

FACULDADE PATOS DE MINAS

BIOMEDICINA

LÍLIAN CRISTINA SOUSA

**BENEFÍCIOS DA APLICAÇÃO DA TOXINA
BOTULÍNICA TIPO A EM PACIENTES
PORTADORES DE BLEFAROESPASMO**

PATOS DE MINAS

2014

LÍLIAN CRISTINA SOUSA

**BENEFÍCIOS DA APLICAÇÃO DA TOXINA
BOTULÍNICA TIPO A EM PACIENTES
PORTADORES DE BLEFAROESPASMO**

Artigo apresentado a Faculdade Patos de Minas como requisito parcial para a conclusão do Curso de Graduação em Biomedicina.

**PATOS DE MINAS
2014**

BENEFÍCIOS DA APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EM PACIENTES PORTADORES DE BLEFAROESPASMO

Lílian Cristina Sousa¹
Raphael Cezar Carvalho Martins²

RESUMO

Caracterizada por apresentar contrações involuntárias, o blefaroespasma é uma distonia focal, idiopática, que acomete em sua maioria mulheres, a rigidez dos sintomas pode afastar o doente da sua rotina. Episódios bem sucedidos do uso da toxina botulínica no tratamento de outras distonias propiciou o início das aplicações para tratamento desta doença. Este estudo teve como finalidade, fazer uma revisão sistemática nos estudos já publicados, com intuito de esclarecer quais os métodos mais eficazes, formas de tratamento, transtornos, e avaliar a real situação da utilização da Toxina Botulínica (TB) nesta distonia. Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática fundamentada em vários artigos com data de publicação de 1988 e 2013. Através desta revisão foi possível afirmar que a toxina botulínica apresenta a melhor eficiência dentre os outros tratamentos para o blefaroespasma. Porém fica evidente a necessidade de novos estudos que visem esclarecer melhor o decorrer do processo de tratamento.

Palavras Chave: toxina botulínica, blefaroespasmos, *Clostridium botulium* e distonia.

1 INTRODUÇÃO

1- Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade Patos de Minas-FPM. Email: liliansousabiomedica@gmail.com

2- Graduado em Fisioterapia pelo Centro Universitário do Triângulo. Mestre em Promoção da Saúde pela Universidade de Franca. Professor do curso de Biomedicina da FPM. Email: raphaelcezar10@yahoo.com.br

Estima - se que exista uma incidência de aproximadamente 24 novos casos por milhão de habitantes a cada ano de distonia focais, esta informação resulta em uma prevalência de 29,5 por 100.000 habitantes. Devido à dificuldade no diagnóstico, entende que esses valores não são coniventes com a realidade. (1)

A distonia focal do blefaroespasma é uma doença idiopática, progressiva e acomete principalmente as mulheres com idade superior aos 60 anos. É muito comum que esta distonia seja confundida com problemas emocionais e erroneamente pacientes serem encaminhados a psicólogos e psiquiatras. A severidade dos sintomas afasta o individuo do convívio social. (2,3)

Devida a sua alta toxicidade, virulência e as opções de tratamentos serem limitadas, a toxina botulínica foi desenvolvida para ser uma arma biológica. No entanto é fascinante que um dos agentes de bioterrorismo, tenha tornado um grande benefício para aplicação cosmética e para tratamento de pacientes que sofrem da agonia de espasmos musculares. Inicialmente injeções da toxina botulínica foram inseridas no tratamento do estrabismo, o sucesso obtido nessa modalidade propiciou que sua utilização propaga o tratamento a outras distonias. (4,5)

Esta pesquisa é relevante para a ciência médica, faz uma revisão aos estudos já publicados, com intuito de esclarecer quais são os métodos mais eficazes, quais formas de tratamento, mencionar os transtornos que esses pacientes enfrentam e avaliar a real situação da utilização da toxina botulínica nessa distonia.

O estudo foi desenvolvido analisando os benefícios e malefícios apresentados pela literatura disponível da Aplicação da Toxina Botulínica Tipo A em pacientes com a disfunção focal blefaroespasma. Foram analisadas de forma criteriosa a opinião dos autores que discutem sobre o tema em questão e foi verificado se existe um consenso na literatura no que diz respeito à indicação ou não da utilização da Toxina Botulínica em casos de blefaroespasma.

O estudo teve como finalidade realizar um levantamento bibliográfico sistemático dos principais resultados apresentados pela literatura no que diz respeito à utilização da toxina botulínica no tratamento do blefaroespasma, além de levantar informações sobre a patologia, com intuito de despertar um interesse nos pesquisadores e estudiosos, para uma melhor compreensão do blefaroespasma.

Foram elencadas as opções de tratamento, para que seja apontado um resultado conivente com a realidade da patologia para que seja determinada a melhor opção de prática para cura.

METODOLOGIA

Fundamentada em artigos científicos com o tema relacionado ao tratamento do blefaroespasma com a utilização da toxina botulínica tipo A, os quais terão sua data de publicação entre 1988 e 2013. O intervalo existente nas datas de publicações se justifica a escassez de artigos publicados na literatura.

Foram utilizados artigos originais de estudos de campo com pacientes que se divergem entre idade e sexo. Também foi utilizada como critério de inclusão dos trabalhos, a presença grupo controle na metodologia dos mesmos.

Esta pesquisa visa um levantamento de informações, tem como finalidade analisar os estudos aqui mencionados e propor soluções para um passo a pesquisa científica. (6)

Como fontes de pesquisas foram utilizadas SCIELO, PUBMED, periódicos, livros, dentre outros. Foram estabelecidas palavras chaves como: toxina bolulínica, blefaroespasmos, *Clostridium botulium* e distonia; para uma delimitação mais aprofundada do tema utilizado.

