

Eficácia da Toxina Botulínica no Tratamento das Distonias Crânio-Cervicais e Espasmo Hemifacial, Durante um Período de 14 Anos

Análise Retrospectiva

Joana Guimarães, Maria José Rosas, Fernanda Simões
Serviço de Neurologia, Hospital de São João, Porto

Introdução: A Toxina Botulínica (TB) é um tratamento de eleição nas distonias crânio-cervicais como o blefaroespasma e a distonia cervical, e no espasmo hemifacial. Trata-se de uma terapêutica segura e eficaz que em muito poderá beneficiar a qualidade de vida dos doentes com estados de hiperactividade muscular ou de distonias focais.

Objectivo: O objectivo deste trabalho consiste numa revisão das características clínicas e terapêuticas da aplicação de TB em doentes seguidos na Consulta de Distonias do Hospital de São João (H.S.J.) desde 1989.

Métodos: Análise de aspectos relacionados com o tratamento (nomeadamente: início da acção benéfica, duração da acção, grau de melhoria, efeitos laterais) de 276 doentes com distonias crânio-cervicais e espasmo hemifacial tratados com TB na Consulta de Distonias do H.S.J. no período compreendido entre Janeiro de 1989 e Janeiro de 2003.

Resultados: Em relação a eficácia do tratamento esta foi de 85,9% no blefaroespasma; 95,6% no espasmo hemifacial; e 87% na distonia cervical. Nos doentes em que se verificou benefício sustentado, este manteve-se ao longo dos 14 anos. Embora 13,4 % dos doentes tenham apresentado efeitos laterais, esta percentagem é baixa comparativamente ao total de ciclos de tratamento. Foi no espasmo hemifacial em que estes ocorreram em maior percentagem, mas em nenhum dos doentes houve necessidade de interromper o tratamento.

Conclusão: Esta análise retrospectiva permite mostrar a eficácia e segurança do tratamento com TB nas distonias crânio-cervicais e no espasmo hemifacial. Trata-se de uma terapêutica segura em tratamentos de longa duração, já que condiciona efeitos laterais *minor* e transitórios, relacionados essencialmente com a dosagem usada e com a experiência do médico.

Palavras-chave: toxina botulínica; espasmo hemifacial; blefaroespasma; distonia cervical.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 21(2):55-8

INTRODUÇÃO

A Toxina Botulínica (TB) tornou-se um dos tratamentos de primeira linha nos vários tipos de estados de hiperactividade muscular ou de distonias focais (1). Desde que foi oficialmente licenciada para aplicação terapêutica, que a TB tem-se revelado uma forma de tratamento segura e eficaz (2,3). Nas distonias crânio-cervicais como o blefaroespasma e a distonia cervical e no espasmo hemifacial, é o tratamento de eleição (4-9).

A TB é uma neurotoxina de actuação focal, permitindo um relaxamento muscular localizado, no sítio onde é aplicada (habitualmente injeção subcutânea) tem a capacidade de inibir a libertação de acetilcolina e de outros neurotransmissores pré-sinápticos a nível da fenda sináptica (10).

O objectivo deste trabalho consiste numa revisão das características clínicas e terapêuticas da aplicação de TB em doentes seguidos na Consulta de Distonias do

Hospital de São João (H.S.J.) desde 1989.

MÉTODOS

No período compreendido entre Janeiro de 1989 e Janeiro de 2003, na Consulta de Distonias do H.S.J. foram tratados com TB 276 doentes com distonias (blefaroespasma, distonia cervical e espasmo hemifacial). Após este período de 14 anos quisemos fazer uma análise retrospectiva, dos seguintes parâmetros inerentes a este tipo de tratamento: eficácia (traduzida por grau de melhoria: bom / moderado; com duração da acção superior a 2 meses), doses médias aplicadas, efeitos-laterais e abandonos. Dos 276 doentes, 269 foram tratados com TB tipo A e 7 com TB tipo B. Em relação ao tipo de distonia, 142 doentes apresentavam espasmo hemifacial, 85 blefaroespasma e 33 distonia cervical (Fig.1).

