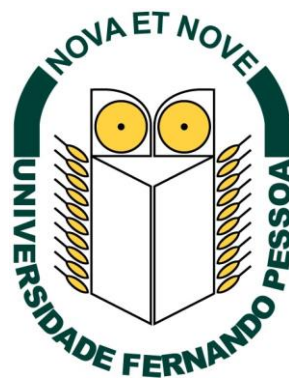


Joana Raquel Santos Marques

## **A Toxina Botulínica: O seu uso clínico**



Universidade Fernando Pessoa

Porto 2014



Joana Raquel Santos Marques

**A Toxina Botulínica: O seu uso clínico**

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2014



Joana Raquel Santos Marques

## **A Toxina Botulínica: O seu uso clínico**

Tese apresentada à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do grau de  
Mestre no Mestrado em Ciências Farmacêuticas,  
sobe a orientação da Prof. Doutora Cristina Pina.

## Sumário

Desde sempre vista como uma toxina mortal, a toxina botulínica, produzida pelo *Clostridium botulinum*, sempre foi temida pela sua capacidade de matar de forma rápida e eficaz, sendo a doença que provoca conhecida como Botulismo, uma doença maioritariamente adquirida na alimentação, pelo consumo de produtos contaminados, desde carne, peixe, legumes e até em conservas.

Esta toxina é capaz de inibir a libertação de acetilcolina, levando a uma queda na transmissão nervosa, que promove um relaxamento muscular tal capaz de impedir a ventilação por relaxamento contínuo de músculos como o diafragma, levando à morte. Graças ao seu mecanismo de ação, cedo se percebeu que podia ser usada a favor da medicina e assim se iniciaram os estudos que a permitiram afirmar-se como uma terapia eficaz nas mais diversas áreas.

Os músculos hiperativos são identificados por hipertrofia muscular, rigidez, sensibilidade e atividade muscular anormal visível, a observação clínica, a olho nu ou com ajuda de eletromiografia, de movimentos ou posturas anormais, podem ajudar a identificar um músculo hiperativo.

Foi então inicialmente introduzida para tratamento de estrabismo, evoluindo para tratar diversos estados patológicos de distonias como o Blefaroespasma, Espasmo Hemifacial, Distonia do pé, Rugas de expressão entre outras patologias. É também bastante eficaz no controlo da dor. Assim, tendo um papel muito importante na gestão de uma ampla variedade de condições médicas das mais variadas áreas, desordens neurológicas, oftalmológicas, otorrinológicas, ginecológicas, dermatológicas, urológicas, gastrointestinais e na dor, a toxina botulínica alterou a forma como é vista e usada ganhando grande importância clínica. A fragilidade induzida pela injeção de TXB geralmente dura cerca de três meses. O alívio atingido após a administração da toxina vai-se deteriorando progressivamente até um ponto em que são necessárias novas injeções. Os pacientes têm então, necessidade de fazer o tratamento em intervalos regulares que variam dependendo da dose e da suscetibilidade individual.

Por estas razões, este trabalho, tem como objetivo realizar uma pesquisa bibliográfica atual, que focará a farmacologia desta toxina, bem como dados de ensaios clínicos, demonstrando a sua eficácia nas mais diversas situações clínicas.

## Summary

Always seen as a deadly toxin, botulinum toxin, produced by *Clostridium botulinum*, has always been feared for its ability to kill quickly and efficiently. This bacterium is responsible for the disease known as Botulism, mostly by the consumption of contaminated meat, fish, vegetables and even canned goods.

This toxin can inhibit the release of acetylcholine, leading to a decrease in nerve transmission, which promotes muscle relaxation inhibiting ventilation by continuous relaxation of muscles such as the diaphragm, leading to death. Thanks to its mechanism of action, it quickly became apparent that it could be used in medicine and so began the studies that led to assert itself as an effective therapy in several areas.

Hyperactive muscles are identified by muscular hypertrophy, stiffness, tenderness, abnormal muscle activity or abnormal postures, clinical observation can be helped by electromyography.

Initially introduced for treatment of strabismus, evolved to treat several conditions such as dystonias like blepharospasm, hemifacial Spasm, foot dystonia, axial dystonia, hyperhidrosis, expression wrinkles, hiperreflex bladder, anal fissure and other pathologies. It is also very effective in control of pain. So, this toxin is shown to have a very important role in the management of a wide variety of medical conditions, such as neurological disorders, ophthalmologic, otorhinology, gynecological, dermatological, urological, gastrointestinal and in pain. That changed the way it is viewed and used gaining great clinical importance.

The weakness induced by the injection of TXB usually lasts about three months. The relief achieved after administration will become progressively deteriorating to a point where further injections are required. The patients must take injections in regular intervals that vary depending on the dose of the toxin and individual susceptibility.

For these reasons, this work aims to conduct a current literature search, that will focus on the pharmacology of this toxin, as well as data from clinical trials demonstrating its efficacy in various clinical situations.

## Índice

Sumário.....	1
Summary.....	3
Índice .....	4
Índice de Figuras .....	7
Índice de Tabelas .....	8
Abreviaturas.....	9
I Introdução.....	10
II <i>Clostridium botulinum</i> .....	12
III História da Toxina botulínica .....	13
IV Botulismo .....	14
1 Diagnóstico.....	15
2 Prevenção.....	17
3 Tratamento.....	17
V Transmissão neuromuscular .....	18
VI Farmacologia da Toxina Botulínica .....	20
1 Estudos científicos que levam à utilização da toxina em tratamentos humanos .	20
2 Considerações sobre a preparação e manutenção de toxina botulínica tipo A para o tratamento humano .....	21
3 Estrutura da Toxina Botulínica.....	21
4 Mecanismos de ação da toxina botulínica .....	23
5 Efeitos Adversos.....	26
6 Tolerância .....	27
VII Interações com medicamentos e estados patológicos.....	28
1 Medicamentos.....	28
1.1 Aminoglicosídeos.....	28

1.2	Aminoquinolonas .....	29
1.3	Ciclosporina .....	29
1.4	Penicilamina .....	29
1.5	Outras drogas.....	29
2	Patologias .....	30
VIII	Aplicações Clínicas .....	30
1	Desordens neurológicas .....	30
1.1	Blefarospasmo .....	31
1.2	Espasmo Hemifacial (HFS).....	31
1.3	Distonia Oromandibular (OMD).....	32
1.4	Distonia Cervical.....	33
1.5	Distonia Laríngea .....	34
1.6	Cãibra do escritor .....	34
1.7	Distonia do pé.....	35
1.8	Distonia Axial .....	35
1.9	Síndrome de Tourette .....	36
2	Oftalmologia.....	36
2.1	Estrabismo e desordens oftalmológicas .....	36
2.2	Síndrome de Bogorad.....	37
3	Otolaringologia.....	38
3.1	Disfonia Espasmódica .....	38
3.2	Bruxismo .....	38
3.3	Rinite .....	39
3.4	Sialorreia .....	39
4	Dermatologia .....	39
4.1	Cirurgia.....	40
4.2	Rugas.....	40

4.3	Hiperidrose .....	41
5	Desordens Urológicas.....	42
5.1	Bexiga hiperreflexa .....	42
5.2	Dissinergia do esfíncter Detrusor (DSD) .....	43
5.3	Hiperplasia benigna da próstata (HBP).....	43
6	Ginecologia.....	44
6.1	Vaginismo .....	44
7	Desordens Gastrointestinais e proctológicas .....	44
7.1	Aclasia.....	44
7.2	Fissura Anal.....	45
8	Dor.....	46
8.1	Dor de cabeça tensional e enxaqueca .....	46
9	Aplicações da Toxina Botulínica em Parkinson.....	47
IX	Conclusões.....	48
X	Referências .....	49

## Índice de Figuras

Figura 1 - <i>Clostridium botulinum</i> - Adaptado de (Feww, 2013, Prevention, 2013).....	12
Figura 2 - Diagnóstico laboratorial de <i>C. botulinum</i> (Adaptado de (Miia Lindström, 2006)) .....	16
Figura 3- Transmissão neuromuscular .....	19
Figura 4- Complexo SNARE (Sinaptobrevina ou VAMP na vesícula Sináptica e SNAP-25 e Sintaxina na Membrana pré-sináptica .....	19
Figura 5- Toxina Botulínica A - Adaptado de (Ann P. Tighe, 2012).....	22
Figura 6-Representação esquemática da Toxina Botulínica - Adaptado de (Ann P. Tighe, 2012) .....	23
Figura 7-Inibição da transmissão neuromuscular pela TXB - Adaptada de (Wilber Huang, 2000) .....	24
Figura 8 - Blefaroespasmó - Adaptado de (Plantier).....	31
Figura 9 - Espasmo hemifacial - Adaptado de (Komunitas Hemifacial Spasm Indonesia, 2010).....	32
Figura 10 - Distonia Oromandibular Adaptado de (Reyes, 2013).....	33
Figura 11 - Câibra do escritor Adaptado de (Ortiz, 2011).....	34
Figura 12 – Distonia do pé Adaptado de (Guy, 2013).....	35
Figura 13 - Distonia Axial Adaptado de (Machado, 2014) .....	36
Figura 14 - Estrabismo - Adaptado de (Muniz, 2013).....	37
Figura 15 - Bruxismo - Adaptado de (Pessoa, 2011) .....	38
Figura 16 - Rugas antes e depois de tratamento com Toxina Botulínica - Adaptado de (Pereira, 2013) .....	40
Figura 17- Linhas de expressão glabellares antes do tratamento com TXB (A) e um mês após o tratamento (B) - Adaptado de (Carmthers, 1996) .....	41
Figura 18 - Aclasia Adaptado de (Salles, 2013).....	45

## Índice de Tabelas

Tabela 1- Espécies de <i>Clostridium</i> e toxinas produzidas - Adaptado de (Albert J Nantel, 1999).....	12
Tabela 2 - Características dos subgrupos de <i>C.botulinum</i> - Adaptado de (Bhunja, 2008) .....	13
Tabela 4-Locais de ação das diferentes TXB - Adaptada de (Wilber Huang, 2000) .....	25

## **Abreviaturas**

FDA - Food and Drug Administration

NTX - Neurotoxina

TBX - Toxina Botulínica

NTX - Neurotoxina Botulínica

NTBX-A - Neurotoxina Botulínica Tipo A

NTBX-B - Neurotoxina Botulínica Tipo B

NTBX-C - Neurotoxina Botulínica Tipo C

NTBX-D - Neurotoxina Botulínica Tipo D

NTBX-E - Neurotoxina Botulínica Tipo E

NTBX-F - Neurotoxina Botulínica Tipo F

NTBX-G - Neurotoxina Botulínica Tipo G

GPS - Gangliosídeos Polissíálicos

NSF - Fator N-etilmaleimida-sensível solúvel

VAMP - Proteína de membrana associada à vesícula

## I Introdução

Nunca na história da humanidade houve uma substância a sofrer uma mudança de percepção tão dramática como a toxina botulínica. Conhecida há séculos como um veneno mortal é agora usado num grande número de especialidades médicas como uma droga altamente potente introduzindo um princípio terapêutico completamente diferente (Truong Dd, 2009).

O Botulismo pode ocorrer de quatro formas distintas: pode resultar da infecção com esporos bacterianos, em crianças, que produzem e libertam a toxina no corpo; no caso do botulismo infeccioso entérico, as bactérias crescem no intestino; o botulismo de feridas acontece quando há uma ferida que é infetada e a forma mais comum ocorre após a ingestão da toxina, botulismo de origem alimentar (A Münchau, 2000).

A toxina botulínica foi a primeira proteína microbiana a ser utilizada por meio de injeção para o tratamento de doenças humanas (Johnson, 1992). Produzida pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*, esta toxina tem sete tipos diferentes nomeados de A a G e é desde há muito conhecida pelos seus efeitos paralisantes sobre a musculatura voluntária humana através da inibição da liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares (Truong Dd, 2009). Os diferentes tipos de toxinas interferem especificamente com diferentes proteínas envolvidas no acoplamento, fixação e fusão das vesículas sinápticas e da membrana pré-sináptica (Anthony Wheeler, 2013). A maioria dos estudos iniciais sobre o mecanismo de ação da toxina botulínica foram realizadas com o tipo A da toxina. Apesar de bloquear a transmissão nas sinapses colinérgicas do sistema nervoso periférico, a condução ao longo dos axónios não é afetada. A denervação química dura vários meses, e a recuperação da neurotransmissão e da atividade muscular requer surgimento de novas terminações nervosas e conexões funcionais em placas motoras (Johnson, 1992).

Em dezembro de 1989, nos EUA, a FDA licenciou a TXB-A como um medicamento para o tratamento do estrabismo, distúrbios musculares humanos, espasmos hemifaciais, e blefaroespasma em doentes com mais de 12 anos de idade, por injeção direta da toxina no músculo hiperativo. A toxina botulínica também está a ser utilizada

experimentalmente para o tratamento de inúmeras distonias e distúrbios do movimento entre outros (Johnson, 1992).

Este trabalho, tem como objetivo principal, realizar uma pesquisa bibliográfica atual, que focará a farmacologia e formulações de toxina botulínica, bem como dados de ensaios clínicos, demonstrando a sua eficácia nas mais diversas situações clínicas.

## II *Clostridium botulinum*

Há várias espécies capazes de produzir a neurotoxina botulínica (NTXB). Mesmo com diferentes características fenotípicas, são todas classificadas como *Clostridium*, entre elas as *C. botulinum* tipo I, II, III e IV, *C. baritii* e *C. butyricum* (Albert J Nantel, 1999). Cada uma destas espécies produz um ou mais tipos de toxina conforme se pode visualizar na Tabela 1.

