

A toxina botulínica como alternativa terapêutica no tratamento de sintomas de doenças neurológicas.

Botulinum toxin as a therapeutic alternative in the treatment of symptoms of neurological disorders.

MARQUES, Amanda Santana¹; TEIXEIRA, Ane Gabrielle Ap. N. Malheiro ¹;
MENONCELLO, Ana Cristina P Veiga²; DELLA COLETTA, Amanda Manoel²

¹ Graduandas do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco; ² Professor do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco

santanamarquesbio@gmail.com

aneteixeirabio@gmail.com

RESUMO. As doenças neurológicas trazem prejuízos na qualidade de vida, tanto para o paciente, quanto para a família. Os sintomas mais recorrentes interferem na fala, deglutição e até em movimentos simples. Esses sintomas por diversos anos foram tratados com medicações que geralmente causavam efeitos colaterais e, com isto, se fez necessário a busca por novos tratamentos, que não gerassem tanto desconforto para a vida do paciente e pudessem ser considerados seguros e eficazes. A toxina botulínica é uma neurotoxina que pode ser classificada de A à G, sendo atuante no sistema nervoso, por meio da inibição de acetilcolina. Foi utilizada primeiramente na atuação para tratamento do estrabismo, mas se popularizou no meio da estética. Nesta revisão, busca-se compreender o mecanismo da toxina botulínica no tratamento dos sintomas recorrentes em doenças neurológicas, visando entender sua importância terapêutica. Para essa pesquisa bibliográfica exploratória, foram utilizadas informações obtidas nas bases de dados *Pubmed*, *LILACS*, *SciELO*, *Capes*, *BVS*, *Cochrane library*, com estudos publicados entre os anos de 2013 e 2023 sendo estão entre os descritores “Toxina Botulínica”, “sialorréia”, “doenças neurodegenerativas”, “distonia” e “espasticidade”. Foram avaliados artigos em português, inglês e espanhol excluídos artigos em línguas distintas. Hoje, multidisciplinarmente, é um achado para tratamentos diversos, sendo protagonista para os principais sintomas das doenças neurológicas, como a distonia, espasticidade e sialorréia. Os resultados obtidos foram benéficos ao uso da toxina botulínica, sendo um avanço em comparação a outros métodos. Somente dois artigos dos avaliados citam a preocupação do seu uso a longo prazo, por esse adendo, conclui-se a necessidade de estudos para o seu uso a longo prazo e capacitação profissional.

Palavras-chave: Doenças neurológicas; Sialorréia, Distonia; Espasticidade; Toxina botulínica.

ABSTRACT. Neurological diseases bring harm to the quality of life, both for the patient and the family. The most recurrent symptoms interfere with speech, swallowing and even simple movements. These symptoms were treated for several years with medications that generally caused side effects and, as a result, it became necessary to search for new treatments that would no longer cause discomfort in the patient's life and could be considered safe and



effective. Botulinum toxin is a neurotoxin that can be classified from A to G, acting on the nervous system through the inhibition of acetylcholine. It was first used in practice to treat strabismus, but became popular in aesthetics. In this review we seek to understand the mechanism of botulinum toxin in the treatment of recurrent symptoms in neurological diseases, aiming to understand its therapeutic importance. For this exploratory bibliographic research, information obtained from the Pubmed, LILACS, SciELO, Capes, BVS, Cochrane library databases was used, with studies published between the years 2013 and 2023 being among the descriptors “Botulinum Toxin”, “sialorrhea”, “neurodegenerative diseases”, “dystonia” and “spasticity”. Articles in Portuguese, English and Spanish were evaluated, excluding articles in different languages. Today, multidisciplinary, it is a find for different treatments, being a protagonist for the main symptoms of neurological diseases, such as dystonia, spasticity and sialorrhea. The results obtained were beneficial to the use of botulinum toxin, being an advance compared to other methods. Only two of the studied articles mention concerns about its long-term use; this addendum concludes the need for studies on its long-term use and professional training.

Keywords: Neurological diseases; Sialorrhea, Dystonia; Spasticity; Botulinum toxin.

INTRODUÇÃO

Doenças neurológicas são aquelas que afetam o sistema nervoso, de modo a afetar a funcionalidade natural do indivíduo. Geralmente essas doenças afetam a função mitocondrial, causam danos oxidativos, defeitos na função ubiquitina-proteassoma, dentre outros fatores, gerando assim, lesões neurológicas, que destroem células importantes para o nosso sistema de modo geral (CIECHANOVER, 2017).

As doenças neurológicas abrangem pessoas de todas as idades e sua maior problemática é o entrelaçamento entre elas, isto é, muitos sintomas são apresentados em diversas doenças, sendo que suas causas são desconhecidas, portanto não possuem uma cura. Os tratamentos hoje visam não só tratar a doença, mas uma melhora na qualidade de vida, agindo de modo a reduzir danos inflamatórios e motores (DA COSTA et al 2014).

Algumas doenças como o acidente vascular cerebral (AVC), a paralisia cerebral e as doenças neurodegenerativas como doença de Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), se caracterizam por afetar drasticamente o sistema nervoso, de modo irremediável e debilitante. Essas alterações afetam a vida do paciente em tarefas simples da sua rotina diária, como atividades motoras, cognitivas e até na deglutição. Os sintomas encontrados variam e, dentre eles, temos a espasticidade, sialorréia e distonia (RECH et al., 2022).

