção proximal do músculo (perto do ponto motor proximal). Os resultados deste estudo não revelaram diferença significativa entre os dois métodos de aplicação, no que se refere à melhora funcional.

Os efeitos clínicos resultantes da aplicação da TBA geralmente começam a ser evidenciados no período de um a três dias após a aplicação, sendo que os maiores efeitos são observados na segunda e quarta semana após o procedimento, entretanto, esta resposta à aplicação deste medicamento não é consenso³. A duração dos efeitos após a injeção desta droga varia de seis semanas a seis meses, dependendo da intensidade da resposta à aplicação, do tamanho do músculo, da atividade muscular e de fatores individuais³. Como a aplicação da TBA tem efeitos num período reduzido de tempo, freqüentemente adota-se a conduta clínica de mais de uma aplicação no mesmo paciente. Efeitos observados numa aplicação, entretanto, nem sempre se mantêm em aplicações posteriores. Em geral, o início do efeito da segunda aplicação é mais gradual e tardio, comparado com a primeira aplicação¹⁴. Num estudo prospectivo, realizado por Pascual et al.¹⁴ os efeitos da primeira dose foram observados, em média, de sete a oito dias após a aplicação e a duração dos mesmos foi de quatro meses e meio. Em dois, dentre os 39 pacientes da amostra, o efeito positivo permaneceu durante 10-12 meses após a aplicação, sem precisar de nova dose. Os resultados deste estudo foram confirmados no estudo de Friedman et al.⁹, que documentaram o início dos efeitos da TBA a partir de 72 horas após a aplicação, com o pico de efeito observado no período de um a dois meses e diminuição do efeito no período de quatro meses após a aplicação.

Pode-se concluir que a aplicação da toxina botulínica tipo-A resulta na diminuição da espasticidade presente em indivíduos com lesão cerebral. Este medicamento pode ser aplicado utilizando-se técnicas diferentes e a duração dos efeitos é variada entre indivíduos e intra-indivíduos. Além disso, os efeitos observados numa aplicação nem sempre são evidenciados em aplicações subsequentes, no mesmo indivíduo.

Indicações, contra-indicações e efeitos colaterais

O uso da TBA é indicado em diversas situações clínicas. Uma das áreas em que este medicamento vem sendo utilizado em adultos, nos últimos 25 anos, refere-se a condições neuromusculares associadas a distonias focais como estrabismo, blefaroespasmos e doença do nervo facial^{3,8}. Além desta, uma outra área que faz uso crescente da TBA é a cosmética^{3,20}. Neste caso, a aplicação da TBA visa a paresia temporária de determinados grupos musculares da face, com o objetivo de prevenir o aparecimento ou diminuir quantidade de rugas no epitélio facial²⁰.

Desde 1989 a TBA é utilizada em pacientes com lesão cerebral em que a espasticidade interfere nos movimentos voluntários³. A TBA é geralmente indicada nos casos de espasticidade localizada num músculo ou grupo muscular que não responde ao tratamento farmacológico antispástico tradicional ou à fisioterapia, com risco eminente de deformidade³. Segundo Pierson et al.¹⁵, a TBA é útil no tratamento segmentar localizado de um membro e no tratamento de músculos menores como os inversores do tornozelo, flexores do cotovelo e dedos. Nestes casos, a aplicação da TBA apresenta melhores resultados funcionais.

Outras indicações para aplicação da TBA incluem pacientes que se queixam de dor em virtude da espasticidade, espasmo muscular, escaras de pressão por causa de postura inadequada; pacientes que necessitam somente de melhora cosmética ou facilitar o posicionamento articular para o uso de órteses¹³.

A toxina não corrige deformidades ósteoarticulares estruturadas e, desta forma, para que os efeitos de sua aplicação possam ser evidenciados, é importante que as articulações envolvidas na área do bloqueio bioquímico estejam livres de deformidades ou limitações^{3,19}. Este é, geralmente, um critério importante na avaliação da indicação desta terapia medicamentosa. Em pacientes nos quais se observam restrições na amplitude de movimentação articular, o procedimento clínico mais indicado é a correção cirúrgica ortopédica^{3,16,19,23}.