Tabela 1- Espécies de *Clostridium* e toxinas produzidas - Adaptado de (Albert J Nantel, 1999)

Espécies de <i>Clostridium</i>						
	I	II	III	IV	<i>C. baritii</i>	<i>C. butyricum</i>
Tipo de Toxina	A, B, F	B, E, F	C, D	G	F	E

Os *Clostridium* mais importantes são da espécie *C. botulinum*, e são estes que vão ser abordados neste trabalho. Pertencem à família Clostridiaceae, são de forma bacilar, em bastonete, Gram-positivo, anaeróbico obrigatório, móvel por flagelos peritricos e formador de endósporos, que formam uma protuberância no corpo bacteriano (Figura 1) (Albert J Nantel, 1999).

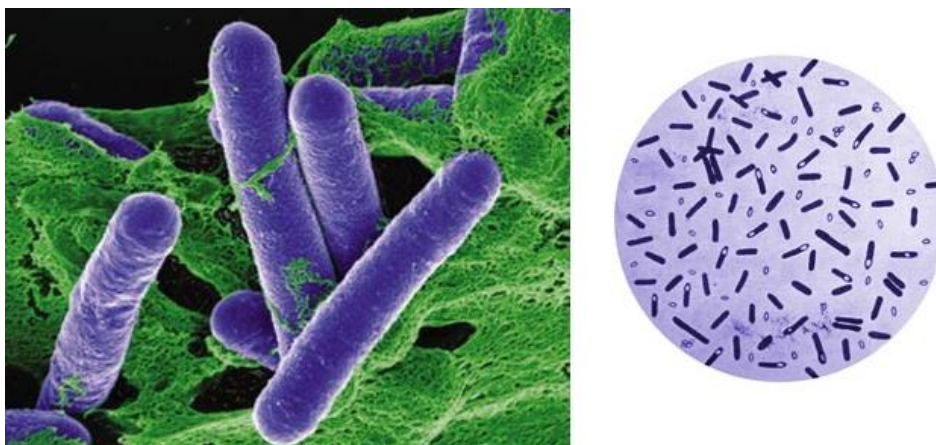


Figura 1 - *Clostridium botulinum* - Adaptado de (Feww, 2013, Prevention, 2013)

Com base nas características serológicas e culturais, as espécies de *C. botulinum* estão divididas em quatro subgrupos, tabela 2, produzindo sete tipos diferentes de toxinas, com características distintas, descritas na tabela 3. Todas as neurotoxinas de *Clostridium* são sintetizadas como uma única cadeia polipeptídica inativa de 150 kDa sem uma sequência de comando sendo libertadas da célula por lise bacteriana (Albert J Nantel, 1999, Andreas Hauschild, 1993).

Tabela 2 - Características dos subgrupos de *C.botulinum* - Adaptado de (Bhunja, 2008)

Subgrupo	Tipo de Toxina	Fisiologia
I	A,B,F	Proteolítico
II	B, E, F	Não proteolítico, psicotrófico
III	C, D	Não proteolítico
IV	G	Ligeiramente proteolítico

### III História da Toxina botulínica

O uso terapêutico da TXB foi estudado durante o final da década de 1960 por Alan B. Scott do Instituto Smith-Kettlewell Eye Reserch, San Francisco, EUA, na procura por uma substância com efeitos paréticos duradouros para tratar estrabismo infantil (Dressler, 2012). As preparações padronizadas de TXB, bem como as normas de segurança rigorosas para estes procedimentos foram desenvolvidos por Edward J. Schantz (1908-2005) e Eric A. Johnson, do Departamento de Microbiologia e Toxicologia da Universidade de Wisconsin, Madison, WI, EUA. A TXB foi usada pela primeira vez de forma terapêutica em 1977 em crianças com estrabismo (Dressler, 2012). Em 1980, Scott publicou este trabalho o qual foi o primeiro relatório sobre a eficácia terapêutica da TXB em seres humanos. Tendo injetado a toxina nos músculos extra-oculares de 67 pacientes com estrabismo, a toxina produziu uma correção do estrabismo de até 40 dioptrias, que diminuiu gradativamente, sem quaisquer complicações sistêmicas (Carruthers, 2005). A partir daqui TXB foi estabelecida como

um princípio terapêutico (Dressler, 2012). Posteriormente foi usada na terapêutica de distúrbios musculares, como blefarospasmo, e outras distonias focais (Baptista, 2005). Na última década tem-se usado toxina botulínica do tipo A e B como relaxante muscular, em terapêutica de distúrbios musculares e de produção de secreções, assim como se tem revelado muito popular em aplicações estéticas, (eliminação de rugas e imperfeições), sendo mais conhecida como BOTOX ® (Baptista, 2005).

A sua utilização clínica original para o tratamento do estrabismo expandiu-se significativamente para incluir condições neurológicas relacionadas com a hiperatividade dos músculos como, por exemplo, distonias, espasticidade, tiques, tremores e disfonia. Recentemente, a toxina botulínica tem sido usada para atenuar distúrbios autonómicos atuando em recetores de glândulas e no músculo liso, sendo consequentemente, utilizada no tratamento de uma série de outras condições, incluindo desordens de hipersecreção, síndromes de dor, dissinergia do esfíncter detrusor, hiperatividade gastrointestinal e espasmo muscular ou do esfíncter. Além disto, também pode reduzir a dor (Truong Dd, 2009).

## **IV Botulismo**

O botulismo é uma doença rara, causada pelas toxinas produzidas por espécies de *Clostridium* as quais resultam numa rápida paralisia descendente dos músculos voluntários, o que leva a paralisia respiratória e insuficiência ventilatória progressivas levando à morte (Johnson, 1992). Contudo, o diagnóstico precoce, com intubação e suporte ventilatório prolongado permite a recuperação completa da função em quase todos os pacientes (Habib, 2014). Em Portugal a TXB-B é a que causa casos de botulismo mais comum. O subgrupo III não tem casos descritos de botulismo em humanos, sendo associada apenas a casos de doença em animais e não há descrição de doença causada pelo subgrupo IV (Albert J Nantel, 1999).

*C. botulinum* é comumente encontrado em solos e sedimentos marinhos em todo o mundo. Uma vez que se encontra no solo, pode contaminar vegetais cultivados usados na dieta, tal como no trato gastro intestinal de peixes, aves e mamíferos (Albert J Nantel, 1999, Samaranayake). Assim, as formas de contágio mais frequentes são através da alimentação, pela ingestão de alimentos contaminados. As crianças podem ingerir esporos que germinam e libertam a toxina, e neste caso é chamado de botulismo

infantil. Além destas formas de botulismo, também se pode ter a doença por infecção de feridas, menos comum, ou por causa indeterminada, que acontece no adulto mas com características semelhantes ao botulismo infantil (Andreas Hauschild, 1993).

## 1 Diagnóstico

O diagnóstico é feito pelos sinais e sintomas que se apresentam entre 4 a 36h após o consumo da toxina no caso de botulismo alimentar (o mais comum). Nestes casos há uma paralisia progressiva que se pode iniciar na face, com queixas de visão dupla, a paralisia progride pelos membros (Andreas Hauschild, 1993, Bhunia, 2008).

Os sinais mais comuns do botulismo são a paralisia flácida simétrica, descendente com paralisias bulbares proeminentes (diplopia, disfagia, disartria e disфонia) e o paciente apresenta-se afebril. Pode também existir disfunção autonómica incluindo prisão de ventre, retenção urinária e midríase (Hui-Ju Tsai, 2013). Com a progressão da paralisia o paciente morre por paragem respiratória (Bhunia, 2008).

O diagnóstico laboratorial ainda é precário. A deteção da TXB baseia-se no ensaio de letalidade do rato (Miia Lindström, 2006). As TXB e a bactéria (*C. botulinum*) podem ser identificadas em amostras de soro, feridas ou fezes. Sendo usado um anti-soro para identificar o tipo da toxina (Bhunia, 2008). Também se pode fazer uma sementeira de cultura das bactérias, onde estes microorganismos crescem anaerobiamente em agar sangue, em meio de Robertson, ou numa cultura líquida com carne cozida na sua constituição (Bhunia, 2008, Samaranyake). Os métodos de cultura de *C. botulinum* são pouco desenvolvidos, e faltam ferramentas de isolamento e identificação mais eficientes. Nos últimos anos têm sido desenvolvidos ensaios *in vitro* sensíveis e rápidos (Miia Lindström, 2006).

As técnicas moleculares orientadas para os genes da neurotoxina são ideais para a deteção e identificação do *C. botulinum*, mas não detetam a neurotoxina biologicamente ativa, não devendo ser um método usado isoladamente, mas ajudando na identificação (Miia Lindström, 2006). Na figura 2 estão descritos:

- Métodos standardizados para deteção da toxina com setas negras;

- Métodos de triagem rápida com setas cinza;
- Medidas que visam a caracterização dos isolados com setas brancas.

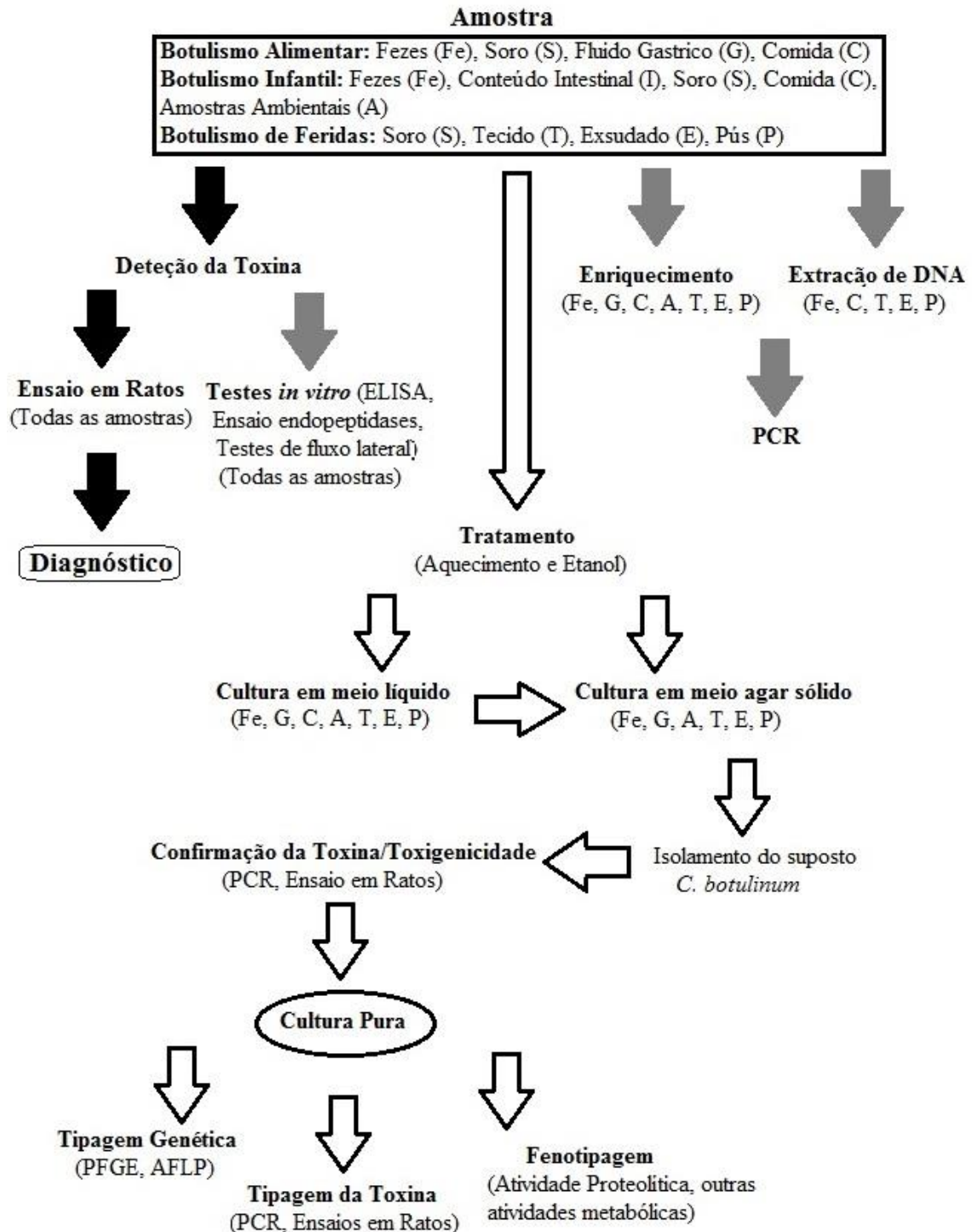


Figura 2 - Diagnóstico laboratorial de *C. botulinum* (Adaptado de (Miia Lindström, 2006))

## 2 Prevenção

As estratégias mais eficazes para evitar o botulismo são a correta produção de conservas e enlatados, especialmente se as conservas forem caseiras, deve ter-se o cuidado de as ferver a 85°C durante 15 minutos para eliminar a toxina já que esta é termolábil. É também importante evitar o consumo de mel por parte das crianças já que este pode ser fonte de esporos do *C. botulinum* (Bhunja, 2008).