O AVC, por exemplo, causa lesões cerebrais que afetam questões estruturais e funcionais do corpo, ocasionando dificuldades no cotidiano, pois suas sequelas geram espasmos dolorosos, perda de controle de movimento, entre outras. Uma sintomática que acomete a maioria dos pacientes é a espasticidade que envolve tanto vias neurais aferentes quanto eferentes e interneurônios medulares, sendo definida pela maior atividade neuronal, atuando na intensificação do tônus muscular, exacerbando reflexos que causam dor e ao decorrer, contrações musculares (ALVES et al., 2021).

A espasticidade é frequentemente observada em casos de patologias que envolvem lesões no sistema nervoso central, gerando consequências prejudiciais à mobilidade e locomoção. Exemplos do seu impacto podem ser vistos em doenças como a paraparesia espástica e a paralisia cerebral espástica. A paraparesia espástica é uma doença que atua na perda da função total ou parcial dos membros inferiores (MMII), havendo predomínio da



espasticidade no grupo muscular extensor, aumento da resistência à movimentação passiva, podendo levar ao comprometimento progressivo da marcha e ao decorrer da doença o paciente vir a se limitar a usar cadeira de rodas (VILASBÔAS et al., 2018). Em casos de paralisia cerebral espástica, a espasticidade é mais um fator agravante desta doença, pois acaba gerando dor e contrações articulares, sendo que esta sequela resulta em uma alta taxa de limitações em crianças, prejudicando o seu desenvolvimento e limitando seu corpo ao decorrer do tempo (ROCHA BORGES et al., 2022).

Na ELA, um dos sintomas que pode ocorrer nos pacientes é a sialorréia, a qual tem como característica a deterioração da mastigação e da fala, escape extra oral e impedimento de aspiração salivar, consequentemente trazendo malefícios para o convívio no meio social e podendo gerar quadros de depressão, dificuldade de reabilitação em seu meio e prejuízos tanto na saúde física quanto mental. A sialorréia tem uma taxa de ocorrência em 50% dos pacientes com ELA, 70% na doença de Parkinson e entre 10 a 80% dos pacientes com paralisia cerebral (OLIVEIRA et al., 2016).

A maioria dos transtornos neurodegenerativos que afetam o movimento orofacial ou a função de deglutição podem resultar em escape de saliva (ptialismo). A sialorréia tem uma taxa de ocorrência em cerca de três quartos dos pacientes com Doença de Parkinson (DP) podendo causar manifestações como: broncoaspiração, infecções periorais, queilite, halitose, desidratação, dificuldades para falar e comer, que por consequência impactam a inclusão social e a qualidade de vida (FRANCK et al., 2018).

Outro sintoma recorrente em doenças neurológicas é a distonia, sendo caracterizada como contrações ou espasmos involuntários repetitivos, causada por alterações cerebrais motoras. Pode atingir várias partes do corpo, que recebem diferentes nomes clínicos, como blefaroespasma (pálpebras), torcicolo espasmódico ou distonia cervical (pescoço), oromandibular (boca e mandíbula), laríngea (cordas vocais) e distonia de extremidades (braços ou pernas) (GRANDA et al., 2018).

Em suma, muitos sintomas são apresentados em diversas doenças neurológicas e suas causas são desconhecidas. A maioria dos tratamentos hoje visam uma melhor qualidade de vida, de modo a reduzir danos inflamatórios e motores. Com isso, a busca por tratamentos alternativos se torna importante e a toxina botulínica mostra-se como um tratamento inovador, podendo apresentar-se de maneira bastante eficaz (FERNANDES E OLIVEIRA, 2023).

A toxina botulínica (TxBo), é uma proteína de origem bacteriana da espécie *Clostridium botulinum*, de vida anaeróbica e de grande importância clínica. Essa neurotoxina pode apresentar até 7 formas, variando de A à G. A ação da toxina botulínica ocorre diretamente na fenda sináptica, sendo o mecanismo inibitório à acetilcolina, responsável pela contração muscular. Logo, quando utilizada, causa o enfraquecimento temporário da força muscular no local tratado (CAZUMBÁ et al., 2017).

Essa neurotoxina foi um achado clínico, visto que sua descoberta derivou-se do Botulismo (envenenamento pela bactéria *Clostridium botulinum*) a partir de 1817, quando ocorreram casos dessa infecção descritos pelo cientista *Justinus Kerner*. A curiosidade acerca dessa bactéria foi instigando ainda mais os pesquisadores da época, tendo então a partir de 1946 a neurotoxina de forma cristalina. Posteriormente ela foi sugerida para o uso em tratamentos de hiperfunção muscular, como o estrabismo, mas seu uso terapêutico só foi liberado quando órgãos de ética, aprovaram e comprovaram sua eficácia, como o FDA (*Food and Drug Administration*) em 1989 e NIH (*National Institutes of Health*) no ano seguinte (ARAÚJO DE OLIVEIRA et al., 2020).

