



Faculdade de Ciências e Tecnologia  
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

# *Toxina Botulínica para além da Cosmética*

Maria José da Silva Duarte

Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências  
Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sobre a orientação de:**

Orientador: Dra. Custódia Fonseca  
Co-Orientador: Dra. Tânia Nascimento

Faro, 2015

---

## *Toxina Botulínica para além da Cosmética*

### **Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

Faro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2015

© Maria José da Silva Duarte

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## **AGRADECIMENTOS**

Quero agradecer a todos os meus amigos pelo carinho, pela força e pela compreensão nestes últimos anos.

Um especial obrigada para a Cristiana Cordeiro e Guilhermina Matias, que tornaram a minha curta passagem pelo Algarve memorável, trago-vos no coração.

Não esquecer a minha família, que foi o meu porto seguro, assim como a grande ajuda que tive do Dr. Daniel Braga, Dra. Paula Carvalho, Dr. João Bessa, Dr. Pedro Larisma e Dra. La Salette Santos.

Para todos que já tiveram momentos de fraqueza, não vai doer sempre, portanto não se deixem vencer.

Para a Universidade do Algarve e Serviços Académicos um muito obrigada, têm sido excepcionais.

Professora Isabel Ramalinho, por todo o carinho e apoio ao longo do curso, muito obrigada.

Professora Tânia Nascimento, muito obrigada por tudo.

*Obrigada a todos!*

## ÍNDICE

RESUMO .....	10
INTRODUÇÃO .....	14
OBJETIVOS.....	16
Objetivo Geral .....	16
Objetivos Específicos .....	16
METODOLOGIA .....	17
RESULTADOS.....	18
História .....	18
Serótipos da <i>Clostridium Botulinum</i> .....	24
Estrutura Molecular da Toxina Botulínica .....	25
Dados Farmacológicos.....	27
Mecanismo de Ação da Toxina Botulínica .....	29
Farmacocinética – Absorção e Difusão.....	31
Toxicidade .....	32
Produtos comercializados de <i>Toxina Botulínica A</i> .....	34
Constituição da Toxina Botulínica tipo A.....	35
Duração do efeito da toxina botulínica após injeção .....	36
Contra- Indicações da Toxina Botulínica .....	37
Complicações.....	38
Interações com Medicamentos .....	38
Sobredosagem.....	39
[Hiperidrose] .....	40
Anatomia .....	40
Fisiologia.....	41
Diagnóstico .....	42
Causas.....	43
Tratamento.....	44
[Espasticidade] .....	51
Epidemiologia .....	52
Fisiopatologia da Espasticidade.....	52
Sinais e Sintomas da Espasticidade .....	54

Instrumentos de avaliação da funcionalidade do paciente com espasticidade .....	56
Tratamento na Espasticidade .....	58
DISCUSSÃO .....	72
CONCLUSÃO .....	74
BIBLIOGRAFIA .....	75

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema da estrutura e da atividade ao nível de membrana das toxinas botulínicas	26
Figura 2 – Mecanismo de ação da toxina botulínica .....	30
Figura 3 – Exemplos de toxina botulínica A comercializadas .....	34
Figura 4 - Teste de Minor na hiperidrose axilar direita .....	45
Figura 5- Teste de Minor na hiperidrose palmar esquerda.....	45
Figura 6 - Pontos equidistantes 1 cm a 2 cm, na região axilar, para injeções intradérmicas de toxina botulínica tipo A. ....	45
Figura 7 -Marcação dos pontos de injeção de toxina botulínica tipo A na região palmar bilateral, equidistantes 1 cm a 2 cm.....	45
Figura 8- Resultado de controle da hiperidrose palmar após o oitavo dia das injeções de toxina botulínica. ....	46
Figura 9- Injeções intradérmicas na região palmar após bloqueio anestésico regional no punho.....	46
Figura 10 - Resultado evidenciando melhora do quadro de hiperidrose depois de 8 meses da injeção intradérmica de toxina botulínica tipo A. ....	47
Figura 11 - Diagrama mostrando a patologia neuro-musculoesquelética na paralisia cerebral.	52
Figura 12 – Proposta de estratégia para o tratamento da espasticidade .....	58
Figura 13 - Ligação da BoNT/A aos recetores da junção neuromuscular de neurónios colinérgicos de nervos motores periféricos. ....	67
Figura 14 - Internalização da molécula de BoNT/A .....	68
Figura 15 - Inibição cálcio dependente da exocitose do neurotransmissor.....	68
Figura 16 - Brotamentos axonais e restabelecimento da sinapse com a junção neuromuscular.	69
Figura 17 - Reflexo de estiramento. ....	70

**ÍNDICE DE QUADROS**

Quadro 1 - Critérios de qualidade para obtenção de BoNT/A .....	23
Quadro 2 - Principais características da toxina botulínica .....	25
Quadro 3 - Composição do Botox® .....	33
Quadro 4 – contraindicações da utilização da toxina botulínica.....	37
Quadro 5 – complicações da utilização da toxina botulínica .....	38
Quadro 6 – Escala de gravidade .....	43
Quadro 7 – Classificação da hiperidrose .....	44
Quadro 8 - Opções terapêuticas das regiões anatómicas com hiperidrose primária. ....	45
Quadro 9 - Escala de Ashworth modificada .....	57
Quadro 10 - Escala de Frequência de Espasmos .....	57
Quadro 11 – Indicações para o tratamento anti-espástico.....	61
Quadro 12 – Mecanismo de ação .....	66

## LISTA DE ABREVIATURAS

AVC – “Acidente Vascular Cerebral”

Ca – Cálcio

BoNT – Neurotoxina Botulínica

BWSV – “Black Widow Sider Venom”

DL<sub>50</sub> – Dose Letal

FDA – “Food and Drug Administration”

GABA – Gamaminomutirico

HDSS – Hyperhidrosis Disease severity

IND – “Investigation New Drug”

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos Farmacêuticos I.P.