A vacinação é uma estratégia eficaz no fornecimento de uma proteção específica contra exotoxinas, tais como a TXB, por induzir anticorpos neutralizantes que possam impedir a ligação da toxina ao recetor promovendo a sua remoção e degradação por fagócitos (Smith, 2009). O sucesso do desenvolvimento das vacinas à base de toxoide contra difteria e tétano, levou à pesquisa da viabilidade de produção de uma vacina contra o botulismo, utilizando uma abordagem semelhante às referidas a cima (Barbieri, 2012). A elaboração do toxóide centra-se na alteração da toxina, de modo a que a toxicidade seja reduzida ou eliminada, mas com a capacidade de ligação ao anticorpo e a antigenicidade inalteradas (Smith, 2009). As técnicas de biologia molecular, levaram ao desenvolvimento de terapêuticas que podem substituir as vacinas tradicionais quimicamente desintoxicadas (Barbieri, 2012). A sequenciação dos genes que codificam a TXB identificou subtipos que possuem uma variação de aminoácidos primários superior a 32% entre os diferentes serotipos de TXB (James S. Henkel, 2011). A diversidade antigénica entre as várias variantes tem dificultado os esforços para produzir uma vacina e a terapia adequada que funcione em todos os serotipos da toxina (James S. Henkel, 2011). Contudo, os conhecimentos baseados na estrutura e nos epítomos imunodominantes das variantes antigénicas distintas para o desenvolvimento da vacina está a ajudar na descoberta de vacinas que incluam os vários subtipos da toxina na tentativa de obtenção de uma “Pan-vacina” (Barbieri, 2012). Nenhuma das vacinas contra o botulismo estão comercializadas em Portugal, e não fazem parte do plano de saúde (Programa Nacional de Vacinação, 2014).

## 3 Tratamento

O sucesso da terapêutica depende da quantidade de toxina ingerida e do tempo. Se atingir a corrente sanguínea e se houver ligação aos neurorecetores, a terapêutica já não é eficaz. Se tiver sido detetada a tempo consegue reverter-se com a administração de

uma antitoxina equina (Pathogen Regulation Directorate, 2011). É contudo necessário fazer-se o suporte básico de vida para garantir que não há paragem respiratória ou cardíaca, evitando danos neurológicos. A recuperação é lenta podendo demorar dias a meses. Podem dar-se drogas que inibam a colinesterase para aumentar a transmissão neuromuscular (Bhunia, 2008). Se necessário recorre-se a antibióticos. Apesar da sensibilidade dos *Clostridium spp.* aos antibióticos variar, a maioria das espécies são sensíveis à Penicilina, Clindamicina, Cloranfenicol, Piperacilina, Metronidazol, Imipenemo, e combinações de  $\beta$ -lactâmicos com inibidores de  $\beta$ -lactamases (Pathogen Regulation Directorate, 2011).

## V Transmissão neuromuscular

A transmissão neuromuscular colinérgica envolve várias etapas como a síntese, armazenamento, libertação, ligação, degradação e reciclagem de acetilcolina. Durante a síntese, a colina é transportada a partir do fluido extracelular para o citoplasma do neurónio colinérgico por um sistema de cotransporte com sódio (1 na figura 3) e já dentro da célula reage enzimaticamente com acetyl-CoA para formar a acetilcolina (2 na figura 3), sendo depois armazenada em vesículas sinápticas em forma de grânulos (3 na figura 3) (Wilber Huang, 2000).

No terminal nervoso da junção neuromuscular há várias vesículas contendo os neurotransmissores. Com a chegada do potencial de ação, as vesículas viajam até ao terminal da junção nervosa, os canais de cálcio voltagem dependentes da membrana pré-sináptica abrem (4 na figura 3), provocando um aumento na concentração de cálcio intracelular (Anthony Wheeler, 2013, Wilber Huang, 2000). Os níveis de cálcio elevados promovem a ancoragem e fusão (5 e 6 na figura 3) das vesículas sinápticas com a membrana celular através de um mecanismo complexo que envolve várias isoformas da proteína SNARE (7 fig 1 e figura 3), culminando na libertação de acetilcolina (8 na figura 3), que vai ligar a recetores da membrana pós-sináptica permitindo a contração muscular (9 e 10 na figura 3) (Wilber Huang, 2000).

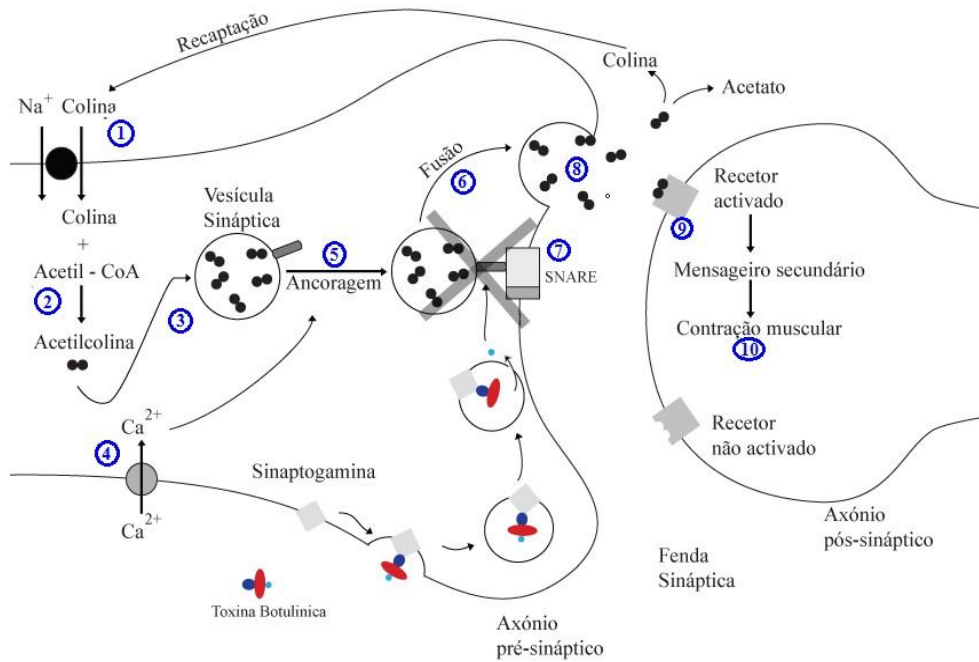


Figura 3- Transmissão neuromuscular

O que permite a junção da vesícula sináptica à membrana pré-sináptica é um complexo de fusão sináptico, que é conhecido por ser um grupo de proteínas no qual as várias isoformas da proteína formam uma plataforma necessária ao acoplamento, fusão, e liberação das vesículas de acetilcolina através da membrana celular, complexo SNARE (Wilber Huang, 2000). Estas isoformas são proteínas de vesícula associadas à membrana (conhecidas como VAMP ou Sinaptobrevinas), e proteínas Sinaptossomais associadas à membrana sináptica SNAP-25, e Sintaxina. Na figura 4 estão identificados os dois grupos de proteínas SNARE (Anthony Wheeler, 2013, D. Sinhaa, 2006).

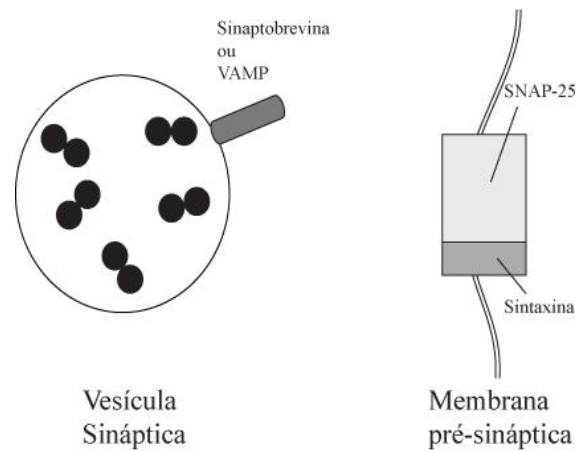


Figura 4- Complexo SNARE (Sinaptobrevina ou VAMP na vesícula Sináptica e SNAP-25 e Sintaxina na Membrana pré-sináptica)

A formação do complexo SNARE é um processo com libertação de energia que vai fornecer energia para a fusão da membrana (D. Sinhaa, 2006). O fator N-etilmaleimida-sensível solúvel (NSF), recetor de proteína associada ao complexo SNARE, desempenha um papel crítico na formação de uma ponte proteica que promove a fusão da membrana, juntando os lípidos das duas camadas bilipídicas levando a subsequente exocitose da vesícula e libertação dos neurotransmissores na fenda sináptica (Anthony Wheeler, 2013). Se uma ou mais proteínas SNARE são danificadas as vesículas de acetilcolina não vão conseguir ligar-se à membrana pré-sináptica para fundir e libertar o neurotransmissor para a fenda sináptica, ou seja, cessa a neurotransmissão e contração muscular (Carruthers, 2005).

## **VI Farmacologia da Toxina Botulínica**

### **1 Estudos científicos que levam à utilização da toxina em tratamentos humanos**

Como foi referido anteriormente, as diferentes NTXB são produzidas por várias estirpes das espécies bacterianas, como *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium baratii*, e *Clostridium argentinense* (Johnson, 1992). As toxinas são classificadas em sete serotipos, de A a G com base nas suas propriedades imunológicas (Ann P. Tighe, 2012, Regina C. M. Whitemarsh *et al.*, 2013), sendo o tipo A a mais potente (Carmthers, 1996). São codificados por genes específicos, e apresentam 34% - 97% de similaridade de sequência para os sete serotipos (Ann P. Tighe, 2012).

TXB-A parecia ser a toxina de escolha para o tratamento humano com base em estudos em animais e casos acidentais de intoxicação alimentar humana em que a ação paralisante sobre sobreviventes dura várias semanas (Johnson, 1992). Assim, a sua caracterização levou à produção da toxina numa forma cristalina que é usada em aplicações terapêuticas para os mais diversos fins. (Johnson, 1992)

A TXB tem de ser injetada diretamente nos músculos ou glândulas afetadas. As doses devem ser adaptadas de acordo com o modo de uso e os pacientes. Geralmente, a dose eficaz a ser injetada depende da massa muscular, quanto maior o músculo maior a dose. No entanto, a sensibilidade à toxina varia. Podem ser necessárias doses mais baixas em

pacientes previamente debilitados, em mulheres e pessoas com baixo Índice de massa corporal (A Münchau, 2000).

## **2 Considerações sobre a preparação e manutenção de toxina botulínica tipo A para o tratamento humano**

Apesar da toxina original preparada para macacos ser fiável, a toxina a ser utilizada em humanos, teve de ser preparada em condições mais específicas para aprovação pela FDA. A toxina botulínica é a primeira proteína microbiana a ser utilizada por meio de injeção para o tratamento de doenças humanas. Não houve precedente para o uso de uma toxina microbiana desta maneira, e tiveram de ser implementados protocolos possibilitando a aplicação desta toxina (A Münchau, 2000, Wilber Huang, 2000).

As considerações mais relevantes sobre a toxina eram a sua pureza e a dose de injeção. A produção por cultura e sua purificação, teve de ser levada a cabo de modo que a toxina não fosse exposta a qualquer substância que pudesse alterar o produto final e causar reações adversas no doente (Johnson, 1992, Wilber Huang, 2000).

Foi então necessário que o meio de cultura fosse simples, sem produtos à base de carne de animais e que a purificação não envolvesse solventes ou resinas sintéticas. Outra preocupação foi o problema da estabilidade a longo prazo. A diluição da toxina de miligramas a uma solução de nanogramas por mililitro apresenta um problema, devido à rápida perda de toxicidade específica para uma tão grande diluição. A toxina pode ser diluída em água isenta de pirogénio ou solução salina, se usado imediatamente para o tratamento, mas a estabilização da toxina, por períodos mais longos requer a presença de outra proteína tal como a gelatina ou albumina. Embora o *C. botulinum* comercial tipo A seja preparado na presença de albumina do soro humano, o uso de albumina de soro humano apresenta problemas potenciais por parte de certos agentes virais estáveis obtidos a partir de doadores, contaminando a toxina. Estas e outras preocupações sobre a preparação e utilização da toxina para o tratamento humano serão discutidas nos capítulos seguintes (Johnson, 1992)

## **3 Estrutura da Toxina Botulínica**

As NTXB são metaloproteases que se ligam com extrema especificidade aos terminais nervosos pré-sinápticos, são internalizados e evitam a exocitose de neurotransmissores,

principalmente nas junções neuromusculares (Ann P. Tighe, 2012). Dependendo do tecido alvo, as NTXB podem bloquear a enervação colinérgica neuromuscular ou colinérgica autonômica de glândulas exócrinas e músculos lisos (Ann P. Tighe, 2012).

Cada serotipo NTXB é sintetizado como uma cadeia polipeptídica simples com uma massa molecular de cerca de 150kDa (proteína precursora com atividade intrínseca baixa). Esta é clivada, quer pelo *Clostridium* quer por proteases de tecidos, a uma cadeia leve de 50kDa e uma cadeia pesada de 100kDa (D. Sinhaa, 2006, Wilber Huang, 2000). Estas cadeias são ligadas por uma ponte de dissulfureto e um segmento proteico, chamado cinto, que se estende a partir da cadeia pesada e envolve a cadeia leve. A toxina ativa madura consiste de três módulos (Figura 5): a cadeia leve Zinco-Protease N-terminal (50kDa) e a cadeia pesada que engloba o domínio N-terminal de translocação (50kDa) e o domínio C-terminal de ligação ao recetor (50kDa). Este último é composto por dois subdomínios localizados na extremidade C-terminal da cadeia pesada (Ann P. Tighe, 2012, D. Sinhaa, 2006).

