

Impacto do uso da Toxina Botulínica em pacientes com Doença de Parkinson: uma Revisão Sistemática

Impact of the use of Botulinum Toxin in patients with Parkinson's Disease: a systematic review

Impacto del uso de Toxina Botulínica en pacientes con enfermedad de Parkinson: una revisión sistemática

Daniely Hackbarth de Souza¹, Laura Faustino Gonçalves², Cláudia Tiemi Mituuti³, Karina Mary de Paiva⁴, Patricia Haas⁵

1. Graduanda em Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC. Florianópolis-SC, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9355-8403>
2. Graduanda em Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC. Florianópolis-SC, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0043-4349>
3. Professora Doutora do Curso de Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC. Florianópolis-SC, Brasil. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8991-3812>
4. Professora Doutora do Curso de Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC. Florianópolis-SC, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7086-534X>
5. Professora Doutora do Curso de Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC. Florianópolis-SC, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9797-7755>

Resumo

Introdução. A Toxina Botulínica (TxB) vem sendo amplamente utilizada para tratar sintomas da doença de Parkinson (DP) e sua eficácia e segurança vem sendo confirmada em diversos estudos. **Objetivo.** Verificar o impacto do uso da toxina botulínica em pacientes com DP. **Método.** A busca por artigos científicos foi conduzida por dois pesquisadores independentes nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), LILACS, SciELO, SCOPUS, WEB OF SCIENCE e BIREME, sem restrição de idioma e localização, durante o período de 2015 a 2020. Para complementar e evitar viés de risco foi realizada uma busca por literatura cinza no Google Scholar. A revisão sistemática foi conduzida conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Foram inclusos na pesquisa estudos que obtiveram pontuação ≥ 6 pontos segundo o protocolo para pontuação qualitativa proposto por Pithon *et al.* **Resultados.** Foram recuperados 97 artigos com potencial de inclusão, sendo que 4 responderam à pergunta norteadora, que consistiu em verificar o impacto do uso da TxB em pacientes com DP. Os artigos selecionados relataram o uso da TxB para tratar a sialorreia, tremor e distonia dos pés. O uso da TxB mostrou-se eficaz a longo prazo para tratar a sialorreia, distonia dos pés e tremor de membro. **Conclusão.** As análises evidenciaram que a TxB possui um impacto positivo aos pacientes com DP, sendo uma grande aliada na melhora da qualidade de vida desses pacientes, tendo poucos efeitos colaterais, sendo em sua maioria leves.

Unitermos. Doença de Parkinson; Toxinas Botulínicas Tipo A; Sialorreia; Distonia; Tremor

Abstract

Introduction. Botulinum Toxin (TxB) has been widely used to treat symptoms of Parkinson's disease (PD) and its efficacy and safety has been confirmed in several studies. **Objective.** To verify the impact of the use of botulinum toxin in patients with PD. **Method.** The search for scientific articles was conducted by two independent researchers in the MEDLINE (Pubmed) databases, LILACS, SciELO, SCOPUS, WEB OF SCIENCE and BIREME, without language and location restrictions, during the period from 2015 to 2020. For to complement and avoid risk bias, a search for gray literature was carried out on Google Scholar. The systematic review

was conducted according to the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Studies that scored ≥ 6 points according to the qualitative scoring protocol proposed by Pithon *et al.* **Results.** 97 articles with potential for inclusion were retrieved, 4 of which answered the guiding question, which consisted of verifying the impact of using TxB in patients with PD. The selected articles reported the use of BTX to treat drooling, tremor and dystonia of the feet. The use of BTX has been shown to be effective in the long term to treat drooling, dystonia of the feet and limb tremor. **Conclusion.** The analyzes showed that BTX has a positive impact on PD patients, being a great ally in improving the quality of life of these patients, with few side effects, most of which are mild. **Keywords.** Parkinson's disease; Botulinum Toxins Type A; Sialorrhea; Dystonia; Tremor

RESUMEN

Introducción. La toxina botulínica (TxB) ha sido ampliamente utilizada para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson (EP) y su eficacia y seguridad ha sido confirmada en varios estudios. Objetivo: Verificar el impacto del uso de toxina botulínica en pacientes con EP.

Método. La búsqueda de artículos científicos fue realizada por dos investigadores independientes en las bases de datos MEDLINE (Pubmed), LILACS, SciELO, SCOPUS, WEB OF SCIENCE y BIREME, sin restricciones de idioma y ubicación, durante el período de 2015 a 2020. Para complementar y evitar sesgos de riesgo, se realizó una búsqueda de literatura gris en Google Scholar. La revisión sistemática se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones de los ítems de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA). Los estudios que puntuaron ≥ 6 puntos según el protocolo de puntuación cualitativa propuesto por Pithon *et al.* **Resultados.** se recuperaron 97 artículos con potencial de inclusión, 4 de los cuales respondieron a la pregunta orientadora, que consistió en verificar el impacto del uso de TxB en pacientes con EP. Los artículos seleccionados informaron sobre el uso de BTX para tratar el babeo, el temblor y la distonía de los pies. Se ha demostrado que el uso de BTX es eficaz a largo plazo para tratar el babeo, la distonía de los pies y el temblor de las extremidades. **Conclusión.** Los análisis mostraron que la BTX tiene un impacto positivo en los pacientes con EP, siendo un gran aliado en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes, con pocos efectos secundarios, la mayoría de ellos leves.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson; Toxinas botulínicas de tipo A; Sialorrea; Distonía; Temblor

Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC. Florianópolis-SC, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 16/03/2021

Aceito em: 23/08/2021

Endereço para correspondência: Patrícia Haas. R. Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira s/n. Trindade. Florianópolis-SC, Brasil. CEP 88040-900. Tel.: (48) 99614949. E-mail: patricia.haas@ufsc.br

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa com perda progressiva de neurônios dopaminérgicos, essa perda ocorre no mesencéfalo, mais precisamente na substância negra¹. A DP faz parte das sinucleinopatias, caracterizada pelo acúmulo da proteína alfa-sinucleína de forma anormal, formando os corpos de Lewy, sendo esse um marcador neuropatológico da DP². Esta

doença normalmente acomete cerca de 1% a 2% dos indivíduos acima dos 60 anos, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais frequente depois da doença de Alzheimer³. Apesar da etiologia da doença não ser totalmente clara, alguns fatores de risco como a predisposição genética, estresse oxidativo e neurotoxinas ambientais podem influenciar no desenvolvimento da DP⁴.

A DP foi descrita pela primeira vez por James Parkinson (1817), que a caracterizou como paralisia agitante, tendo como manifestações clínicas motoras a bradicinesia, caracterizada pela perda progressiva da velocidade e amplitude dos movimentos, a rigidez muscular, o tremor de repouso, que é um movimento involuntário, rítmico e oscilatório, e por fim, as alterações posturais e da marcha, com uma postura fletida, marcha lenta com passos curtos e baixos⁵. Os sintomas não motores como déficit cognitivo, depressão, ansiedade, psicose, fadiga, disfagia, sialorreia, disfunção urinária e distúrbios do sono são recorrentes na DP⁶.

Embora não exista cura para a DP, seu principal meio de tratamento é a utilização da levodopa, que tem como base restaurar a atividade dopaminérgica e assim, melhorar a mobilidade funcional do paciente⁷. Outro medicamento que vem sendo utilizado para tratar alguns sintomas da doença é a toxina botulínica (TxB), cuja função é inibir a liberação de acetilcolina nos terminais nervosos periféricos, resultando na diminuição da contração muscular⁸.

A TxB é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium Botulinum*, e inicialmente foi descrita pelo autor Justinus Kerner (1817), onde descreveu o primeiro caso de botulismo. De acordo com o autor, a TxB interfere na excitabilidade do sistema nervoso motor e autonômico, e a partir disso, o autor descreve o uso medicamentoso da toxina principalmente nas doenças que acometem o sistema nervoso central (SNC)⁹.

As ações medicamentosas da TxB na DP são diversas, como tratamento da sialorreia, disfagia, síndrome de pisa, constipação, disfunção urinária e distonia de membros, todavia, o tratamento com a TxB pode apresentar efeitos colaterais, como fraqueza muscular, disfagia e alterações na fala, essas reações adversas podem estar relacionadas com a finalidade, frequência e quantidade da dose^{10,11}.

A partir do exposto, a presente pesquisa apresenta como objetivo verificar o impacto do uso da toxina botulínica em pacientes com doença de Parkinson, visando responder a seguinte pergunta norteadora de pesquisa: qual o impacto do uso da toxina botulínica para os pacientes portadores da doença de Parkinson?

MÉTODO

Protocolo e Registro

A presente revisão visa verificar o Impacto do uso da Toxina Botulínica em pacientes com Doença de Parkinson, foi conduzida conforme as recomendações *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-*

Analyses)¹². As buscas por artigos científicos foram conduzidas por dois pesquisadores independentes nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (Pubmed), LILACS, SciELO, SCOPUS, WEB OF SCIENCE e BIREME, sem restrição de idioma e localização, durante o período de 2015 a 2020. A pesquisa foi estruturada e organizada na forma PICOS (Tabela 1), que representa um acrônimo para **P**opulação alvo, a **I**ntervenção, **C**omparação, "**O**utcomes" (desfechos), **S**tudy. População de interesse ou problema de saúde (P) corresponde a pacientes; intervenção (I): toxina botulínica; comparação (C): doença de Parkinson; outcome (O): impacto; (S): estudo transversal, estudo observacional, relatos de caso, estudos de caso-controle, ensaios clínicos controlados, estudos de coorte.

Tabela 1. Descrição dos componentes do PICOS.

| Acrônimo | Definição |
|-----------------|---|
| P | Pacientes |
| I | Toxina Botulínica |
| C | Doença de Parkinson |
| O | Impacto |
| S | Estudo transversal Estudo observacional Relatos de caso Estudos de caso-controle Ensaio clínicos controlados Estudos de coorte |

Estratégia de Pesquisa

Os descritores foram selecionados a partir dos vocabulários controlados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Heading Terms* (MeSH), haja vista a sua grande utilização pela comunidade científica para a indexação de artigos na base de dados PubMed. Utilizou-se como estratégia de busca a combinação de descritor e operador booleano: *(Parkinson's disease) and (Parkinson) and (botulinum toxin)* A busca ocorreu de forma concentrada em janeiro de 2021. Para complementar e evitar viés de risco foi realizada uma busca por literatura cinza no *Google Scholar*.