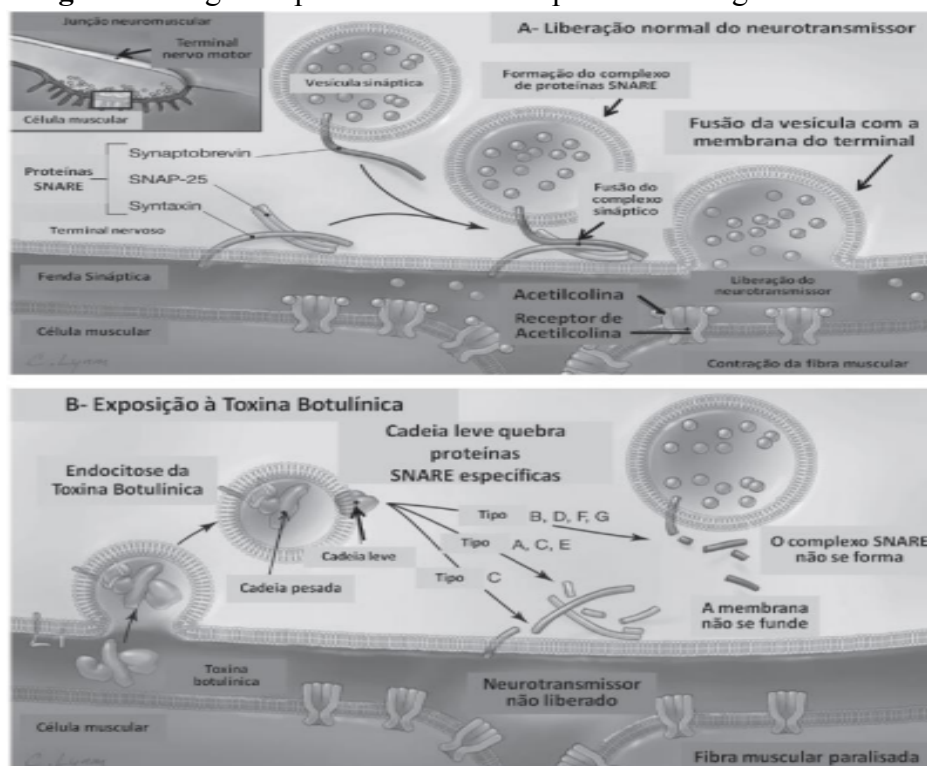
Atualmente, a maior procura pela toxina é na estética, sendo popularmente conhecido pelo nome comercial Botox® (uma das maiores marcas do mercado). É também utilizada para



tratamentos faciais, como sorriso gengival e disfunção temporomandibular (dificuldade na mastigação devido a problemas nas articulações e músculos da região). No uso estético ela vem sendo cada vez mais reconhecida, justamente por seu efeito de minimizar rugas finas e dinâmicas, além de evitar que novas se formem. Quanto a sua durabilidade, pode variar de 3 a 6 meses, sendo respeitado o tempo de no mínimo 4 meses para uma nova aplicação (RAMOS et al., 2022).

O princípio de aplicação da toxina botulínica para o tratamento dos sintomas neurológicos é o mesmo do uso comum na estética. No local tratado, bloqueia a transmissão nervosa e assim inibe a acetilcolina na fenda pré-sináptica, quando internalizada, acontecerá o processo de clivagem no complexo *SNARE*, como observado na figura 1 (SANTOS E QUARESMA, 2018).

Figura 1 – Figura representativa do complexo de clivagem SNARE



Fonte: Sposito-2009

Nesta revisão, busca-se compreender o mecanismo da toxina botulínica em sintomas como espasticidade, sialorréia e a distonia muscular, que são muito comuns em diversas doenças que afetam o sistema nervoso, como a doença de Parkinson, paralisia cerebral, esclerose lateral amiotrófica, AVC, entre outras doenças neurológicas. A busca por tratamentos alternativos para pacientes com doenças neurológicas que desenvolvem sintomas que prejudicam a qualidade de vida do paciente é essencial e, visando isso, é necessário compreender o papel da toxina botulínica no tratamento de sintomas causados por essas doenças, uma vez que o seu uso vem ganhando destaque (SILVA et al., 2021).

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento desta revisão, foi realizada uma pesquisa bibliográfica exploratória, a partir de informações obtidas nas bases de dados *Pubmed*, *LILACS*, *SciELO*, *Capes*, *BVS*, *Cochrane library*, com estudos publicados entre os anos de 2013 e 2023. Entre os descritores que foram utilizados estão “Toxina Botulínica”, “sialorréia”, “doenças neurodegenerativas”, “distonia” e “espasticidade”. Foram avaliados artigos em português, inglês e espanhol excluídos artigos em línguas distintas. Outros critérios de exclusão foram aplicados em artigos publicados fora das datas ou que não traziam informações completas e fontes confiáveis.

DESENVOLVIMENTO

Conforme descrito previamente, como mecanismo de ação da toxina botulínica, ocorre a inibição da acetilcolina nas junções neuromusculares, impedindo a comunicação sináptica (responsável pela comunicação muscular/cerebral). Assim, no local em que essa neurotoxina for aplicada, ocorrerá um relaxamento muscular no local em que será tratado. Por este motivo, a utilização terapêutica nos sintomas de sialorréia, distonia e espasticidade vem amplamente sendo discutida e estudada, visto que o cotidiano do paciente tende a ser muito dependente de outros familiares, sendo desconfortante e doloroso em alguns casos (FILHO et al., 2023).

Sialorréia e toxina botulínica

A sialorréia é uma alteração salivar em que o indivíduo produz excesso de saliva (geralmente em casos agudos) ou não consegue gerir/deglutir a produção de saliva (nos casos crônicos), que geralmente acometem as doenças neurológicas, como Parkinson, AVC e paralisia. É importante levantar que é considerado normal a presença da sialorréia em bebês da faixa dos 18 a 24 meses de vida (CANESCHI et al., 2013).

