

Aplicações de toxina botulínica tipo A como um meio terapêutico em doenças distônicas

Tayrane Lima Santosⁱ

Marielle Pires Quaresmaⁱⁱ

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol11ed1.352>

Resumo

Há mais de 20 anos a toxina botulínica tipo A é utilizada na clínica médica para inúmeras desordens involuntárias da musculatura, como o blefaroespasm, distonia cervical, estrabismo e paralisia cerebral. A toxina botulínica tipo A é produzida por *Clostridium botulinum*, bactéria gram-positiva, anaeróbica, produtora de esporos. Tal toxina possui 7 formas antigenicamente distintas A, B, C, D, E, F, G. A toxina age nas terminações nervosas, impedindo a exocitose da acetilcolina na fenda pré-sináptica, fazendo com que haja o relaxamento da musculatura esquelética. Estudos com duplo cegos e placebo controlados, mostraram a eficácia deste tratamento. Objetivos: revisão de literatura sobre as aplicações de toxina botulínica em pacientes distônicos e seus efeitos colaterais, possibilitando mais conhecimento sobre essa alternativa terapêutica e suas limitações, tornando-se assim um estudo importante na reabilitação destes pacientes. Métodos: a busca bibliográfica deste trabalho foi retirada das seguintes bases de dados: Google Acadêmico, PUBMED, SciELO, BIREME. Foram priorizados trabalhos publicados no período de 2006 á 2015. Foram encontrados 228 trabalhos como artigos, monografias, dissertações e teses. Após aplicação dos critérios de inclusão e os critérios de exclusão, onde resultou em 43 trabalhos para a elaboração desta pesquisa.

Palavras-chave: Toxina Botulínica Tipo A. Distonia. *Clostridium Botulinum*.

Applications of botulinum toxin type A as a therapeutic medium in dystonic diseases.

Abstract

Botulinum toxin type A has been used in the medical clinic for innumerable involuntary musculature disorders, such as blepharospasm, cervical dystonia, strabismus and cerebral palsy

for more than 20 years. Botulinum toxin type A is produced by *Clostridium botulinum*, a gram-positive, anaerobic, spore-producing bacterium. Such toxin has 7 antigenically distinct forms A, B, C, D, E, F, G. The toxin acts at the nerve endings, preventing the exocytosis of acetylcholine in the presynaptic cleft, causing skeletal muscle relaxation. Studies with double-blind and placebo-controlled trials have shown the efficacy of this treatment. Objectives: To review the literature on botulinum toxin applications in dystonic patients and their side effects, allowing more knowledge about this therapeutic alternative and its limitations, making it an important study in the rehabilitation of these patients. Methods: the bibliographic search of this work was taken from the following databases: Google Scholar, PUBMED, SciELO, BIREME. Priority was given to papers published in the period from 2006 to 2015. A total of 228 papers were found, such as articles, monographs, dissertations and theses. After applying the inclusion criteria and the exclusion criteria, where it resulted in 43 papers for the elaboration of this research.

Keywords: Botulinum Toxin Type A. Dystonia. *Clostridium Botulinum*.

Recebido em 09/10/2017 Aceito em 09/11/2017

Introdução

A toxina botulínica (TxB) é uma proteína, considerada uma neurotoxina, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. Atua como um neuroparalítico, bloqueando a liberação de neurotransmissores responsáveis pela contratura muscular, atuando principalmente na inibição da exocitose de Acetilcolina (Ach) na fenda pré-sináptica (PAVONE; LUVISSETO, 2010).

No mercado, existem duas apresentações da toxina botulínica, para ser utilizadas como terapia em músculos hiperativos, sendo elas: TxB-A e toxina botulínica tipo B (TxB-B) (DOLLY; AOKI, 2006). TxB-A vem sendo mais utilizada como terapia por conta de sua forte adesão no sítio de ação, ocasionando uma paralisia muscular prolongada (SPOSITO, 2010).

A toxina botulínica tipo A (TxB-A) é bastante utilizada como terapia em muitas desordens musculares involuntárias há mais de 20 anos. A toxina é aprovada para este fim pela *Food and Drug administration* (FDA) em 73 países, pela sua função antidistônica e antiespasmódicas (COLHADO et al., 2009). Estudos com duplo cegos e placebos controlados, mostraram a eficácia do tratamento quanto aos sintomas e aos efeitos colaterais, quando comparados a tratamentos medicamentosos (BARBOSA, 2014). Em 1989, a FDA aprovou a

TxB-A, para o tratamento de estrabismo, blefarospasmo e espasmo hemifacial (CHEN, 2012).

Como em quase todo medicamento, a toxina botulínica também possui efeitos colaterais, de pouca importância clínica, sendo geralmente efeitos autolimitados. Os sintomas mais comuns citados na literatura são: fraqueza muscular e dor no local onde a toxina foi injetada (ALBANESE et al., 2015). Porém, pode haver efeitos colaterais sistêmicos, onde também são efeitos autolimitados como a sialosquese, que é a diminuição ou a ausência da saliva, náuseas e constipação intestinal (QUEIROZ, 2012).