K – Potássio

LRE – Limiar do reflexo de estiramento

Na – Sódio

NMS – Síndrome Neurónio Motor Superior

NOEL – “No Observed Effects Level”

NTB – Neurotoxina Botulínica

PS – Paralisia Cerebral

RE – Reflexo de estiramento

SNAP – Synaptosomal-associated proteine

SNARE- Soluble NSF (N-ethylmaleimide-sensitive factor) Attachment Protein Receptor

SNC – Sistema Nervoso Central

TBA – Toxina Botulínica Tipo A

TCE – Traumatismo Crânio-Encefálico

VAMP – Vesicle-associated membrane proteine

*“Venenos podem ser empregados como uma  
forma de destruição da vida ou como agentes de  
tratamento de doenças”*

Claude Bernard, 1885

## RESUMO

As neurotoxinas produzidas a partir da bactéria *Clostridium botulinum* são potentes inibidores dos neurotransmissores que se encontram entre os neurónios e o músculo, inibindo também a sinalização entre os neurónios. Dos sete serótipos pertencentes à neurotoxina botulínica, o tipo A é o que suscita mais curiosidade ao nível da investigação científica. As toxinas botulínicas são utilizadas no tratamento de vários distúrbios, nomeadamente nos de hiperatividade muscular (espasticidade) e distúrbios relacionados com a hiperidrose.

A hiperidrose pode refletir-se negativamente na qualidade de vida da pessoa, causando algum transtorno nas suas atividades diárias e nas suas interações sociais. Este fenómeno fisiológico pode afetar todo o corpo ou localizar-se apenas em algumas áreas, sendo mais frequente nas axilas, planta dos pés, palma das mãos e ocasionalmente na face e couro cabeludo. No tratamento da hiperidrose localizada com a toxina botulínica, é aplicada uma injeção intradérmica o que conduz à inibição da libertação de acetilcolina na junção neuromuscular a partir dos nervos simpáticos que inervam as glândulas sudoríparas écrinas, reduzindo a produção de suor. A espasticidade é uma doença do neurónio motor superior, podendo derivar de um acidente vascular cerebral, lesão modular, esclerose múltipla e paralisia cerebral. Esta hipertonia espástica dificulta o movimento articular, impõe uma força excessiva nas articulações e causa dor, o que pode levar a uma postura incorreta, limitações funcionais nas atividades diárias e na locomoção. Neste contexto, a toxina botulínica tipo A atua bloqueando a libertação de acetilcolina a partir do neurónio motor, conduzindo a uma paralisia reversível do músculo espástico injetado, com uma duração de dois a quatro meses.

O principal objetivo deste trabalho foi descrever a toxina botulínica tipo A e a sua utilização no controlo da hiperidrose e espasticidade. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de pesquisa como a Science Direct e a Pubmed, de modo a obter evidência científica relativamente ao assunto em questão. Foram pesquisados artigos, livros e monografias/teses por palavras-chave que serviram de base ao desenvolvimento do trabalho.

Em concordância com as evidências científicas podemos concluir que a toxina botulínica tipo A tem um papel crucial no tratamento de patologias como a

espasticidade e hiperidrose. A toxina botulínica tipo A tornou-se uma opção segura, eficaz, pouco invasiva e ao mesmo tempo com um alto grau de satisfação. Uma grande maioria dos doentes tratados teve uma opinião positiva e beneficiou da sua aplicação.

**Palavras- chave:** Botox<sup>®</sup>; Clostridium botulinum; espasticidade; hiperidrose; toxina botulínica tipo A.

## ABSTRACT

The neurotoxin produced from *Clostridium botulinum* bacteria are potent inhibitors of neurotransmitters which are found between neurons and muscle, also inhibiting signaling between neurons. Of the seven serotypes belonging to botulinum neurotoxin type A is what arouses more curiosity in scientific research. The botulinum toxins are used in the treatment of various disorders, particularly in muscle overactivity (spasticity) and related disorders hyperhidrosis, among other applications.

Hyperhidrosis may influence negatively the quality of life of the person, causing some inconvenience in their daily activities and in their social interactions. This physiological phenomenon can affect the entire body or be located only in some areas, being more frequent in the armpits, soles of feet, palms of hands and occasionally on the face and scalp. In the treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin is applied intradermal injection, which leads to an inhibition of acetylcholine release at the neuromuscular junction from the sympathetic nerves innervating the eccrine sweat glands, thus resulting in a loss of sweating.

Spasticity is an upper motor neurone disease, and may derive from a cerebral vascular injury, multiple sclerosis and cerebral palsy. This spastic hypertonia hinders joint movement, imposes excessive stress on the joints and causes pain, which can lead to poor posture, functional limitations in daily activities and locomotion. In this context, the botulinum toxin acts by blocking the release of acetylcholine from motor neuron, leading to a reversible paralysis of the spastic muscle injected with a duration of two to four months.

The main objective of this study was to describe the botulinum toxin - type A and their use in the control of hyperhidrosis and spasticity. A literature survey was conducted in research bases such as Science Direct and PubMed, to obtain scientific evidence relating to the subject matter. Articles, books and monographs / theses keywords that underpinned the development of the work were surveyed.

In accordance with scientific evidence we conclude that botulinum toxin type A has a crucial role in the treatment of pathologies such as spasticity and hyperhidrosis. Botulinum toxin type A has become a safe alternative, effective, less invasive and at the same time with a high degree of satisfaction. A large majority of patients who had a positive view and benefited from its application.