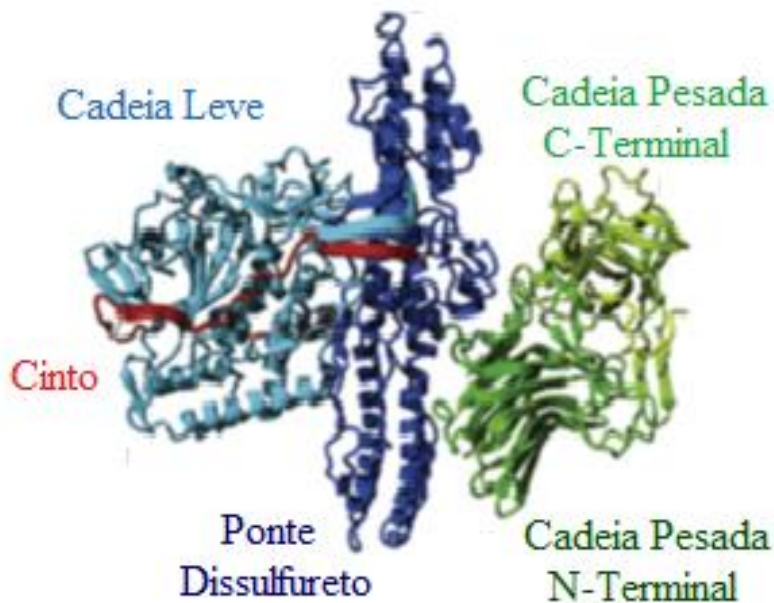


Figura 5- Toxina Botulínica A - Adaptado de (Ann P. Tighe, 2012)

A ligação da toxina aos nervos, centrais e periféricos, é seletiva e saturável. A especificidade colinérgica da toxina é determinada pela metade C-terminal da cadeia

pesada (Figura 5 e 6), enquanto a toxicidade intracelular é conferida pela cadeia leve (Figura 5 e 6) (Baptista, 2005).

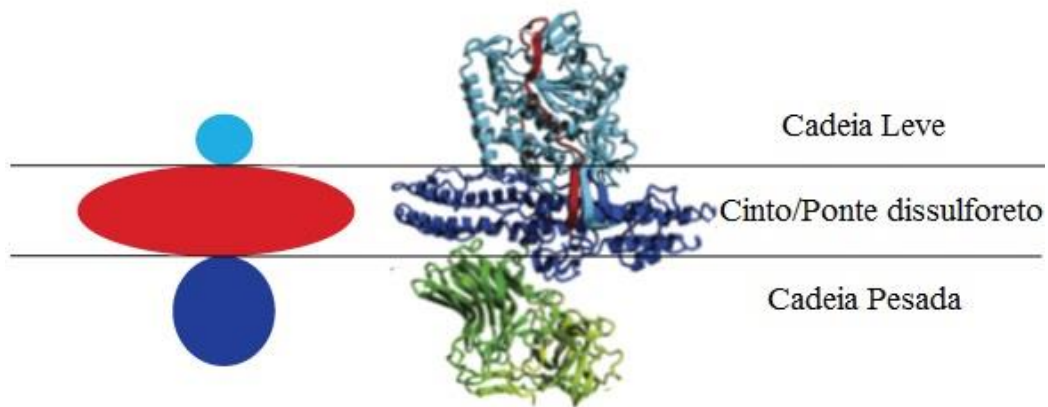


Figura 6-Representação esquemática da Toxina Botulínica - Adaptado de (Ann P. Tighe, 2012)

#### 4 Mecanismos de ação da toxina botulínica

A estrutura primária da TXB é tal que as formas resultantes, estruturas secundárias e terciárias, criam uma ligação altamente específica bloqueando a libertação da acetilcolina nas junções mioneuronais ao nível do sistema nervoso periférico (Johnson, 1992).

O complexo SNARE é o local de ação para a TXB (Figura 4). Se uma ou mais proteínas SNARE são danificadas as vesículas de acetilcolina não vão conseguir ligar-se e fundir-se à membrana pré-sináptica (Ann P. Tighe, 2012, Anthony Wheeler, 2013). A TXB exerce o seu efeito neurotóxico por um mecanismo de várias etapas como a ligação, internalização, o tráfego intracelular, translocação da membrana e degradação proteolítica de alvos intracelulares específicos (Figura 7) (Ann P. Tighe, 2012). Intracelularmente, estas toxinas interferem com o processo de exocitose de vesículas sinápticas regulada por  $Ca^{2+}$  e posterior libertação dos seus conteúdos para a fenda sináptica. O fundamental para que esta libertação do neurotransmissor se dê, é a fusão da vesícula sináptica com a membrana plasmática pré-sináptica, e é aqui que a TXB atua, inibindo este processo (Anthony Wheeler, 2013). O primeiro passo é, então, a ligação irreversível da zona C-terminal da cadeia pesada da TXB com o recetor

específico, Sinaptogamina, que se encontra na fenda pré-sináptica (1 na figura 7). Cada serotipo da toxina tem o seu recetor específico (formado por dois co-receptores diferentes, temporariamente expostos na superfície dos terminais nervosos(Ann P. Tighe, 2012, Wilber Huang, 2000). A ligação da TXB à junção neuromuscular pré-sináptica envolve a sua associação com complexos de Gangliosidos Polisiálicos (GPS) (conhecidos por existirem em grande quantidade nos neurónios), estabelecendo assim um ponto de ancoragem inicial com a membrana neuronal (Ann P. Tighe, 2012, D. Sinhaa, 2006).

O próximo passo (2 na Figura 7) envolve a internalização através de uma endocitose por invaginação da membrana mediada pelo recetor. Este é um processo independente do Cálcio e parcialmente dependente da estimulação nervosa e resulta na formação de uma vesícula com a TXB no seu interior (3 na Figura 7) (Wilber Huang, 2000). A cadeia pesada (Figura 7) é inserida na membrana das vesículas formando um canal iónico transmembranar condutor de proteínas, e a ligação dissulfureto entre as cadeias leve e pesada é então clivada, libertando a cadeia leve que se transloca para o citoplasma neuronal, onde atua (4 e 5 da Figura 7) (Ann P. Tighe, 2012, D. Sinhaa, 2006).

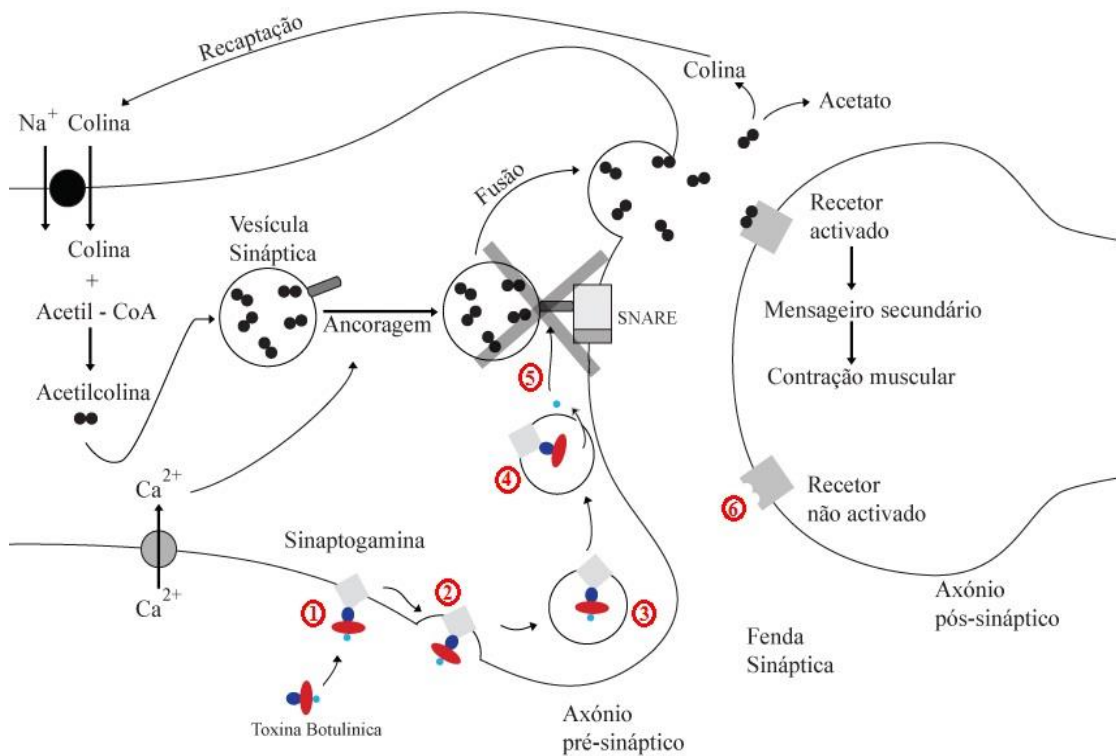


Figura 7-Inibição da transmissão neuromuscular pela TXB - Adaptada de (Wilber Huang, 2000)

É importante ter em conta que a toxina tem de penetrar no terminal nervoso para exercer o seu efeito. A ligação dissulfídrica, entre cadeia leve e pesada, desempenha um papel essencial na penetração da célula e a sua clivagem, que por redução, elimina a toxicidade da molécula. Se a ligação dissulfídrica é quebrada antes da toxina ser internalizada na célula, a cadeia leve não consegue penetrar a membrana terminal do axónio, havendo perda quase total de toxicidade. Apenas a libertação de acetilcolina é inibida e não a sua síntese ou armazenamento, visto tratar-se de uma endopeptidase associada ao zinco específica para os componentes proteicos do aparelho neuro exocítico (D. Sinhaa, 2006).

A cadeia leve de cada toxina contém uma endopeptidase de zinco altamente específica. Com a atividade proteolítica concentrada no seu terminal amino, é clivada uma ou mais das isoformas do complexo proteico, conforme está descrito na tabela 4. Clivando uma das isoformas do complexo SNARE não vai haver libertação do neurotransmissor, e não ativando o recetor, vai impedir a contração muscular, como está representado no número 6 da Figura 7 (Johnson, 1992, Wilber Huang, 2000).

Tabela 3-Locais de ação das diferentes TXB - Adaptada de (Wilber Huang, 2000)

<b>Serotipo</b>	<b>Substrato</b>
TXB -A	SNAP-25
TXB -B	VAMP e Sinaptobrevina
TXB -C	SNAP-25 e Sintaxina
TXB - D	VAMP e Sinaptobrevina
TXB -E	SNAP-25
TXB -F	VAMP e Sinaptobrevina
TXB -G	VAMP e Sinaptobrevina

Esta intoxicação do nervo terminal é totalmente reversível e não leva à neurodegeneração. Em resposta a esta denervação química, que resulta na inibição da libertação de acetilcolina, formam-se novos terminais nervosos periféricos prontos a restaurar a transmissão neuromuscular. Contudo a neurotransmissão pode ser restabelecida e as terminações nervosas periféricas retraem. Este processo dura cerca de 28 dias e normalmente, ao fim de 3 meses o processo normal de transmissão nervosa é completamente restabelecido (Ann P. Tighe, 2012).

## **5 Efeitos Adversos**

As injeções com toxina botulínica são geralmente bem toleradas (Carmthers, 1996). Após a injeção da toxina, esta difunde-se para os músculos e outros tecidos. O seu efeito diminui com o aumento da distância do local da injeção contudo, quando são injetados grandes volumes, pode-se espalhar para músculos adjacentes (A Münchau, 2000). Assim, pacientes que recebem, por exemplo, injeções nos músculos do pescoço para torcicolo, podem desenvolver disfagia por causa da difusão da toxina para a orofaringe. Daí a importância de dosar bem a quantidade a administrar. Os testes eletromiográficos especializados podem mostrar efeitos em músculos distantes, mas a fraqueza destes músculos ou fraqueza generalizada, devido à toxina se espalhar no sangue, são muito raros. No entanto, a toxina botulínica deve ser usada somente sob estrita supervisão em pacientes com perturbação da transmissão neuromuscular, por exemplo, na miastenia gravis ou Síndrome Miasténica de LambertEaton ou durante o tratamento com aminoglicosídeos. Outros efeitos secundários sistémicos incluem uma doença semelhante à gripe (provocada pelo vírus influenza) e, raramente, plexopatia braquial, a qual pode ser imunomediada. Não foram relatadas reações alérgicas graves. Foram identificados um caso de disfunção da vesícula biliar atribuída a efeitos colaterais autonômicos da toxina e um caso de fascíte necrosante numa mulher de 80 anos imunocomprometida, com blefaroespasmos. A toxina botulínica é contra indicada na gravidez e aleitamento. É importante fazer uma monitorização cuidadosa quando a toxina é utilizada em crianças, uma vez que pode alterar as funções celulares, tais como o crescimento axonal (A Münchau, 2000).

A TXB é um agente terapêutico extremamente seguro. No tratamento de rugas, as complicações têm sido pequenas e transitórias. Até ao momento não houve relatos de reações alérgicas ou urticária. Ocasionalmente, ocorrem hematomas transitórios no local

da injeção ou a injeção é seguida de dor ou dor de cabeça ligeira. Os hematomas são mais evidentes em pacientes que tomam ácido acetil salicílico ou varfarina. Deve, portanto, aplicar-se gelo para a área tratada antes e após as injeções de modo a evitar este efeito (Wilber Huang, 2000).

A Ptose transitória é a complicação mais significativa da injeção na região da glabella (Carmthers, 1996), e ocorre em 1% a 2% das injeções. Este é provavelmente resultado da disseminação da toxina no local da injeção, que se deve a um atraso na ligação da toxina ao tecido. Isto pode ser minimizado garantindo que o volume injetado é rigorosamente doseado e no mínimo necessário, a toxina é colocada com precisão nas áreas apropriadas, as áreas injetadas são mantidas livres de manipulação por várias horas após a administração da toxina e a pessoa permanece na vertical durante 3 a 4 horas após a injeção. Com estas orientações se a ptose ocorrer, será mínima (1 a 2 mm) e de curta duração (cerca de 2 semanas) (Carmthers, 1996, Dutton, 1996).