Um dos principais tratamentos levantados até aqui para o tratamento de sialorréia inclui o uso da bandagem elástica, para melhorar o desenvolvimento sensorio motor oral, muito aplicado em terapias de fonoaudiologia (CANESCHI et al., 2013). Em relação ao tratamento medicamentoso, é indicado o sulfato de atropina e a escopolamina, sendo o uso da atropina como mais indicada, porém seu uso implica geralmente efeitos colaterais, como retenção urinária, problemas de acomodação visual, cefaléia e ressecamento ocular (PAULO et al., 2023).

Vale ressaltar que a sialorréia pode acarretar outros problemas como candidíase, dermatite, halitose e até infecções respiratórias. É apontado que esse sintoma pode ser ocasionado não só pela doença em si, mas também pelo uso de medicações anticonvulsivantes e tranquilizantes. Para entendimento da ação da toxina, é necessário compreender como ocorre a produção de saliva, associada ao sistema nervoso autônomo. O plexo parassimpático é responsável pela liberação de acetilcolina, que se liga a receptores no tecido glandular e assim exacerba a produção de saliva. É produzida por seis glândulas maiores sendo dividida em duas parótidas, duas sublinguais e mais duas submandibulares, além de possuir centenas de glândulas salivares menores (SPOSITO E TEIXEIRA, 2013). O objetivo do tratamento com TxBo é justamente nas glândulas parótidas e submandibulares por meio da inibição da liberação de acetilcolina. Para que ocorra o acesso correto da aplicação se faz necessário o uso de ultrassonografia, assim é obrigatório ocorrer uma equipe especializada, sendo altamente eficaz e seguro (DIAS et al., 2016).

Outros artigos sobre o uso da toxina botulínica relacionado à sialorréia estão descritos no quadro 1.



Quadro 1 – Principais artigos levantados sobre a Sialorréia

Sialorréia	Autor e ano	Resumo
Sialorréia em crianças com paralisia cerebral	DIAS et al., 2016;	Foi retratado que a utilização da injeção da TxBo na forma intraglandular age reduzindo a secreção de saliva e a sialorréia nos casos de crianças com paralisia cerebral. No entanto, apesar de ter um resultado positivo na melhora sintomática, analisando por outra perspectiva, constatou-se que havia alguns obstáculos, como necessidade de uma capacitação profissional na ultrassonografia, para que pudesse auxiliar na aplicação.
<i>Cost-effectiveness of botulinum neurotoxin A versus surgery for drooling: a randomized clinical trial</i>	BEKKERS et al., 2020;	Este artigo consiste num ensaio clínico randomizado e parcial cego, sobre o tratamento de casos graves de sialorréia, e detinha como intuito comparar qual tratamento seria mais benéfico no quesito socioeconômico, entre a ligação de ductos submandibulares, parotídeos e a injeção intraglandular no tratamento com TxBo. Os autores concluíram que financeiramente a TxBo é mais viável do que a cirurgia. Também é citado outros tipos de tratamentos, porém se comparado a TxBo e a cirurgia, não chegam a ter a mesma eficácia, segurança e conforto. A cirurgia é um método definitivo, porém em caráter do que a sedação e riscos que um centro cirúrgico geram, hoje a toxina é considerada como principal método.



<i>Changes in severity and impact of drooling after submandibular gland botulinum neurotoxin A injections in children with neurodevelopmental disabilities</i>	HULST et al., 2019;	O estudo é um corte observacional e longitudinal que se fundamenta em detectar as mudanças objetivas e subjetivas, após injeção submandibular com toxina botulínica em crianças com deficiências de desenvolvimento neurológico. O estudo contava com cerca de 160 crianças, e avaliava o impacto clínico, emocional e econômico na rotina destes pacientes. Como resultado clínico, houve uma resposta favorável após o tratamento em 70% das crianças, com diminuição da necessidade do auxílio dos pais na rotina diária e redução da exclusão das crianças em ambientes coletivos, o que tornava a inclusão social melhor.
---	----------------------------	---

Fonte: Próprio autor

Espasticidade e toxina botulínica

A princípio, em casos de espasticidade na paraparesia espástica, são utilizados métodos como fisioterapia, que tem como intuito impedir o reflexo da atividade patológica, e com isso decair o nível de excitabilidade dos reflexos espinais, com o uso de técnicas específicas para cada paciente. Consequentemente, isso acaba gerando melhora no movimento normal, facilita a amplitude do movimento e o equilíbrio do paciente. Em busca de uma melhor qualidade de vida, a toxina botulínica veio como uma opção inovadora para o tratamento, podendo ser utilizada em diversos padrões da espasticidade, sem tantos efeitos adversos e alta eficácia. O artigo Villasboas evidenciou que, após a aplicação da toxina nos pacientes, houve resultados benéficos, mostrando que o bloqueio químico com a TxBo ocasionou a redução do tônus muscular, mostrando-se como um tratamento eficaz (VILASBÔAS et al., 2018).

Nos casos de bloqueios neuromusculares, a TxBo pode ser aplicada por palpação, a forma mais comum, ou com agulha guiada por eletroneuromiografia (ENMG). Por mais que os dois modos tenham uma diminuição na espasticidade e melhora da funcionalidade, quando aplicada com a ENMG, houve resultados mais significativos. Todavia, pelo seu maior custo e por ser necessário uma capacitação para aplicação, esse método não é a primeira opção que os profissionais utilizam, explicando a taxa de escolha pela palpação em 80% dos casos (CREMA et al., 2016).

Os estudos relacionados ao tratamento da espasticidade em casos de crianças com paralisia cerebral defendem que a aplicação da TxBo seria muito eficaz com seu uso em um período prolongado, com uma dose elevada, com uma pausa a cada aplicação. Quando combinada a fisioterapia e tratamentos ortopédicos, acabam gerando uma durabilidade maior do seu efeito. Nestes casos, a TxBo deve ser administrada com base no músculo alvo a ser tratado (ROCHA BORGES et al., 2022).