Crítérios de Elegibilidade

Foram inclusos estudos sem restrição de idioma e localização, durante o período de 2015 a 2020. A Tabela 2 representa os critérios de inclusão e exclusão desenvolvidos nesta pesquisa. O estudo obteve pontuação 12 no protocolo modificado de Pithon *et al.*¹³ para avaliação da qualidade dos mesmos.

Risco de viés

A qualidade dos métodos utilizados no estudo incluído foi avaliada pelos revisores de forma independente (PH e CTM), de acordo com a recomendação PRISMA¹². A avaliação priorizou a descrição clara das informações. Neste ponto, a revisão foi realizada às cegas, mascarando os nomes dos

autores e revistas, evitando qualquer viés potencial e conflito de interesses.

Tabela 2. Síntese dos critérios de incluso/exclusão.

| Critérios de Inclusão | |
|------------------------------|---|
| Delineamento | Relatos de casos Estudos de casos e controle Ensaio clínico controlado Estudos de coorte Estudos em triagem Estudos observacionais |
| Localização | Sem Restrição |
| Idioma | Sem restrição |
| Período | 2015 a 2020 |
| Critérios de Exclusão | |
| Delineamento | Cartas ao editor Diretrizes Revisões de literatura Revisões sistemáticas Meta-análises |
| Estudos | Estudos pouco claros Mal descritos ou inadequados |
| Forma de publicação | Apenas resumo |

Critérios de Exclusão

Foram excluídos estudos publicados nos formatos de Cartas ao editor, diretrizes, revisões de literatura, revisões narrativas, revisões sistemáticas, meta análises e resumos. Estudos indisponíveis na íntegra, também foram excluídos (Tabela 2).

Análise dos dados

A extração dos dados para o processo de elegibilidade dos estudos foi realizada utilizando-se uma ficha própria para revisão sistemática elaborada por dois pesquisadores em Programa Excel[®], na qual os dados extraídos foram adicionados por um dos pesquisadores e, então, conferidos por outro pesquisador. Inicialmente foram selecionados de acordo com o título; em seguida, os resumos foram analisados e apenas os que fossem potencialmente elegíveis foram selecionados. Com base nos resumos, artigos foram selecionados para leitura integral, foram admitidos os que atendiam a todos os critérios pré-determinados.

Forma de seleção dos estudos

Inicialmente os revisores de elegibilidade (DHS e LFG) foram calibrados para a realização da revisão sistemática por KMP e PH. Após a calibração e esclarecimentos de dúvidas, os títulos e resumos foram examinados pelos revisores de elegibilidade (CTM e PH), de forma independente, os quais não estavam cegos para o nome dos autores e das revistas. Aqueles que apresentaram um título dentro do âmbito, mas os resumos não estavam disponíveis, também foram obtidos e analisados na íntegra. Foram excluídos estudos fora do âmbito proposto, relatos de caso, cartas ao editor e/ou editorial, revisões de literatura, índices, resumos e revisão sistemática, metanálise. Posteriormente, os estudos elegíveis preliminarmente tiveram o texto completo obtido e avaliado.

Dados Coletados

Após a triagem, o texto do artigo selecionado foi revisado e extraído de forma padronizada por dois autores (DHS e LFG) sob a supervisão de PH e CTM, identificando-se ano de publicação, local da pesquisa, idioma de publicação, tipo de estudo, amostra, método, resultado e conclusão do estudo.