Como já mencionado anteriormente, a toxina botulínica tem muitas utilizações terapêuticas, mostrando ser eficaz no tratamento de hiperatividade muscular e espástica. Logo, sua utilização é segura, tendo efeitos reversíveis e mínimos efeitos colaterais. Com isso foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1992 a comercialização de toxina botulínica no Brasil para estes fins. A toxina também é disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), desde 1995 (CARVALHO; GAGLIANI, 2014; CHINELATO et al, 2010).

Atualmente, a TxB-A é bastante utilizada na paralisia cerebral em pacientes pediátricos, por promover uma melhoria na postura, ocasionando a melhora do movimento desses pacientes. Mostra ser um tratamento vantajoso, por não necessitar de aplicações diárias, onde, dependendo do quadro clínico do paciente, a reaplicação da TxB-A será de 4 a 6 meses, diferenciando de outros métodos, como é o caso dos fármacos orais, necessitando o seu uso diariamente, e por vez mais de uma vez ao dia (LILLO; HARO, 2014).

Após aplicação da TxB-A no local acometido pelos transtornos do músculo involuntário, comumente, o efeito terapêutico inicia-se de 48 a 72 horas. No entanto, a literatura mostrou que após a sua aplicação, o seu efeito pode iniciar-se em até duas semanas. Além disso, o seu efeito pode potencializar três horas após a sua aplicação, desde que se faça o músculo contrair, onde irá permitir uma maior absorção na fenda pré-sináptica e garantir a durabilidade do tratamento (ZANINI; WULKAN, 2006). A resposta clínica e o tempo de duração da paralisia produzida pela toxina botulínica dependem de alguns fatores importantes, como a idade, o sexo, a patologia associada e se ocorreu a formação de anticorpos. Por isso, há variações na durabilidade do tratamento de pessoa a pessoa (BRATZ; MALLET, 2015).

Diante das inúmeras propriedades da TxB, este trabalho visa fazer uma revisão de literatura sobre as suas aplicações em pacientes distônicos e seus efeitos colaterais,

possibilitando mais conhecimento sobre essa alternativa terapêutica e suas limitações, tornando-se assim um estudo importante na reabilitação destes pacientes.

Portanto o trabalho objetiva revisar a aplicação da toxina botulínica tipo A como meio terapêutico alternativo, baseado nos benefícios oferecidos por este tratamento, frente aos métodos convencionais utilizados como: medicamentos orais diários. Tendo como objetivos específicos: Revisar os benefícios do tratamento utilizando a toxina botulínica tipo A em relação aos métodos convencionais; examinar na literatura os efeitos da toxina botulínica empregadas nas doenças distônicas; rever a utilização deste tratamento na atualidade e analisar o prognóstico após tratamento com a toxina botulínica.

Métodos

A busca bibliográfica deste trabalho, foi retirada das seguintes bases de dados: Google Acadêmico, PUBMED, SciELO, BIREME.

A realização deste trabalho deu-se através dos descritores: Toxina Botulínica Tipo A, Distonia, *Clostridium Botulinum*, Blefaroespasmos, Estrabismo, Distonia cervical, Distonia oromandibular, Botulismo.

Foram priorizados trabalhos publicados no período de 2006 a 2015. Foram encontrados 228 trabalhos, como artigos, monografias, dissertações e teses. Foram incluídos nessa revisão trabalhos que apresentassem publicações em português, inglês e espanhol; artigos que mencionem aplicação da Toxina Botulínica na musculatura acometida pela distonia; trabalhos que mostrem o efeito satisfatório quanto à utilização da toxina botulínica como tratamento; trabalhos que possuam pelo menos um dos descritores escolhidos para presente pesquisa. Foram excluídos os trabalhos que mostram pacientes fazendo uso concomitante de bloqueadores neuromusculares; artigos que mencionem mulheres gestantes ou que estejam amamentando, fazendo o uso da toxina botulínica tipo A. Diante dos 228 trabalhos encontrados, apenas 43 trabalhos foram selecionados para a realização desta pesquisa.

Resultados e Discussão

Histórico

O primeiro relato da toxina botulínica aconteceu na Alemanha no século XIX, onde teve um aumento de casos de intoxicação alimentar, com vítimas fatais, causadas por salsichas azedas. Justinus Kerner, um médico alemão, dedicou-se a estudar estes casos de intoxicação. Kerner pesquisou o que estava presente nas salsichas, e extraiu a substância das salsichas azedas e deu para alguns animais via oral, dentre eles gatos. Assim, fez uma descrição completa, observacional, teórica, experimental e com autópsias em suas cobaias. Ele observou que os sintomas nos gatos, eram idênticos aos vistos em humanos. Kerner fez uma avaliação clínica em 155 pacientes, onde os sintomas observados por ele foram vômitos, espasmos intestinais, midríase, ptose e por último a insuficiência respiratória. Desta forma, concluiu que aquela substância presente nas salsichas era a fonte dos sintomas apresentados em humanos, que agia por uma interrupção na transmissão do sinal nervoso periférico e autônomo, causando a doença chamada botulismo. Kerner propôs a ideia que, futuramente, esta toxina poderia ser usada como um tratamento terapêutico (KOPERA, 2011).