O Ministério da Saúde criou um plano terapêutico para diagnósticos e tratamentos bem planejados que fazem a diferença no decorrer do tratamento de diversas doenças e sintomas, melhorando assim o prognóstico do paciente ao longo do tempo (Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT). O PCDT demonstra como o uso da toxina botulínica se tornou um meio de tratamento eficaz, podendo ser combinado a outras terapias farmacológicas e não farmacológicas. A administração da toxina é realizada por via intramuscular, com sua dose total variada de acordo com cada fabricante, estado do paciente, estágio de comprometimento funcional, área a ser tratada, peso corporal e quantidade de doses necessárias para maior eficácia na diminuição dos efeitos da espasticidade. Além do mais, deve ser avaliado pelo profissional de saúde responsável. O protocolo cita ainda a associação da toxina a outras terapias para ter uma êxito maior, como a estimulação elétrica funcional (ativação de músculos e nervos através da corrente elétrica utilizando eletrodos), podendo também utilizar a imobilização dos membros com gessos, órteses e talas, em um período mais curto de tempo após aplicação da TxBo, alongamentos cotidianamente e procedimentos cirúrgicos, como rizotomia dorsal, tanto em adultos como em crianças. A técnica é feita em nervos que são afetados pela espasticidade, porém seu uso deve ser muito bem analisado, já que poderá causar danos permanentes e implicações futuras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Mais dados sobre o uso da toxina botulínica no tratamento da espasticidade estão descritos no quadro 2.

Quadro 2 – Principais artigos levantados sobre a Espasticidade

Espasticidade	Autor e ano	Resumo
<i>WORLDWIDE SURVEY OF CLINICIAN PRACTICE ON USE OF ADJUNCTIVE THERAPIES FOLLOWING BOTULINUM TOXIN INJECTION FOR SPASTICITY</i>	SCILLEBEECKX et al., 2022;	A pesquisa clínica teve como intuito estabelecer a eficácia da TxBo com tratamentos adjuvantes não farmacológicos, que trariam resultados ainda melhores na espasticidade. Foi considerado que os métodos terapêuticos mais escolhidos são os movimentos ativos, alongamento e talas, mas que essa intervenção de tratamento adjuvante seria mais aderida pelos pacientes, se fossem desenvolvidas logo após a aplicação, sem precisar ser encaminhado para outra clínica.



Tratamento focal da espasticidade com toxina botulínica A na paralisia cerebral GMFCS nível V – Avaliação de efeitos adversos.	TEDESCO et al, 2014;	O presente artigo é um ensaio clínico, que tem como objetivo o tratamento focal da espasticidade com a toxina botulínica em casos de paralisia cerebral GMFCS nível 5. Durante este ensaio constatou-se que em dosagens de 15U/k a 20U/k, sem o auxílio de sedação ou anestesia, havia resultados positivos na espasticidade, e sem tantos efeitos adversos comparada a outros tipos de terapias ou a dosagens maiores da TxBo.
Avaliação de um programa de aplicação de toxina botulínica tipo A em crianças do Vale do Jequitinhonha com paralisia cerebral	SILVA et al, 2013;	Avaliou-se no estudo quase experimental, a aplicação da toxina botulínica, em três dosagens, a cada três meses, em 14 crianças com paralisia cerebral, que sofriam com a espasticidade muscular. Após o tratamento, houve uma redução na espasticidade, consequentemente houve interrupção da cascata de alterações musculoesqueléticas, aumentando a mobilidade e funcionalidade dos pacientes, gerando posteriormente condições favoráveis de vida.

Fonte: Próprio autor

Distonia e toxina botulínica

A distonia é caracterizada por movimentos involuntários e anormais (hipercinéticos), que podem ocasionar movimentos repetitivos e posturas incomuns. Por muitas vezes, ela pode iniciar em movimentos normais e voluntários, porém após a ativação por *overflow* (movimento muscular que afetam músculos agonistas e antagonistas, podendo agravar músculos adjacentes), ocasionalmente pode gerar movimentos de torção ou tremulantes. A distonia em si, não é somente um sintoma de uma doença central, ela pode ser considerada uma doença por si só, por isto ocorre a diferenciação entre distonias primárias (genéticas) e as secundárias (MONTEIRO et al.,2017).



A neurofisiologia para entendimento dessa síndrome é associada a um *déficit* inibitório que pode ocorrer tanto no tronco cerebral, na medula e no córtex. O segundo mecanismo é sensorio motor. Pacientes com distonia apresentam dificuldades sensoriais temporais e espaciais, levando a hipótese que no córtex há uma redistribuição anormal somatotópica, isto é, neurônios colinérgicos estão ligados uns aos outros (SILVA et al., 2018). Ademais, há diferentes regiões cerebrais envolvidas neste processo motor, sendo incluídos os gânglios de base, cerebelo, tálamo e córtex (AZEVEDO, 2019).

O tratamento utilizado para cada subtipo varia, sendo que a maioria dos tratamentos visa diminuir os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente. Estudos demonstram a utilização de tratamentos medicamentosos como com Baclofeno intratecal na distonia generalizada, além da associação de uso de anticolinérgicos e relaxantes musculares. Não houve resultados significativos que corroboram com uso dos anticolinérgicos e relaxantes, sendo evidenciado que o uso da toxina botulínica pode ser uma boa alternativa terapêutica em vista aos outros métodos (SILVA ET AL, 2018).