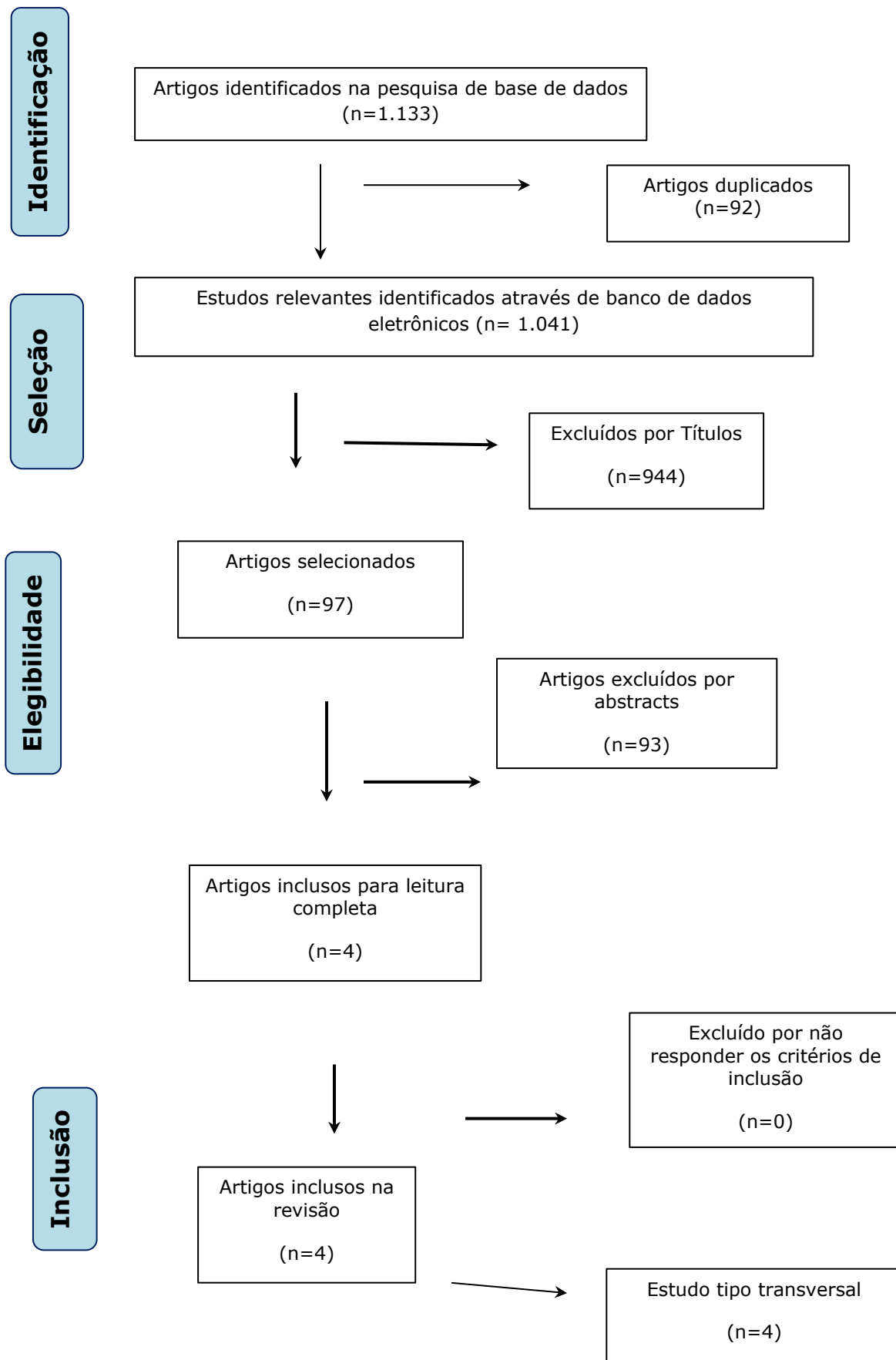
Resultado clínico

O resultado clínico de interesse consistiu em verificar o impacto do uso da toxina botulínica em pacientes com Doença de Parkinson. Aqueles que não utilizaram a abordagem definida não fizeram parte da amostra da revisão sistemática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foram selecionados 1.133 artigos, dimensionado para 1.041 após exclusão por repetição; em seguida, os títulos e resumos foram analisados e 1.028 trabalhos foram excluídos pois não estavam no escopo da proposta da pesquisa. Sendo então admitidos para a análise final quatro artigos no qual todos foram inclusos respondiam à pergunta norteadora proposta (Figura 1). Os desenhos do estudo selecionado foram do tipo transversal.

Figura 1. Fluxograma de busca e análise dos artigos.



A partir dos descritores eleitos, os bancos de dados foram consultados e foram obtidos os resultados disponibilizados na Tabela 3.

Tabela 3. Classificação das referências obtidas nas bases de dados Pubmed, Scielo, Lilacs, Web Of Science, Scopus e Bireme.

| Descritores | Nº total de artigos | Nº de Referências excluídas | Motivo da exclusão | Nº de artigos selecionados | Banco de dados |
|---|----------------------------|------------------------------------|--|-----------------------------------|---|
| (Parkinson's disease) and (Parkinson) and (botulinum toxin) | 70 | 69 | Excluídos por título (48) Excluídos por resumo (21) Artigos duplicados (0) | 1 | PUBMED |
| (Parkinson's disease) and (Parkinson) and (botulinum toxin) | 7 | 7 | Excluídos por título (5) Excluídos por resumo (1) Artigos duplicados (1) | 0 | LILACS |
| (Parkinson's disease) and (Parkinson) and (botulinum toxin) | 3 | 3 | Excluídos por título (2) Artigos duplicados (1) | 0 | SCIELO |
| (Parkinson's disease) and (Parkinson) and (botulinum toxin) | 441 | 440 | Excluídos por título (389) Excluídos por resumo (32) Artigos duplicados (19) | 1 | SCOPUS |
| (Parkinson's disease) and (Parkinson) and (botulinum toxin) | 209 | 208 | Excluídos por título (155) Excluídos por resumo (8) Artigos duplicados (45) | 1 | WEB OF SCIENCE |
| (Parkinson's disease) and (Parkinson) and (botulinum toxin) | 402 | 401 | Excluídos por título (344) Excluídos por resumo (31) Artigos duplicados (26) | 1 | BIREME |
| Total | 1.133 | 1.129 | Excluídos por título (992) Excluídos por resumo (93) Artigos duplicados (92) | 4 | PUBMED, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, BIREME |

Desenho dos estudos

Jost 2020¹⁴ realizaram um estudo no qual foram selecionados adultos com idade média entre 18-80 anos com DP, Parkinsonismo atípico, acidente vascular cerebral (AVC) ou lesão cerebral traumática. O estudo investigou a eficácia a longo prazo e a segurança de Toxina botulínica tipo A (TxB-A) 75 e 100U para o tratamento da sialorreia crônica durante 64 semanas. A taxa de fluxo salivar foi medida a partir da coleta direta da saliva na 4 e 16 semanas após a injeção nos ciclos 1-4 e no final do estudo¹.

A pesquisa de Alvarado-Gutiérrez 2015¹⁵ realizada com 6 pacientes diagnosticados com DP e buscou analisar o uso da TxB para o tratamento da sialorreia, as análises dos resultados foram feitas a partir da Escala Clínica para doença de Parkinson (SCS-PD), gravidade e frequência de salivação (DSFS) separadamente.