Os efeitos crônicos e distantes do local da injeção da TXB são mais difíceis de reestabelecer, e os relatórios têm sido isolados e sem grande fundamento. O efeito mais significativo deverá ser a fraqueza generalizada.

## **6 Tolerância**

Em 1984, quando começaram a investigar o uso de TXB, na Universidade da Columbia, alguns pesquisadores refletiram sobre a possibilidade de se desenvolver uma resposta imunológica à terapia crônica. Não se acreditava que ocorreria formação de anticorpos, já que a exposição da toxina foi considerada baixa. Além disso, o número de unidades por tratamento era muito pequeno em comparação com a exposição do botulismo de origem alimentar e por último, não tinham sido relatadas respostas imunes à toxina por parte os pacientes. Naquela época, não haviam “guide lines” disponíveis para o intervalo de tratamento (Anthony Wheeler, 2013).

Hoje sabe-se que a TXB é uma proteína imunogénica capaz de induzir a produção de anticorpos neutralizantes potentes que podem causar falhas do tratamento neutralizando a toxina. Contudo, este é um acontecimento raro. Quando a formação de anticorpos ocorre em grande quantidade, os efeitos terapêuticos da toxina são marcadamente atenuados, o que é suficiente para apresentar um risco de falha terapêutica. Por exemplo, em pacientes com distonia cervical, nos quais a quantidade média de TXB

administrada por sessão é entre 100-1.200 U, a incidência da formação de anticorpos está entre 3% a 5%. Nestes casos, a mudança para um outro subtipo de TXB pode ser necessária, já que, normalmente, os anticorpos para um tipo geralmente não neutralizam outro. Contudo há exceções, podendo dar-se reações cruzadas entre os tipos C e D e E e F (Carmthers, 1996).

A maioria dos pacientes tratados com a toxina botulínica necessitam de injeções repetidas ao longo de muitos anos. Alguns pacientes que respondem bem inicialmente desenvolvem tolerância posterior. Isto pode acontecer devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra a toxina (A Münchau, 2000). Os fatores mais importantes associados a um alto risco de desenvolvimento de anticorpos incluem injeções de grandes quantidades de toxina (> -100 U por sessão), injeções de reforço administradas com espaço de um mês da injeção inicial e injeções para a circulação sistêmica (Carmthers, 1996). As injeções devem, portanto, ser administradas na dose eficaz mais baixa e o mais raramente possível. Há vários tipos de ensaios e de anticorpos disponíveis. O mais utilizado é *in vivo*, os ensaios de neutralização em ratos. Em ensaios clínicos, os pacientes resistentes à TXB-A têm beneficiado de injeções com outros sorotipos, incluindo B, C e F. A duração do efeito pode variar amplamente com sorotipos diferentes, por exemplo, o efeito da toxina botulínica F tem a duração de apenas cerca de dois meses em pacientes com torcicolo, mesmo quando são usadas doses mais elevadas (A Münchau, 2000).

## **VII Interações com medicamentos e estados patológicos**

Várias drogas atuam na junção neuromuscular e podem interferir com o efeito da TXB. Antes de iniciar a terapia, os pacientes devem ser questionados sobre alergias, bem como todos os medicamentos que estão a tomar (Carmthers, 1996).

### **1 Medicamentos**

#### **1.1 Aminoglicosídeos**

Os aminoglicosídeos podem interferir com a transmissão neuromuscular, potenciando os efeitos da terapia com TXB (Carmthers, 1996). Grandes doses destes antibióticos, como a Canamicina, Estreptomicina e Gentamicina podem impedir a liberação de acetilcolina das terminações nervosas e produzir um síndrome semelhante ao

Botulismo. Este efeito pode estar relacionado com o bloqueio dos canais de cálcio. A sintomatologia diminui rapidamente conforme a droga é eliminada do organismo (Wilber Huang, 2000).

## **1.2 Aminoquinolonas**

As Aminoquinolinas (Cloroquina e Hidroxicloroquina) antagonizam a paralisia provocada pela TXB, atuando quer na membrana da célula para inibir a ligação da toxina e internalização, quer no interior da célula para inibir o processamento lisossomal da toxina (Wilber Huang, 2000).

## **1.3 Ciclosporina**

A Ciclosporina pode causar bloqueio neuromuscular, caracterizada por fraqueza muscular que leva a falha respiratória, o mecanismo de ação é desconhecido, mas pode ser o resultado de efeitos anti-inflamatórios ou imunossupressores no músculo ou bloqueio dos canais de cálcio pré-sinápticos (Wilber Huang, 2000).

## **1.4 Penicilamina**

A D-penicilamina pode desencadear a formação de anticorpos contra os recetores da acetilcolina em indivíduos imunologicamente predispostos. Uma pequena percentagem de pacientes com artrite reumatóide que receberam D-penicilamina desenvolveram esses anticorpos e tiveram sintomas de miastenia gravis. Ambos os sintomas e anticorpos suspendem dentro de poucos meses depois da droga desaparecer do organismo. O repertório de anticorpos no soro de pacientes com miastenia gravis e miastenia induzida pela D-penicilamina é semelhante (Wilber Huang, 2000).

## **1.5 Outras drogas**

Algumas drogas bloqueiam a transmissão colinérgica entre terminais nervosos motores e os recetores nicotínicos pós-sinápticos. Eles atuam tanto como bloqueadores antagonistas competitivos, (tubocurarina, brometo de pancurônio, e galamina) ou como bloqueadores agonistas (Succinilcolina). Os bloqueadores antagonistas competem com a acetilcolina pelos locais de ligação do recetor. Uma quantidade suficiente da droga bloqueia os recetores de acetilcolina, impedindo a despolarização do músculo. O mecanismo dos bloqueadores agonistas assemelha-se à ação de despolarização da

acetilcolina. No entanto, a repolarização do músculo após a Succinilcolina é muito mais lenta do que no caso da acetilcolina, causando um atraso na contração muscular (Wilber Huang, 2000).

## **2 Patologias**

A história de doença neuromuscular parece ser uma contra-indicação relativa ao uso de TXB (Carmthers, 1996) como por exemplo, síndrome Lambert-Eaton e miastenia gravis (Wilber Huang, 2000). Embora os pacientes com condições pré-existentes tenham sido tratados com sucesso, outros relataram que a terapêutica com TXB desmascarou a doença subclínica(Carmthers, 1996). Na síndrome Lambert-Eaton, anticorpos dirigidos contra antígenos tumorais fizeram uma reação cruzada com os canais de cálcio voltagem dependentes envolvidos na liberação de acetilcolina, levando a uma perturbação da transmissão neuromuscular. A fraqueza na miastenia gravis é causada pela internalização induzida de um anticorpo e pela degradação dos recetores de acetilcolina (Wilber Huang, 2000).

## **VIII Aplicações Clínicas**

### **1 Desordens neurológicas**

A distonia é uma desordem neurológica caracterizada por contrações repetitivas e padronizadas de músculos produzindo movimentos e posturas anormais. Enquanto alguns pacientes com distonia primária ou secundária melhoram com Levodopa, anticolinérgicos e relaxantes musculares, há situações em que não há melhora. Assim, injeções de toxina botulínica são consideradas o tratamento de escolha e na maioria dos pacientes com distonia focal ou segmentar (Jankovic, 2004). Podemos identificar vários tipos de distonias como a Cãibra do escritor, Distonia do pé, Distonia Axial, Discinesia Tardia, Síndrome de Tourette, Tremor, Espasticidade com taxas de resposta de 90% para blefaroespasmos e 95% para o espasmo hemifacial (Carruthers, 2005).

Contudo, há também efeitos secundários que se podem evidenciar durante este tipo de terapia, denotam-se então efeitos locais como a ptose, diplopia, Fraqueza facial, olhos secos e Epífora, dor e contusão local, entrópio e ectrópio. Mais raramente pode acontecer dormência facial, ptose acastanhada ou visão turva. Os efeitos sistêmicos e

crônicos são, por exemplo fraqueza generalizada e produção de anticorpos anti-TXB (Dutton, 1996).

### **1.1 Blefarospasmo**

Blefarospasmo, contração involuntária dos músculos da pálpebra, provoca o fecho dos olhos, como na figura 8. Desde os primeiros testes com toxina botulínica, em 1987, em pacientes com distonia craneo-cervical, incluindo blefaroespasmo, vários estudos confirmaram a eficácia e segurança deste tratamento em várias perturbações distônicas. Mais de 90% dos pacientes com blefaroespasmo mostraram melhoras moderadas ou acentuadas. O tempo de latência médio da altura de injeção para o aparecimento de melhoria é de três a cinco dias e a duração do benefício é geralmente 3-4 meses. Os efeitos adversos mais frequentes, ocorrendo em menos de 10% dos pacientes, incluem ptose, embaçamento da visão, diplopia, lacrimejamento, e hematoma local. Todos estes efeitos secundários normalmente passam em menos de duas semanas (A Münchau, 2000, Jankovic, 2004).



Figura 8 - Blefaroespasmo - Adaptado de (Plantier)

### **1.2 Espasmo Hemifacial (HFS)**

Espasmo hemifacial é outra indicação para tratamento com toxina botulínica. Em contraste com blefaroespasmo, o espasmo hemifacial é sempre unilateral, como indica a figura 9 e geralmente causada por compressão ou irritação do nervo facial por uma artéria aberrante ou vasculatura anormal ao redor do tronco cerebral ou alguma outra patologia estrutural local (Jankovic, 2004). Num estudo de jankovic, 2004, 110

pacientes com espasmo hemifacial, 95% tiveram melhora moderada ou acentuada em termos de gravidade e função após tratamentos com toxina botulínica. Isto é consistente com a experiência de 10 anos com tratamento com toxina botulínica em 65 pacientes com espasmo hemifacial seguida em quatro centros italianos. Em ambos, os efeitos secundários estudados foram mínimos e consistiam principalmente em fraqueza facial transitória (Jankovic, 2004).

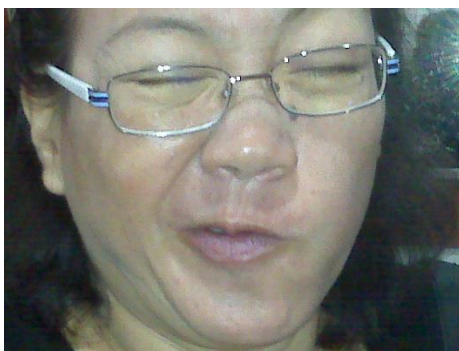


Figura 9 - Espasmo hemifacial - Adaptado de (Komunitas Hemifacial Spasm Indonesia, 2010)

### 1.3 Distonia Oromandibular (OMD)

Distonia oromandibular, manifestada pelo fechamento involuntário da mandíbula e bruxismo, abertura da mandíbula (Figura 10), ou desvio da mandíbula, é uma das formas mais difíceis para tratar de distonia focal. Raramente melhora com tratamentos medicamentosos, e não há nenhum tratamento cirúrgico. Aplica-se uma injeção de toxina botulínica nos músculos masséter e temporal em pacientes que apresentem fechamento da mandíbula, tal como do complexo muscular submental e pterigóideo lateral, as injeções no músculo pterigóideo precisam de ajuda eletromiográfica. (A Münchau, 2000). Em pacientes com distonia apresentando mandíbula aberta, geralmente há melhora significativamente dos sintomas da síndrome da articulação temporomandibular e outros problemas bucais e dentais, bem como disartria e dificuldades na mastigação (Jankovic, 2004). Os sintomas são reduzidos em cerca de 70% dos pacientes (A Münchau, 2000).



Figura 10 - Dystonia Oromandibular Adaptado de (Reyes, 2013)

#### 1.4 Dystonia Cervical

A dystonia cervical, também chamada de torcicolo, é uma das dystonias primárias mais comuns (Jankovic, 2004). A eficácia da TXB-A nesta condição foi exibida pela primeira vez em 1986, e agora é o tratamento de escolha para esta condição (A Münchau, 2000). Foi submetida a ensaios mais controlados do que qualquer outra indicação para tratamento com TXB. Os melhores resultados são obtidos quando, com base na avaliação neurológica cuidadosa, apenas os músculos envolvidos são injetados com uma dose apropriada (Jankovic, 2004). Denota-se alguma melhora no alívio da dor, posição da cabeça e deficiência geral em 90% dos pacientes e cerca de três quartos alcançam uma melhoria considerável (A Münchau, 2000). Como resultado da intervenção precoce com toxina botulínica em pacientes com dystonia cervical, as contraturas cervicais permanentes são agora raras, tal como o tratamento cirúrgico, como por exemplo a denervação periférica seletiva. As razões mais prováveis para a não resposta primária ao tratamento são contraturas do pescoço, seleção errada dos músculos ou dosagem, e imunização prévia à toxina botulínica (Jankovic, 2004). As injeções são administradas nos músculos do pescoço, dependendo da atividade muscular e da posição da cabeça. Pacientes com movimentos da cabeça severamente restringidos geralmente respondem menos às injeções (A Münchau, 2000). O efeito colateral mais comum (59% dos pacientes) é a disfagia, que é geralmente transitória (A Münchau, 2000).

## 1.5 Distonia Laríngea

Vários estudos estabeleceram a eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento de Distonia Laríngea, que se pode manifestar por uma voz esforçada e tensa interrompida por pausas frequentes na fonação e pausas sem voz (disfonia espasmódica), ou uma voz sussurrada, (disfonia espasmódica do abductor). A toxina botulínica é considerada o tratamento de escolha para esta doença (A Münchau, 2000). A Eletromiografia (EMG) unilateral ou bilateral ou a Laringoscopia Indireta sem EMG, têm sido usadas para atingir o músculo tireoaritenóideo, envolvido na disfonia espasmódica do abductor. Independentemente da técnica, a maioria dos investigadores relatam 75 a 95% de melhoria nos sintomas de voz. As experiências adversas incluem hipofonia transitória ofegante, rouquidão, e raramente disfagia com aspiração. A avaliação dos resultados mostra que as injeções de toxina botulínica para disfonia espasmódica produz melhorias mensuráveis na qualidade de vida. Melhorias menos consistentes têm sido relatadas com as injeções na laringe para o tratamento da gaguez e tremor da voz (Jankovic, 2004).