2 BLEFAROESPASMO

Associação Brasileira dos Portadores de Distonias (ABPD) fundada em 1992 define Distonia como um “termo usado para descrever um grupo de doenças caracterizado por espasmos musculares involuntários que produzem movimentos e posturas anormais.” (1,5)

Estudiosos apontam o não funcionamento dos núcleos da base cerebral como causadores desta disfunção. Anormalidades na função cortical e nos gânglios basais foram descritos em imagens funcionais e estudos neurofisiológicos de pacientes com distonia. O não desempenho apropriado é resultante da contração exacerbada

e involuntária dos músculos ocasionando assim “movimentos e posturas anormais”. (5,7)

As distonias são classificadas conforme suas localizações: focal (região isolada), segmentares (grupos musculares variados), multifocal (mais de uma região, porém não próxima), generalizada (segmentar acompanhada de outra) e hemidistonia (membros ipsilateralmente). (1)

Em 1870 foi descrito o primeiro caso de blefaroespasma na literatura médica. Caracterizada por apresentar contrações involuntárias, espasmóticas que atingem simultaneamente os músculos orbiculares da pálpebra. Esta distonia focal atinge também outros músculos, dentre eles estão corrugador, prócerus e depressor do supercílio. (2)

Trata-se de uma patologia que apresenta etiologia incerta e multifatorial, com sintomas intermitentes de difícil diagnóstico. Embora seja de origem insidiosa não se revela como uma doença potencialmente fatal, no entanto evidencia um comprometimento estético e funcional que delimita o convívio social. (2,3)

Esta distonia ocorre com maior incidência em pacientes do sexo feminino e os primeiros sintomas surgem em média aos 56 anos de idade. (3)

Acredita-se que não há um local específico causador do blefaroespasma, entende-se que ocorra um circuito superativado não modelado. O autor descreve o processo como:

Esse circuito se constitui em uma via aferente, um centro de controle e uma via eferente. A via aferente recebe estímulos diversos, como luz, irritação ocular, dor, estresse, fatores emocionais, etc. Esses estímulos são transmitidos a um centro de controle, ainda não identificado, mas provavelmente dentro ou próximo dos gânglios da base. Mesencéfalo ou tronco cerebral seriam outras localizações possíveis. A via eferente é transmitida via núcleo facial, nervo facial e músculos protratores, determinando a contração palpebral. Esse circuito poderia entrar em um ciclo vicioso, no qual ocorrendo uma maior aferência, haveria uma maior eferência. E, quanto mais espasmos, mais estresse, irritação ocular, reiniciando-se o ciclo. O centro de controle, seja por predisposição genética, seja por lesão, seria incapaz de modular este circuito superativado. (2)

Estudos eletrofisiológicos sugerem um distúrbio no reflexo de piscar, acredita que o tronco cerebral permaneça intacto, no entanto os interneurônios que transmitem o componente final esteja em um estado hiperexcitável ou desinibido. (8)

Dados indicam que nos EUA são necessárias aproximadamente 4 consultas ao médico, para que seja feito o diagnóstico acertado desta patologia. A princípio o espasmo é unilateral e posteriormente progride ao estado bilateral em todos os casos. É notória a associação de uma doença psíquica ao blefaroespasmo, em parte significativa dos pacientes é evidente que há uma subestimação relevante em casos na família não observados. (8)

Algumas alterações são mencionadas constantemente pelos pacientes, dentre elas é observado um aumento na frequência do piscar em 77% dos casos, irritação nos olhos e uma diminuição significativa na produção das lágrimas. Os pacientes evitam episódios que ampliem os sintomas e frequentemente acrescentam algum subterfúgio aos seus movimentos rotineiros. Fazem isso com intuito de utilizar outros músculos (também inervados pelo nervo facial) para diminuir a constância e veemência dos espasmos. (2)

Os espasmos podem ser precipitados por certos fatores como ler, dirigir, estressar ou mesmo fato de olhar uma luz brilhante, porém eles podem ser aliviados por outros, tais como o falar, andar, ou relaxar. (9)

Apesar de estar presente em pacientes com algumas alterações psíquicas, como comportamento obsessivo compulsivo e esquizofrenia, o blefaroespasmo também foi relatado em pacientes que não apresentam qualquer alteração neurológica. As utilizações de neurolépticos também podem provocar esta distonia e a predisposição genética é aproximadamente 9,5% dos casos dos pacientes portadores do blefaroespasmo. (10).

Alguns pacientes são ditos como “cegos funcionais” por apresentarem dificuldades de exercer tarefas cotidianas, o que os torna pessoas reclusas perante a sociedade. (8,11)

Existem três categorias para tratamento sintomático do blefaroespasmo: farmacológico, cirúrgico e injeções de toxina botulínica.