**Keywords:** Botox®; Clostridium botulinum; spasticity; hyperhidrosis; Botulinum toxin type A.

## I. INTRODUÇÃO

A hiperidrose surge quando a secreção sudorípara écrina é superior ao normal. Mesmo tratando-se de um fenómeno fisiológico, torna-se incomodativo para o indivíduo, podendo haver repercussões na sua vida profissional e na sua relação social. Esta situação denomina-se hiperidrose primária. Existe ainda a hiperidrose secundária, que surge na sequência de doenças patogénicas, como é o caso da doença de Parkinson ou do hipertiroidismo.<sup>[1]</sup> A espasticidade é uma disfunção motora, que resulta de uma lesão no neurónio motor superior. Esta lesão pode estar associada a um acidente vascular cerebral, a uma lesão na medula espinhal, à esclerose múltipla ou a outra lesão cerebral traumática.<sup>[2]</sup> Com o evoluir da doença, tornam-se mais frequentes as contraturas, a dor e a fibrose, e o músculo começa a atrofiar.<sup>[3]</sup> Em consequência, os músculos ficam rígidos, pouco flexíveis e com força diminuída, o que dificulta as atividades como: andar, vestir, agarrar, tentar alcançar algo, fazer movimentos com as mãos ou pernas durante as tarefas do dia-a-dia.<sup>[4]</sup> Os tratamentos da espasticidade vão desde a administração oral de fármacos, como relaxantes musculares (baclofeno, por exemplo), até à aplicação local de toxina botulínica injetável. O tratamento pode ainda incluir fisioterapia, terapia ocupacional e cirurgia.<sup>[5]</sup>

A toxina botulínica do tipo A é uma neurotoxina produzida pela bactéria *clostridium botulinum*. O seu mecanismo de ação está associado à paralisia dos músculos, por bloqueio irreversível da transmissão colinérgica, nos terminais nervosos pré-sinápticos.<sup>[6]</sup> As preparações contendo esta substância ativa (neurotoxina botulínica do tipo A) são muito utilizadas no tratamento de várias doenças, nomeadamente doenças neurológicas, como distonia cervical, blefaroespasma, ou **espasticidade**. Também tem grande importância no tratamento da **hiperidrose** axilar e palmar, distúrbios urológicos, enxaquecas, e outras doenças. Em dermatologia estética, a toxina botulínica do tipo A, é aplicada no tratamento de rugas faciais.<sup>[2]</sup>

O objetivo principal da presente monografia foi demonstrar a utilidade da toxina botulínica A além da cosmética, nomeadamente no tratamento da hiperidrose primária e na espasticidade localizada.

O trabalho encontra-se dividido em seis capítulos principais: introdução, objetivos, metodologia, resultados, discussão e conclusão. Os resultados estão

divididos em subcapítulos, onde é realizada uma pequena pesquisa sobre os temas em questão, hiperidrose e espasticidade, e descritos os resultados principais da pesquisa.

## II. OBJETIVOS

### Objetivo Geral

O objetivo principal do presente trabalho foi descrever a utilização da toxina botulínica tipo A no tratamento de patologias como a hiperidrose primária e a espasticidade localizada, constituindo indicações terapêuticas que vão além da mais conhecida na comunidade, que é a correção de rugas (aplicação cosmética).

### Objetivos Específicos

Como objetivos específicos desta monografia podem consideram-se:

- Descrever a toxina botulínica, a sua história, composição química, mecanismo de ação, indicações terapêuticas, reações adversas, contraindicações e precauções de utilização.
- Caracterizar a hiperidrose primária, a sua fisiopatologia, causas e consequências, e descrever o seu tratamento, nomeadamente através da utilização de toxina botulínica.
- Caracterizar a espasticidade localizada, sua fisiopatologia, causas e consequências, e descrever o seu tratamento, nomeadamente através da utilização de toxina botulínica.

## **METODOLOGIA**

Para a realização da presente monografia, foi efetuada uma revisão da literatura sobre a temática da toxina botulínica no tratamento da hiperidrose e da espasticidade. Esta pesquisa foi realizada em motores de pesquisa científica, nomeadamente o ScienceDirect e o PubMed, através de palavras-chave: toxina botulínica (*botulinium toxin*), hiperidrose (*hyperhidrosis, hiperhidrosis*), espasticidade (*spasticity, espasticidad*). Foram recolhidos artigos científicos considerados relevantes para a realização desta monografia, publicados entre 2000-2015. Foi ainda realizada uma pesquisa de livros, monografias, teses e outras referências bibliográficas consideradas relevantes para o desenvolvimento do tema.

---

### III. RESULTADOS

#### [Toxina Botulínica]

A *Clostridium botulinum* é uma bactéria ubiqüitária que produz uma potente neurotoxina. Trata-se de um bacilo gram-positivo, anaeróbio estrito, e pode encontrar-se no solo, na água doce ou salgada e em todo o mundo. Os seus esporos, que são bastante resistentes, podem sobreviver mais de duas horas a uma temperatura de 100°C. Estes esporos podem ser encontrados em alimentos e, quando ingeridos, podem provocar botulismo, produzindo a toxina botulínica no intestino grosso do hospedeiro.<sup>[6][7]</sup>

Atualmente, a toxina botulínica é considerada a substância mais letal, apresentando uma dose letal média de  $10^{-9}$  g/kg (DL<sub>50</sub> – dose de toxina capaz de levar à morte de 50% da população a ela exposta). Também provoca botulismo alimentar se ingerida e absorvida por hospedeiros suscetíveis, ou seja, fontes alimentares já contaminadas com a toxina pré-formada.<sup>[7]</sup>

A dose define o que realmente será veneno. É verdade que a toxina botulínica é considerada uma das substâncias mais tóxicas na natureza, contudo, ao longo dos anos, tem sido explorado o seu potencial terapêutico no âmbito de vários tratamentos neurológicos, oftálmicos e estéticos.<sup>[7]</sup>

#### a) História

A *Clostridium botulinum* nasceu no reino de Württemberg (Alemanha) nos finais do século XVIII, quando lhe foram atribuídas várias mortes resultantes de uma intoxicação alimentar provocada por salsichas de sangue e de carne. A Alemanha estava a atravessar uma crise económica causada pela guerra napoleónica (1795 – 1813), o que ajudou a negligenciar as medidas de controlo e segurança em saúde pública, sendo a alimentação a mais fragilizada, conduzindo a uma epidemia chamada “envenenamento salsicha”. Os sintomas mais comuns apresentados pelas vítimas passavam pela midríase e pela paralisia muscular progressiva, o que inicialmente confundiu o diagnóstico, pensando tratar-se de uma intoxicação por atropina. Entre 1793 e 1827 foram registados 234 casos de botulismo em Württemberg.<sup>[7]</sup>