## 1.6 Cãibra do escritor

Cãibra do escritor é uma distonia focal da mão que interfere com tarefas específicas, como a escrita. É caracterizada por contrações involuntárias, repetidas dos músculos do dedo, mão ou braço que ocorrem durante a escrita e produzem posturas anormais ou movimentos que interferem com a caligrafia normal sustentada, como mostra a figura 11 (J J M Kruisdijk, 2007).



Figura 11 - Cãibra do escritor Adaptado de (Ortiz, 2011)

### 1.7 Distonia do pé

A distonia do pé é uma desordem neurológica que compromete a funcionalidade do membro, colocando-o em hiperflexão plantar, como mostra a figura 12 e causando significativa morbidade e mortalidade. Vários tratamentos estão disponíveis para esta condição, mas que muitas vezes não é claro o tratamento ou combinação de tratamentos ideal para determinado paciente (Wilkenfeld, 2013). Assim, podem ser usadas medidas distintas, tais como a fisioterapia, fármacos de ação local, fármacos antispásticos, estimulação elétrica funcional e cirurgia. Vários estudos recentes mostram que a TXB-A é responsável pela diminuição da resistência do pé ao movimento, alargando a área de movimento e diminuindo a dor, isto permite melhor intervenção dos profissionais de saúde na colocação de próteses, posicionamento do pé em linha reta de modo a aguentar peso e até mesmo cirurgias. Pode até prevenir a necessidade de cirurgias, diminuir dor e úlceras de pressão (Voller B, 2001).



Figura 12 – Distonia do pé Adaptado de (Guy, 2013)

### 1.8 Distonia Axial

Distonia Axial é muito comum em doentes de Parkinson, é caracterizada por uma postura do tronco anormal, como mostra a figura 13, muitas vezes sobreposta por mioclonias. Nas distonias axiais do tronco, a terapia com TXB é usada apenas em formas leves da doença. (Reiner Benecke, 2007).



Figura 13 - Distonia Axial Adaptado de (Machado, 2014)

## 1.9 Síndrome de Tourette

O síndrome de Tourette é uma desordem neurológica complexa acompanhada de tiques aos mais diversos níveis. Esses tiques são compulsivos, precedidos por “sensações premonitórias”, associados a momentos de ansiedade, tensão ou desconforto. Podem ser simples como fungar, gritar, grunhir, entre outros ou complexos que consistem em verbalizações como a ecolalia, repetir o que outra pessoa diz sem parar, palilalia, repetição das próprias frases e palavras e coprolalia, gritar frases obscenas ou palavrões (M. Porta, 2004). Quando os tiques apresentam características distônicas como espasmos hemifaciais, blefaroespasmo e contrações involuntárias a outros níveis, a TXB é o tratamento de escolha melhorando significativamente a dor e o prejuízo visual. Também se verifica melhoria dos tiques vocais, mesmo da coprolalia, após injeção da TXB diretamente nas cordas vocais (Ana Gabriela Hounie, 2012).

## 2 Oftalmologia

### 2.1 Estrabismo e desordens oftalmológicas

Estrabismo é uma doença da visão em que há desvio de um ou ambos os olhos a partir da posição normal para a visão binocular, podemos identificar vários tipos de estrabismo como a esotropia, exotropia, hipertropia e hipotropia, como está identificado na figura 14, e é causado pela hiperatividade de um ou mais músculos que controlam a

posição dos olhos. Esta condição, em seres humanos, geralmente é corrigida por cirurgia, envolvendo o corte de uma parte do músculo hiperativo, permitindo que o olho assumira a sua posição normal. O tratamento humano com a injeção da toxina é bem sucedido com quantidades exatas de toxina, sob condições cuidadosamente controladas, com o auxílio da eletromiografia, diretamente no músculo hiperativo, puxando o olho para fora do alinhamento. A injeção de toxina botulínica enfraquece o músculo hiperativo, permitindo a compensação e resultando em alinhamento ocular permanente após um período de paralisia temporária (Johnson, 1992)

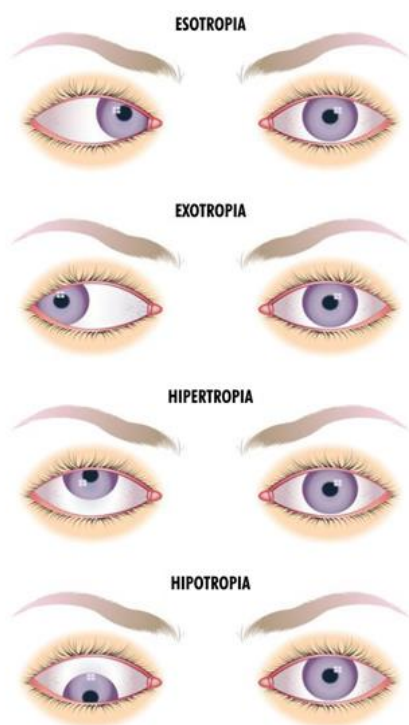


Figura 14 - Estrabismo - Adaptado de (Muniz, 2013)

## 2.2 Síndrome de Bogorad

O Síndrome de Bogorad, mais conhecido como síndrome das lágrimas de crocodilo é bastante raro e manifesta-se após a paralisia do nervo facial ou traumatismo craniano (Dionysios E Kyrmizakis, 2003). Os primeiros relatos sobre o uso da TXB-A no tratamento da hiper lacrimação apareceram na literatura em 1998. Há vários métodos de injeção distintos, o transconjuntival é bastante comum já que atinge diretamente a glândula lacrimal, diminuindo a dose necessária para obter os efeitos pretendidos. Há efeitos adversos que podem ser visualizados, como uma ptose ou olho seco contudo,

estas complicações são evitadas com a seleção cuidadosa da dose de toxina e injeção transconjuntival no lóbulo da pálpebra da glândula lacrimal (F J Montoya, 2000). No estudo de Dionysios et al, 2003, após o tratamento dos pacientes com a síndrome de lágrimas de crocodilo, o teste de Schirmer apresentou uma redução de lacrimejamento estimulado, sendo que o lado tratado aproximou-se dos valores normais do lado não afetado (Dionysios E Kyrnizakis, 2003).

### **3 Otolaringologia**

#### **3.1 Disfonia Espasmódica**

A disfonia espasmódica deve-se ao fechamento glótico inadequado ou sua abertura devido ao espasmo dos músculos intrínsecos da laringe. Os sintomas incluem rouquidão e ruturas da fala estranguladas (tipo adutor) ou hipofonia e voz em sopro (tipo abductor). O tratamento da disfonia espasmódica com TXB revela uma melhoria do desvio e melhoria da qualidade de vida relacionadas com a voz (Gever, 2013).

#### **3.2 Bruxismo**

Apesar das injeções de TXB não curem o bruxismo, produzem uma melhora sintomática que dura três a quatro meses introduzindo a injeção diretamente no músculo masséter relaxando-o de tal maneira que impede o típico ranger de dentes e seu desgaste, evitando a necessidade de usar os dispositivos que previnem o desgaste dos dentes (figura 15), mas não evitam a dor de cabeça e da mandíbula provocada pela força contínua do masséter (Gever, 2013).



Figura 15 - Bruxismo - Adaptado de (Pessoa, 2011)

### **3.3 Rinite**

A terapia com TXB-A providencia, a pacientes com rinite alérgica, um melhor controle sintomático do que injeções de esteroides, tanto na duração como no grau de sintomas. Na rinite idiopática (vasomotora), a aplicação tópica da toxina reduz significativamente a rinorreia mas mantém-se a congestão nasal e tem um grau de duração e eficácia relativamente superiores na hipersecreção do que o Brometo de Ipratrópio. Contudo as injeções de TXB-A são altamente eficazes, seguras e simples de administrar (Ricardo Persaud, 2013).

### **3.4 Sialorreia**

A Sialorreia pode ocorrer em desordens neurológicas, como o Parkinson e a paralisia cerebral. A administração de injeções de TXB na parótida e glândula submandibular em tais pacientes tem efeitos benéficos que duram 3 a 6 meses podendo este tratamento ser repetido. As injeções podem também ser utilizadas na sialorreia causada por fístulas salivares e sialadenite (Ricardo Persaud, 2013).

## **4 Dermatologia**

Apesar da descrença inicial associada à introdução de TXB-A como auxiliar de cosméticos no início da década de 1990, a toxina é agora comumente reconhecida como um componente integral do rejuvenescimento facial, havendo um interesse crescente no uso de TXB em aplicações cosméticas e dermatológicas, como na correção de rugas e linhas de expressão (Carruthers, 2005). Injetáveis nos músculos corrugador e prócero foram considerados eficazes para o tratamento de estrias verticais da sobancelha “linhas de expressão”. Injeções nos múltiplos locais do músculo frontal eliminam linhas horizontais na testa, injeções no músculo orbicular são muito eficazes no tratamento de rugas do canto lateral “pés de galinha” e as injeções nos músculos platisma muitas vezes resultam em acentuada melhoria no aparecimento de bandas de músculo platisma relacionados com a idade. Contudo, o posicionamento inadequado ou falha na dose de toxina botulínica, podem resultar em perda de expressão facial e desfigurações. A TXB tem-se mostrado útil na correção de assimetria facial após a injeção para o espasmo hemifacial, e em pacientes que desenvolveram sincinesia e híper lacrimação após paralisia facial (Jankovic, 2004).

#### 4.1 Cirurgia

A ação constante dos músculos faciais podem interferir ou reverter os resultados da cirurgia estética, enfraquecendo os músculos com BTX-A antes da cirurgia torna-se mais fácil a manipulação dos tecidos, permitindo uma maior correção cirúrgica ou melhor ocultação das incisões cirúrgicas (Carruthers, 2005).

#### 4.2 Rugas

As rugas são um processo natural do envelhecimento, resultam da combinação de três fatores: o envelhecimento (fotoenvelhecimento intrínseco), a gravidade (linhas verticais e de sono), e da ação muscular (linhas de expressão facial) (Carmthers, 1996). Os agentes de enchimento têm sido o pilar no tratamento deste processo. Embora estes materiais sejam geralmente seguros, têm havido vários relatos de reações alérgicas e idiossincráticas, bem como relatos de oclusão vascular levando ao enfarte e até mesmo a cegueira (Wilber Huang, 2000).



Figura 16 - Rugas antes e depois de tratamento com Toxina Botulínica - Adaptado de (Pereira, 2013)

##### 4.2.1 Linhas de expressão glabellares

As linhas de expressão glabellares verticais são em grande parte resultado da hiperatividade dos músculos corrugador do supercílio com a contribuição de ambos o prócero e o orbicular oculi. A função destes músculos é desenhar as sobrancelhas ínfero-medialmente como uma expressão de emoção (Figura 17) (Carmthers, 1996).

A toxina é mantida a  $-4^{\circ}\text{C}$ . Imediatamente antes do uso, o frasco de 100 U de toxina liofilizada é diluído com 1 ml de solução salina estéril. As mulheres costumam receber 25U de TXB por sessão, enquanto os homens necessitam de 35U. No final da aplicação, os pacientes são orientados a permanecer na vertical e evitar tocar áreas tratadas por 3 a 4 horas para evitar a propagação da toxina aos grupos musculares adjacentes. É importante evitar a injeção de toxina na sobrancelha laterais para o interior do canto do olho, porque isso irá aumentar a probabilidade de ptose. É também muito importante que a injeção seja simétrica de modo a manter um equilíbrio natural das feições após a terapia (Carmthers, 1996).

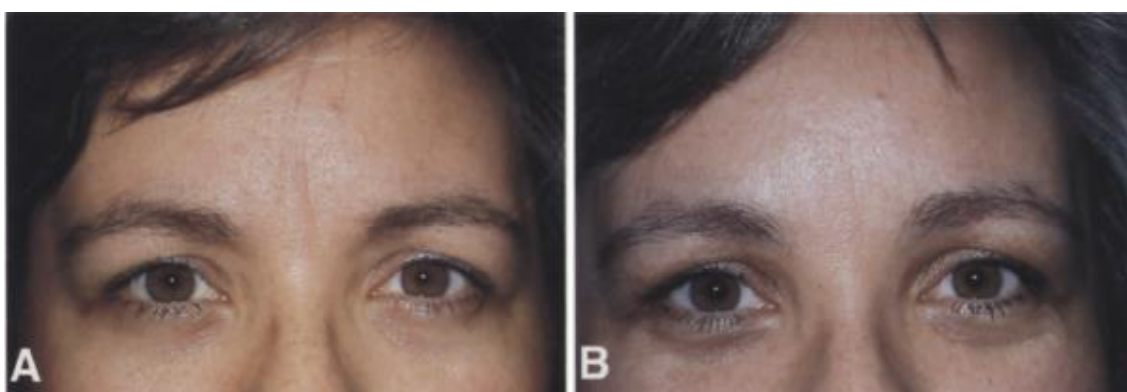


Figura 17- Linhas de expressão glabellares antes do tratamento com TXB (A) e um mês após o tratamento (B) - Adaptado de (Carmthers, 1996)

### 4.3 Hiperidrose

A toxina botulínica interfere com a transmissão não só na junção neuromuscular, mas também no sistema colinérgico autônomo parassimpático e simpático pós-ganglionar. Como tal, é cada vez mais considerado útil no tratamento de várias desordens do sistema nervoso autônomo (Jankovic, 2004).