Embora todas as formas apresentem benefícios e limitações, aproximadamente 90% dos pacientes, apresentam uma melhora significativa com utilização da toxina botulínica no tratamento desta distonia focal. (5)

Todos os tratamentos têm como principal finalidade reinserir o paciente ao seu cotidiano natural e abrandar a manifestação dos sintomas causados por esta patologia. (3)

Nicolletti et al (2010) menciona antiparkinsonianos, hipnóticos e anfetaminas como medicamentos oferecidos na primeira metade do século XX para o tratamento do blefaroespasm. Porém o autor nos alerta ao efeito pouco duradouro e diversos outros efeitos colaterais, estes decorrentes da disfunção do nervo facial e músculo orbicular, ele afirma que o tratamento pode ser tão debilitante quanto a doença. (2)

No entanto Cunial (2012) também menciona complicações com a aplicação da toxina botulínica, dentre elas estão descritas diminuição da sensibilidade local e fotofobia, dor, edema e hematomas locais, além de ectrópio e ptose palpebral. Atualmente diversos fármacos são utilizados no tratamento do blefaroespasm, porém o resultado obtido não é avaliado como aceitável. (3,12)

Embora não seja considerada uma resposta consistente, no tratamento farmacológico cerca de 1/5 dos pacientes obtiveram eficácia no tratamento e evitam assim a necessidade de prorrogação com outros métodos. (8)

Como métodos terapêuticos mais utilizados estão os anticolinérgicos, são considerados a medida isolada de melhor eficácia. A variável desde tratamento consiste na duração do blefaroespasm, este deve ter tido início há um tempo inferior a cinco anos, para que seja obtido um resultado eficiente. (5)

Os usos destes medicamentos anticolinérgicos respondem com uma melhor desenvoltura, mas também não são imunes aos efeitos colaterais e respostas não satisfatórias. Dentre estes efeitos colaterais, os mais comuns são: boca seca, visão turva, estes ditos como periféricos. Outros mais graves também são mencionados: memória comprometida, alterações comportamentais, alucinações e confusão, estas são características dos efeitos centrais. (8,9)

A utilização de benzodiazepínicos também apresenta algum descanso nos sintomas, porém vale ressaltar, que é de suma importância uma avaliação minuciosa referente à sua administração. A utilização destes medicamentos em longo prazo apresenta uma probabilidade acentuada de dependência e também uma perspectiva significativa da tolerância ao medicamento ser aumentada. (5)

O tratamento cirúrgico pode ser feito com a utilização de dois procedimentos neurotomia ou miectomia: o primeiro trata-se da interrupção da inervação dos músculos e o segundo extirpação dos músculos das pálpebras. (3)

É importante ressaltar que ambos os métodos necessitam de uma terapia adjuvante para manter a suavização do blefaroespasm. (9)

Embora seja um procedimento definitivo a cirurgia somente deve ser utilizada por pacientes que não respondem de forma satisfatória ao uso da toxina botulínica. (3)

Inicialmente eles utilizaram a forma de neurotomia facial periférica por injeções de álcool, corte cirúrgico, ou termólise percuntânea. (9)

Em 1983 foi realizada a primeira miectomia, o alívio neste procedimento é mais prolongado do que na neurotomia, e a porcentagem de recorrência é de aproximadamente 50%, isso somente após 30 meses da execução do procedimento. Esta observação define o procedimento como sendo o método mais acertado. Acrescenta-se como fator relevante a miectomia ser um procedimento demorado e relativamente de difícil execução, com risco de grande perda de sangue durante o procedimento. (9,13)

Este tratamento também apresenta efeitos colaterais dentre eles depressão do lábio, exacerbação do quadro, paralisia no lábio, e um grau variável de perda da expressão facial. No entanto após a cirurgia bilateral a aparência da face é homogênea e bastante tolerável. Embora seja uma situação desconfortável os pacientes optam por uma perda da expressão facial a permanecer com os espasmos desordenados. (9,13)

3 TOXINA BOTULÍNICA

Em 1989 foi publicado o resultado do primeiro tratamento da espasticidade com a utilização da toxina botulínica (TB). Neste mesmo ano, a TB foi aprovada pelo “Food and Drugs Administration” (FDA) para tratamento das distonias faciais e estrabismo, embora o uso tenha sido liberado no Brasil pelo Ministério da Saúde somente no ano de 1992. (3,14,15,16)

Considerada uma das toxinas bacterianas mais potentes, dentre as até então existentes, a TB é resultante da fermentação do *Clostridium botulinum*. Trata-se de uma bactéria anaeróbica Gram positiva, esporulada normalmente encontrada no solo e ambientes marinhos. Até o momento foram identificados 8 sorotipos distintos

inunologicamente: A, B, C1, D, E, F, G (neurotoxinas) e C2 (não é neurotoxina). (14).

A condição final da TB é afetada pelas condições de sua preparação, isto reflete a quantidade e qualidade do produto final. (15)

A TB está organizada em três domínios funcionais: um domínio catalítico N-terminal (cadeia leve,CL), um domínio de translocação interna (cadeia pesada, HCT), e um domínio de ligação do receptor do terminal C (cadeia pesada,HCR). (16)

Uma das principais razões para o uso da TB como um agente terapêutico é a sua alta seletividade para os neurônios pré-sinápticos da junção neuromuscular. (4)

Atua ocasionando uma paralisia flácida, que interfere na fusão das vesículas e liberação de neurotransmissores nas células neuronais. São consideradas as proteínas terapêuticas mais amplamente utilizadas. Existem três preparações principais da TB/A, ou seja, Botox aprovada pela FDA em 1989, Dysport aprovada pela FDA em 2009 e o Xeomin aprovado pelo FDS em 2010. (16)

Dentre os três produtos mencionados Xeomin contém a maior atividade específica neurotoxina, seguida do Dysport com o Botox tendo a mais baixa atividade específica. Esta afirmação sugere que o Xeomin contém apenas neurotoxina ativa em contraste com Botox que é susceptível de conter neurotoxina adicional desnaturado inativo. Isto significa que a dose de antígeno é mais elevada, o que pode ser responsável pela formação de anticorpos neutralizantes que conduzem à falência terapêutica. (17)

Os mecanismos de ação e suas potências variam substancialmente ainda que todos os sorotipos ajam na inibição da acetilcolina. (14,15)