As contra-indicações a aplicação da TBA podem ser absolutas ou relativas. No primeiro grupo estão os pacientes com alergia conhecida ao medicamento, infecções ou inflamações no local do

bloqueio bioquímico¹⁹. O segundo grupo incluem aqueles portadores de doenças neuromusculares associada a espasticidade (e.g., Miastenia Gravis, Síndrome de Eaton Lambert), coagulopatia associada, rejeição ou falta de colaboração do paciente com relação ao procedimento e uso de potencializadores como aminoglicosídeos ou outras drogas que podem interferir na transmissão neuromuscular¹⁹. O uso da TBA em gestantes e lactentes não é recomendado por falta de informação sobre possíveis efeitos negativos nestas condições³. Por fim, a aplicação da TBA é contra-indicada em músculos nos quais existam sinais de desnervação³.

Os possíveis efeitos colaterais que podem ser observados com o uso da TBA incluem reações locais cutâneas, com a formação de equimoses ou hematomas nos locais de aplicação da injeção, dor nos pontos de aplicação (tipo queimação), edema, infecção local, manifestação da fraqueza muscular previamente mascarada pela presença da espasticidade^{3,19,20}. Podem ocorrer também, gripes, síndrome de cefaléia e, mais raramente, alergia, atrofia focal e alteração da sudorese^{3,19}.

Um dos efeitos colaterais mais observados após a aplicação da TBA é a perda funcional, geralmente atribuída ao fato da toxina reduzir a espasticidade e, conseqüentemente, evidenciar a presença de fraqueza muscular, podendo aumentar a frequência de quedas, cansaço e marcha instável, em indivíduos que estão acostumados a deambular com músculos espásticos^{10,24}. Num estudo realizado por Zelnik et al.²⁴, seis das 14 crianças que se submeteram à aplicação da TBA apresentaram fraqueza muscular leve após a injeção em membros inferiores, desaparecendo o sintoma após sete dias de aplicação. Um outro estudo randomizado, com uma amostra de 30 crianças com paralisia cerebral (PC), em que foi injetada TBA nos membros superiores, além do desconforto da injeção, apenas uma criança relatou diminuição temporária da força para agarrar objetos, que durou duas semanas após a aplicação e nenhum outro efeito foi notado⁸. Já, noutro estudo, com a aplicação da TBA nos membros superiores, observou-se em apenas dois pacientes, como efeito adverso, a limitação do braço em virtude da dor por cerca de uma semana após a injeção e num paciente piora do espasmo muscular⁴.

Um tempo mínimo de três meses é necessário para uma nova aplicação da TBA, para que o sistema imunológico "esqueça" a forma da molécula toxina e

assim não complete a formação da molécula básica de anticorpo antitoxina^{16,19}. Caso este intervalo entre aplicações não seja obedecido, corre-se o risco de estar vacinando o paciente contra a própria ação do medicamento¹⁹. É importante lembrar que os princípios da vacinação incluem aplicações sequenciais, em curtos intervalos, de moléculas de grande poder antigênico, em pequenas doses¹⁹.

Outro fator que pode influenciar no desenvolvimento de anticorpos é a dose total anual aplicada num indivíduo⁷. As doses típicas de toxina botulínica variam, por aplicação, de 60 a 400 unidades³. Um estudo retrospectivo de 88 pacientes com distonia, que receberam dose anual de mais de 1000 unidades, demonstrou que 80% dos pacientes tiveram chance de desenvolver anticorpo neutralizante, enquanto aqueles que receberam doses entre 500 e 1000 unidades tiveram 40% de chance de desenvolver anticorpo. Neste estudo, pacientes que receberam doses menores do que 500 unidades não formaram anticorpos⁷. Com base neste estudo, os autores concluíram que a redução do risco de formação de anticorpos acontece em doses mais baixas da TBA, quando são aplicadas até oito unidades por quilo (U/Kg), em um período de três meses³. Desta forma, os resultados da TBA são maximizados quando a aplicação é feita em doses reduzidas, tratando a menor região relevante do corpo e com um período entre aplicações. Obviamente, o tratamento da espasticidade com a aplicação simultânea da TBA em muitos músculos, terá uma limitação previsível devido à formação de anticorpos⁷.