Em 1811, o departamento de Assuntos Internos do Reino Württemberg, atribuiu o “envenenamento de salsicha” a uma substância conhecida como “ácido prússico” (hoje em dia conhecido como ácido cianídrico). Depois de efetuada uma análise aos sintomas observados, foi lançado um anúncio público com todos os sintomas relacionados com o envenenamento alimentar (gastrointestinais, neuromusculares), que mais tarde chamamos botulismo (“botulus” provem do *latim* “salsicha”).<sup>[7]</sup>

### **1. Justinus Kerner (1786 – 1862)**

Justinus Kerner foi um jovem médico, e também poeta romântico, que iniciou a sua investigação científica sobre o botulismo em 1817, descrevendo clinicamente e detalhadamente as suas características.<sup>[8]</sup>

Decorria o ano de 1820 quando Kerner identificou 76 casos de botulismo. Dois anos mais tarde (1822), publicou 155 casos de botulismo e escreveu uma monografia sobre a toxina botulínica com origem nas salsichas (as experiências foram realizadas em animais e monitorizadas pelo próprio ).<sup>[7]</sup>

Nessa monografia, Kerner explica que comparou todos os ingredientes das diferentes receitas de salsichas que provocaram a intoxicação. Os ingredientes eram: sangue, fígado, carne, cérebro, gordura, sal, pimenta, coentros, gengibre e pão, sendo que os únicos comuns são o sal e a gordura. Kerner acabou por concluir que o sal era inofensivo, sendo que a alteração tóxica estava na gordura. O veneno foi intitulado pelo autor como “veneno gordo” ou “ácido gordo”, que rapidamente comparou a outros venenos, como a atropina, a escopolamina, a nicotina e o veneno de cobra, o que ajudou a concluir que o “veneno de gordura” provavelmente constituiria um veneno biológico.<sup>[8]</sup>

As conclusões obtidas por Kerner, baseadas nos sintomas clínicos e observações experimentais, são que a toxina interrompe o motor de transmissão do sinal nervoso autónomo, ou seja, “a condução do nervo é trazida pela toxina numa condição na qual a sua influência sobre o processo químico de vida é interrompida. A capacidade de condução do nervo é interrompida pela toxina da mesma maneira que um condutor elétrico por oxidação”. Resumindo, a toxina desenvolve-se em condições

anaeróbias, interrompe o neurotransmissor no sistema nervoso periférico e autónomo, e pode ser considerada forte e letal em doses mínimas.<sup>[7]</sup>

Kerner especulou ainda sobre a utilização em pequenas doses de toxina botulínica para fins terapêuticos. Segundo ele, pequenas doses seriam benéficas em determinadas patologias de hiperatividade do sistema nervoso, e também de hipersecreção de fluidos do corpo, tais como suor ou muco, úlceras, doenças malignas, alterações da pele após queimaduras, delírios, raiva, peste, tuberculose pulmonar e febre-amarela. Kerner fez ainda uma afirmação relevante para a evolução do conhecimento científico ao referir que, “o que é dito aqui sobre o ácido gordo como uma droga terapêutica pertence ao reino da hipótese e pode ser confirmada ou refutada por observações no futuro”.<sup>[8]</sup>

## **2. Emile Van Ermengen (1851 – 1922)**

Depois de Kerner, foram várias as tentativas para descobrir uma teoria que explicasse a fonte da toxina botulínica. E foi Emile Van Ermengen em 1895, um microbiologista treinado por Robert Koch (1843 – 1918), que correlacionou a epidemia de botulismo ocorrida num funeral, numa pequena vila Belga (Ellezelles), com o isolamento de uma bactéria encontrada nos alimentos servidos durante o evento, no qual 34 pessoas foram contaminadas, sendo que algumas destas tiveram um desfecho fatal.<sup>[8][9]</sup>

Com os restantes alimentos que sobraram do funeral, Van Ermengen tratou de isolar esporos de um bacilo anaeróbio, chamando-o de *Bacillus botulinum*. Em laboratório, utilizou um meio de cultura livre de bacilos e esporos em animais, tendo verificado que se tratava de uma toxina, uma vez que havia sinais de paralisia. Posteriormente passou a chamar-se *clostridium botulinum*.<sup>[8]</sup>

## **3. Desenvolvimento clínico da toxina botulínica**

Foi na década de 60 que ocorreu o desenvolvimento clínico da toxina botulínica, numa tentativa de encontrar uma alternativa à cirurgia para tratar o estrabismo. No decorrer desta década, a cirurgia aos músculos extraoculares constituía a única opção de tratamento para o estrabismo, no entanto os resultados eram

insatisfatórios, a recuperação era lenta e a cirurgia constituía um procedimento muito invasivo.<sup>[10]</sup>

Alan B. Scott, oftalmologista no Instituto de Pesquisa Kettlewell Eye Smith em São Francisco, tentava encontrar uma nova técnica menos invasiva. A sua investigação iniciou-se pela injeção de diferentes compostos e por testar os seus efeitos no músculo extraocular, com o intuito de enfraquece-lo quimicamente. Inicialmente, as substâncias testadas não mostraram grande fiabilidade, uma vez que tinham um tempo de atuação curto ou mostravam necrose. Entretanto, Scott entrou em contato com Edward Schantz, ficando com a informação de que este, em parceria com universidades e outros investigadores, estavam a produzir toxinas purificadas e a disponibiliza-las para estudos científicos/académicos.<sup>[7][10]</sup>

Durante o seu trabalho no Departamento de Microbiologia e Toxicologia da Universidade de Wisconsin, Scott usou técnicas de precipitação e purificação de ácidos, tendo conseguido obter toxinas botulínicas purificadas. Desenvolveu as suas experiências com animais, produzindo um tempo de atuação longo, localizado, que provocava um enfraquecimento do músculo de acordo com a dose, não se verificando qualquer toxicidade ou qualquer efeito colateral.<sup>[7]</sup>