Se absorvida diretamente no trato gastrointestinal ou injetada nos músculos, TB é transportada para áreas da junção neuromuscular, esta interação envolve uma ligação específica entre receptores da superfície do meio do domínio de HCR. (16)

O mecanismo de intoxicação é subdividido em quatro fases: reconhecimento da neurotoxina, internalização mediada por receptor, a translocação da membrana e a modificação do destino. (4)

A neurotoxina promove uma ligação aos terminais nervosos, causando a diminuição da atividade do neurônio, ou seja, ela impede a liberação da acetilcolina dos terminais pré-sinápticos, bloqueando assim a transmissão neuromuscular nas terminações colinérgicas do nervo periférico. (8,11)

A TB age por bloqueio reversível, causando um relaxamento da musculatura. Resultando em uma paralisia temporária dos músculos que foram injetados. (9,10)

A aplicação local da TB tem limites na área aplicada, ou seja, não se espalha para o neurônio central e caso isso aconteça será lentamente, portanto aplicações frequentes são necessárias. A intoxicação causada pela toxina é reversível, o bloqueio não atua na produção da acetilcolina, apenas na sua liberação, portanto os músculos funcionarão novamente após a remoção da toxina nas células neuronais que foram afetadas. (14,16)

Esta aplicação a partir do ponto da ingestão da TB alcança um raio de aproximadamente três cm, pode ser indicada a utilização de eletroestimulantes para potencializar a ação da toxina. O início dos efeitos causados pela ingestão leva cerca de 20-72 horas, embora possa ser adiada por 2-3 semanas. (11,14,18)

O efeito patamar é alcançado em torno de 3-5 dias, geralmente tem duração de três meses. A recuperação desta função muscular ocorre nesse período, esse é o tempo necessário que os axônios necessitam para a formação de novas junções neuromusculares. A taxa de resposta a injeção da TB é de 95-98%. (11)

A eficácia e a permanência da atuação da TB nos nervos colinérgicos, esta relacionada com a dosagem utilizada e com fórmula seguida para a sua utilização. Para o uso terapêutico da TB tipo A é necessário: que ela apresente como efeito, a paralisia da musculatura estriada, estes devem se prolongar ao longo de semanas e não pode apresentar nenhum efeito sistêmico. (14)

Devido à sua elevada eficiência, a longevidade da ação e perfil de segurança satisfatório, a TB tem sido utilizada em empiricamente uma variedade de oftalmológico, gastrointestinal, urológica, ortopédica, dermatológica, secretora e doenças dolorosas. As características únicas e suas propriedades farmacológicas atuantes tornam a TB uma opção de tratamento versátil para um número crescente de indicações. (16)

A TB tipo A tem sido usada com sucesso no tratamento do blefaroespasmó há mais de 20 anos, é descrita como “uma terapia eficaz no controle dos espasmos musculares”. A injeção da TB é até hoje a melhor medida terapêutica que pode ser oferecida a pacientes com blefaroespasmó incapacitante. (3,8,19)

O inconveniente é que o efeito desaparece em aproximadamente 12 semanas e as injeções devem ser repetidas a cada três meses. Isso exige motivação e acessibilidade dos pacientes. (11)

A TB é o tratamento de primeira escolha (melhor tratamento temporário) para o blefaroespasm, caso se torne ineficaz ou inconveniente, tratamento cirúrgico se justifica e não deve ser diferido por medo de efeitos colaterais graves, uma vez que estes são raros. (9,20)

A utilização da TB periodicamente representa uma convalescença importante aos pacientes, este reestabelecimento é superior a 75% dos pacientes tratados e representa uma ausência do blefaroespasm em 1/3 dos casos. Este ganho permanece por aproximadamente 9 a 12 semanas. (8,9)

A manifestação dos efeitos secundários normalmente são locais e rápidos. As reações adversas à TB incluem ptose, ceratite, lacrimejamento, diplopia e irritação ocular, estes são efeitos transitórios e duram aproximadamente três semanas. (8,11)

Embora necessitem de um aumento de aproximadamente 50% da dose nas primeiras 12 aplicações, pacientes com blefaroespasm apresentam os resultados mais satisfatórios ao tratamento com a utilização da TB. Este aumento na dosagem ocorre devido a uma estimulação aumentada na produção de anticorpos circulantes neutralizadores da TB. (2).

Estes anticorpos são do tipo imunoglobulina G, e a sua formação esta relacionada a pacientes que receberam aplicações contínuas (100U intervalo < 1 mês) e/ou com dosagens altas da TB (> 400U), a incidência é de 12/7000 tratamentos. (14)

A produção destes anticorpos atua de forma insatisfatória na resposta do tratamento, pois agem de maneira a dificultar sua eficácia. (2)

Como forma de ultrapassar o problema de imuno-resistência da TB, é feito uma ingestão de TB mais ativa. Este procedimento reduz à quantidade do desenvolvimento da resposta imunitária a terapia. Outra maneira de combater esse problema de imuno-terapia de resistência a TB, é bloquear os epitopos que estão envolvidos na produção de anticorpos neutralizantes. (16)

O potencial de ação local central versus a ação periférica da TB tem sido um assunto de debate, sobretudo no que diz respeito à saúde e segurança para os usos cosméticos mais indiscriminados. A maioria dos efeitos analgésicos da toxina

aplicada perifericamente vem sendo interpretados como supressores da sensibilização central. Sua ação central é plausível porque partes da TB possui características biológicas semelhantes com a toxina tetânica, que é amplamente reconhecida por apresentar principalmente ações centrais após a aplicação periférica. (21)