A diminuição do sintoma de espasticidade como resultado da aplicação de TBA em pacientes espásticos, quando associada a um tratamento de reabilitação adequado, pode promover o desempenho funcional do paciente⁴. O ganho funcional pode ser conseguido através de um trabalho de reeducação neuromuscular, buscando uma ação equilibrada da musculatura agonista e antagonista¹⁹.

Efeitos clínicos da toxina botulínica tipo-A na criança com paralisia cerebral

O uso da TBA na paralisia cerebral tem sido motivo do crescente interesse de profissionais que lidam com essa clientela, em razão da alta prevalência da patologia (1-2 em 1000)⁸. Desde 1992, estudos têm

avaliado o uso da TBA em crianças com PC e documentado como principal resultado a diminuição da espasticidade em membros inferiores³. Estes estudos estão voltados ao uso da TBA para diminuição da espasticidade da extremidade inferior e os resultados revelam um efeito temporário, com conseqüente melhora da amplitude de movimento (ADM) e da marcha destas crianças^{8,12}. Estes efeitos funcionais são geralmente observados quando o uso da TBA é associado ao tratamento fisioterapêutico e ao uso de órteses de posicionamento^{8,12}.

Em 2000, um primeiro grande estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo, duplo-cego e controlado foi realizado nos Estados Unidos, por Koman et al.¹⁰, com uma amostra de 114 crianças portadoras de paralisia cerebral (hemiplégicas e diplégicas). A amostra deste estudo incluiu crianças entre dois e 16 anos, divididas em dois grupos, sendo um deles tratado com TBA (injetada no músculo gastrocnêmico medial e lateral) e o outro grupo placebo. Todas as crianças que participaram do estudo eram capazes de andar, porém exibiam espasticidade de uma ou ambas as extremidades inferiores, caracterizada por um posicionamento em equino do pé durante o posicionamento em ortostatismo e durante a marcha. Os resultados revelaram melhora significativa, tanto no padrão dinâmico da marcha quanto nos componentes individuais deste padrão locomotor, e também aumentos significativos na ADM ativa do tornozelo após tratamento com TBA. Não foram observadas, entretanto, diferenças significativas entre grupos na ADM passiva. Este estudo não verificou associação entre o grau de melhora da marcha e a idade, sugerindo que o tratamento com a toxina botulínica poderá melhorar a função tanto de crianças mais novas quanto de mais idade¹⁰.

Um estudo prospectivo realizado por Zelnik et al.²⁴ em uma amostra de 14 crianças com idade entre 3 e 8,5 anos, com paralisia cerebral (hemiplégicas e diplégicas), com espasticidade de membros inferiores e com deformidade dinâmica, receberam TBA no músculo gastrocnêmico/sóleo, sendo que aos nove pacientes foi dada apenas uma dose, e aos outros, a dose foi dividida em duas vezes. Todos os pacientes mantiveram intervenções de fisioterapia. Os resultados deste estudo revelaram uma melhora significativa da ADM de tornozelo em 11 dentre os 13 pacientes, melhora da qualidade da marcha em nove (cinco desses pacientes receberam injeção bifásica) e melhora do

nível de independência em mobilidade em três pacientes. Neste estudo, algumas crianças receberam injeção bifásica e observou-se que o efeito de duas doses é mais efetivo do que o de uma dose, no que se refere à qualidade e independência da marcha²⁴.