Mais informações sobre o uso da toxina botulínica relacionado à distonia estão descritos no quadro 3.

Quadro 3 – Principais artigos levantados sobre a Distonia

Distonia	Autor e ano	resumo
<i>Efficacy of single-photon emission computed tomography aided botulinum toxin injection in cervical dystonia: A double-blind, randomized study</i>	TENG et al., 2021;	Estudo clínico que teve como objetivo avaliar a eficácia da injeção de toxina botulínica com a tomografia computadorizada por emissão de fóton único(SPECT/CT) para o tratamento da distonia cervical (uma das variações mais comuns da distonia focal). Verificou-se que a SPECT/CT auxiliava na obtenção de uma localização exata dos músculos distônicos, e assim, os médicos teriam como programar e abranger o local específico que necessita do tratamento.



<i>Real-World Dosing of OnabotulinumtoxinA and IncobotulinumtoxinA for Cervical Dystonia and Blepharospasm: Results from TRUDOSE and TRUDOSE II</i>	KENT et al., 2021;	A onabotulinumtoxinA e a incobotulinumtoxinA, são variações da toxina botulínica usadas como opção terapêutica para a distonia cervical e Blefaroespasm. Porém, elas não podem ter um dosagem fixa, sendo que os profissionais de saúde são responsáveis por fazer uma avaliação específica para cada paciente, medindo a dose necessária e levando em conta a diferença de rotulagem de cada uma das toxinas.
<i>Long-term response in clinical practice to the application of botulinum neurotoxin type A in patients with cervical dystonia</i>	LOPÉS-RUIZ et al., 2020;	Uma pesquisa clínica que teve como objetivo avaliar os efeitos do tratamento a longo prazo da distonia cervical, como pressuposto o fato de que a opinião do paciente por meio do acompanhamento durante este tempo conseguiria trazer uma visão sobre os benefícios terapêuticos, financeiros e sociais após a aplicação. Com isso, neste estudo após o tratamento por 36 meses com a toxina, chegou-se a uma eficácia de 88% dos pacientes, possibilitando uma melhora contínua, e uma melhor comodidade em sua rotina.

Fonte: Próprio autor

Em contrapartida ao que foi exposto previamente, apesar da TxBo ter controle efetivo sobre todos os grupos musculares, ela pode apresentar limitações quanto a quantidade de doses mínimas em relação a cada aplicação. Sendo assim, para os profissionais não recorrerem ao uso de doses maiores, apresentaram como opção o uso do fenol associado a toxina. O mecanismo de ação do fenol consistia em desmielinização, porém seu uso era exclusivo a nervos com fibras predominantes motoras. O uso da toxina e do fenol em



conjunto atingia um número maior de músculos, comparada a uma dessas terapias isoladas, e sem possíveis complicações por não usar doses superiores a faixa de segurança terapêutica da TxBo (CHUNG et al, 2016).

No caso da distonia, verificou-se no artigo “Terapia com toxina botulínica tipo A para distonia cervical” que, apesar de haver um avanço no tratamento, resultando na melhora deste sintoma e uma percepção positiva deste tratamento aos pacientes, não há evidências que comprovem a eficácia do tratamento com a TxBo a longo prazo. Segundo os autores, faltam estudos para determinações definitivas do modo de aplicação, quantidade da dose, quais áreas respondem melhor, quais são os efeitos adversos em cada caso e principalmente o receio de algum efeito nocivo, o que pode ser um motivo para se avaliar outros meios de tratamentos nestes casos (RODRIGUES et al, 2020).

CONCLUSÃO

A utilização da toxina botulínica como alternativa terapêutica é um avanço para os sintomas como sialorréia, distonia e espasticidade, tendo apresentado eficácia e segurança em variados estudos. Foi relatado que a escolha pelo método de uso da toxina no lugar de outros medicamentos, como anticolinérgicos, torna-se importante, visto os efeitos adversos que o uso destes causavam ao paciente. Embora alguns estudos ainda mostram preocupação em relação ao seu uso a longo prazo, a utilização de outras terapias em conjunto (fisioterapia, fonoaudiologia, entre outros), aumentam a eficácia do tratamento com a TxBo.

Diante da eficácia apresentada na maioria dos estudos e da preocupação com as doses e efeitos a longo prazo, mais estudos são necessários para a compreensão da ação da toxina botulínica em diferentes sintomas neurológicos, além dos possíveis efeitos adversos a curto e longo prazo.

REFERÊNCIAS

Alves LM, Galaverna LS, Dornelas LF. **Toxina botulínica A e repercussões funcionais na marcha de indivíduos pós acidente vascular cerebral: Revisão sistemática.** Acta Fisiatr. 2021;28(1):66-72

Araújo De Oliveira, C. C., Clara, M., Maia, B., José, E., Seabra, G., De, P., & Santo, C. (n.d.). Revista Brasileira de Educação e Saúde ARTIGO DE REVISÃO **Toxina botulínica: contexto histórico, molecular e de aplicação prática na área da saúde** *Botulinum toxin: historical, molecular and practical context in health* Eloísa Cesário Fernandes Karolinne Domingues de Oliveira Medeiros. <https://doi.org/10.18378/rebes.v10i2.7598>

Bekkers, S., van Ulsen, K. J., M M Adang, E., R T Scheffer, A., & J A van den Hoogen, F. (2020). **Cost-effectiveness of botulinum neurotoxin A versus surgery for drooling: a randomized clinical trial.** *Developmental Medicine and Child Neurology*, 62(11), 1302–1308. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14636>