Uma vez que os resultados obtidos por Scott nas experiências que realizou em animais tiveram ótimos resultados, a FDA (“Food and Drug Administration”) autorizou, em 1977, o teste da toxina botulínica em humanos sob supervisão da IND (Investigation New Drug), no tratamento do estrabismo. Os testes foram bem-sucedidos, sendo que em 1980 foram publicados 67 casos com elevado sucesso, estabelecendo como agente terapêutico a toxina botulínica.<sup>[7]</sup>

A comunidade de neurologistas reconheceu que a toxina botulínica seria eficaz no bloqueio neuroquímico da contração muscular involuntária em grandes grupos musculares, de modo que a FDA aprovou, em 1989, a utilização da toxina botulínica tipo A para o tratamento de contrações involuntárias do músculo, estrabismo, blefaroespasmos e espasmo hemifacial. As toxinas A e B, são ainda utilizadas no tratamento de torcicolos, em muitas formas de distonias, espasticidade, tremores, perturbações vocais, paralisia cerebral em crianças, distúrbios gastrointestinais, enxaquecas e síndromes de dor.<sup>[11]</sup>

O Botox® tornou-se conhecido publicamente em 1990, quando houve uma valorização da toxina botulínica ao nível estético. A oftalmologista Jean Carruthers observou em 1987 que as linhas de expressão desapareciam após a utilização de toxina botulínica tipo A no tratamento de blefaroespasma. Esta médica partilhou as suas observações com o marido, o dermatologista Alastair Carruthers, sendo que desde 1992, o casal tem promovido o uso de Botox® através de campanhas de educação e formação. A toxina botulínica é utilizada em dermatologia para o tratamento das linhas da testa horizontais, linhas do canto lateral (pés de galinha), alargamento nasal, elevação das sobrancelhas, rugas no lábio superior e ondulações no queixo. Desde meados de 1990 que o Botox® também é eficaz na hiperidrose axilar, palmas das mãos e região plantar, sendo ainda utilizado como medicação adjuvante em procedimentos cosméticos.<sup>[11]</sup>

A toxina botulínica tipo A é produzida a partir de uma cultura de *Clostridium botulinum*, que é comercializada na forma congelada, em vácuo, e estéril, que se desenvolve num meio contendo amina e extrato de levedura. A purificação desta cultura é feita através de sucessivas precipitações em meio ácido, até obter um complexo cristalino constituído por uma proteína ativa de peso molecular elevado, e de proteínas tipo hemaglutina associadas.<sup>[13]</sup> O complexo cristalino é redissolvido em solução salina contendo albumina, em seguida é esterilmente filtrado e congelado em vácuo. Após quatro dias de incubação, a precipitação ácida é utilizada para concentrar o complexo da neurotoxina a partir da cultura fluida. O complexo da neurotoxina é então solubilizado e precipitado, depois purificado, enquanto os ácidos nucleicos são removidos por cromatografia em pH ácido. A neurotoxina será então separada do complexo proteico não tóxico por cromatografia em pH alcalino. A toxina tipo A foi preparada pela primeira vez, para uso terapêutico, em Novembro de 1979, e aprovada pelo FDA em Dezembro de 1989 como um medicamento “orfão”, que evoluiu para a forma e marca comercial BOTOX®.<sup>[13][14]</sup>

O processo de crescimento acontece 25 a 36 horas após a incubação, e para se obter uma completa lise da cultura são necessários 2 a 3 dias. A toxina botulínica é libertada durante a lise e ativada através de proteases presentes na cultura. Os processos de purificação e cristalização da toxina botulínica são realizados através de várias precipitações realizadas em meio ácido. O ponto isoelétrico da toxina cristalina

acontece a um pH igual a 5,6. Quando a toxina fica em contato com o pH alcalino (acima dos 7,1), como o sangue, tecidos humanos ou animais, rapidamente haverá uma quebra e inativação da toxina botulínica.<sup>[13][14]</sup>

A purificação é um processo necessário e importante, uma vez que para evitar reações adversas e aumento da antigenicidade, é necessário retirar todos os resíduos para deixar a toxina livre dos ácidos ribonucleicos e outros materiais contaminantes.<sup>[14]</sup>

A toxina botulínica com finalidade terapêutica tem que apresentar alta qualidade e dar resposta aos critérios recomendados pela FDA relativamente à pureza, toxicidade e estabilidade podem ser visualizados no quadro 1:<sup>[13][14]</sup>

CRITÉRIOS DE QUALIDADE PARA OBTENÇÃO DE BoNT/A	
1	Produção de 12-16 litros de cultura contendo caseína hidrolizada, extrato de levedura e dextrose (sem alimentos de origem animal), em pH de 7,3 com a cepa Hall do <i>C. Botulinum</i> tipo A.
2	Purificação realizada por método que não exponha a toxina a resinas sintéticas, solventes ou substâncias antigénicas que possam ser carregadas para a molécula final da toxina cristalina.
3	Deve apresentar máxima absorvância (capacidade de migração) de 278 mm, com uma variação entre 260 - 278 / 0.6 ou menos.
4	Deve apresentar toxicidade específica de 3.
5	Teste analítico do material deve ser feito através de eletroforese em gel.