Somente em 1895, a bactéria *Clostridium botulinum* ficou conhecida por causar o botulismo, através do microbiologista Emile Pierre Van Ermengem, que, ao participar de um funeral, 34 músicos da banda ali presentes, consumiram presuntos conservados e defumados, e logo após, todos apresentaram midríase, disfagia, diplopia, fadiga e paralisia muscular, e 3 deles vieram a óbito. Ermergem levou os restos do presunto possivelmente contaminado para analisar e também fez autópsia nas vítimas. Com isso, foi o primeiro a correlacionar o veneno causador destes sintomas com tal bactéria. Dois anos depois, denominou a bactéria de *Bacillus botulinus*, sendo mais tarde rebatizada de *Clostridium botulinum* (KOPERA, 2011).

Bactéria

Clostridium botulinum, é um bacilo gram-positivo anaeróbio, produtor de esporos, que é encontrado com frequência no solo, verduras, frutas, sedimento aquático e também presente nas fezes humanas (CERESER et al., 2008). A toxina produzida por esta bactéria apresenta-se de 7 formas antigenicamente distintas, cada uma sendo representada por uma letra do alfabeto, sendo estas: A, B, C, D, E, F e G (DOLLY; AOKI, 2006).

Toxina botulínica

A estrutura molecular desta toxina possui uma parte ativa, com peso molecular de 150 kDa (Daltons), sendo formada por uma porção pesada, com peso molecular de 100 kDa e por uma cadeia leve, que por sua vez tem atividade catalítica, pesando 50 kDa. Possui atividade metaloproteásica zinco dependente, fazendo com que aja a contenção dos neurotransmissores por meio do bloqueio das vesículas pré-sinápticas (SPOSITO, 2010).

Dentre os sorotipos citados anteriormente, os causadores de botulismo em humanos são geralmente os sorotipos A, B, E e raramente o tipo F, e os responsáveis por causar o botulismo em animais são os tipos C e D, sendo o D predominante na espécie bovina. Ainda não se sabe se o tipo G causa botulismo. No local de aplicação da TxB-A observa-se uma espécie de botulismo local limitado, que causa o principal sintoma do botulismo que é a paralisia e perda da função involuntária do corpo (disautonomia). Isso se dá por uma pequena quantidade da TxB presente na corrente hematogênica. A ligação da TxB-B no botulismo é fraca, causando a disautonomia, diferente da TxB-A que os seus efeitos são ligados mais com a paralisia comparado com a TxB-B, sendo assim necessário maiores doses da TxB-B para que se tenha um efeito paralítico (POULAIN et al., 2008).

Os 7 sorotipos agem em distintas proteínas, ou age na mesma proteína, porém em porções diferentes. Os sorotipos que clivam a *vesicle-associated membrane protein* (VAMP) ou na sinaptobrevina são: B, D, F e G, e o tipo C age na sintaxina e na *Synaptosome Associated Protein 25* (SNAP-25), e por último os tipos A e E que clivam a SNAP-25 (MASSIA, 2009).

É uma toxina termolábil, e quando se expõe a uma temperatura acima de 80°C por 30 minutos ou 100°C por 5 minutos ocorre a inativação da mesma. Essa inativação também pode ocorrer em temperatura ambiente, com uma exposição de 12 horas. Quando exposta a luz solar, leva 3 horas até a inativação, ou até mesmo quando é exposta a água clorada a 84%, levando 20 minutos para a sua inativação (JULIANO; CARDOSO, 2014).

Através de muitos estudos com neurônios em cultura, observou-se que a TxB-B tem efeitos terapêuticos bem pequenos, pelo fato de a TxB-B fazer uma maior clivagem no seu sítio de ação, ou seja, na sinaptobrevina, onde encontra-se voltada para o citoplasma neuronal da vesícula sináptica, formando um instável complexo, onde logo será substituído pelo complexo *Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment protein Receptor* (SNARE).

Conseqüentemente a TxB-B ocasionará um tempo menor na paralisia muscular, tendo em vista que a paralisia concedida por ela se dá através de sua meia vida (GIMENEZ, 2006).