A Hiperidrose define-se como a transpiração excessiva, pode dar-se nas palmas das mãos, pés ou axilas e afeta cerca de 0,5% da população. Ainda sem causa conhecida, pensa-se ser causada por disfunção hipotalâmica, raramente responde ao tratamento médico, e a simpatectomia está associada a um risco considerável (Jankovic, 2004). Num estudo randomizado, controlado por placebo da hiperidrose axilar, Naumann et al (2003) obtiveram uma taxa de resposta de 96% após um único tratamento. A duração média entre os tratamentos foi de aproximadamente 7 meses e 28% dos pacientes

necessitaram de uma injeção apenas após 16 meses (Carruthers, 2005). Assim, é de notar que uma injeção intradérmica de toxina botulínica tem proporcionado um tratamento altamente eficaz para hiperidrose focal, melhorando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Injeções da TXB nas axilas têm sido associadas a uma redução acentuada na secreção das glândulas sudoríparas apócrinas axilares que normalmente produzem um cheiro pungente quando degradada por alguns microorganismos do local, levando, este tratamento, a uma redução no odor corporal (Jankovic, 2004).

## **5 Desordens Urológicas**

Atualmente, o tratamento farmacológico para disfunções urológicas são agentes anticolinérgicos. Infelizmente, vários pacientes não toleram tal medicação ou sofrem sintomas adversos graves. Estes pacientes podem necessitar de intervenções cirúrgicas, como cistoplastia ou neuromodulação. A TXB é um tratamento de segunda linha altamente eficaz nestes pacientes antes da intervenção cirúrgica (D. Sinhaa, 2006). A ligação aos terminais colinérgicos periféricos e inibição da liberação de acetilcolina na junção, leva a uma paralisação flácida. Este processo parece oferecer uma opção terapêutica atraente, enchendo o vazio entre anticolinérgicos e cirurgia em casos de hiperatividade neurogénica e idiopática do músculo detrusor, Dissinergismo do esfíncter detrusor (DSD), Cistite Intersticial e dor pélvica (D. Sinhaa, 2006, Daniel D. Truong, 2006).

### **5.1 Bexiga hiperreflexa**

Injeções de TXB no músculo do detrusor são úteis no tratamento de bexiga hiperreflexa. Este tratamento é uma possível nova opção terapêutica em pacientes com severa hiperreflexia refratária do detrusor (Daniel D. Truong, 2006). A sua injeção nos músculos do detrusor está indicada nos casos em que medicamentos anticolinérgicos falham ou são intolerados pelo paciente, sendo uma alternativa viável à cirurgia (D. Sinhaa, 2006). Schurch e colaboradores foram os primeiros a relatar a injeção de TXB-A na bexiga em pacientes adultos com hiperatividade do detrusor neurogénica (NDO) de origem espinhal que esvaziou a bexiga por cateterismo intermitente limpo (Daniel D. Truong, 2006).

## **5.2 Dissinergia do esfíncter Detrusor (DSD)**

A aplicação mais generalizada de TXB para condições da uretra é no tratamento de discinesia do esfíncter do detrusor. Esta é uma condição espástica comum em lesões medulares e em pacientes com esclerose múltipla. Afeta os nervos que controlam os músculos esqueléticos e lisos do sistema urinário, causando uma falta de coordenação entre a bexiga e o esfíncter externo. O esfíncter externo permanece num estado de contração, que conduz à obstrução quando a bexiga tenta expulsar a urina. Este dissinergia leva a excessivas pressões na bexiga e incapacidade de a esvaziar completamente, o aumento da pressão pode resultar em danos do detrusor, refluxo uretral ou dano renal. (Christopher P. Smitha, 2004)

No estudo relatado por Christopher P. Smitha, 67% relataram diminuição ou ausência de incontinência, sendo que todos relataram uma melhora significativa da sua patologia (DSD) com a diminuição do volume de urina residual pós-miccional. No entanto, uma mulher com esclerose múltipla observou novo início de incontinência urinária após a injeção no esfíncter externo. No total, eles descobriram um tratamento seguro e promissor para disfunção muscular esquelética e lisa (Christopher P. Smitha, 2004, D. Sinhaa, 2006).

O uso de TXB na retenção urinária e hipocontratilidade do detrusor ajuda a reduzir a resistência do esfíncter uretral e a maioria dos relatórios sugerem que a aplicação de TXB na uretra externa é eficaz no tratamento de dissinergia do esfíncter detrusor (DSD), podendo ser uma opção de tratamento adequado para tratar retenção urinária devido ao detrusor hipocontrátil e não relaxamento do esfíncter externo da uretra (Christopher P. Smitha, 2004, D. Sinhaa, 2006).

## **5.3 Hiperplasia benigna da próstata (HBP)**

O efeito benéfico da TXB-A em sintomas miccionais, levou a ensaios clínicos para determinar a sua eficácia em pacientes com hiperplasia benigna da próstata. O primeiro relato de injeção prostática humana com TXB foi em 2003, Maria e seus colegas injetaram 200U de TXB-A na próstata através do períneo usando orientação ultrassom. Houve 50% de redução da próstata no primeiro mês e, em 33% dos casos deu-se completa redução da próstata em 2 meses. Contudo, o mecanismo pelo qual a TXB-A

reduz o volume da próstata e diminui a resistência uretral ainda não é conhecido (Susan R. Rusnack, 2005).

## **6 Ginecologia**

### **6.1 Vaginismo**

Vaginismo é a contração involuntária recorrente ou persistente dos músculos perineais ao redor do terço externo da vagina quando a introdução de pênis, dedo, tampão ou espéculo é tentada. O vaginismo pode ser primário, ou seja, a mulher nunca foi capaz de ter relações sexuais, ou secundária, que é muitas vezes devido a dispareunia adquirida. É uma patologia relativamente rara, afetando cerca de 1% das mulheres. Após tratamento com TXB na maior parte dos casos há praticamente total reversão do estado patológico com capacidade de ter relações sexuais satisfatórias e praticamente sem efeitos secundários como secura ou incontinência urinária ou fecal (Shirin Ghazizadeh, 2004).

## **7 Desordens Gastrointestinais e proctológicas**

Vários distúrbios gastrointestinais, tais como disfagia causada pelo espasmo da componente cricofaríngea do constritor inferior da faringe, acalasia, e outros espasmos esofágicos, também têm sido tratados com sucesso com injeções locais de TXB. Esta tem sido eficaz no tratamento de anismo associado à obstipação crônica intratável causada por espasmo do esfíncter rectal ou associada à Doença de Parkinson. A fissura anal crônica, uma doença que provoca uma divisão na metade inferior do canal anal associado ao espasmo do esfíncter anal interno e obstipação, é eliminada por injeções rectais de TXB (Jankovic, 2004).

### **7.1 Aclasia**

Aclasia é um distúrbio de deglutição em que o esfíncter esofágico inferior não consegue relaxar, como mostra a figura 18. A TXB como agente paralisante, ajuda a reverter esta situação condição. Num estudo, Panjak et al. 1995, em 21 pacientes com acalásia, foram administradas 80 U de TXB ou placebo, injetado por via endoscópica para o esfíncter esofágico inferior. Uma semana depois, a resposta ao tratamento foi avaliada, a diminuição média da pressão do esfíncter esofágico inferior foi de 33% no grupo de

tratamento, em comparação com um aumento médio de 12% no grupo placebo e um aumento significativo na largura da abertura da esfíncter esofágico inferior foi de 204% no grupo de tratamento, em comparação com uma diminuição média de 14% no grupo placebo. 19 dos 21 pacientes tratados com toxina botulínica apresentou melhora sintomática inicialmente; depois de seis meses 14 pacientes ainda estavam em remissão. Esta melhora foi acompanhada por uma diminuição na retenção esofágica que foi mantida em seis meses. Não houve efeitos adversos graves (Pankaj J. Pasricha, 2005).

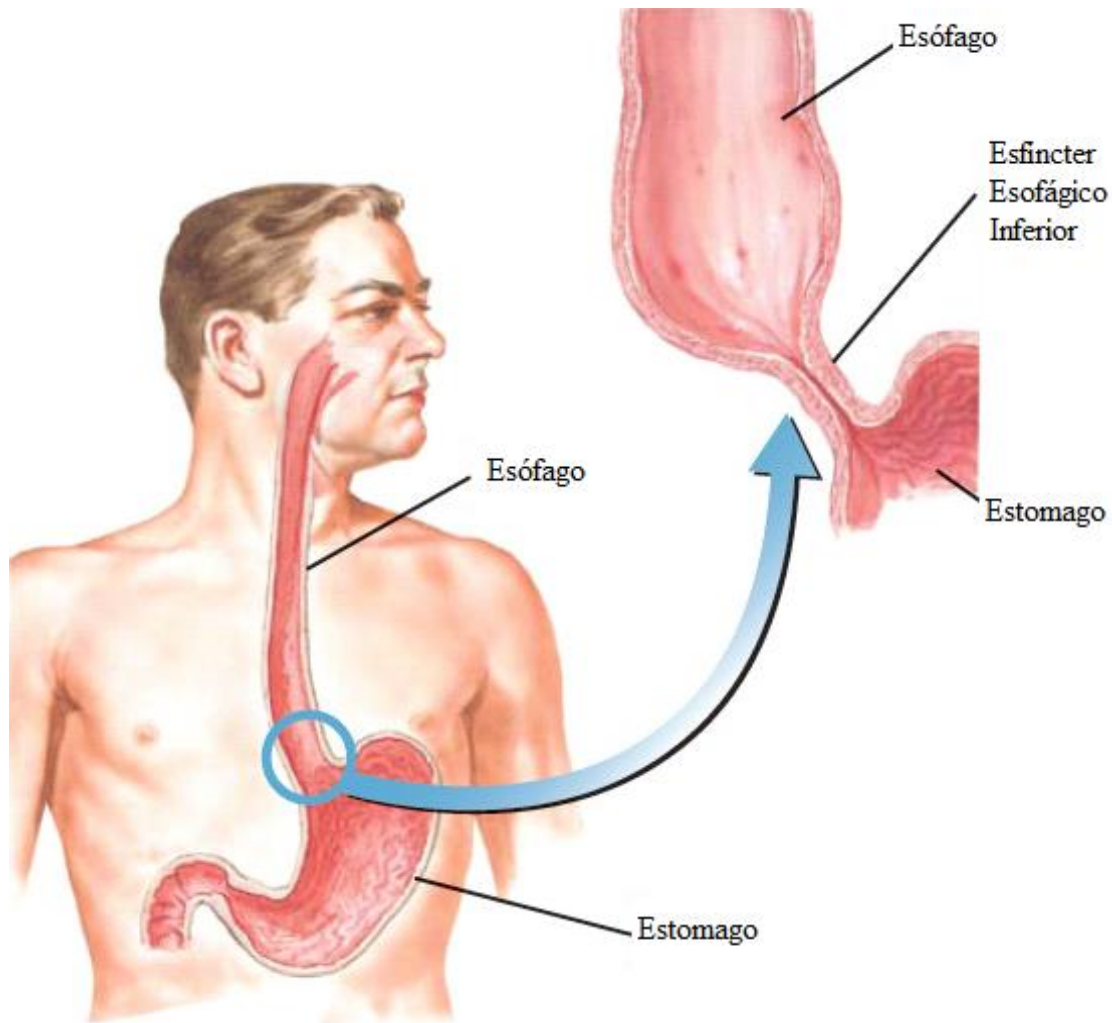


Figura 18 - Aclasia Adaptado de (Salles, 2013)

## 7.2 Fissura Anal

A fissura anal é uma das doenças anais mais comuns (D. Godevenos *et al.*, 2004), é uma fenda na metade inferior do canal anal, mantida pela contração do esfíncter anal interno.

A esfínterectomia, tratamento mais usado, é um procedimento cirúrgico que enfraquece permanentemente o esfíncter interno e pode levar a deformidade anal e incontinência (Giorgio Maria, 1998). 20U de toxina botulínica diluída injetada no sulco interesfíntérico do esfíncter anal nos lados e abaixo da fissura, juntamente com uma alimentação rica em fibras e líquidos. A infiltração local de toxina botulínica no esfíncter anal interno é um tratamento eficaz para a fissura anal crônica (Giorgio Maria, 1998).

## **8 Dor**

Vários são os mecanismos propostos para explicar os efeitos analgésicos da TXB, tal como a inibição da liberação de substâncias que sensibilizam os nociceptores musculares, efeitos sobre os aferentes do fuso, que alteram favoravelmente o padrão de disparo das projeções supraespinhais, alterando o processamento sensorial central, a supressão da inflamação neurogênica, a inibição da substância P, glutamato, e outros péptidos e neurotransmissores envolvidos na mediação da dor entre outros (Jankovic, 2004).

### **8.1 Dor de cabeça tensional e enxaqueca**

Enquanto alguns estudos controlados com placebo, de toxina botulínica mostram benefícios em pacientes com dores de cabeça diárias crônicas e tensões crônicas ou dores de cabeça cervicais, outros mostraram resultados mistos (Anthony Wheeler, 2013).

Ambas as dores de cabeça por contração muscular ou tensional e enxaqueca são cada vez mais tratadas com a TXB, mas há escassez de estudos controlados e randomizados (Anthony Wheeler, 2013). Num estudo randomizado, controlado por placebo que existe para o tratamento da cefaleia do tipo tensional, Smuts et al (1999) descobriram que 100U de TXB-A injetada nos músculos temporal e cervical levou a uma diminuição da gravidade da dor de cabeça aos 3 meses depois da injeção, um maior número de dias sem dor e melhoria determinada pelo Índice de Dor Crônica, em comparação com placebo (Carruthers, 2005).