Quadro 1 - Critérios de qualidade para obtenção de BoNT/A<sup>[136]</sup>

Com o aprimoramento do produto, há uma diminuição da carga proteica total, sem alterar a potência, e conseqüentemente há uma diminuição da antigenicidade relativamente à formulação inicial.<sup>[16]</sup> Esta preparação tem menos 80% de proteína no complexo da neurotoxina que a preparação original, o que reduz o seu potencial antigénico.<sup>[17]</sup> Quanto maior for o cuidado relativamente à expressão genética dos microrganismos, maior é a possibilidade de controlar a relação entre a quantidade tóxica e não tóxica do complexo proteico, aumentando deste modo a estabilidade do

produto. Um outro fator importante é desempenhado pelas condições nutricionais das culturas, uma vez que afeta quantitativa e qualitativamente a toxina final.<sup>[13][14]</sup>

O crescimento das bactérias deve ocorrer num ambiente contendo caseína hidrolizada, extrato de levedura e dextrose, o que permite obter uma toxina livre de outros agentes antigénicos.<sup>[14][15]</sup>

#### **b) Serótipos da *Clostridium Botulinum***

Todas as toxinas botulínicas são exotoxinas produzidas pela *clostridium botulinum*, que é um organismo gram positivo, anaeróbio e esporulado. Esta bactéria é produtora das exotoxinas que são libertadas pela lise da bactéria.<sup>[11]</sup> Esta bactéria, naturalmente encontrada nos intestinos dos animais selvagens e domésticos, é produtora de toxinas muito potentes, capazes de provocar rapidamente a morte. No passado, a toxina botulínica destacou-se como contaminante alimentar, principalmente a toxina botulínica tipo E. É importante referir que diferentes serotipos produzem diferentes toxinas. As toxinas botulínicas dividem-se em grupos, de acordo com as suas características genéticas e fenotípicas. Apresentam uma atividade farmacológica semelhante, mas têm propriedades sorológicas diferentes, daí haver uma divisão de grupos (Quadro II).<sup>[18]</sup>

É através do trato digestivo que a toxina botulínica é absorvida, chegando desta forma à corrente sanguínea, sendo também transportada até aos terminais neuromusculares. Se ocorrer absorção cutânea a toxina será transportada pelo sistema linfático em direção aos terminais neuromusculares.<sup>[11]</sup>

Neurotoxina produzida pelo clostridium	Grupo I <i>C.botulinum</i>	Grupo II <i>C.botulinum</i>	Grupo III <i>C.botulinum</i>	Grupo V <i>C.argentinense</i>	<i>C.butyricum</i>	<i>C.butyricum</i>
Tipo de toxina	A, proteolítica B, F	E, não proteolítica B, F	C, D	G	E	F
Subtipo	A <sub>1</sub> ,A <sub>2</sub> ,A <sub>3</sub> ,A <sub>4</sub> , B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> ,B <sub>3</sub> , Bivalente B (Ba,Bf,Ab), Proteolitica F	E <sub>1</sub> ,E <sub>2</sub> ,E <sub>3</sub> ,E <sub>6</sub> , Não proteolítica B,F	C,D	G	E <sub>4</sub> ,E <sub>5</sub>	C, baratii F
Proteólise	+	-	-	+	-	-
Produção de lípase	+	+	+	-	-	-
Propriedades principais	Muita resistência dos esporos	Crescimento a baixas temperaturas (3°C)	Crescimento ótimo a 40°C			
Botulismo	Humano		Animal		Humano, Animal??	
Espécie de Clostridium não tóxico relacionado	<i>C.sporogenes</i>		<i>C.novyi</i> <i>C.hemolyticum</i>	<i>C.proteolyticus</i> <i>C.schimacherense</i> <i>C.subterminate</i>	<i>C.butyricum</i>	<i>C.baratii</i>

Quadro 2 - Principais características da toxina botulínica. [137]

### c) Estrutura Molecular da Toxina Botulínica

Numa primeira fase, as neurotoxinas da *clostridium botulinum* são constituídas por uma cadeia peptídica simples de 150kDa. Esta divide-se em três porções de 50kDa (L, Hc e Hn) que desempenham diferentes funções no processo de intoxicação celular e consequentemente bloqueio funcional.<sup>[17][19][20]</sup> A cadeia Hc possui duas subcadeias (Hcn e Hcc) e é responsável pela ligação ao motor neurónio. Por outro lado, a cadeia Hn é responsável pela internalização e translocação da membrana da célula nervosa.<sup>[17][20]</sup> As três porções da cadeia molecular da neurotoxina, também conhecidas como BONTOXILYSIN, são ligadas entre si por pontes de protease - sensíveis. A ativação da toxina torna-se possível quando acontece uma clivagem

proteolítica seletiva da cadeia, formando dois braços ativos, um pesado de 100kDa (Hc+Hn) e um leve de 50kDa (L), que estão ligados por uma ponte disulfídica (Figura 1). Vai ocorrer uma clivagem nos dois braços, que é necessária para que haja uma indução da neuro intoxicação, mesmo na aplicação extracelular da toxina.<sup>[21]</sup>

A cadeia L (leve) das toxinas botulínicas é longa e, dependendo do tipo de neurotoxina, pode variar entre 422 e 445 segmentos peptídicos, designados de resíduos. Esta cadeia apresenta uma série de segmentos homólogos concentrados nas porções central e amino terminal. O segmento mais conservado encontra-se na porção central, e contém as principais ligações para as zinco - endopeptidases com atividade proteolítica no terminal do axónio. Esta é auxiliada pela cadeia H (pesada) com especificidade colinérgica, capaz de originar a translocação da cadeia leve pela membrana sinática do neurotransmissor.<sup>[22]</sup>

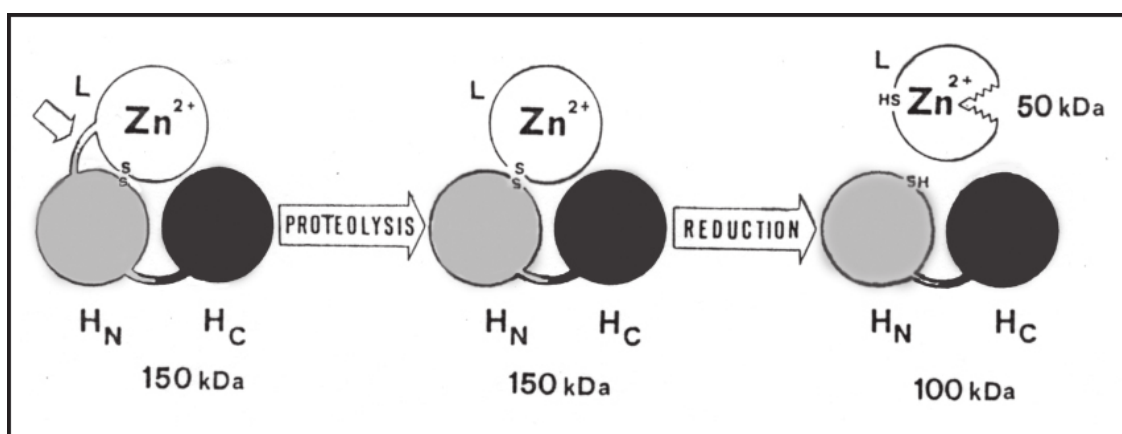


Figura 1 - Esquema da estrutura e da atividade ao nível de membrana das toxinas botulínicas.<sup>[138]</sup>