Gupta 2016¹⁶ buscaram investigar a eficácia da TxB na redução da distonia de pé em 6 pacientes portadores da DP com estimulação cerebral profunda (ECP). Os pacientes tinham uma faixa etária de 46-68 anos, e a média de aparecimento de distonia nos pés foi de 3 anos após a ECP.

O estudo de Samotus 2017¹⁷ foi realizado com 28 pacientes com DP com tremor incômodo e incapacitante, os pacientes receberam seis tratamentos com TxB-A a cada 16 semanas, totalizando 96 semanas de tratamento para redução do tremor de membro superior. Um total de 7 músculos do punho e 4 músculos do braço foram selecionados, os locais de injeção muscular foram

selecionados com base na contribuição anatômica conhecida para o movimento de cada articulação e a dosagem para a aplicação no ombro e punho foi dividida com base na quantidade/porcentagem de tremor em cada grau de liberdade (DOF) em que a articulação se move.

Escalas utilizadas

A *Global Impression of Change Scale* (GICS) foi medida por uma escala *Likert* de 7 pontos, sendo -3 (muito pior) e +3 (melhorou muito) na 4^o e 8^o semana após a injeção de TxB, nos ciclos 2-4 e no final do estudo. Um total de 173 indivíduos completaram o período principal, 123 pacientes (71,1%) apresentaram sialorreia decorrente da DP. 74 pacientes receberam TxB-A 75U e os outros 74 receberam do tipo A 100U, a maioria recebeu a mesma dosagem em todos os ciclos de injeção. A melhora da sialorreia foi relatada 4 semanas após as injeções¹⁴.

Os pacientes incluídos na amostra tinham que estar classificados em 3 ou mais no item 6 da UPRDS e não apresentar disfagia. As escalas utilizadas foram *Clinical Sialorrhea Scale for Parkinson's Disease* (SCS-PD), e *Severity and Frequency for Salivation* (DSFS), que foram medidas no momento da admissão do estudo e nas semanas 1, 2, 4, 8, 12 e 16¹⁶. A escala SCS-PD é uma avaliação subjetiva, com sete questões que avaliam a gravidade e a frequência de salivação, assim como o comprometimento social e funcional. A DSFS avalia a quantidade de sialorreia,

onde a gravidade é avaliada em uma escala de cinco pontos e a frequência é avaliada em quatro pontos¹⁸.

Os resultados primários foram medidos através da Escala *Burke Fahn Marsden Dystonia* (BFMD), que avalia a gravidade da distonia e consiste em uma subescala de movimento (BFMMS) e deficiência (BFMDS). A BFMMS mede a distonia em nove regiões do corpo, e a BFMDS é um marcador funcional de atividades diárias relatadas pelo acompanhante ou pelo paciente¹⁹. Obteve-se uma melhora da pontuação inicial de 4 para 2, 3 para 1, 4 a 2, 4 a 2, 4 a 0 e 3 a 1 nos 6 pacientes, respectivamente. Os resultados secundários foram avaliados pela Escala *Analogic visual scale*, utilizada para avaliar a frequência da sialorreia¹⁸, a UPDRS, que é uma ferramenta clínica utilizada para avaliar o estado funcional e o desempenho motor do paciente²⁰. Além dos testes *Timed Up and Go* (TUG) que é um teste básico de mobilidade funcional, onde o paciente se levanta da cadeira, caminha três metros e volta a sentar-se na cadeira, o teste de caminhada de 6 minutos, que mede a capacidade de exercício funcional²¹, e a velocidade e cadência de marcha foram avaliadas pela Escala *Goal Attainment Scaling* (GAS)¹⁶.

Foram utilizadas escalas clínicas, como a escala de avaliação de tremor, a *Fahn-Tolosa-Marin* (FTM), que avalia a gravidade do tremor durante o repouso, posições de postura e ação, além da capacidade de escrever e derramar líquidos e a incapacidade funcional causada pelo tremor¹⁷, e a UPDRS. Na semana 80, 7% (2/28) dos participantes se

retiraram do estudo devido a dificuldades de agendamento, 14% (4/28) retiraram-se devido à incômoda fraqueza nas mãos, mas tiveram alguma melhora no tremor, 11% (3/28) retiraram-se devido a falta de benefício do tratamento, mas não apresentava qualquer fraqueza, e 11% (3/28) retirou devido alterações em sua saúde que estavam fora do estudo e não poderiam mais participar¹⁷.

Benefícios do tratamento

A melhora sustentada e a eficácia remanescente foram relatadas após 16 semanas. As pontuações GICS mostraram melhora em todas as visitas, sendo mais evidente na 4^o e 8^o semana após a injeção, e a eficácia remanescente foi demonstrada após 16 semanas. Houve uma melhora na severidade e frequência da saliva, além disso, as pontuações dos sintomas de fala permaneceram estáveis ao longo do estudo. Efeitos adversos foram relatados, sendo em sua grande maioria leve ou moderado, o mais frequente foi boca seca por 3 (4,4%) e 9 (12,5), outros efeitos foram disfagia relatado por 1 (1,5%), e 3 (4,2%), e distúrbio da fala relatado por 2 (2,9%) e zero pacientes após o uso da TB-A 75U e 100U respectivamente¹⁴.