Pascual et al.¹⁴, em um estudo prospectivo, com uma amostra de 39 crianças com PC, injetaram TBA nos membros inferiores e nos membros superiores destas crianças. Nos membros inferiores, a TBA foi injetada no músculo gastrocnêmico (n = 29), nos adutores (n = 14), nos isquiotibiais (n = 8) e nos tibiais posteriores (n = 8). Os resultados revelaram diminuição significativa da espasticidade em 65% dos pacientes que receberam TBA no gastrocnêmico, em 60% dos que receberam nos adutores e em 40% dos pacientes que aplicaram TBA nos isquiotibiais. Melhora da posição do pé na marcha em 2/3 dos pacientes, da flexão do joelho em 60% e da hiperadução do quadril em 40%. Antes deste estudo, 11 pacientes tinham indicação para cirurgia e após a injeção da TBA associada ao tratamento fisioterapêutico, somente uma criança precisou de tratamento cirúrgico. Os autores argumentaram que o efeito combinado da aplicação da TBA sobre vários músculos, freqüentemente proporciona resultados mais adequados na fase de apoio e na marcha (i.e., a combinação do gastrocnêmico com o tibial posterior e o flexor longo do hálux), melhorando ao mesmo tempo a deformidade em equino e em varo do pé. Além disso, o tratamento combinado de adutores e do semitendinoso pode melhorar não só a tendência a hiperadução do quadril, como também a rotação interna dos membros inferiores. A indicação para aplicação da TBA deve ser precedida de uma cuidadosa avaliação da movimentação da criança para definições mais adequadas dos músculos que deverão receber o medicamento.

Alguns estudos têm demonstrado que a terapia com TBA pode melhorar o uso funcional e a sensação de conforto com as órteses, em crianças com PC que possuem dificuldade significativa de manter a dorsoflexão utilizando órteses na posição ortostática, devido à espasticidade nos músculos gastrocnêmico e tibial posterior¹². Um estudo de caso, realizado com uma criança de três anos de idade, com quadro de hemiparesia, apresentando flexores plantares espásticos e amplitude limitada de movimento de dorsoflexores do tornozelo, usando uma órtese tornozelo/pé (AFO) submeteu-se a injeções de TBA nos músculos gastrocnêmico/sóleo. Com a redução da

espasticidade resultante das injeções de TBA, associada a um programa de fisioterapia que incluiu exercícios de alongamento, fortalecimento e treinamento de marcha, pôde-se trocar a órtese original para uma de flexão livre. Com a nova órtese, houve melhora da marcha, facilidade de subir e descer escadas e declives, e promoção dos movimentos de transição¹².

Outros estudos têm demonstrado os efeitos benéficos da redução da espasticidade após a injeção de TBA no posicionamento e cuidado com a pele especialmente em crianças com espasticidade severa. Resultados revelam melhora no posicionamento das crianças em cadeira de rodas e na cama, necessitando de menos aparelhos adaptados e de modificações nos equipamentos. Um estudo de caso, com uma criança de dois anos, com diagnóstico de PC secundária à anoxia decorrente de afogamento, apresentando postura em opistótono na posição de supino, com espasticidade severa no pescoço, tronco, membros superiores e inferiores, submeteu-se a uma série de injeções de TBA em intervalos de três meses, nos músculos paraespinhais, quadríceps, gastrocnêmico/sóleo, adutores de quadril. Durante o estudo, a criança foi acompanhada por um fisioterapeuta, e as injeções de TBA associadas à fisioterapia resultaram em melhora no posicionamento na cama e permitiram que a criança sentasse numa cadeira de rodas¹².

Mais recentemente, estudos têm avaliado o impacto da injeção de TBA na função da extremidade superior, em crianças com PC. Fehlings et al.⁸ realizaram um estudo randomizado, controlado, duplo cego, com uma amostra de 30 crianças portadoras de hemiplegia, com idades entre 2,5 e 10 anos. A amostra foi dividida em dois grupos em que um deles recebeu injeção de TBA em alguns músculos do membro superior, associada à intervenção de terapia ocupacional e o outro grupo recebeu apenas terapia ocupacional. Os resultados foram avaliados com um, três e seis meses pós-aplicação, utilizando testes de qualidade das habilidades do membro superior (QUEST), medidas de goniometria e escala de espasticidade (Ashworth). O impacto funcional da aplicação da TBA foi avaliado através do teste funcional PEDI, documentando-se desempenho e independência na área de autocuidado. O estudo mostrou melhora estatisticamente significativa no grupo tratado com TBA no QUEST e no PEDI, suportando os efeitos positivos deste medicamento na melhora da função de extremidades superiores em

crianças com hemiplegia⁸.

