

A Utilização da Toxina Botulínica A nas Distonias Musculares

Luiz Augusto Franco de Andrade*

RESUMO

A toxina botulínica A é um dos sete sorotipos de toxina produzida pelo *Clostridium botulinum*. É uma potente neurotoxina, cujo mecanismo de ação é semelhante ao da toxina tetânica (tetanospasmín), porém atuando sobre diferentes neurônios. Sua ação se dá ao nível das terminações dos neurônios colinérgicos motores inferiores, produzindo um bloqueio da exocitose das vesículas sinápticas, produzindo uma desnervação química do músculo. Aplicada em doses muito reduzidas diretamente nos músculos, tem produzido efeitos espetaculares em várias situações clínicas nas quais existe contração muscular exagerada, como nas distonias musculares, no espasmo hemifacial e outras circunstâncias deste tipo. As distonias focais, como o blefarospasmo essencial, o torcicolo espasmódico, a distonia espástica e outras formas localizadas, ao lado do espasmo hemifacial tem sido tratadas com grande sucesso por este novo método. O autor descreve o procedimento e comenta o potencial de utilização da substância em outras entidades clínicas.

UNITERMOS

Toxina botulínica. Distonias musculares. Distonias focais.

No início da década de 80, um oftalmologista da Califórnia (USA), Allan Scott, iniciou a utilização da toxina botulínica A no tratamento dos estrabismos, com injeção de pequenas doses desta toxina diretamente nos músculos oculomotores. A formulação teórica deste tratamento baseou-se na ação neurotóxica da toxina botulínica (botox). Esta neurotoxina é uma das mais potentes substâncias tóxicas encontradas na natureza. É produzida por um micro-organismo anaeróbio, o *Clostridium botulinum*, sendo o causador da enfermidade botulismo. Tem uma grande semelhança com a toxina tetânica, a qual é produzida por outro micro-organismo anaeróbio semelhante, o *Clostridium tetani*. Ambas compartilham estruturas bioquímicas semelhantes, uma grande potência tóxica e neuroespecificidade¹. Duas cadeias de polipeptídeos, uma pesada (100 kDa) e uma leve (50 kDa) ligadas por uma ponte dissulfídrica formam as neurotoxinas. Pequenas mudanças na sequência de aminoácidos produzem a diferença no alvo neuroespecífico (interneurônios inibitórios glicinérgicos e gabaérgicos da medula espinhal e do tronco cerebral para a toxina tetânica e neurônios colinérgicos motores inferiores para o botox)¹. Os mecanismos íntimos de ligação aos neurônios, sua internalização e a ação de envenenamento, que são os três passos fundamentais da ação das neurotoxinas são os mesmos para ambas. O local específico de ação do botox é na porção sináptica terminal dos neurônios colinérgicos motores inferiores, isto é, junto ao término destes na junção mioneural. Neste local o botox bloqueia a exocitose (eliminação) da acetilcolina na fenda sináptica, produzindo um efeito semelhante ao do curare, porém pré-sináptico. O efeito é o de uma desnervação química, prolongado, causando uma atrofia da fibra muscular correspondente. Existem sete sorotipos diferentes já identificados (A, B, C1, C2, D, E, F e G). O sorotipo C2 corresponde a uma toxina binária, não ativa. As demais sete, ativas, compõem o conjunto das toxinas botulínicas (botox). Após um processo sofisticado de purificação, dosificação em quantidades infinitesimais (nanogramas) e liofilização, o produto pode ser mantido em embalagens com vácuo em *freezer*, por período de até um ano. Dois produtos são comercializados no mundo, com a toxina botulínica A: o Botox^R (produzido nos USA) e o Dysport^R (produzido no Reino Unido). As diferenças entre estes produtos reside apenas na concentração em nanogramas por unidade de cada uma.