Ciechanover, A., & Kwon, Y. T. (2017). **Protein quality control by molecular chaperones in neurodegeneration.** In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 11, Issue APR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00185>

Chung, T. M., Moro, A., Fonseca, A. P. C., Ramos, A. de M., Carqueja, C. L., Xerez, D. R., Oliveira, E. F. de, Alonso, G. S. de O., Granero, L. H. C. M., Botelho, L. A. de A., Rassi, M.,



Silva, P. Z. da, Lianza, S., & Chaves, S. M. C. (2016). ***Dispensing profile of botulinum toxin for treating spasticity: Brazilian national data.*** Acta Fisiátrica, 23(1).
<https://doi.org/10.5935/0104-7795.20160001>

Crema, C. M. T., Santos, A. P. B. C. dos, Magário, L. P. T., Caldas, C. A. C. T., & Riberto, M. (2016). ***Neuromuscular block practice in the treatment of spasticity in Brazil.*** Acta Fisiátrica, 23(3). <https://doi.org/10.5935/0104-7795.20160029>

Da Costa, B., Alves, A., Vieira Angeloni, R., Azzalis, L. A., Pereira, E. C., Ferreira Perazzo, F., César, P., Rosa, P., Feder, D., Berlanga, V., Junqueira, C., Luiz, F., & Fonseca, A. (n.d.). **ESCLEROSE MÚLTIPLA: REVISÃO DOS PRINCIPAIS TRATAMENTOS DA DOENÇA** (Issue 2).

De, F., Cazumbá, B., Sá, R. C., Alves, M. T., & Kalil, C. (2017). REVISTA FLUMINENSE DE ODONTOLOGIA-ANO XXIII-N **USO DE TOXINA BOTULÍNICA EM ODONTOLOGIA** *Botulinum Toxin in dentistry*. <http://www.ijosd.uff.br>

Dias, B. L. S., Fernandes, A. R., & Maia Filho, H. de S. (2016). **Sialorreia em crianças com paralisia cerebral.** In *Jornal de Pediatria* (Vol. 92, Issue 6, pp. 549–558). Elsevier Editora Ltda. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2016.03.006>

SCTIE atualiza os PCDT para Espasticidade, Distonia e Espasmos Hemifacial. (n.d.).<
<http://conitec.gov.br/>>acesso: 20/09/2023

FERNANDES, Thiago Mendes; DA SILVA OLIVEIRA, Maria Érica. **Toxina botulínica: da estética à terapêutica.** Editora Licuri, p. 38-47,2023.
DOI:<https://doi.org/10.58203/Licuri.21334>

Fonoff, E. T. (n.d.). ÂNGELO RAFAEL CUNHA DE AZEVEDO **Estudo comparativo entre campotomia de Forel e tratamento clínico em pacientes com distonia de hemicorpo.**

Francisco Filho, M. L., Suguihara, R. T., & Muknicka, D. P. (2023). **Mecanismos de ação indicações da Toxina Botulínica.** *Research, Society and Development*, 12(6), e15712642223. <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i6.42223>

Franck¹, J. B., De Cassia, R., Fernades², L., Henrique De Resende Costa³, F., Lucia, A., & De Rosso, Z. (2018). **Toxina botulinica para tratamento da sialorréia nos pacientes com doença de parkison.** *Botulinum toxin for treatment of sialorrhea in patients with parkinson's disease.* In *Revista Brasileira de Neurologia* (Vol. 54).

Furtado Caneschi, W., Cristina Alves Neves de Paiva, C., Ladeira Frade, R., & Rodrigues Motta, A. (2014). **Uso da bandagem elástica no tratamento fonoaudiológico no controle da sialorréia.** Set-Out (Vol. 16, Issue 5).

Kent, R., Robertson, A., Quiñones Aguilar, S., Tzoulis, C., & Maltman, J. (2021). **Real-world dosing of onabotulinumtoxin and incobotulinumtoxin for cervical dystonia and blepharospasm: Results from trudose and trudose ii.** *Toxins*, 13(7).
<https://doi.org/10.3390/toxins13070488>



López-Ruiz, M., Quiñones-Aguilar, S., Gómez Hernández, J. F., Hernández-Franco, J., Rodríguez-Violante, M. de J., Quiñones-Canales, G., & Espinosa-Sierra, L. (2021). ***Long-term response in clinical practice to the application of botulinum neurotoxin type A in patients with cervical dystonia.*** *Revista Mexicana de Neurociencia*, 21(91). <https://doi.org/10.24875/rmn.m20000077>

Monteiro, A., Massano, J., Leão, M., Garrett, C., Moura, C., Azevedo, E., Guimarães, J., Oliveira, J. P., & Castro, P. (2017). ***Genetic study of primary dystonias: Recommendations from the centro hospitalar São João neurogenetics group.*** *Acta Medica Portuguesa*, 30(4), 340–346. <https://doi.org/10.20344/amp.8622>

Oliveira, A. F. de, Silva, G. A. de M., & Almeida, D. M. X. (2016). ***Application of botulinum toxin to treat sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis patients: a literature review.*** *In Einstein* (Sao Paulo, Brazil) (Vol. 14, Issue 3, pp. 431–434). <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016RB3594>