Pascual et al.¹⁴, num estudo realizado com crianças com PC, em que foi injetado TBA nos membros superiores de nove crianças que também passaram por processo de reabilitação, observaram melhora significativa na redução da espasticidade em sete casos e uma melhora funcional em 40 (78%) casos. Estes autores ressaltaram que a aplicação da TBA, em vários músculos do membro superior, pode obter um melhor resultado funcional, desde que a dose total de aplicação não seja excessiva.

Outro estudo prospectivo foi realizado por Friedman et al.⁹, no qual uma amostra de 32 crianças (hemiplégicas e quadriplégicas) portadoras de PC recebeu injeção de TBA nos membros superiores, sendo que dois pacientes receberam injeção no ombro, 23 no cotovelo, 24 no punho e 18 na região tenar. Todos os pacientes receberam intervenções de fisioterapia e de terapia ocupacional associadas à TBA e foram acompanhados durante um período de quatro meses após a aplicação. Os resultados demonstram uma melhora significativa na ADM de punho e na espasticidade presente na extensão de cotovelo e punho após um mês de aplicação, com manutenção deste efeito no período de três a quatro meses após aplicação. Os responsáveis pelas crianças reportaram melhora subjetiva da aparência e função de membros superiores.

Com base nos estudos apresentados, pode-se concluir que a injeção da TBA diminui a espasticidade, tanto nos membros superiores como nos inferiores, proporcionando aos fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais a possibilidade de um trabalho direcionado visando ganhos funcionais¹².

Efeitos clínicos da TBA em portadores de AVC

A TBA é aplicada em pacientes com AVC que possuem dificuldade em realizar atividades funcionais devido à espasticidade em membros superiores e inferiores⁴. Apesar do tratamento ser bem tolerado, a aplicação da TBA pode evidenciar a fraqueza muscular nestes pacientes, sendo necessário avaliar o impacto potencial desta droga nas atividades funcionais antes da aplicação⁴.

A aplicação da TBA associada a intervenções

de fisioterapia e de terapia ocupacional, através de exercícios e estimulação elétrica, pode aumentar a efetividade da toxina, possibilitando efeitos terapêuticos antes não possíveis, mesmo em pacientes com espasticidade crônica^{2,4}.

Em 2000, foi feito um estudo randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, realizado por Bhakta et al.⁴, com uma amostra de 40 pacientes portadores de hemiparesia crônica após AVC, e que apresentavam espasticidade levando a inutilidade do braço. Os pacientes foram divididos em dois grupos, tendo o primeiro recebido TBA nos músculos flexores do cotovelo, punho e dedos e intervenção de fisioterapia e o outro grupo recebido somente a fisioterapia. Os resultados foram avaliados nos períodos referentes a 2, 6 e 12 semanas após a aplicação. O estudo demonstrou uma redução significativa da espasticidade na segunda semana após a aplicação da TBA, comparado com o grupo placebo, porém esta diferença não foi observada nos períodos de 6 e 12 semanas. Melhora funcional no desempenho de atividades de autocuidado foi observada no grupo tratado com TBA, evidentes na segunda semana após aplicação e mantidas até a décima segunda semana.

Outro estudo prospectivo foi realizado por Lagalla et al.¹¹ com uma amostra de 28 pacientes (que completaram o estudo), com idades entre 18 e 80 anos que apresentavam espasticidade crônica de membro superior após AVC. Os pacientes receberam repetidas injeções de TBA (pelo menos 6 aplicações durante o estudo) nos músculos flexores do cotovelo, punho, metacarpofalangiana e interfalangiana, associadas a intervenções fisioterapêuticas, num intervalo de dois anos. Os resultados mostraram redução da espasticidade após a primeira injeção, melhora da ADM, da posição de repouso do membro superior e da destreza manual. Os autores revelaram ainda que os efeitos da TBA foram observados durante todo o período de acompanhamento longitudinal (dois anos).