Após os resultados obtidos por Allan Scott em estrabismo, mostrando que as injeções de minúsculas doses de botox nos pequenos músculos oculomotores eram seguras e produziam um efeito de relaxamento dos músculos, os neurologistas se

* Professor Adjunto-Doutor em Neurologia. Chefe do Setor de Investigação em Moléstias. Extrapiramidais da Disciplina de Neurologia. Escola Paulista de Medicina - São Paulo.

apressaram em testar o procedimento em casos onde um relaxamento muscular, uma diminuição de uma hiperfunção muscular fosse necessária. As distonias musculares são causadas por uma contração muscular involuntária sustentada, mantida, que origina modificações posturais importantes, principalmente no sentido torcional, além de movimentos involuntários lentos. As distonias se constituem numa síndrome, visto podem ser originadas por diferentes etiologias. As distonias primárias, o grupo mais numeroso, não apresentam uma causa aparente, os exames subsidiários são totalmente negativos, não se podendo determinar qualquer lesão no sistema nervoso central ou periférico. Evidentemente decorrem de uma anormalidade subcelular, em nível bioquímico, comprometendo neurotransmissores em circuitos ainda não devidamente esclarecidos, nos setores extrapiramidais. Existem muitos casos isolados, porém uma relação genética pode ser encontrada em numerosos casos. O locus do gen da distonia foi recentemente definido como sendo no cromossomo 9. Alguns pesquisadores, como Stanley Fahn, C. David Marsden e outros crêem que a maioria, senão todos os pacientes com verdadeiras distonias primárias sejam portadores do gen. A transmissão é autossômica dominante. A expressividade clínica pode ser muito variada em uma mesma família, com casos de grande intensidade, generalizados, ao lado de outros com distúrbios menores, como uma câimbra do escrivão, um pequeno blefarospasmo essencial ou com expressão clínica ainda menor, o que dificultaria muito o reconhecimento do caráter familiar do distúrbio. As distonias secundárias, ou sintomáticas, podem ser desencadeadas a partir de etiologias muito diversas. O uso crônico de drogas antipsicóticas (bloqueadores dopaminérgicos como os neurolépticos e as benzamidas substituídas), antieméticos (metoclopramida) e antiparkinsonianos (levodopa) é causa conhecida de distonia tardia, nas primeiras, ou de discinesia da levodopa (forma distônica) na última. Agressões cerebrais perinatais, doenças dismetabólicas cerebrais, acidentes vasculares cerebrais, doença de Wilson, sequelas de encefalites, granulomas cerebrais, tumores, intoxicações (como no caso do manganês) e outras causas menos frequentes podem ser o fator que desencadeia uma distonia. Embora não haja uma topografia neurológica específica no sistema extrapiramidal (gânglios da base), as lesões putaminais estão com maior frequência entre as relacionadas ao fenômeno distônico.

Do ponto de vista topográfico da expressão clínica das distonias, os casos podem se apresentar como formas focais, localizadas, quando se restringem a um segmento (craniais, cervicais, de um membro), segmentares (quando dois segmentos contíguos são afetados, como o crânio e o pescoço, o pescoço e um membro superior, etc), hemidistônica (um hemi-corpo) ou generalizada (os dois membros inferiores, estes mais outro segmento ou ainda mais setores corporais envolvidos

simultaneamente). Algumas formas segmentares ou focais se notabilizaram recebendo denominações individuais, que permaneceram até os dias de hoje, como o blefarospasmo essencial, a síndrome de Meige, a distonia oromandibular, a disфонia espástica (ou espasmódica), o torcicolo espasmódico (com as denominações específicas de laterocollis, torticollis, retrocollis e anterocollis) e a câimbra do escrivão^{2,3}.

As formas localizadas (focais) e as segmentares de distonia tem sido tratadas com injeções seletivas de toxina botulínica. A com grande sucesso, há quase 8 anos, em grande número de países^{4,5}. O botox é injetado em múltiplos pontos dos músculos envolvidos no fenômeno distônico, em doses suficientes para produzir uma redução importante da contração muscular que impeçam a distonia, porém que não produzam uma paralisia completa do músculo, afetando a função do mesmo. As formas mais abrangentes de distonia, como as generalizadas, não se prestam ao tratamento com o botox, pois as doses da toxina necessárias seriam próximas ou acima da faixa de segurança do produto. As injeções, realizadas com seringas de tuberculina ou insulina, com agulhas de fino calibre, são aplicadas no interior do corpo muscular, como nos músculos cervicais para os casos de torcicolo espasmódico, ou mesmo no tecido subcutâneo existente superficialmente aos músculos orbitais dos olhos, nos casos de blefarospasmo essencial. Nestas condições existe uma difusão da toxina para os tecidos vizinhos, atingindo os músculos alvo. A fase mais importante do tratamento é a da seleção dos músculos a serem injetados e a decisão da dose a ser empregada em cada músculo. O conhecimento da fisiologia muscular e do papel desempenhado pelos músculos individualmente em cada deslocamento ou movimento anormal é fundamental. O sucesso terapêutico dependerá de uma correta escolha dos músculos mais envolvidos e das doses de botox a ser injetada em cada um deles. A musculatura cervical é bastante complexa e os desvios da cabeça costumam envolver músculos que se situam em ambos os lados do pescoço.