Os pacientes relataram melhora dos sintomas logo na primeira semana de aplicação. Para a SCS-PD a melhor resposta foi obtida na primeira semana, onde, a pontuação média por item diminuiu de 50 até 75%, o efeito da TxB se manteve até a 12 semana. Nenhum efeito adverso foi relatado¹⁵.

Foi obtido nos resultados secundários uma redução na pontuação da dor em todos os pacientes, sendo 4 a 0, 5 a 0, 5 a 1, 2 a 0, 7 a 2 e 2 a 0. Além disso, houve melhorias nas pontuações UPDRS, com aumento da velocidade da marcha, cadência e aumento na Escala de Alcance de Metas¹⁶.

Observou-se uma redução significativa no tremor de repouso da semana 0 a semana 16, e foi mantida até a semana 96. O tremor de ação no membro tratado também foi reduzido de uma pontuação média de $1,6 \pm 0,9$ na semana 0 para $0,7 \pm 0,7$ na semana 96. Uma melhora na capacidade de escrever e derramar líquidos em seus braços também foi relatada na semana 54, que continuou até a semana 80. A incapacidade funcional foi avaliada pela parte C do FTM, a pontuação média para comer, beber, higiene e atividades sociais melhorou significativamente ao longo do tratamento. A análise cinemática detectou uma redução significativa nas amplitudes do tremor em 70% dos pacientes. Os efeitos adversos foram limitados à fraqueza nos músculos injetados¹⁷.

As características principais das pesquisas selecionadas para este estudo, encontram-se expostas na Tabela 4.

Tabela 4. Síntese dos artigos incluídos.

| Autor/ Ano/ Local de publicação | Objetivo | Nº | Método | Resultados | Conclusão |
|--|--|-----------|---|--|---|
| Alvarado-Gutiérrez 2015 ¹⁵ | Estudar se doses baixas de TxB na glândula parótida é eficaz e sem a presença de efeitos colaterais | 6 | Estudo transversal descritivo, realizado através da escala clínica para doença de Parkinson (SCS-PD), gravidade e frequência de salivação. | Os autores relataram uma diminuição significativa na pontuação global SCS-PD, os participantes relataram uma melhora nos sintomas logo na primeira semana de aplicação, corroborando para um efeito benéfico da toxina botulínica. | Uma dose de 75U de TxB parece ser adequada para o controle do sintoma sem criar efeitos adversos indesejáveis. |
| Gupta 2016 ¹⁶ | Investigar a eficácia da TxB na redução da distonia, dor e melhora da função dos membros inferiores. | 6 | As escalas de Burke Fahn, Pontuação de Distonia de Marsden, pontuação visual analógica de dor, Escala de Avaliação da Doença de Parkinson localizada (UPDRS) - membro inferior, teste <i>Timed up and Go</i> (TUG), Teste de caminhada de 6 minutos (TC6), velocidade da marcha, cadência em uma passarela instrumentada, e Escala de Alcance de Metas (GAS) foram usadas para avaliar os resultados velocidade da marcha, cadência em uma passarela instrumentada, e Escala de Alcance de Metas (GAS) foram usadas para avaliar os resultados. | Três semanas após a injeção de toxina botulínica, melhorias de escala foram observadas na distonia, dor, UPDRS, TC6, velocidade da marcha e cadência. Cinco de 6 pacientes melhoraram no teste TUG. Os pacientes também relataram melhoramentos em seus objetivos GAS. | Concluiu-se que as injeções de TxB melhoraram significativamente a distonia nos pés, dor e resultados funcionais dos membros inferiores. |
| Samotus 2017 ¹⁷ | Avaliar o uso da TxB associada a orientação cinemática para tratar os tremores decorrentes da DP. | 28 | 28 pacientes com tremor incômodo e incapacitante receberam seis tratamentos com TxB tipo A. Foram usadas escalas clínicas, incluindo a escala de avaliação de tremor Fahn-Tolosa-Marin (FTM) e avaliações de tremor baseadas em sensores. A cinemática foi utilizada para identificar quais músculos do braço contribuíram para os tremores. | Foram relatadas melhorias significativas após o primeiro tratamento, sendo mantido até a semana 96. A cinemática detectou uma redução significativa nas amplitudes do tremor em 70%. Os efeitos adversos foram limitados a fraqueza nos músculos que foram injetados. | A cinemática é um procedimento que pode ajudar os médicos a avaliar e determinar os parâmetros ideais da BoNT-A para aliviar o tremor. As injeções de TxB tipo A são toleráveis e eficazes. |

Tabela 4 (cont.). Síntese dos artigos incluídos.

| Autor/ Ano/ Local de publicação | Objetivo | Nº | Método | Resultados | Conclusão |
|--|--|-----|--|--|---|
| Jost 2020 ¹⁴ | Investigar a eficácia e segurança de injeções repetidas de Toxina Botulínica (TxB) ao longo de 64 semanas. | 184 | Adultos com sialorreia foram randomizados para toxina botulínica tipo A 75U e 100U. A avaliação de eficácia e segurança foi feita a partir da taxa de fluxo salivar não estimulado (UFSR), Escala de Impressão de Mudança Global (GICS), Escala de Gravidade e Frequência (DSFS), Inventário Motor para Doença de Parkinson (mROMP) escores de sintomas de baba, fala e deglutição, e evidência de eventos adversos (AEs). | 173/184 sujeitos completaram o período principal e entraram no período de extensão. 144 pacientes receberam TxB em ambos os períodos. A UFSR diminuiu. As pontuações GICS, DSFS E mROMP também melhoraram. Os escores de fala e deglutição se mantiveram estáveis. Os efeitos adversos mais comuns foram boca seca e disfagia. | Os dados obtidos suportam a eficácia e segurança a longo prazo do tratamento repetido com TxB tipo A para sialorreia. |