Em cada consulta, foi realizado um questionário, com

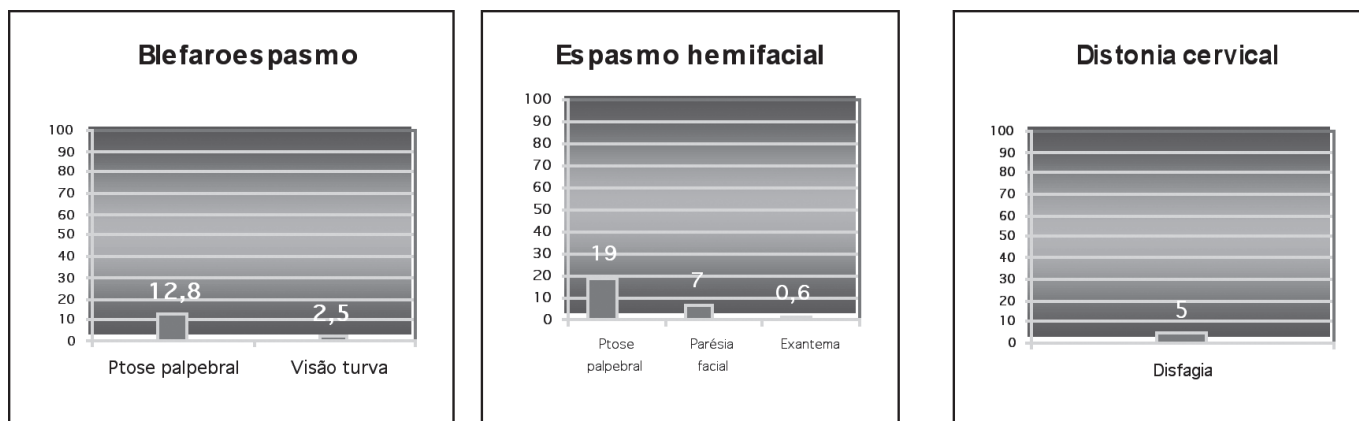


Fig. 1 - Efeitos laterais observados em cada uma das distonias crânio-cervicais (% de doentes).

base no estudo de Hsiung e colaboradores (11), onde o médico interrogava o doente em relação a aspectos relacionados com o tratamento, nomeadamente: início da acção benéfica, duração da acção, grau de melhoria (bom, moderado e pobre), efeitos laterais. Benefício sustentado foi definido como uma melhoria contínua, superior a 50% em relação ao início da sintomatologia. Em relação aos doentes que não responderam à terapêutica, definiu-se resistência primária como uma melhoria inferior a 25% em 2 tratamentos consecutivos com aumento progressivo das doses de TB; e resistência secundária como uma melhoria superior a 50% em 2 tratamentos consecutivos, e posteriormente com melhoria inferior nos tratamentos seguintes (11, 12).

Cada tratamento realizado consistiu em múltiplas injeções: 3 pontos no orbicular dos olhos (aplicação no blefaroespasm e no espasmo hemifacial), 3 a 6 pontos

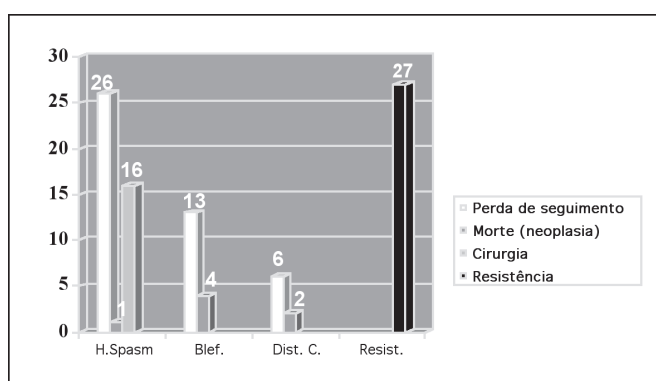


Fig. 2 - Causas de interrupção do tratamento em cada uma das distonias crânio-cervicais (número de doentes).

nos músculos envolvidos na distonia cervical, 1 a 2 pontos na face em certos espasmos hemifaciais. A doses de TB é expressa em "mouse units" sendo a toxina mais vezes utilizada a Dysport® (TB A). Os tratamentos foram realizados em intervalos regulares, habitualmente de 3

em 3 meses; a dosagem a aplicar foi determinada pelo o número de músculos envolvidos, com uma dose standard para cada músculo, determinada pela frequência e severidade dos movimentos involuntários. Tentou-se também descobrir as causas de abandono da consulta, (fig.2) verificando-se os seguintes motivos: morte, resistência ao tratamento, tratamento cirúrgico e perda de seguimento ambulatorio.

RESULTADOS

Na amostra de 276 doentes com distonias tratados com TB, a distribuição por sexo foi a seguinte: 190 (73%) doentes do sexo feminino (destas 99 com espasmo hemifacial; 71 com blefaroespasm e 20 com distonia cervical) e 70 (27%) do sexo masculino (destes 43 com espasmo hemifacial; 14 com blefaroespasm e 13 com distonia cervical).

A distribuição etária variou de acordo com tipo de distonia (espasmo hemifacial: 19-82; blefaroespasm: 21-83; distonia cervical: 18-79); mas em termos globais, a maioria dos doentes apresentavam-se na década de 60, com uma idade média de 58 anos.

As características dos tratamentos aplicados estão resumidas na tabela 1.

Em relação a eficácia do tratamento esta foi de 85,9% no blefaroespasm; 95,6% no hemispasmo facial; e 87% na distonia cervical. Nos doentes em que se verificou esta eficácia de tratamento, verificou-se um benefício sustentado ao longo dos 14 anos.

Usaram-se doses baixas de TB com uma boa eficácia, os efeitos laterais surgiram unicamente no primeiro ano de tratamento (1989-1990) e comportaram-se como transitórios (duração inferior a 2 semanas). Embora 13,4% dos doentes tenham apresentado efeitos laterais, esta percentagem é baixa comparativamente ao total de ciclos de tratamento. Detalhes destes efeitos laterais estão esquematizados na figura 1. Foi no espasmo hemifacial em que estes ocorreram em maior percentagem, mas em

Tabela 1 - Características do tratamento com Dysport®.