Os ensaios clínicos para o tratamento da enxaqueca têm demonstrado uma diminuição da incidência e gravidade das dores de cabeça, num período de 3 a 4 meses, juntamente

com uma redução na utilização de analgésicos, alguns estudos mostram eficácia após uma única sessão de tratamento com TXB-A. As injeções para o tratamento de enxaqueca são inseridas geralmente na zona frontal, na nuca e no músculo temporal (Carruthers, 2005).

Vários estudos analisaram o potencial da neurotoxina para o tratamento de condições musculoesqueléticas dolorosas, incluindo síndromes crônicas de dor miofascial e na coluna. Estas condições são caracterizadas por dores musculares com aumento do tónus e rigidez em pontos específicos, nódulos ou bandas, e a palpação também produz dor (Anthony Wheeler, 2013).

## **9 Aplicações da Toxina Botulínica em Parkinson**

Várias das patologias acima descritas podem estar presentes na doença de Parkinson.

O Parkinson é uma doença que afeta o sistema motor, levando a alterações dos movimentos corporais, tremores, rigidez, sialorreia, distonias de várias ordens que levam a alterações na marcha entre outros. Esta doença não tem cura mas a sintomatologia pode ser aliviada. O excesso de tónus muscular é o causador das alterações fisiológicas nesta patologia e, sendo a TXB um relaxante muscular, consegue revertê-las temporariamente, o que a torna bastante eficaz no alívio das várias desordens debilitantes e incapacitantes do Parkinson (Jankovic, 2004, Jenner, 2014).

## **IX Conclusões**

Vista como uma das toxinas mais potentes e mortais do mundo, capaz de causar a morte em pouco tempo ou de ser usada como arma biológica, a toxina botulínica tem mostrado ser um fármaco seguro e eficaz para o tratamento de pacientes com uma variedade de patologias. Tem proporcionado um alívio significativo nos sintomas incapacitantes em pacientes com doenças neurológicas, oftalmológicas, ginecológicas, desordens urológicas e gastrointestinais e até mesmo em dermatologia. Em geral, as complicações da utilização da toxina são ligeiras e transitórias, justificando o uso da TXB na terapêutica. No entanto, todos os efeitos, locais e sistêmicos, da TXB, estão apenas a tornar-se melhor definidos, e as complicações a longo prazo podem ainda não estar bem definidas. Até que estes dados se tornem mais claros, o melhor é administrar o menor número de doses na quantidade mínima necessária da toxina quanto possível aos pacientes, consistentemente com uma adequada gestão da sua doença. Desta forma, os efeitos cumulativos da toxina no sistema neuromuscular podem ser minimizados, se não impedidos.

## X Referências

A Münchau, K P Bhatia - Uses of botulinum toxin injection in medicine today. University Department of Clinical Neurology, Institute of Neurology, London WC1N 3BG. (2000).

Albert J Nantel, Scientific Adviser, Centre De Toxicologie Du Québec- International Programme on Chemical Safety - Poisons Information Monograph 858 Bacteria. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999.

Ana Gabriela Hounie, Eurípedes C. Miguel - Tiques, Cacoetes, Síndrome de Tourette. artmed, 2012.

Andreas Hauschild, Karen Dods - Clostridium Botulinum: Ecology and Control in Foods. (1993).

Ann P. Tighe, Giampietro Schiavo - Botulinum neurotoxins: Mechanism of action. Elsevier Ltd. (2012).

Anthony Wheeler, Howard S. Smith - Botulinum toxins: Mechanisms of action, antinociception and clinical applications. Elsevier Ltd. (2013).

Baptista, Pedro Soares E Rita- Toxina Botulínica. 2005. Disponível em WWW:<URL:[http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0405/toxina\\_botulinica/emplat.htm](http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0405/toxina_botulinica/emplat.htm)>.

Barbieri, Andrew P-a Karalewitz and Joseph T - Vaccines against botulism. Current Opinion in Microbiology - Elsevier Lda. (2012).

Bhunia, Arun - Foodborne Microbial Pathogens: Mechanisms and Pathogenesis. 2008.

Carmthers, Alastair - Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology. Journal of the American Academy of Dermatology. Vol. Volume 34, Number 5, Part 1 (1996).

Carruthers, Alastair - Botulinum toxin type A. Journal of the American Academy of Dermatology. (2005).

Christopher P. Smitha, 1, Piotr Radziszewskib, 1, Andrzej Borkowskib, George T. Somogyia, Timothy B. Boonea, Michael B. Chancellor - Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. Urology, Volume 64, Issue 5, November 2004, Pages 871–875. (2004).

D. Godevenos, E. Pikoulis, E. Pavlakis, P. Daskalakis, A. Stathoulopoulos, E. Gavrielatou; Leppäniemi\*\*\*, A. - The Treatment of Chronic Anal Fissure with Botulinum Toxin. Acta chir belg. (2004).

D. Sinhaa, K. Karri, A.S. Arunkalaivanan - Applications of Botulinum toxin in urogynaecology. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology (2006).

Daniel D. Truong, Wolfgang H. Jost - Botulinum toxin: Clinical use. elsevier Ltd. (2006).

Dionysios E Kymizakis, Aris Pangalos, Chariton E Papadakis, John Logothetis, Nicolas J Maroudias, Emmanuel S Helidonis - The use of botulinum toxin type A in the treatment of Frey and crocodile tears syndromes. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. (2003).

Dressler, Dirk - Clinical applications of botulinum toxin. (2012).

Dutton, Jonathan J. - Botulinurn-A Toxin in the Treatment of Craniocervical Muscle Spasms: Short- and Long-term, Local and Systemic Effects. SURVEY OF OPHTHALMOLOGY

THERAPEUTIC. Vol. VOLUME 41 . NUMBER 1 . JULY-AUGUST 1996 (1996).

F J Montoya, C E Riddell, R Caesar, S Hague- Treatment of gustatory hyperlacrimation (crocodile tears) with injection of botulinum toxin into the lacrimal gland: Royal College of Ophthalmologists Congress 2000. 2000.

Feww - Global Health Alert – Botulism: Infant Formula, Sports Drinks at Risk [em linha]. [Consult. Disponível em WWW:<URL:<http://feww.wordpress.com/2013/08/03/global-health-alert-botulism-infant-formula-sports-drinks-at-risk/>>].

Gever, John- Latest Use for Botox: Teeth Grinding. MedPage Today, 2013. Disponível em WWW:<URL:<http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/AAN/32403>>.

Giorgio Maria, Emanuele Cassetta, Daniele Gui, Giuseppe Brisinda, Anna Rita Bentivoglio, Alberto Albanese - A Comparison of Botulinum Toxin and Saline for the Treatment of Chronic Anal Fissure. The New England Journal of Medicine. (1998).

Guy, Peter- Spastic and Paralytic Muscle Conditions Affecting the Foot. 2013. Disponível em WWW:<URL:<http://www.painfreefeet.ca/index.cfm?id=24854>>.

Habib, A.A. - Botulism. In: LTD., E. - Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition). 2014. p. 448-451.

Hui-Ju Tsai, Et Al - Botulism with Unusual Rapid Progression to Complete Paralysis in a Child. Elsevier Ltd. (2013).

J J M Kruisdijk, J H T M Koelman, B W Ongerboer De Visser, R J De Haan, J D Speelman - Botulinum toxin for writer's cramp: a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up. J Neurol Neurosurg Psychiatry. (2007).

James S. Henkel, William H. Tepp, Amanda Przedpelskia, Robert B. Fritz, Eric A. Johnson, Joseph T. Barbieria - Subunit vaccine efficacy against Botulinum neurotoxin subtypes. Elsevier Ltd. (2011).

Jankovic, J - Botulinum toxin in clinical practice. J Neurol Neurosurg Psychiatry. (2004).

Jenner, Peter - Chapter Three – An Overview of Adenosine A2A Receptor Antagonists in Parkinson's Disease. International Review of Neurobiology. (2014).

Johnson, Edward J. Schantz; Eric A. - Properties and Use of Botulinum Toxin and Other Microbial Neurotoxins in Medicine. MICROBIOLOGICAL REVIEWS, American Society for Microbiology. (1992).

Komunitas Hemifacial Spasm Indonesia. - [em linha]. (2010). [Consult. Disponível na internet:<URL:[http://belajar-mri.blogspot.pt/2010\\_08\\_01\\_archive.html](http://belajar-mri.blogspot.pt/2010_08_01_archive.html)>.

M. Porta, G. Maggioni, F. Ottaviani, A. Schindler - Treatment of phonic tics in patients with Tourette's syndrome using botulinum toxin type A. Neurological Sciences. (2004).

Machado, Joseph - MDS 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. [em linha]. (2014). [Consult. Disponível na

internet:<URL:<http://www.mdsabstracts.com/abstract.asp?MeetingID=801&id=112269>>.

Miia Lindström, Hannu Korkeala - Laboratory Diagnostics of Botulism. Clinical Microbiology Reviews. (2006).

Muniz, Ariadna - Estrabismo (Vesgueira, Vesguice). [em linha]. (2013). [Consult. Disponível na internet:<URL:<http://www.blogdaad.com.br/estrabismo-vesgueira-vesguice/>>].

Ortiz, Fernando - Neurologia on line [em linha]. [Consult. Disponível em WWW:<URL:<http://drfernandoortiz.wordpress.com/2011/11/>>].

Pankaj J. Pasricha, William J. Ravich, Thomas R. Hendrix, Samuel Sostre, Bronwyn Jones, Anthony N. Kalloo - Intrasphincteric Botulinum Toxin for the Treatment of Achalasia. The New England Journal of Medicine. (2005).

Pathogen Regulation Directorate, Public Health Agency of Canada- PATHOGEN SAFETY DATA SHEET - INFECTIOUS SUBSTANCES - CLOSTRIDIUM SPP., 2011. [Consult. Agosto 2014]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/clostridium-spp-eng.php>>].

Pereira, Renata - Botox capilar, como funciona? [em linha]. (2013). [Consult. Disponível na internet:<URL:<http://escovaprogressivabrasil.com/escova-de-botox/>>].

Pessoa, João - Bruxismo (Ranger dos dentes). [em linha]. (2011). [Consult. Disponível na internet:<URL:<http://www.icarojasub.com/news/bruxismo-ranger-dos-dentes-/>>].

Plantier, Renato Duarte - O Que É Blefaroespasm? [em linha]. [Consult. Disponível na internet:<URL:<http://saude.culturamix.com/noticias/o-que-e-blefaroespasm>>].

Prevention, Centers for Disease Control And - Clostridium botulinum - Pathogens & Protocols [em linha]. [Consult. Disponível em WWW:<URL:<http://www.cdc.gov/pulsenet/pathogens/clostridium.html>>].

Programa Nacional de Vacinação. 2014. Disponível em WWW:<URL:<http://www.portaldasauade.pt/portal/conteudos/informacoes+uteis/vacinacao/vacinas.htm>>].

Regina C. M. Whitemarsh, William H. Tepp, Marite Bradshaw, Guangyun Lin, Christina L. Pier, Jacob M. Scherf, Eric A. Johnson,; Pellett, Sabine - Characterization of Botulinum Neurotoxin A Subtypes 1 Through 5

by Investigation of Activities in Mice, in Neuronal Cell Cultures, and

In Vitro. [journals.asm.org](http://journals.asm.org). (2013).

Reiner Benecke, Dirk Dressler - Botulinum toxin treatment of axial and cervical dystonia. Department of Neurology, Rostock University, Germany. (2007).

Reyes, Carme Rey - Distonía Oromandibular Y Síndrome de Meige. [em linha]. (2013). [Consult. Disponível na internet:<URL:<http://aprenderavivircondistonia.blogspot.pt/2013/03/distonia-oromandibular.html>>].

Ricardo Persaud, George Garas, Sanjeev Silva, Constantine Stamatoglou, Paul Chatrath, Kalpesh Patel - An evidence-based review of botulinum toxin (Botox) applications in non-cosmetic head and neck conditions. Journal of the royal society of medicine. (2013).

Salles, Felipe Paludo - Enciclopédia do Aparelho Digestivo - Aclasia. [em linha]. (2013). [Consult. Disponível na internet:<URL:<http://www.progastrojoinville.com.br/enciclopedia/acalasia>>].

Samaranayake, Lakshman - Fundamentos de microbiologia e imunologia na odontologia. 4ª. Elsevier.

Shirin Ghazizadeh, Md, And Masoomeh Nikzad, Md - Botulinum Toxin in the Treatment of Refractory Vaginismus. The American College of Obstetricians and Gynecologists. (2004).

Smith, Leonard A. - Botulism and vaccines for its prevention. Elsevier Ltd. (2009).

Susan R. Rusnack, Steven A. Kaplan - The Use of Botulinum Toxin in Men with Benign Prostatic Hyperplasia. Reviews in Urology - News and Views from the Literature. (2005).

Truong Dd, Stenner A, Reichel G. - Current clinical applications of botulinum toxin. (2009).

Voller B, Földy D, Hefter H, Auff E, Schnider P. - Treatment of the spastic drop foot with botulinum toxin type A in adult patients. Wien Klin Wochenschr. (2001).

Wilber Huang, Jill A. Foster and Arlene S. Rogachefsky - Pharmacology of botulinum toxin. J AM ACAD DERMATOL. (2000).

Wilkenfeld, Ari Jacob Levi - Review of electrical stimulation, botulinum toxin, and their combination for spastic drop foot. Journal of Rehabilitation Research & Development (JRRD). (2013).