Toxina Botulínica (TxB). Taxa de fluxo salivar não estimulado (UFSR). Escala de Impressão de Mudança Global (GICS). Escala de Gravidade e Frequência (DSFS). Inventário Motor para Doença de Parkinson (mROMP). Eventos adversos (EAs). Fahn-Tolosa-Marin (FTM). Escala de Avaliação da Doença de Parkinson localizada (UPDRS). Timed up and Go (TUG). Teste de caminhada de 6 minutos (TC6). Escala de Alcance de Metas (GAS). Escala clínica para doença de Parkinson (SCS-PD)

É notório que a toxina botulínica (TxB) está contemplada no *hall* dos medicamentos mais usados para tratar diversos sintomas da doença de Parkinson (DP). A TxB impede a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, principalmente nos músculos esquelético e liso, além de agir também nas glândulas, como por exemplo as salivares e parótidas, para tratar os sintomas da sialorreia. Os efeitos da TxB duram em média de 3 a 4 meses quando são aplicadas no músculo esquelético e de 6 a 9 meses no músculo liso¹⁸.

O primeiro estudo (Jost 2020¹⁴) relata uma redução consistente na média de fluxo salivar após a injeção de TxB

para o tratamento da sialorreia, sendo as maiores melhorias relatadas após 4 semanas da injeção. No segundo estudo (Alvarado-Gutiérrez 2015¹⁵) também houve uma melhora significativa nos índices de salivação excessiva que foram notadas logo na primeira semana de aplicação. A sialorreia é descrita pela produção excessiva de saliva, e muitas vezes, os pacientes com esta condição apresentam irritação perioral, rachaduras e infecções orais, desidratação, odor fétido e comprometimento da higiene, afetando de forma negativa a fala e interação social¹⁹. Os resultados obtidos por esses autores condizem com a literatura, como o estudo realizado com 53 pacientes onde foi relatado uma melhora em 65,22% desses pacientes²⁰. A TxB é segura, tolerável e eficaz para o tratamento da sialorreia, tendo em vista que em sua pesquisa houve uma melhora significativa nos escores de frequência e gravidade de salivação²¹.

Na pesquisa realizada por Gupta 2016¹⁶ obteve-se como resultado uma melhora nas escalas que avaliam a distonia nos pés, além da melhora da dor e dos resultados funcionais dos membros inferiores, o que corrobora com outros estudos, que relataram uma redução significativa na dor e na gravidade da distonia²² e que descreveu uma melhora em todos os pacientes em 10 dias e em 21 pacientes a dor desapareceu completamente em 4 meses sem relato de efeitos colaterais após o uso da TxB²³. Todavia, são poucos os estudos que verificam o impacto do uso da TxB na distonia nos pés, o que torna um campo de estudo que precisa ser

mais explorado para se ter maior certeza da eficácia e segurança deste medicamento.

Sobre a ação da TxB para tratar o tremor de membro superior na DP, Samotus 2017¹⁷ mostraram em seu estudo uma melhora significativa após o primeiro tratamento. Além dos efeitos positivos na diminuição do tremor, os autores relatam também que um dos maiores desafios para usar a TxB para tratar os tremores está na alta complexidade e no grande número de componentes que estão envolvidos no movimento do tremor, mas os autores concluem que a TxB é uma opção de tratamento viável para tremor na DP²⁴. Também foram descritas melhoras substanciais nos escores de classificação de tremor e gravidade, com baixa ocorrência de efeitos colaterais²⁵.

Jost 2020¹⁴ e Samotus 2017¹⁷ descreveram em suas pesquisas a ocorrência de efeitos adversos, sendo eles leves e raros, o que é compatível com resultados de outros estudos, que mencionam como efeito adverso mais comum a boca seca (15%)²¹ e apenas dois casos de fraqueza nos músculos da deglutição entre 53 pacientes²⁰. Esses resultados demonstram que apesar dos efeitos adversos serem possíveis após a aplicação da TxB eles são em sua maioria leves. Os efeitos colaterais podem ser descritos como relativos, raros e descritos, sendo que os relativos podem ser evitáveis ou facilmente contornados e os descritos ocorrem por erro técnico, na avaliação clínica do paciente, dosagem ou diluição²⁶.

CONCLUSÃO

A presente pesquisa teve como objetivo avaliar o impacto do uso da toxina botulínica (TxB) nos indivíduos com doença de Parkinson (DP). As análises evidenciaram que a aplicação da TxB para tratar os sintomas da DP é uma importante aliada para a melhora da qualidade de vida dos pacientes acometidos por esta doença. No entanto, não foram encontrados estudos mais específicos que visem detalhar a relação de problemas na fala com o uso da TxB, ainda são escassos, assim como estudos que relatam a aplicação da TxB para tratar a distonia nos pés.