Mecanismos da toxina

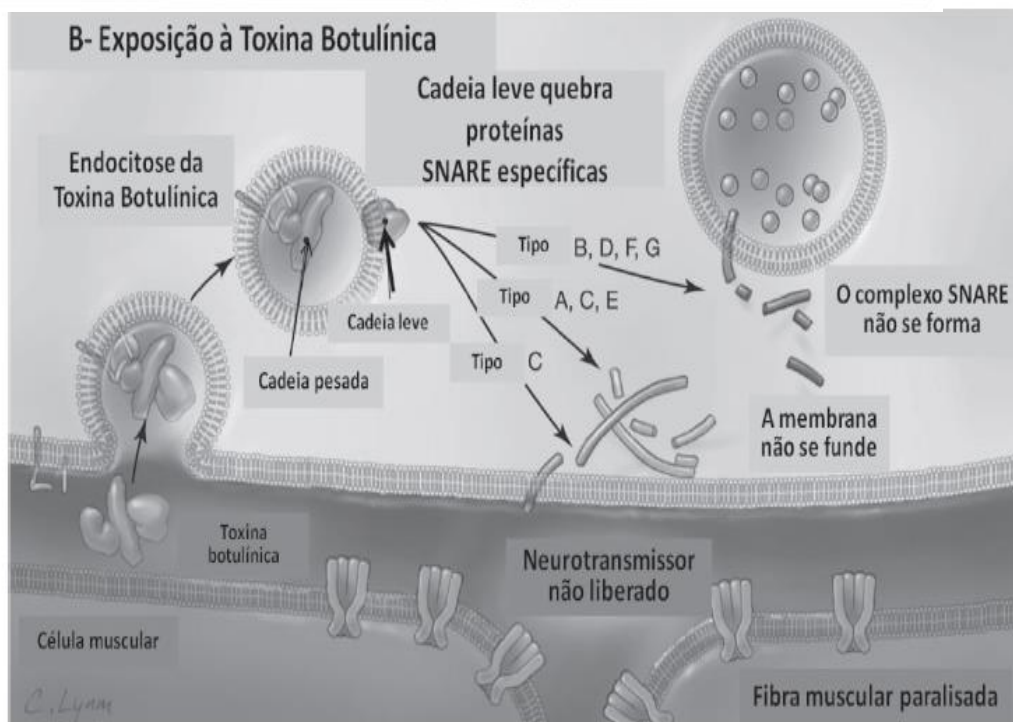
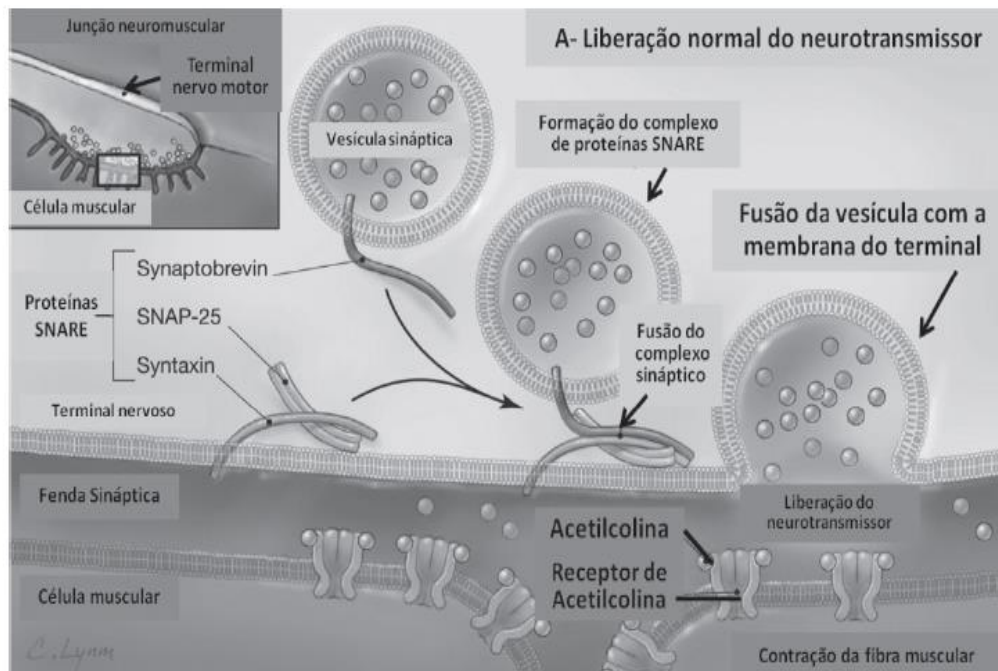
A toxina produzida por essa bactéria, ao ser injetado no local acometido pela distonia, fará um bloqueio químico, onde bloqueará a transmissão nervosa agindo na junção neuromuscular, inibindo a liberação da acetilcolina na fenda pré-sináptica, fazendo com que se tenha um relaxamento da musculatura proporcionando um maior alongamento dos músculos (MARTINS; CARVALHO, 2008).

Conforme Bratz e Mallet (2015), a cadeia da neurotoxina de *Clostridium botulinum* divide-se em 3 porções L, Hc e Hn, na qual, cada porção possui 50 kDa, possuindo distintas funções tanto de intoxicação celular quanto de bloqueio funcional. A porção Hc faz a ligação neurônio motor, que ocasiona a atividade muscular voluntária, a porção Hn por sua vez, internaliza-se e transloca a membrana celular nervosa. Ao ser quebrado por proteases (quebrando a ligação dissulfeto), a molécula produz a sua forma ativa, denominada cadeia leve (L) pesando 50 kDa sendo a porção catalítica, a qual também inibe a exocitose da ACh e produz a cadeia pesada (Hn+Hc) com o peso de 100 kDa.

A ativação da neurotoxina dar-se quando a mesma se liga a receptores presente na região pré-sináptica, por meio da cadeia pesada, e logo após, a molécula de cadeia leve atravessa a parede da vesícula, clivando uma proteína denominada SNAP-25, muito importante para a atracção e liberação da ACh presente nas vesículas dentro das terminações nervosas, fazendo com que tenha-se a inibição da exocitose da ACh para a terminação nervosa (ALSHADWI et al., 2014).