Pierson et al.¹⁵, em uma análise retrospectiva, aplicaram TBA em 39 pacientes (idade média de 43 anos) com espasticidade adquirida, que, porém, apresentavam sinergia parcial e alguma preservação do movimento distal isolado. Foram aplicadas injeções da TBA na extremidade superior em 23 pacientes e na extremidade inferior em 17 pacientes. Todos os pacientes fizeram fisioterapia e terapia ocupacional durante o estudo. Os resultados mostraram uma

melhora estatisticamente significativa na movimentação ativa e passiva das articulações envolvidas, no uso de órteses, na velocidade da marcha e na diminuição da espasticidade. Dez pacientes relataram melhora da dor após aplicação da TBA. A maioria dos pacientes relatou melhora da função e satisfação com o tratamento, e, além disso, o ganho funcional e a diminuição da espasticidade foram mantidos indefinidamente em quatro pacientes, não precisando de futuras aplicações.

O uso da TBA em pacientes portadores de AVC tem resultado na diminuição da espasticidade, aumento da ADM e auxiliado na melhora do desempenho funcional, em pacientes com lesão do SNC.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A TBA tem sido o método de escolha para reduzir a espasticidade em crianças com paralisia cerebral e em adultos após AVC^{6,8,10}. A redução do sintoma da espasticidade pode, em muitos casos, contribuir para uma melhora da função de membros superiores e inferiores, nesta população^{6,8,10,11}.

A promoção da função em pacientes pós-aplicação da TBA está diretamente associada a intervenções de fisioterapia e de terapia ocupacional^{2,8,12}. A reabilitação faz com que os benefícios da redução da espasticidade após a aplicação da toxina possam ser maximizados através de exercícios de fortalecimento, alongamento e eletroestimulação, visando a promoção do desempenho funcional^{2,4,8,12,19}.

A aplicação da toxina tem um número reduzido de efeitos colaterais, facilitando deste modo a sua indicação e aplicação^{3,19}. Embora seja, entretanto, um procedimento terapêutico promissor na redução da espasticidade, alguns fatores limitam sua eficácia. Um destes fatores diz respeito ao tempo de duração do efeito da TBA. Estudos mostram que os efeitos desta terapêutica medicamentosa aparecem a partir de 72 horas após aplicação e tem duração de quatro a seis meses. Após este período, observa-se uma redução gradual dos efeitos com conseqüente retorno gradativo

da espasticidade^{3,9,14}. Desta forma, embora a TBA seja um procedimento eficaz na redução da espasticidade, o seu efeito é temporário, sendo necessárias repetidas aplicações para que o efeito seja mantido^{6,14}.

Ao se analisar a qualidade dos estudos utilizados nesta revisão, observa-se que os mesmos foram publicados recentemente e, além disso, a maioria apresenta procedimentos metodológicos bastante adequados para investigações de intervenção, como cegamento, randomização, presença de grupo controle e placebo^{4,6,8,9,10,15}. Tais procedimentos reforçam a qualidade da evidência científica disponível. Apesar da literatura demonstrar diminuição da espasticidade com a aplicação da TBA, o tempo de seguimento destes estudos pode superestimar a dimensão real do efeito. A maioria das investigações, utilizada nesta revisão, avalia os efeitos da aplicação da TBA num período de 4 até 6 meses, que é o tempo em que esses efeitos são maximizados^{8,9,10}. Após este período, os efeitos começam a diminuir, podendo retornar à situação de pré-aplicação^{8,9,10}. Desta forma, torna-se necessário que estudos longitudinais sejam realizados com um tempo de seguimento maior, para que os efeitos da TBA possam ser avaliados em longo prazo.

Apesar da literatura sugerir que os efeitos da aplicação da TBA são maiores do que os observados em outros métodos utilizados para diminuir a espasticidade, a indicação desta terapia medicamentosa deve ser avaliada individualmente a cada paciente^{4,12,14}. Isso significa que embora muitos estudos tenham documentado redução significativa da espasticidade de pacientes que sofreram lesão do SNC, a relevância clínica deste procedimento terapêutico deve ser avaliada com cautela. Observa-se freqüentemente na clínica que alguns pacientes parecem estar adaptados à presença da espasticidade, muitas vezes utilizando a mesma para realizar atividades funcionais relevantes^{10,24}. Nestes casos, deve-se avaliar cuidadosamente o impacto de se retirar um componente importante na dinâmica utilizada pelo paciente.