REFERÊNCIAS

- 1.Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. An [18F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain* 1996;119:585-91. <https://doi.org/10.1093/brain/119.2.585>
- 2.Teive HA. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. *Rev Neurocienc* 2005;13:201-14. <https://doi.org/10.34024/rnc.2005.v13.8794>
- 3.Wood LD. Clinical review and treatment of select adverse effects of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2010;27:295-310. <https://doi.org/10.2165/11318330-000000000-00000>
- 4.Andrade L, Barbosa ER, Cardoso F, Teive HAG. Doença de Parkinson: Estratégias atuais de tratamento. 4ª ed. São Paulo: Omnifarma, 2014.
- 5.Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2002;14:223-36; discussion 222. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>
- 6.Cabreira V, Massano J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. *Acta Med Port* 2019;32:661-70. <http://dx.doi.org/10.20344/amp.11978>
- 7.Correia MGS, Paixão AO, Jesus AVF, Silva FS, Messias GMS, Nunes TLGM, et al. Doença de Parkinson: uma desordem neurodegenerativa. *CGCBS* 2013;1:57-65. <https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas/article/view/290>
- 8.Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 2005;26:785-93. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2005.01.017>
- 9.Colhado OCG, Boeing MO, Bornia L. Toxina botulínica no tratamento da dor. *Rev Bras Anesthesiol* 2009;59:366-81. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942009000300013>

10. Jocson A, Lew M. Use of botulinum toxin in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;59:57-64.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.12.002>
11. Amantéa DV, Novaes AP, Campolongo GD, Barros TP. A Utilização da Toxina Botulínica tipo A na Dor e Disfunção Temporomandibular. *J Bras Oclus ATM Dor Orof* 2003;3:170-3.
<https://www.dtscience.com/wp-content/plugins/pdf-viewer-for-wordpress/web/viewer-shortcode.php?file=https://www.dtscience.com/wp-content/uploads/2015/10/A-Utiliza%C3%A7%C3%A3o-da-Toxina-Botul%C3%ADnica-tipo-A-na-Dor-e-Disfun%C3%A7%C3%A3o-Temporomandibular.pdf&settings=111101011&lang=en-US#page=&zoom=auto>
12. Moher D, Shamseer L, Clarke M. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2632>
13. Pithon MM, Sant'anna LIDA, Baião FCS, Santos RL, Coqueiro RS, Maia LC. Assessment of the effectiveness of mouthwashes in reducing cariogenic biofilm in orthodontic patients: a systematic review. *J Dent* 2015;43:297-308. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2014.12.010>
14. Jost WH, Friedman A, Michel O, Oehlwein C, Slawek J, Bogucki Andrzej, *et al.* Long-term incobotulinumtoxinA treatment for chronic sialorrhea: efficacy and safety over 64 weeks. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;70:23-30.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.11.024>
15. Alvarado-Gutiérrez AY, Franco JH, Villavicencio IS. Toxina botulínica tipo A en el tratamiento de sialorrea en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Arc Neurocienc* 2015;20:174-81.
<http://neurociencias.valoragregado.org/index.php/ADN/article/view/89/109>
16. Gupta AD, Visvanathan R. Botulinum toxin for foot dystonia in patients with Parkinson's disease having deep brain stimulation: A case series and a pilot study. *J Rehabil Med* 2016;48:559-62.
<http://dx.doi.org/10.2340/16501977-2094>
17. Samotus O, Lee J, Jog M. Terapia de tremor de longo prazo para Parkinson e tremor essencial com injeções de toxina botulínica tipo A guiadas por sensor. *PLoS One* 2017;12:e0178670.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0178670>
18. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompolti K, *et al.* Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation-critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:635-46.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.22260>
19. Kuiper MJ, Vrijenhoek L, Brandsma R, Lunsing RJ, Burger H, Eggibk H, *et al.* The Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale is Age-Dependent in Healthy Children. *Mov Disord Clin Pract* 2016;3:580-6.
<http://dx.doi.org/10.1002/mdc3.12339>

20. Gómez-Caravaca MT, Cáceres-Redondo MT, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carrillo F, Carballo M, *et al.* The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders. *Neurol Sci* 2015;36:275-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-014-1950-y>
21. Chinnapongse R, Gullo K, Nemeth P, Zhang Y, Griggs L. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial. *Mov Disord* 2012;27:219-26. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23929>
22. Rieu I, Degos B, Castelnovo G, Vial C, Durand E, Pereira B, *et al.* Incobotulinum toxin A in Parkinson's disease with foot dystonia: A double blind randomized trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;46:9-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.10.009>
23. Pacchetti C, Albani G, Martignoni E, Godi L, Alfonsi E, Nappi G. "Off" painful dystonia in Parkinson's disease treated with botulinum toxin. *Mov Disord* 1995;10:333-6. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.870100317>
24. Rahimi F, Bee C, Debicki D, Roberts AC, Bapat P, Jog M. Effectiveness of BoNT A in Parkinson's disease upper limb tremor management. *Can J Neurol Sci* 2013;40:663-9. <http://dx.doi.org/10.1017/s031716710001489x>
25. Mittal SO, Machado D, Richardson D, Dubey D, Jabbari B. Botulinum Toxin in Parkinson Disease Tremor: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a Customized Injection Approach. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1359-67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.06.010>
26. Sposito MM. Toxina Botulínica do Tipo A: Mecanismos de ação. *Acta Fisiátr* 2009;16:25-37. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2317-0190.v16i1a103037>