Paulo, A. C., Vieira, A. de S. B., Galvao, A. K. F. de C., De Meneses, I. H. C., De Lima, A. K. M. N. M., & Cabral, G. M. P. (2023). ***Estudo sobre a efetividade da escopolamina e do sulfato de atropina para o controle da babação em pacientes com paralisia cerebral.*** *Brazilian Journal of Health Review*, 6(5), 24941–24951. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-535>

Ramos, M. L. S., Teixeira, L. de A. C., Bastos, B. T. S. S., Gebara, M. G. O., Silva, M. B. da, & Costa, D. H. (2022). ***A importância da conscientização sobre o uso da toxina botulínica tanto na atuação terapêutica, como na harmonização orofacial para cirurgias dentistas.*** *E-Acadêmica*, 3(3), e4433344. <https://doi.org/10.52076/eacad-v3i3.344>

Rech, R. S., Padovani, M. M. P., Oliveira, N. F., Alós, B. G. S., Ayres, A., & Olchik, M. R. (2022). ***Factors associated with frailty in patients with neurodegenerative diseases.*** *CODAS*, 34(5). <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20212020214>

Rocha Borges¹, K., De Azevedo Vital², C., Rocha Borges³, K., Everson, E., Souza⁴, S., Oliveira-Filho⁵, A., Eliane, J., Campesatto⁶, A., & Santos, G. ⁷. (n.d.). ***Uso da toxina botulínica tipo A no tratamento da espasticidade em crianças com paralisia cerebral: revisão sistemática Use of botulinum toxin type A in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy: systematic review.***

Rodrigues, F. B., Duarte, G. S., Marques, R. E., Castelão, M., Ferreira, J., Sampaio, C., Moore, A. P., & Costa, J. (2020). ***Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia.*** *In Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2020, Issue 11). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003633.pub4>

Santos, T. L., & Quaresma, M. P. (2018). ***Aplicações de toxina botulínica tipo A como um meio terapêutico em doenças distônicas.*** *Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade*, 11(1). <https://doi.org/10.22280/revintervol11ed1.352>

Sanz-Granda, Á., Martí, M. J., & Catalán, M. J. (2018). ***Análisis coste-utilidad de dos formulaciones de toxina botulínica de tipo A en el tratamiento del blefaroespanto y la***



distonía cervical en España. In www.neurologia.com Rev Neurol (Vol. 67, Issue 12). www.neurologia.com

Schillebeeckx, F., Mills, P. B., Ip, A., Schinwelski, M., Eduardo Marten Teixeira, J., Ashford, S., Bayle, N., Chemello, E., Jacinto, J., Nayar, M., Suzigan, E., & Deltombe, T. (2022). ***WORLDWIDE SURVEY OF CLINICIAN PRACTICE ON USE OF ADJUNCTIVE THERAPIES FOLLOWING BOTULINUM TOXIN INJECTION FOR SPASTICITY.*** *Journal of Rehabilitation Medicine*, 54. <https://doi.org/10.2340/jrm.v54.334>

SILVA, G. F. DA . et al.. **Avaliação de um programa de aplicação de toxina botulínica tipo A em crianças do Vale do Jequitinhonha com paralisia cerebral.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 18, n. 7, p. 2075–2084, jul. 2013.

Silva, M. L. da, Ferreira, L. R., Peixoto, A. C., Neres, L. L. F. G., & Cabral, M. R. L. (2021). **Utilização da toxina botulínica tipo a para fins terapêuticos.** *Research, Society and Development*, 10(14), e535101422385. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.22385>

SPOSITO, M. M. de M. **Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação.** *Acta Fisiátrica*, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 25-37, 2009. DOI: 10.11606/issn.2317-0190.v16i1a103037. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/103037>. Acesso em: 22 nov. 2023.

SPOSITO, M. M. de M.; TEIXEIRA, S. A. F. **Toxina Botulínica Tipo A para o tratamento da sialorréia: revisão sistemática.** *Acta Fisiátrica*, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 147-151, 2013. DOI: 10.5935/0104-7795.20130024. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/103784>. Acesso em: 9 nov. 2023.

Tedesco, A. P., Martins, J. S., & Nicolini-Panisson, R. D. A. (2014). **Tratamento focal da espasticidade com toxina botulínica A na paralisia cerebral GMFCS nível V - Avaliação de efeitos adversos.** *Revista Brasileira de Ortopedia*, 49(4), 359–363. <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2013.08.005>

Teng, F., Malam Djibo, I., Chen, S., Su, J., Pan, Y., Zhang, X., Xu, Y., Feng, L., Pan, L., & Jin, L. (2021). **Efficacy of single-photon emission computed tomography aided botulinum toxin injection in cervical dystonia: A double-blind, randomized study.** *Parkinsonism and Related Disorders*, 91, 77–82. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.09.002>

Van Hulst, K., Van Der Burg, J. J. W., Jongerius, P. H., Geurts, A. C. H., & Erasmus, C. E. (2020). **Changes in severity and impact of drooling after submandibular gland botulinum neurotoxin A injections in children with neurodevelopmental disabilities.** *Developmental Medicine and Child Neurology*, 62(3), 354–362. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14391>

Vilasbôas¹, Í. G. M., Pinto¹, L. M. S., Lessa¹, K. P., Monteiro¹, L., Ribeiro¹, N., & Melo¹, A. (2018) **PARAPARESIA ESPÁSTICA : REVISÃO SISTEMÁTICA EFFICACY AND SAFETY OF BOTULINUM TOXIN IN THE TREATMENT OF SPASTIC PARAPARESIS: SYSTEMATIC REVIEW.** In *Revista Brasileira de Neurologia* (Vol. 54, Issue 2).