São preferidas injeções em múltiplos pontos de cada músculo, ao invés de uma injeção em bolo em apenas um ponto. Apenas para uma estimativa, um caso de espasmo hemifacial pode requerer uma dose total em torno de 30 unidades, divididas em 4 a 5 pontos na musculatura periorbitária, além de pontos no canto da boca e no mento. Um caso de blefarospasmo essencial requer algo em torno de 60 unidades, com 5 a 6 pontos periorbitários em cada lado. Já um paciente com torcicolo espasmódico, do sexo masculino, com desvio lateral, torção da cabeça e elevação do ombro, poderá requerer até 300 ou pouco mais unidades, em vários pontos distribuídos ao longo dos músculos cervicais. Estamos nos referindo à toxina botulínica disponível no Brasil, que utilizamos desde outubro de 1991, distribuída pelo laboratório Allergan (Botox^R). Cada frasco do

medicamento contém 100 unidades. O custo do procedimento é elevado, aproximadamente US \$ 275.00 cada frasco. Este fato torna o tratamento ainda muito elitizado em nosso país, mas temos a esperança que as autoridades da saúde pública, sensibilizadas pelos resultados e pela pressão que os pacientes, médicos, instituições médicas e associações que congregam os pacientes portadores de distonias, assumam o papel que lhes cabe de patrocinar o tratamento aos que necessitam.

Uma vez injetada no músculo ou atingindo o mesmo pela difusão dos tecidos, não se obtém resultados imediatos. Após 2 a 3 dias iniciam-se os primeiros sinais de ação da droga, com diminuição progressiva da contração exagerada do músculo, num crescendo que atinge o ápice ao final de 2 semanas, aproximadamente. Poderá haver uma fraqueza mais intensa que se projetava obter, com algum desconforto para o paciente. No caso de injeções periorbitárias, uma ptose palpebral poderá advir. Em injeções cervicais, fraqueza do pescoço ou disfagia ocasionalmente são observadas. No entanto, estas manifestações são sempre transitórias. O efeito da toxina não é definitivo, com duração variável, sendo que a média se situa em torno de 3 meses. Existe um fenômeno de "sprouting" (brotamento) de novos terminais neuronais, reinervando as fibras musculares, revertendo a fraqueza. Após 2 semanas pode ser observada atrofia dos músculos injetados. Se, de um lado, a transitoriedade do efeito é um fator positivo, permitindo que os efeitos excessivos não desejados possam ser revertidos, por outro lado, demanda a realização de injeções repetidas a intervalos de alguns meses, para se manter os resultados. Isto acarreta despesas repetidas de grande monta.

As reações colaterais às aplicações costumam ser de pequena intensidade. Localmente pode haver pequenos hematomas ou dor após as injeções nos pontos aplicados. Alguns dias após doses maiores terem sido aplicadas, como no caso de distonia cervical, pode ocorrer uma reação sistêmica com características percebidas pelo paciente como se estivesse gripado ("flu-like reaction"), que duram um ou dois dias. Raramente pode haver reações alérgicas cutâneas. Em casos de injeções repetidas, tem sido verificado um pequeno número de pacientes que desenvolve resistência à toxina, a qual passa a ser ineficaz, devido à formação de anticorpos. Para estes casos, nos USA, algumas instituições já dispõem da toxina botulínica F, que passa a ser utilizada de maneira eficaz nos pacientes resistentes ao sorotipo A. Um paciente que deixa de responder às aplicações pode estar desenvolvendo anticorpos. Aquele que não obteve melhora já na primeira aplicação, deve ser visto inicialmente como tendo tido uma seleção inadequada de músculos a receber a toxina. Uma dose insuficiente da toxina que tenha sido injetada ou uma toxina já inativada por deficiência de estocagem podem também ser a razão do insucesso.