É importante ressaltar que alguns fármacos podem potencializar o uso da TB, dentre eles estão os antibióticos, aminoglicosídeos, bloqueadores dos canais de cálcio, e todas as drogas que causam alguma interferência na transmissão neuromuscular. (14)

A maioria dos efeitos adversos da utilização da TB são transitórios, dentre eles os mais mencionados são: distúrbios no estômago e no intestino, caídas das pálpebras, problemas na visão, boca seca, dificuldades de deglutição, problemas na fala, falta de ar, infecção respiratória, fraqueza local, fraqueza facial e fraqueza geral no corpo. (19)

No entanto o efeito mais incidente é a ptose palpebral, a paralisia do músculo elevador da pálpebra ocorre em 5% dos pacientes tratados e permanece por cerca de duas semanas. Aplicação deve ocorrer via intramuscular, com dosagem controlada. Em situações específicas pode ser indicada a aplicação subcutânea. (14)

O Centro dos Estados Unidos para Controle de Doenças (CDC), classifica as armas biológicas em 3 categorias de A a C. De acordo com a sua virulência e com critérios utilizados, a TB foi classificada como uma das maiores preocupações para agentes biológicos, juntamente com *Bacillus anthracis* (Anthrax), Varíola major (varíola), peste *Yersinia* (praga) e vírus Ebola. Esta preocupação é atribuída à sua toxicidade, alto grau de contágio e a opção de tratamento limitada. (4)

O futuro da TB em aplicações médicas é brilhante, mas é necessário mais investigações para melhorar os seus usos médicos. (16)

Intoxicação por mau uso da TB é um problema sério, é necessário que descubra antídotos eficazes para estas toxinas letais. Não existe qualquer antídoto eficaz para a TB disponível atualmente. O único tratamento aprovado até então, é a infusão de uma antitoxina equina trivalente para neutralizar a toxina em circulação. Porém este soro é eficaz somente no início da intoxicação, não funciona neutralizando todos os danos causados no sistema nervoso central. (4)

4 ESTUDOS: utilização da TB tipo A em pacientes portadores do blefaroespasma

A tabela 1 realiza uma análise comparativa entre estudos de pacientes portadores de blefaroespasma.

De acordo com o estudo de Andrade (1997), realizado no período de outubro 1991 a maio 1996, 20 pacientes portadores do Blefaroespasma obtiveram uma melhora de 70% desta distonia com a utilização da TB. Os autores definem a toxina como eficaz e segura para o tratamento desta patologia. A toxina utilizada no presente estudo foi o Botox (Laboratório ALLERGAN), em cada frasco contém 100U da toxina liofilizada, e as diluições foram feitas em solução fisiológica a 0.9%, respectivamente: 1 ml=0,1ml= 10U e 2ml=0,1ml=5 U. Feita a aplicação, após 4 semanas analisaram os resultados. A dose média utilizada foi de 57U (40-70), e o efeito permaneceu por cerca de 2,9 meses (0,5-7). O estudo possui um total de 24 pacientes portadores da distonia focal do Blefaroespasma, no entanto 4 pacientes não retornaram a consulta final, impedido o resultado de um todo, por esse motivo o resultado consiste em 20 pacientes apenas. Os resultados obtidos foram avaliados da seguinte maneira: melhora total= 100%; melhora acentuada: > 50%; melhora discreta < 50%; 0 sem melhora). As complicações com maior incidência neste estudo foram ptose palpebral e edema palpebral. (20)

Este estudo ressalta a importância do compromisso do paciente em relação ao tratamento, o não comparecimento às aplicações ou as conclusões destas, impede que o estudo seja efetivo. Embora não seja mencionado valores da toxina neste estudo, os autores afirmam que o custo elevado ainda impossibilita a disseminação do uso da toxina para este tratamento. O estudo é impreciso em relação à dose utilizada, esta variação nos leva a questionar local da aplicação. Ele menciona que os efeitos colaterais podem ter ocorrido devido a dosagem indesejável, injetando uma quantidade de 2,5 U ao invés de 5 U, os efeitos diminuiriam. Porém no estudo não apresenta a quantidade aplicada a cada paciente, não menciona os pontos especificamente e não fica claro por quantas aplicações ou dosagens estes pacientes foram submetidos. O uso da toxina foi feito em uma ou duas vezes em cada paciente, ou seja não é possível com base neste estudo fazer qualquer alusão em relação ao desenvolvimento de anticorpos. Os autores também não fazem nenhuma menção a dor ou qualquer desconforto referente a aplicação da TB. Não apresenta nenhuma informação a uso de quaisquer medicamentos ou se foram feitos exames antes do início do procedimento. Não menciona nada a respeito do período onde teve início o efeito da aplicação.

Costa (2005) apresenta um estudo retrospectivo em 23 pacientes que estavam em tratamento de um período que variava de 8 meses a 10 anos. A dosagem aplicada em cada um dos pontos foi de 2,5 U e a dosagem total em cada paciente de 12,5 U da TB tipo A, Botox (diluição da toxina: 100 U Botox/4 ml NaCl 0,9%). O estudo utilizou um questionário para fazer a avaliação durante o tratamento. Uma porcentagem de 45,2% dos pacientes avaliou a melhora em 9-10 dos espasmos a logo das primeiras aplicações, e 60% afirmam que o período da remissão dos sintomas esta entre 3-4 meses. Dentre estes pacientes 4,8% atestam uma piora da eficácia das aplicações. Dentre os efeitos colaterais ptose palpebral ocorre em 14,3% dos casos. Pacientes afirmam estarem satisfeitos com resultados em 73,8% dos casos, mencionando desconforto tolerável. Os autores descrevem a terapia como sendo de boa aceitação e tolerância aos pacientes. (22)

Este estudo não menciona se foram feitos exames antes do início do tratamento e nem se os pacientes estavam em uso de qualquer medicação. É importante ressaltar que os usos de alguns medicamentos podem estar envolvidos na etiopatogenia do blefaroespasma, dentre estes estão os “anti-histamínicos, neurolépticos ou levodopa”. (23) A não eficácia das aplicações é relativamente baixa levando em consideração ao período de tratamento, não fica explícito no estudo o número de aplicações recebidas. Esta informação é de suma importância devido à tolerância ser um fator preocupante ao uso prolongado da toxina em outros estudos.