Todas as neurotoxinas são moléculas contendo um átomo de zinco, exceto a BoNT/C que contem dois átomos de zinco. Estas proporções de moléculas com zinco (potencialmente ativas) e sem zinco (inativas) dependem da temperatura e do tempo de incubação da cultura de bactérias. No entanto, a toxicidade da toxina botulínica advém da atividade catalítica inerente à cadeia leve (L) e da ligação dissulfídrica anteriormente comentada, focando esta como causadora principal da toxicidade e responsável pela sua entrada na célula. A cadeia pesada (H) liga-se às proteínas existentes na membrana sináptica, levando a cadeia L a entrar na célula e desta forma a clivar uma proteína específica num local específico. Quando a ligação é quebrada

antes da internalização da toxina na célula em questão, a cadeia leve não é capaz de entrar na membrana sináptica do terminal axónio, verificando-se uma perda total de toxicidade.<sup>[20][22]</sup>

As ligações bioquímicas que conferem diferentes durações aos efeitos das diversas toxinas são várias, sendo que existem alguns os fatores que as podem condicionar, sendo eles:<sup>[22]</sup>

- O tempo de vida da cadeia L dentro do citosol;
- O turnover (Velocidade de síntese para repor a proteína degradada) das proteínas alvo SNARE (VAMP + SNAP -25 + syntaxin);
- Eventos bioquímicos secundários relacionados com a produção das SNARE e/ou libertação de peptídeos 18 (VAMP: vesicle-associated membrane proteine, SNAP-25: synaptosomal-associated protein of 25kDa).

O complexo neurotóxico de cada serotipo pode estar associado a diferentes quantidades de proteína não tóxica e à hemaglutinina. A molécula de TBA apresenta um peso molecular de 900KDa, dos quais 150KDa dizem respeito ao complexo ativo, 150KDa à proteína não tóxica e 600 KDa a moléculas de hemaglutinina. Este peso molecular, elevado e constante, proporciona características específicas de difusão, ou seja, o peso molecular é determinante na difusão da toxina e na intensidade da sua toxicidade. Por outro lado, a afinidade da toxina pode variar de acordo com o tipo de complexo neurotóxico exposto (diferentes quantidades de proteína não tóxica e à hemaglutina), sendo a TBA a que apresenta maior afinidade. Esta toxina é estável em meio ácido (3,5 a 6,5pH), sendo a sua eficácia comprometida em meio alcalino, por causa da sua dissociação. Sendo os esporos do *clostridium botulinum* muito resistentes a temperaturas elevadas, acrescenta uma dificuldade na sua eliminação.<sup>[23]</sup>

#### **d) Dados Farmacológicos**

Quando a ligação ao terminal nervoso é estabelecida, cerca de 20 minutos depois (90 minutos no máximo), evidencia-se a internalização.<sup>[24]</sup> Em seguida, acontece a endocitose dentro de vesículas de natureza desconhecida, ocorrendo de seguida a clivagem proteolítica que acontece dentro da célula nervosa sob condições de

acidificação. Posteriormente é libertada a cadeia leve (L) catalítica que é a responsável por bloquear a neuroexocitose, que tem uma ação sobre neurotransmissores através da atividade de uma endopepdase zinco dependente específica para os locais de ligação dentro do sistema neurotóxico, sob pH ácido. Esta acidez é a responsável pela libertação da cadeia L, que bloqueia a neuroexocitose.<sup>[17][20]</sup>

É nas proteínas da membrana pré-sináptica que a TBA atua, ou seja, quebra a membrana proteica da vesícula sináptica na SNAP-25 em três pontos diferentes de clivagem perto do terminal-C.<sup>[25]</sup> Esta neurotoxina associa-se assim a uma proteólise seletiva da proteína sináptica SNAP-25, funcionando como uma protease zinco dependente. Especificamente, a SNAP-25 é um resíduo proteico que está ligado à superfície da membrana, e constitui um requisito no crescimento do axónio. Estas metaloproteases têm como função principal auxiliar no reconhecimento dos substratos, tendo em conta a interação do ponto de clivagem e o segmento não contínuo, que contém a estrutura modificada comum para a VAMP, SNAP-25, e a syntaxin.<sup>[17][25][26]</sup>

As diversas neurotoxinas reconhecem estruturas terciárias relativamente aos seus alvos VAMP, SNAP-25 e syntaxin, alvos estes que compartilham entre si, nomeadamente um pequeno trecho, chamado “tema principal”. Este aparece duas vezes na VAMP, quatro vezes na SNAP-25 e duas vezes na syntaxin. Os peptídeos correspondentes à sequência do “tema principal” (nos 3 alvos proteicos), são inibidos *in vivo* e *in vitro* pela atividade da neurotoxina, independentemente da sua origem ou tipo. Os anticorpos antitoxina apresentam reação cruzada entre os três alvos. Através dos resultados obtidos, conseguimos averiguar que o “tema principal” tem uma configuração similar em cada um dos três alvos das neurotoxinas. Além disso, as neurotoxinas específicas para VAMP, SNAP-25, e syntaxin têm uma reação cruzada entre si, o que os leva a competir pelo mesmo sítio de ligação. No entanto, não são capazes de induzir clivagem, ou seja, produzir efeito tóxico num alvo que não seja o seu específico. Com todas estas referências, podemos dizer que a toxina botulínica é muito específica em relação à ação junto à proteína alvo na parede da membrana sináptica, e também na quebra da ponte peptídica, levando à clivagem da molécula. A especificidade baseia-se no duplo reconhecimento do local de clivagem e do “tema principal”, comum aos três alvos proteicos (VAMP, SNAP-25 e syntaxin). Desta forma,

são reconhecidos os substratos proteicos através de dois locais que interagem com a região que inclui a cadeia peptídica a ser quebrada, e a região de ligação similar à VAMP, SNAP-25 e syntaxin. Esta é a justificação para a reação cruzada de anticorpos e a inibição cruzada dos diferentes tipos de neurotoxinas.<sup>[22]</sup>