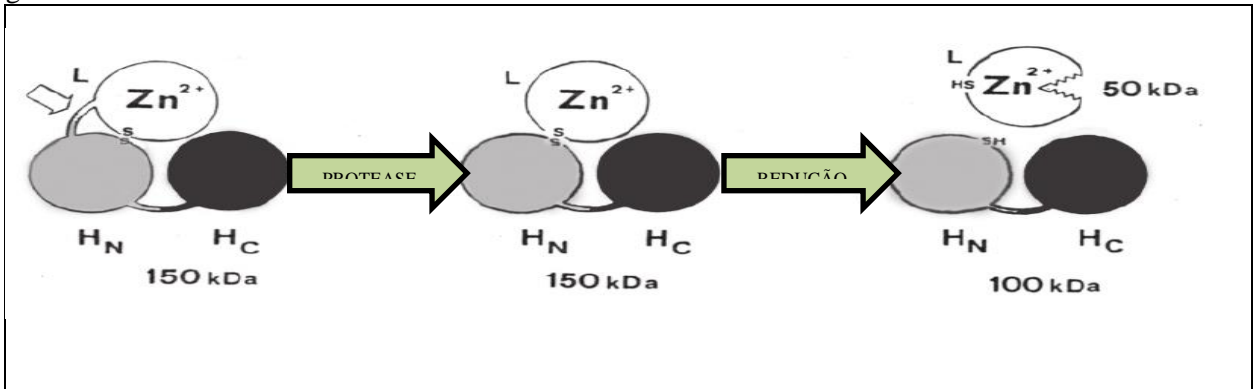
Logo depois, quando a TxB é internalizada na região pré-sináptica, acontecerá a clivagem do complexo SNARE, proteínas importantes para que haja a fusão entre a vesícula sináptica com a membrana pré-sináptica (sinaptobrevina, syntaxia e SNAP-25). No entanto, ao inibir o complexo SNARE, não ocorrerá essa fusão e assim não haverá a liberação do neurotransmissor, ocasionando assim a paralisia como está mostrando a figura 1 (GOORIAH; AHMED, 2015).

Figura 1 – Mecanismo de ação da toxina botulínica.



A protease zinco dependente está presente em todas as neurotoxinas de *Clostridium botulinum*, ligado com a cadeia leve, portanto é considerada uma protease de zinco dependente inativador do complexo SNARE, inibindo a liberação do ACh. Com isso, faz com que todos os sorotipos atuem no mesmo sítio, inibindo a exocitose da ACh na fenda pré-sináptica. Na figura 2 mostra a divisão da neurotoxina em cadeia leve e pesada (GIMENEZ, 2006).

Figura 2 – Estrutura de atividade na membrana da toxina botulínica.



Fonte: Adaptado de DUARTE (2015).

Distonia

A definição da distonia é dada por uma desordem neurológica, causando contrações do músculo sustentado que geralmente causa movimentos de torção repetitivos e padronizados ou até mesmo movimentos posturais anômalos. O termo distonia teve sua introdução em 1911 pelo alemão Hermann Oppenheim, um renomado neurologista daquela época, que fez uma descrição em 4 crianças com quadros de espasmos musculares, causando torção do tronco e dos membros, como também escoliose e lordose. Tal torção piorava com a marcha, deixando o paciente com posturas que se assemelhava a um dromedário, um camelo árabe com apenas uma corcova. A distonia pode apresenta-se de duas formas: a primeira consiste de movimentos prolongados, causando ao paciente uma postura anômala; e a segunda, caracteriza-se por movimentos rítmicos, que quando o paciente tenta corrigir tal postura anômala a distonia se torna bem perceptível (JANKOVIC, 2009; COOPER; SPINDLER, 2015).

Além disso, a distonia ainda pode ser classificada como distonia primária, quanto á etiologia por não se ter influência do meio ou herança genética (idiopática); e distonia secundária, quando dar-se como sintoma de alguma doença neurológica, quando o indivíduo expõe-se a produtos químicos ou quando se expõem ao uso de drogas. A distonia classifica-se como precoce no intervalo de 20 a 30 anos de idade, onde geralmente inicia-se na perna ou no braço, e com frequência envolve outros membros, também envolvendo o tronco; e distonia tardia, acometendo geralmente o pescoço, músculos cranianos ou o braço, permanecendo na sua maioria restrita aos músculos adjacentes. Por fim, sua última classificação, quanto a distribuição do corpo é a distonia focal, que acomete apenas um local do corpo; segmentar, acometendo duas partes do corpo de uma mesma região (superior ou inferior); multifocal,

localizada em ambas as regiões; hemidistonia, acometendo metade do corpo; e a generalizada, acometendo todo o corpo do indivíduo (ALBANESE et al., 2006).