Através da literatura pesquisada, muitos autores não encontraram relação entre a idade e a eficácia da TBA, portanto pacientes de diversas idades podem ser beneficiados com a aplicação da medicação^{8,10}.

REFERÊNCIAS

1. Abbruzzese G. The management of spasticity. *European J Neurol.* 2002;9:30-4.
2. Albany K. Physical and occupational therapy considerations in adult patients receiving botulinum toxin injections for spasticity. *Muscle Nerve.* 1997;6:221-31.
3. Baiocato AC, Rozestraten FS, Oliveira TR, et al. Uso da toxina botulínica tipo A como coadjuvante no tratamento da espasticidade: uma revisão da literatura. *Fisioter Movimento.* 2000;12:33-46.
4. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:217-21.
5. Burchiel KJ, Hsu FPK. Pain and spasticity after spinal cord injury. Mechanisms and treatment. *Spine.* 2001;26:146-60.
6. Childers MK, Stacy M, Cooke DL, Stonnington HH. Comparison of two injection techniques using botulinum toxin in spastic hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil.* 1996;75:462-9.
7. Dawson DM. Evidence basis for treatment of spasticity. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2001;1:501-6.
8. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Pediatr.* 2000;137:331-7.
9. Friedman A, Diamond M, Johnston MV, Daffner C. Effects of botulinum toxin A on upper limb spasticity in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000;79:53-9.
10. Koman AL, Mooney III JF, Smith BP, et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Orthop.* 2000;20:108-15.
11. Lagalla G, Danni M, Reiter F, Ceravolo MG, Provinciali L. Post-stroke spasticity management with repeated botulinum toxin in the upper limb. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000;79:377-84.
12. Leach J. Children: Undergoing treatment with botulinum toxin: The role of the physical therapist. *Muscle Nerve.* 1997;20:194-207.
13. Moore AP. Botulinum toxin A (BoNT-A) for spasticity in adults. What is the evidence? *Eur J Neurol.* 2002;9:42-7.
14. Pascual P, Sanchez MP, Roche M, et al. La toxina botulinica como tratamiento de la parálisis cerebral infantil. *Rev Neurol.* 1997;25:1369-75.
15. Pierson SH, Katz DI, Tarsy D. Botulinum toxin A in the treatment of spasticity: functional implications and patient selection. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77:717-21.
16. Russman BS, Ilton A, Gormley ME. Cerebral palsy: a rational approach to a treatment, protocol and the role of botulinum toxin in treatment. *Muscle Nerve.* 1997;6:181-93.
17. Sacco RL. Patogênese, classificação e epidemiologia das doenças vasculares cerebrais. In: Rowland LP. Merritt tratado de neurologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. Cap. 33, p.177-89.
18. Sheean G. The pathophysiology of spasticity. *Eur J Neurol.* 2002;9:3-9.
19. Spósito MMM. A espasticidade e seu tratamento. *Rev Nac Reabil Portadores Deficiências Prof Setor, Cad Téc Cient, São Paulo.* 2000 mar./abr.;3(13):6-11.
20. Teive HAG, Zonta M, Kumagai Y. Tratamento da espasticidade. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998;56:852-8.
21. Teixeira LF, Olney SJ, Brouwer B. Mecanismos e medidas de espasticidade. *Rev Fisioter Univ São Paulo.* 1998;5:4-19.
22. Thornton H, Kilbride C. Conduta fisioterapêutica no tônus e movimento anormais. In: Stokes M. *Neurologia para fisioterapeutas.* São Paulo: Ed. Premier; 2000. Cap. 25, p.347-61.
23. Ward AB. A summary of spasticity management- a treatment algorithm. *Eur J Neurol.* 2002;9:48-52.
24. Zelnik N, Giladi N, Goikhman I, Keren G, Moris R, Honigman S. The role of botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in children with cerebral palsy- a pilot study. *Israel J Med Sci.* 1997;33:129-33.

Recebido para publicação: 04/04/03

Aceito para publicação: 18/12/03