Os resultados do tratamento costumam ser espetaculares nos casos de espasmo hemifacial e de blefarospasmo essencial, onde se obtém em torno de 90% de melhora, na média. Em variadas formas de distonia cervical os níveis de melhora são também impressionantes, variando de 70 a 90%. Como nos problemas anteriores, a melhora pode atingir 100%, no julgamento subjetivo de alguns pacientes, embora haja casos de melhoras mais singelas ou mesmo discretas. O desvio anterior, anterocollis, é o caso de distonia cervical mais difícil de se tratar, exigindo injeções em músculos anteriores muito profundos, de acesso direto apenas pelo fundo da cavidade faríngeana. A maioria dos neurologistas que se dedica a este tipo de tratamento tem preferido não injetar pacientes com esta forma de torcicolo, a menos que o componente de desvio anterior seja apenas parte de um quadro mais complexo, onde os demais componentes sejam melhor beneficiados com o botox. Outras manifestações distônicas focais também tem sido tratadas com sucesso, como a disфония espástica, a câimbra do escritor ou outras formas simples. No entanto, estes casos exigem o auxílio da eletromiografia, para a seleção do local de injeção, o que sofisticou o procedimento. No caso da disфония espástica, o concurso de um otorrinolaringologista experimentado é importante.

Progressivamente tem havido um aumento das indicações do uso do botox, com a abertura de um imenso leque de situações clínicas muito diferentes. Casos de tremores amplos não reativos a medicamentos, distonias ou discinesias medicamentosas, nos casos de paralisia cerebral, onde a espasticidade dos músculos adutores das coxas era tratada com miotomias, puderam dispensar estas cirurgias, são outras indicações mais recentes. Na reabilitação de pacientes que sofreram acidente vascular cerebral, com uma hemiplegia espástica, o alívio das posturas anormais pode ser mais facilmente obtido com aplicações da toxina. Até casos de gagueira importante já foram tratados, com resultados variáveis. Recentemente tivemos a ocasião de apresentar, num seminário de movimentos anormais não usuais (Meeting of the American Academy of Neurology, New York, april 25-may 1, 1993), o caso de um paciente com tétano cefálico, com graves dificuldades respiratórias e infecção pulmonar precipitados por aspiração de secreções orofaríngeanas devida ao intenso trismo. A injeção de toxina nos músculos masseteres propiciou em poucos dias a possibilidade de abertura da boca e permitiu uma alimentação por via oral e higiene bucal, que muito beneficiaram o paciente.

A introdução deste novo método de tratamento veio trazer uma solução, ainda que temporária, à maior parte dos pacientes com os distúrbios que apresentamos, os quais tinham uma resposta muito menos eficiente com os medicamentos disponíveis até o momento. As indicações potenciais para o uso da

toxina botulínica A são inúmeras e esta lista está em franca expansão.

SUMMARY

The utilization of botulinum toxin A in Dystonia

Botulinum toxin A is one of seven different serotypes of toxin produced by the *Clostridium botulinum*. Tetanic toxin (tetanospasmin) and botulinum toxin share very similar mechanism of action, but different neurospecificity. Botulinum toxin acts predominantly on cholinergic lower motor neuron terminals, blocking exocytosis, thus producing a chemical denervation. The result of this block is to produce a decrease in muscle contraction. This effect can be used as a treatment for many conditions where exaggerated muscle contraction cause involuntary movements or postures, as in focal dystonias, hemifacial spasm and other similar conditions. Essential blepharospasm, spasmodic torticollis, spasmodic dysphonia, hemifacial spasm and many other conditions have been treated over the last eight years showing excellent results. The author presents some details concerning the utilization of the toxin and give some insights on the future of this new type of treatment.

KEY WORDS

Botulinum toxin A. Dystonia. Focal dystonias.

Bibliografia

1. Simpson, L.L.- Molecular pharmacology of botulinum toxin and tetanus toxin. *Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol.*; 26:427-53, 1986.
2. Andrade, L.A.F.; Ferraz, H.B.- Idiopathic dystonia: clinical profile of 76 patients. *Arq.Neuro-Psiqu.*; 50: 426-32, 1992.
3. Ferraz, H.B.; Andrade, L.A.F.- Symptomatic dystonia: clinical profile of 46 brazilian patients. *Can.J.Neurol.Sci.*; 19: 504-7, 1992.
4. Greene, P.; Kang, U.; Fahn, S.; Brin, M.; Moskowitz, C.- Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology*; 40: 1213-18, 1990.
5. Jankovic, J.; Schwartz, K. and Donovan, D.T.- Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*; 53: 633-40, 1990.