Aplicações da toxina botulínica

A introdução da TxB para fins terapêuticos ocorreu nos anos 60, onde na procura de um método que substituísse a tradicional cirurgia de correção para o estrabismo, já que era a única alternativa de correção estrábica, porém a cirurgia não era muito satisfatória. Além da recuperação do paciente ser lenta, ainda era um procedimento bastante invasivo. Logo, o oftalmologista Allan B. Scott, na tentativa de encontrar um procedimento que fosse menos invasivo que a cirurgia, pesquisou inúmeras substâncias para fazer o enfraquecimento químico do músculo extraocular, realizou testes com algumas substâncias, mas mostraram-se insatisfatórias, ou por o tempo de atuação ser pequeno ou por provocar necrose. Mas através de algumas técnicas de purificação de ácidos e também com técnicas de precipitação, o mesmo obteve toxinas botulínicas purificadas, onde através de experimentos, constatou que a toxina trazia um efeito duradouro, local, não tóxico e de acordo com a dose, produzia um enfraquecimento muscular (DUARTE, 2015).

- ***Blefaroespasm***

É definido como uma distonia craniana, que resulta no fechamento bilateral ou simultâneo das pálpebras. Condição que há muitos anos foi tratada como uma patologia psiquiátrica e que ainda nos dias de hoje pacientes procuram tratar como sendo essa patologia, que acabam deduzindo que o problema psiquiátrico foi o que levou ao aparecimento da distonia, e por essa razão, pesquisas foram necessárias para evidenciar que não se tratava de uma distonia por patologia neurológica, mas que essa distonia pode se intensificar com o problema psiquiátrico, como é o caso do transtorno compulsivo obsessivo. Esse movimento involuntário das pálpebras pode trazer alguns problemas oculares ao paciente, como o ressecamento do globo ocular, fotofobia, clareamento da região periocular (ao redor dos olhos), ocasionada pela diminuição da irrigação que ocorre com a contração do músculo, escoriações e dermatocálase (dobra excessiva do tecido palpebral) (ALVARADO et al., 2012). Distonia que acomete mais os indivíduos do sexo feminino do que os do sexo masculino, predominando na faixa etária de 50 a 70 anos (COLOSIMO et al., 2010).

Atualmente a TxB é aplicada em pacientes com blefaroespasmos gerando mais de 90% de resposta satisfatória, proporcionando para o paciente uma melhor qualidade de vida (SCHELLINI et al., 2006).

- ***Estrabismo***

Anomalia que acomete um olho ou ambos, sendo mais comum na infância. Que faz com que se perca a conformidade visual. Existem assim alguns tipos de estrabismo, tais como o estrabismo convergente, onde dependendo do olho acometido por essa anomalia, o olho se direcionará para o nariz; estrabismo divergente, em que a direção do olho anômalo se voltará para a lateral do nariz, e o estrabismo vertical; em que o olho ficará voltado para cima ou para baixo (ALMEIDA, 2013).

A aplicação da TxB-A paralisará temporariamente o músculo ocular, onde cerca de 62% facilitará o alinhamento dos olhos após a segunda aplicação da TxB-A e 35% após a primeira aplicação (CRONEMBERGER et al., 2006). Sua aplicação restaura a fusão em pacientes com desvio compensador e melhora a visão do paciente portador de nistagmo (rotação do globo ocular), fazendo com que se tenha uma grande melhora na oscilopsia (quando se movimenta a cabeça e os objetos imóveis se posicionam para frente e para trás). Sendo assim, é um tratamento muito usado por sua utilidade em condições oftalmológicas (RIPLEY; ROVE, 2007).

- ***Distonia cervical***

Doença de caráter neurológico, definida pelo movimento involuntário da musculatura da cabeça, pescoço e ombros, proporcionando movimentos posturais anormais. A apresentação clínica de pacientes acometidos por essa distonia são torcicolo (torção), laterocolo (inclinação da cabeça lateralmente), retrocolo (inclinação da cabeça para trás) e anterocolo (inclinação da cabeça para frente). A dor, que se dá pela contração do músculo e desvios da cabeça, é presente em dois terços a três quartos dos pacientes, sendo que ainda pode apresentar alguns sintomas adicionais como fadiga, ansiedade e depressão (DOOL et al., 2013).

O tratamento principal para os indivíduos portadores de distonia cervical é a TxB, onde traz para o paciente uma melhora bem importante, cerca de 50-90% no alívio dos sintomas da

distonia e na dor. A cirurgia para corrigir essa distonia, onde a mais utilizada para corrigi-la é a desnervação periférica acometida pela mesma, só será necessária quando a distonia for prolongada, associada a dor ou até mesmo uma incapacidade bem considerável quando o indivíduo não responder às aplicações de TxB. Entretanto, depois que a TxB foi empregada para o tratamento da distonia cervical, dificilmente, houve a necessidade da realização da cirurgia (WERLE, 2013).

A introdução da toxina botulínica na distonia cervical tem mostrado uma satisfação de 85% nos pacientes que se submeteram a essa aplicação quanto aos sintomas, tornando-se um tratamento não só para eliminar ou minimizar os sintomas, mas também para que o curso da doença seja modificado, trazendo uma melhor qualidade de vida para o paciente (JANKOVIC, 2006).