Características do tratamento por distonia	Varição da dose (U)	Dose média	Número de tratamentos	Início do benefício (tempo médio)	Duração da acção (tempo médio)	Tipo de melhoria
Blefaroespasm	100-105	117	975	1ª semana	2,5 meses	Bom - 59 Moderado - 18 Pobre - 11
Espasmo hemifacial	50-120	70	1655	1ª semana	2,5 meses	Bom - 69 Moderado - 62 Pobre - 6
Distonia cervical	400-600	400	332	7-14 dias	3 meses	Bom - 27 Pobre - 4
Total			2682			

nenhum dos doentes houve necessidade de interromper o tratamento. Em relação as causas encontradas para interrupção do tratamento, excluindo os doentes em que a causa foi por perda de seguimento ambulatorion (45 doentes) e esta perda foi muitas vezes por referenciarão de doentes para Hospitais da área de residência onde o tratamento com TB também é feito, a falta de benefício (resistência primária: 9,5% ou resistência secundária: 10,2%) verificada em 27 doentes, foram um dos motivos principais. Interrupção habitualmente em mutuo acordo entre o médico e o doente.

CONCLUSÃO

Esta análise retrospectiva permite mostrar a eficácia e segurança do tratamento com TB e a possível consequente melhoria da qualidade de vida de doentes com blefaroespasm, distonia cervical e espasmo hemifacial. Os resultados do nosso estudo estão de acordo com os dados da literatura, nomeadamente com uma análise retrospectiva semelhante à nossa (10 anos de duração), realizada por Hsiung e colaboradores (11).

Em relação aos aspectos menos favoráveis destes 14 anos de experiência com TB: a ausência de benefício, traduzido pela resistência primária ou resistência secundária ao tratamento, verificou-se numa percentagem muito baixa (o que está de acordo com resultados de

outras séries); a frequência de efeitos adversos por cada ciclo de tratamento também se verificou numa percentagem igualmente reduzida, no entanto foi no espasmo hemifacial em que a frequência foi mais elevada.

A ptose palpebral é a complicação mais vezes descrita do tratamento com TB (1,2), confirmada também na nossa série. Apesar da experiência adquirida com o elevado número de tratamentos aplicados é difícil concluir se existe relação entre o local da injeção e a frequência de ptose palpebral. Verificou-se que apesar dos efeitos laterais poderem surgir estes não se repetiram de forma sistemática.

Assim após revisão dos dados da literatura e de acordo com os dados da nossa série podemos concluir que a TB é um tratamento de eleição para doentes com distonias crânio-cervicais e no espasmo hemifacial. Trata-se de uma terapêutica segura em tratamentos de longa duração, já que condiciona efeitos laterais minor e transitórios, relacionados essencialmente com a dosagem usada e com a experiência do médico. Perante a nossa experiência e com os resultados apresentados sem dúvida que o tratamento com TB poderá ser um factor preponderante na melhoria da qualidade de vida dos doentes com distonias.

REFERÊNCIAS

- 1 - Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2004;20(7):981-90.
- 2 - Mejia NI, Vuong KD, Jankovic J. Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. *Movement Disorders* 2005;20:592-7.
- 3 - Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N England J Med*;324:1186-91.
- 4 - Gelb DJ, Lowenstein DH, Aminoff MJ. Controlled trial of botulinum toxin injections in the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 1989 Jan;39(1):80-4.
- 5 - Comella CL, Jankovic J, Brin MF. Use of botulinum toxin type A in the treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2000;55(12 Suppl 5):S15-21.
- 6 - Tintner R, Jankovic J. *Expert Opin Pharmacotherapy Botulinum toxin for the treatment of cervical dystonia*. 2001; 2:1985-94.
- 7 - Jankovic J, Schwartz KS. Longitudinal experience with botulinum toxin injections for treatment of blepharospasm and cervical dystonia. *Neurology* 1993;43:834-36.
- 8 - Poewe W, Deuschl G, Nebe A, Feifel E, Wissel J, Benecke R. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport J *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:13-7.
- 9 - Ruusuvwara P, Setälä K. Long-term treatment of involuntary facial spasms using botulinum toxin. *Acta Ophthalmol* 1990;68:331-8.
- 10 - Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatria* 2005; 63:180-5.
- 11 - Borodic G. Botulinum toxin therapy, immunological resistance, and problems with available materials. *Neurology* 1996;46:26-30.
- 12 - Greene P, Fahn S. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994;9: 213-7.
- 13 - Hsiung GYR, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine AL, Suchowersky O. Long term Efficacy of Botulinum Toxin A in Treatment of Various Movement Disorders over a 10-Year Period. *Mov Disord* 2002;16:1288-93.

Correspondência:

Dr.^a Joana Guimarães
Serviço de Neurologia
Hospital de São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

e-mail: jguimraes9@hotmail.com