Carvalho (2003), realiza um estudo prospectivo no período de abril 1998 a março de 1999, com 4 pacientes sendo portadores da distonia blefaroespasma. O sucesso da utilização da TB tipo A Botox neste estudo foi de 87,5%, e o efeito foi de aproximadamente 3 meses. Os autores utilizaram também um questionário para avaliação dos pacientes. A diluição resulta em uma concentração de 2,5 U sendo 4,0 ml de soro fisiológico e 100U da droga. Neste estudo os pacientes afirmam que houve um retardo nos efeitos no decorrer das aplicações, foram em média 8 aplicações. O estudo afirma que 50% dos pacientes notaram o início do efeito em 24-48 horas após a sua aplicação. Exames foram realizados para avaliação: oftalmológico, neurológico e tomografia do crânio. (23)

Este artigo não menciona efeitos colaterais ocasionados pelo uso da toxina, e nem refere a nenhum desconforto durante a sua aplicação. Também não foi questionado o uso de medicamentos.

Grandas (1988), apresenta um estudo de 264 pacientes onde todos estes apresentam blefaroespasmos, ao contrário do que foi nos apresentado até agora. O autor define a TB como a melhor medida terapêutica oferecida a pacientes com blefaroespasmos. A porcentagem de mulheres neste estudo nos deixa claro a prevalência desta patologia no sexo feminino, 1,8 para 1. O artigo nos fala sobre predisposição genética o que não foi mencionado nos artigos anteriores, afirma a inconsistência dos doentes que foram tratados com anticolinérgicos. Também nos apresentam recorrências de 22 dos 27 casos que fizeram cirurgia. Dos 151 pacientes que fizeram tratamento com o uso da TB, melhora foi obtida em 118 casos. O autor menciona irritação, lacrimejar ou areiosidade nos olhos como as queixas mais comuns nos pacientes, nos alerta que em 98% dos casos o aumento do piscar antecede os espasmos. A causa da distonia é desconhecida em 226 dos doentes, pequeno número apresenta blefaroespasmos secundário. (8)

Trata-se de um estudo completo onde foi avaliado tratamento da distonia não apenas com uso da TB, mas também tratamento medicamentoso e cirúrgico. O que permite afirmar que sim, a TB, neste estudo, supera os outros métodos e tratamento. O autor não menciona qual a marca da toxina utilizada, e nem se houve alguma avaliação em relação a exames e utilização de outros medicamentos durante o tratamento. A não ocorrência de outras distonias associadas ao blefaroespasmos auxilia com um resultado de melhor visibilidade.

Este estudo realizado por Shellini (2006) menciona a utilização de medicamentos como neurolépticos e predisposição genética como fatores que podem desencadear o blefaroespasmos. Este estudo não difere pacientes por sexo, e afirma que o sexo do paciente não interfere nas chances de acometimento dos pacientes. Apenas 33,33% dos pacientes são portadores do blefaroespasmos, os outros possuem espasmo hemifacial. Foi utilizada mais de uma marca de TB, Botox (100U=4 ml de soro), Dysport (500U=2,5ml de soro). O autor afirma que o uso da TB é efetivo e melhora significativamente a vida dos pacientes tratados, embora não cite valores, ressalva o alto custo do tratamento. (10)

O estudo cita a utilização das duas marcas da TB que foram aplicadas, no entanto ele afirma ser em “alguns pacientes”, não especifica quantidade e nem pronuncia nenhum motivo para utilização de uma e outra, a aplicação foi feita sem nenhuma seleção prévia. O autor alude um segundo estudo onde ouve uma

comparação das marcas, onde afirma que ambas possuem efeito semelhante. Não faz observações em relação uso de medicamentos, nenhum exame, e queixas dos pacientes referente às aplicações.

Conforme descrito no trabalho de Anwart (2013), a utilização da toxina é um remédio útil no blefaroespasma, no entanto o tratamento torna se dispendioso para o paciente, devido às aplicações serem recorrentes. O autor afirma que dosagens altas são responsáveis pela produção de anticorpos e diminuição na resposta do tratamento. O estudo foi realizado por período de seis anos, tempo suficiente para avaliação de retrocesso de resultado em casos de múltiplas aplicações, e sim houve um aumento de dosagem devida à formação de anticorpos. Este estudo apresentou alguns critérios para inclusão destes pacientes ao tratamento, só foram admitidos pacientes com blefaroespasma essencial (idiopática), nenhuma doença neurológica ou psiquiátrica e ausência de história de intervenção cirúrgica. O autor define o tratamento como sendo seguro e eficaz, em longo prazo se os intervalos de dosagens e aplicações forem coerentes. (11)

Os critérios utilizados são de grande importância, pois pacientes com esses desequilíbrios podem não obter resultados tão favoráveis por possuir blefaroespasma secundário. Não há no estudo a marca utilizada da TB, e a dosagem não é especificada. Os autores não especificam neste estudo a porcentagem satisfatória dos resultados, apenas afirmam ser consistente com demais estudos.