- ***Distonia oromandibular***

Caracterizada por fortes contrações de um ou mais grupos de músculos da face, podendo englobar, língua e os músculos responsáveis pela mastigação, dificultando tanto a abertura mandibular como o fechamento mandibular, e por vezes podendo atrapalhar a fala. Apresenta sintomas específicos que ocorrem no momento em que o indivíduo se predispõe a falar ou mastigar. Se a mandíbula for afetada ou se há espasmos na língua, ocasionará uma dificuldade de engolir. Tal distonia é mais frequente em indivíduos do sexo feminino, e os sintomas aparecem por volta dos 40-70 anos de idade (SCHNEIDER; HOFFMAN, 2011).

Os espasmos se tornam graves quando o indivíduo se submete a alterações emocionais, como o *stress*, olhar para cima, caminhar, ler e sessam quando o mesmo dorme ou quando ele se condiciona a um momento de relaxamento, como quando é conduzido a olhar para baixo ou até quando necessita fazer uma simples atividade, como assistir televisão (REIS, 2014).

Conclusão

O tratamento realizado com a toxina botulínica tipo A na musculatura de pacientes distônicos é efetivo, duradouro e com efeitos colaterais transitórios, trazendo para o indivíduo melhor qualidade de vida e evitando o uso diário de medicamentos orais. Portanto, torna-se a

melhor escolha para o tratamento das distonias, onde na literatura mostra uma satisfação do paciente, pela melhora significativa dos sintomas em indivíduos tratados com a TxB-A.

Referências

- ALBANESE, A.; BARNES, P.M.; BHATIA, P.K., et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force . **European Journal of Neurology**, v. 13, p. 433-444, 2006.
- ALBANESE, A.; ABBRUZZESE, G.; DRESSLER, D., et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. **Journal of Neurology**, v. 262, p. 2201-2213, 2015.
- ALMEIDA, J.D.S. **Metodologia computacional para detecção e diagnóstico automáticos e planejamento cirúrgico do estrabismo**. 2013. 169f. Tese (doutorado em engenharia de eletricidade) – Universidade Federal do Maranhão, curso de Pós Graduação em Engenharia de Eletricidade, São Luís, 2013.
- ALSHADWI, A.; NADERSHAH, M.; OSBORN, T. Therapeutic applications of botulinum neurotoxins in head and neck disorders. **The Saudi Dental Journal**, v. 27, p. 3-11, 2014.
- ALVARADO, P.L.; GARCÍA, P.E.; RIESGO, J.T., et al. Las distonías craneales en oftalmología. **Revista Cubana de Oftalmología**, v. 25, p. 145-154, 2012.
- ALVES, K.P. **Botulismo em cães: uma doença da junção neuromuscular** . 2013. 30f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Porto Alegre, 2013.
- BARBOSA, P.M. **Avaliação da eficácia e efeitos colaterais de duas apresentações de toxina botulínica tipo A no tratamento da distonia cervical idiopática**. 2014. Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.
- BRATZ, P.D.E.; MALLETT, E.K.V. Toxina botulínica tipo A: Abordagens em saúde. **Revista Saúde Integrada**, v.8, p. 1-10, 2015.
- BOSTAN, A.C.; STRICK, P.L. The cerebellum and basal ganglia are interconnected. **Neuropsychology Review**, v. 20, p. 261-270, 2010.
- CARVALHO, A.V.C.; GAGLIANI, L.H. Toxina botulínica: tratamento de enxaquecas. **UNILUS ensino e pesquisa**, v. 11, p. 63-76, 2014.
- CERESER, N.D.; COSTA, F.M.R.; JÚNIOR, O.D.R., et al. Botulismo de origem alimentar. **Ciência Rural**, v. 38, p.280-287, 2008.
- COOPER C.A; SPINDLER, M. Dystonia: A Review and Update. **Neurological Cases**, v. 2, p. 1-6, 2015.
- COLHADO, O.C.G.; BOEING, M.; ORTEGA, L.B. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 59, p. 366-381, 2009.