Truong (2013) apresenta um estudo que tem como principal finalidade apresentar a eficácia e segurança de repetidas aplicações da TB. A uma variação importante neste estudo porque a toxina utilizada é de uma marca até então não mencionada, trata se da Xeomin. É um estudo que também como o de Grandas, apresenta apenas pacientes com blefaroespasma. O autor afirma que nenhum dos indivíduos em tratamento apresentou anticorpos neutralizantes durante o estudo. É interessante comentar que neste estudo, o tratamento foi feito de acordo com a necessidade do paciente, ou seja, foi feita uma aplicação seguinte apenas quando solicitada pelo doente. Ele menciona 50U dosagem máxima em cada olho. Truong define o tratamento como eficaz e bem tolerável quando feito intervalos flexíveis com mínimo de 6 semanas e doses de até 50 U por olho. (19)

A dose utilizada foi a mesma de um outro estudo (Jankovic et al 2011), porém o autor não menciona no trabalho dele qual foi essa dose, não especifica variação

em relação ao sexo do paciente e não fala sobre a idade dos pacientes em tratamento. Não fala nada sobre avaliação dos pacientes para o início do tratamento.

Neste estudo Cunial (2012), faz avaliação da fenda palpebral após a utilização da TB. Os pacientes foram avaliados de acordo com a fenda, se os valores forem inferiores 8 mm, é considerada a ptose. (12)

O autor não fala sobre idade dos pacientes em tratamento, não fala o sexo, não faz menção da duração da TB no efeito da ptose. De acordo com a dissolução da TB, acredita-se que o Botox foi a marca utilizada, mas isso não fica evidente no texto, este estudo ao contrário dos outros vistos até então tem como objetivo avaliar a fenda, não fala nada a respeito dos espasmos.

O estudo feito por Lasalvia (2006), apresenta um tópico importante pois avalia custo e eficácia da TB. Como tabela de pagamento dos médicos foi utilizada a do SUS, o custo para o hospital foi de R\$1.239,32 para o blefaroespasma essencial. Apesar de ser um valor alto, os autores afirmam que pela análise o procedimento apresenta um ótimo custo-benefício. O estudo possui todos os dados mencionados em tabelas, custo foi muito bem calculado. Dentre as avaliações estava incluso valores de transporte, alimentação, perda do dia de trabalho, materiais, medicamentos e consultas. (24)

O estudo não menciona os efeitos colaterais do tratamento, e não fala a respeito da satisfação dos pacientes. Fica evidente a necessidade de mais estudos referentes ao custo desse tratamento, porque todos os estudos aqui utilizados são unânimes ao afirmar que a TB é o método mais eficaz no controle do blefaroespasma, e deve ser o método de primeira escolha para tratamento desta distonia.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através deste estudo é possível considerar que a TB é o melhor tratamento disponível até então para o blefaroespasma, e deve ser o método de primeira escolha para esta distonia focal. Porém fica evidente a necessidade de que sejam feitos novos trabalhos com intuito de divulgar melhor o tratamento, que seja

construído um método padrão onde estejam evidentes todos os tópicos necessários para uma análise mais completa.

Com base nos trabalhos analisados sugiro algumas informações consideradas importantes para iniciar um tratamento para blefaroespasma: um questionário para evidenciar a distonia com tempo e principais queixas (trata se ou não de um blefaroespasma idiopático), se existe uso de medicamentos (que podem potencializar ou inibir efeitos da TB), exames iniciais (oftalmológico, neurológico, tomografia), período do estudo, caso este seja prolongado evidenciar se acontece produção dos anticorpos, marca da toxina utilizada e dosagem, duração dos efeitos colaterais e desconforto, se há dor nas aplicações, idade e sexo, custo benefício (SUS, particular), tempo de resposta do tratamento e evidenciar a satisfação do paciente.

ABSTRACT

BENEFITS OF THE USE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN PATIENTS WITH BLEPHAROSPASM

Characterized by displaying involuntary contractions, blepharospasm is an idiopathic focal dystonia that mostly affects women; the rigidity of the symptoms may keep the patient away from their routine. Episodes of the successful use of botulinum toxin in treating other dystonias led to the beginning of the applications for the treatment of this disease. This study held purpose of making a revision in the already published studies, aiming to clarify the most effective methods, forms of treatment, inconvenience, and assess the real situation of the use of Botulinum Toxin (TB) in this dystonia. It is a systematic literature review based on several articles with a publication date of 1988 and 2013. Through this review, it was possible to say that botulinum toxin has the best efficiency among other treatments for blepharospasm. However, there is an evident need for new studies aimed to further clarify the course of the treatment process.

REFERÊNCIAS

1. RIEDER, C.R.M.; PICON, P.D.; AMARAL, K.M. **Distonias: toxina tipo A de Clostridium Botulinum.** 2002. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_d08_01.pdf> Acesso em : 22 out 2014.
2. NICOLETTI, A.G. et al. Blefaroespasm essencial: revisão da literatura. **Arq Bras de Oftalmologia;** out.2010. Disponível em : <<http://www.scielo.br/pdf/abo/v73n5/a18v73n5.pdf>>.Acesso em: 20 fev 2014.
3. LUCCI, L.M.D. Blefaroespasm essencial benigno. **Arq Bras Oftalmologia,** 2002, p.585-589. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abo/v65n5/a17v65n5.pdf>>.Acesso em 12 mar 2014.
4. SUKONPAN. C; Botulinum Neurotoxins; **Silpakorn university journal of social sciences, humanities, and arts,** 2004, Vol. 4 number 1-2. Disponível em: <<http://www.journal.su.ac.th/index.php/suij/article/view/32>>. Acesso em 31 set 2014.
5. LIMONGI, J.C.P. Distonias: aspectos terapêuticos. **Arq Neuropsiquiatra,** 1996, p.147-155. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1996000100025>. Acesso em: 14 ago 2014.
6. MARCONI, M. de A.; LAKATOS, E. M. **Fundamentos de metodologia científica.** 6.ed. São Paulo: Atlas, 2007. p. 261-265. Disponível em : < https://portal.metodista.br/biblioteca/servicos/manual_referencias_2014.pdf>.Acesso em fev 2014.
7. BERARDELLI, A. et al. The pathophysiology of primary dystonia. **Oxford University Press,** 1998. p.121, 1195–1212. Disponível em: < <http://brain.oxfordjournals.org/content/brain/121/7/1195.full.pdf>>. Acesso em 17 ago 2014.
8. GRANDAS, F. et al. Blepharospasm: a review of 264 patients. **Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry,** 1988, p.767-772. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=Journal+of%20Neurology%2C%20Neurosurgery%2C%20and%20Psychiatry%201988%3B51%3A767-772>>.Acesso em: 20 ago 2014.

9. BATES, A.K. et al. Surgical management of essential blepharospasm. **British Journal of Ophthalmology**, 1991, p.487-490. Disponível em:<<http://bjo.bmj.com/content/75/8/487.full.pdf+html?sid=66a158ae-98a9-4793-9072-2d245c9845d3>>. Acesso em 23 ago 2014.
10. SCHELLINI, S.A. et al. Blefarospasmo essencial e espasmo hemifacial: características dos pacientes, tratamento com toxina botulínica A e revisão da literatura. **Arq Bras Oftalmol**, 2006, p.23-26. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/abo/v69n1/27718.pdf>>. Acesso em: 14 ago 2014.
11. ANWAR M.S.; ZAFAR.H; Efficacy of botulinum toxin in benign essential Blepharospasm: Desirable & undesirable effects. **Pak J Med Sci**, 2013, p.1389-1393. Disponível em :<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3905398/>> Acesso em: 23 set 2014.
12. CUNIAL, M. E. P.; FONSECA JUNIOR, N.L. ; REHDER, J.R.C.L.; Avaliação da fenda palpebral após aplicação de toxina botulínica tipo A em pacientes com distonias faciais. **Revista Brasileira de Oftalmologia**; 2012, p.469-473. Disponível em : <<http://www.scielo.br/pdf/rbof/v71n6/05.pdf> >. Acesso em 15 fev 2014.
13. FRIEDHOFER, H.; et al. Tratamento cirúrgico do Blefaroespasmo Essencial relato de dois pacientes. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, 1999, p. 476-483. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1999000300021>>. Acesso em 12 jul 2014.
14. COLHADO, O.C.G.; BOEING.M; ORTEGA.L.B.; Toxina Botulínica no tratamento da dor. **Rev Bras de Oftalmologia**; 2009, p.366-391. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-70942009000300013&script=sci_arttext>. Acesso em 23 setembro de 2014.
15. SPOSITO.M.M.M.; **Toxina botulínica tipo A**: propriedades farmacológicas e uso clínico.s/d
16. CHEN.S. **Clinical uses of botulinum neurotoxins**: current indications, limitations and future developments; toxinology jornal, 2012,p.913-939. Disponível em:<<http://www.mdpi.com/2072-6651/4/10/913>>. Acesso em 23 set 2014.

17. FREVERT.J; Content of Botulinum Neurotoxin in Botox/Vistabel, Dysport/Azzalureand Xeomin/Bocouture; **US National Library of Medicine National Institutes of Health**; 2010,p.67-73. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20698714>>. Acesso em 23 set 2014.
18. TAMURA.B.M; et al; Toxina botulínica em hiperidrose plantar avaliada através de sistema de imagens digitais; **Surg Cosmet Dermatol**; 2011,p.23-27.
19. TRUONG.D.D.;et al; Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin) injections in blepharospasm; **Neurology and Preclinical Studies**; 2013, p.1345-1353. Disponível em:<<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00702-013-0998-9#page-1>>. Acesso em 23 set 2014.
20. ANDRADE.L.A.F.; et al; Experiência com Aplicação de Toxina Botulínica A em 115 pacientes; **Arq Neuropsiquiatria**; 1997.p.553-557. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/anp/v55n3B/06.pdf>>. Acesso em 18 set 2014.
21. KAJI.R; Direct central action of intramuscularly injected botulinum toxin: is it harmful or beneficial?; **Journal Physiol**; 2013. p749.Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591692/>>Acesso em 23 set 2014.
22. COSTA.P.G; et al; Toxina botulínica no tratamento de distonias faciais avaliação da eficácia e da satisfação dos pacientes ao longo do tratamento; **Arq Bras Oftalmologia**; 2005,p. 471-474. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492005000400010> Acesso em 25 ago 2014.
23. CARVALHO.R.M.L.S; et al; Tratamento de blefaroespasma e distonias faciais correlatas com toxina botulínica – estudo de 16 casos; **Arq Bras Oftalmologia**; 2003,p.13-16. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492003000100003>. Acesso em 13 set 2014.
24. LASALVIA.C.G.G; et al; Custos e eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento do blefaroespasma essencial e espasmo hemifacial; **Arq Bras Oftalmologia**; 2006, p.701-705. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27492006000500016&script=sci_arttext>. Acesso em 16 set 2014.