- COLOSIMO, C.; SUPPA, A.; FABBRINI, G., et al. Craniocervical dystonia: clinical and pathophysiological features. **European Journal of Neurology**, v. 17, suplemento. 1, p. 15-21, 2010.
- CHEN, S. Clinical Uses of Botulinum Neurotoxins: Current Indications, Limitations and Future Developments. **Toxins**, v. 4, p. 913-939, 2012.
- CHINELATO, J.C.A.; PERPÉTUO, A.M.A.; KRUEGER-BECK, E. Espasticidade – aspectos neurofisiológicos e musculares no tratamento com toxina botulínica tipo A. **Revista Neurociências**, v. 18, p. 395-400, 2010.
- CRONEMBERGER, M.F.; MENDONÇA, T.S.; BICAS, H.E.A. Toxina botulínica no tratamento do estrabismo horizontal em crianças com paralisia cerebral. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 69, p. 523-529, 2006.
- DOOL, D.V.J.; VISSER, B.; KOELMAN, T.H.J., et al. Cervical dystonia: effectiveness of a standardized physical therapy program; study design and protocol of a single blind randomized controlled trial. **BMC Neurology**, v. 13, p. 1-8, 2013.
- DOLLY, J.O.; AOKI, K.R. The structure and mode of action of different botulinum toxins. **European Journal of Neurology**, v. 13, p. 1-9, 2006.
- DUARTE, M.J.S. **Toxina Botulínica para além da Cosmética**. 2015. 87f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve, Faro, 2015.
- GIMENEZ, R.P. **Análise retrospectiva das alterações da dinâmica facial após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A**. 2006. 131f. Dissertação (Mestrado em ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.
- GOORIAH, R.; AHMED, F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a critical appraisal. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 11, p. 1003-1013, 2015.
- JANKOVIC, J. Botulinum Toxin Therapy for Cervical Dystonia. **Neurotoxicity Research**, v. 9, p. 145-148, 2006.
- JANKOVIC, J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. **The Lancet Neurology**, v. 8, p. 844-856, 2009.
- JULIANO, J.A.F.; CARDOSO, A.M. Clostridium botulinum e suas toxinas: uma reflexão sobre os aspectos relacionados ao botulismo de origem alimentar*. **Estudos**, Goiânia, v. 41, p. 657-670, jul./set. 2014.
- KOPERA, D. Botulinum toxin historical aspects: from food poisoning to pharmaceutical. **International Journal of Dermatology**, v. 50, p. 976-980, 2011.
- LILLO, S.S.; HARO, M.D. Usos prácticos de la toxina botulínica en niños e adolescentes en medicina física y rehabilitación. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 25, p. 209-223, 2014.
- MARTINS, A.L.T.; CARVALHO, R.F. **Estudo de revisão do emprego da toxina botulínica A na paralisia cerebral do tipo espástica, associada à fisioterapia e tala seriada**. 2008. 76f. Monografia (Graduação em Fisioterapia) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde Universidade da Amazônia – UNAMA, Belém, 2008.
- MASSIA, V.R. **Resultados funcionais da aplicação da toxina botulínica tipo a em pacientes com acidente vascular cerebral**. 2009. 61f. Dissertação (Mestrado em

Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

NEYCHEV, V.K.; GROSS, R.; LEHÉRICY, S., et al. The functional neuroanatomy of dystonia. **Neurobiology of Disease**, v. 42, p. 185-201, 2011.

PAVONE, F.; LUVISSETO, S. Botulinum Neurotoxin for Pain Management: Insights from Animal Models. **Toxins**, v. 2, p. 2890-2913, 2010.

POULAIN, B.; POPOFF, M.R.; MOLGÓ, J. How do the Botulinum Neurotoxins block neurotransmitter release: from botulism to the molecular mechanism of action. **The Botulinum Journal**, v. 1, p. 14-87, 2008.

QUEIROZ, M.A.R. **Tratamento da distonia cervical com fisioterapia: estudo de 20 casos**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

REIS, A.F.M. **Distonias Oromandibulares**. 2014. 60f. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) – Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

RIPLEY, L.; ROVE, F.J. Use of Botulinum Toxin in Small-Angle Heterotropia and Decompensating Heterophoria: A Review of the Literature. **Informa Healthcare**, v. 15, p. 165-171, 2007.

SCHELLINI, S.A.; MATAI, O.; IGAMI, T.Z., et al. Blefaroespasmos essenciais e espasmo hemifacial: características dos pacientes, tratamento com toxina botulínica A e revisão de literatura. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 69, p. 23-26, 2006.

SCHNEIDER, R.; HOFFMAN, H.T. Oromandibular dystonia: A clinical report. **Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 106, p. 355-358, 2011.

SPOSITO, M.M.M. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. **Revista Acta Fisiátrica**, v. 16, p. 25-37, 2009.

SPOSITO, M.M.M. Bloqueios químicos para o tratamento da espasticidade na paralisia cerebral: Chemical blockage for cerebral palsy spasticity treatment. **Revista Acta Fisiátrica**, v. 17, p. 68-83, 2010.

WANG, L.; CHEN, Y.; HU, B.; HU, X. Late-onset primary dystonia in Zhejiang province of China: a service-based epidemiological study. **Neurological sciences**, v. 1, p. 1-6, 2015.

WERLE, R.W. **Distonia cervical: perfil funcional e qualidade de vida dos pacientes em acompanhamento no ambulatório de distúrbios do movimento - hospital de clínicas da universidade federal do Paraná**. 2013. 110f. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) – Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Paraná, 2013.

ZANINI, M.; WULKAN, C. Pérolas sobre toxina botulínica. **Medicina Cutânea Ibero Latino Americano**, v. 34, p. 247-248, 2006.

ⁱ Graduação em Biomedicina pela Faculdade Maurício de Nassau-Fortaleza; Especialização em andamento em Perícia Forense pelo Instituto de Pós-graduação Ateneu. E-mail para contato: lima.tayrane@hotmail.com

ⁱⁱ Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal do Piauí; Mestrado em Ciências Morfofuncionais pela Universidade Federal do Ceará; Doutoranda em Ciências Morfofuncionais pela Universidade Federal do Ceará.