Após a injeção e o bloqueio com as diferentes neurotoxinas, a recuperação funcional neuronal pode acontecer através da ação de novos terminais para a libertação de acetilcolina ou da recuperação dos terminais bloqueados. O bloqueio induzido pela BoNT pode ir de semanas a meses, excedendo em muito tempo a recuperação dos alvos da ação da neurotoxina. A ação proteolítica é necessária para remover os componentes do sistema exotóxico de bloqueio, no entanto, a persistência dos efeitos sobre a libertação dos neurotransmissores envolve outras ações intracelulares. A duração e a eficácia do bloqueio estão relacionadas com as doses e as formulações dos serotipos utilizados.<sup>[27]</sup>

#### **e) Mecanismo de Ação da Toxina Botulínica**

A toxina botulínica vai atuar no terminal nervoso periférico colinérgico, inibindo a libertação de acetilcolina. Esta toxina não ultrapassa a barreira cerebral e não inibe a libertação de acetilcolina ou de qualquer outro neurotransmissor a esse nível.<sup>[22]</sup>

O mecanismo de ação acontece por etapas, começando por:

1. Difusão
2. Neurotropismo
3. Ligação
4. Internalização
5. Toxicidade Intracelular

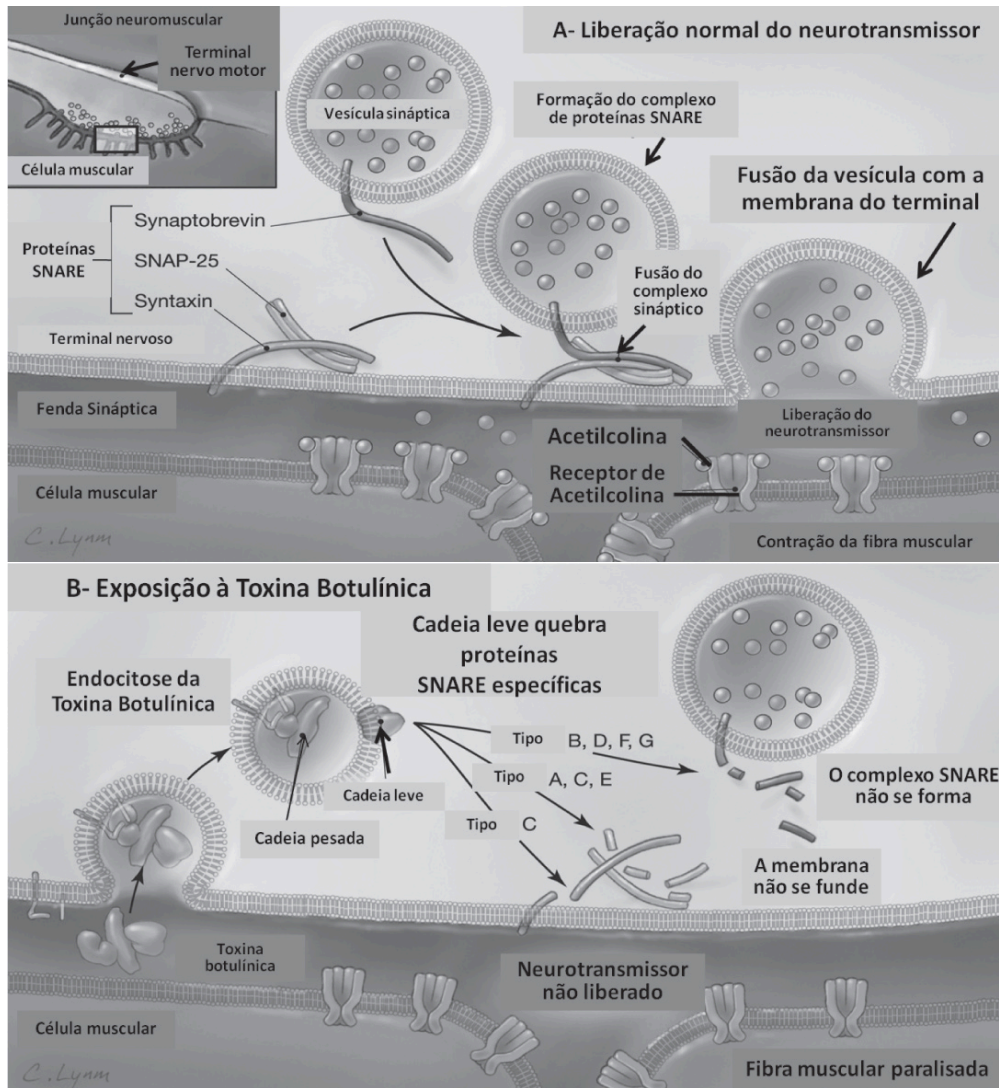


Figura 2 – Mecanismo de ação da toxina botulínica<sup>[137]</sup>

A toxina botulínica tipo A vai ligar-se à placa motora, que segundo as evidências, é da responsabilidade da cadeia pesada. Esta ligação acontece ao nível dos recetores específicos existentes na membrana da terminação nervosa. A cadeia pesada é neurotrópica e seletiva para as terminações nervosas colinérgicas. A toxina botulínica, por endocitose, é internalizada para o endossoma, e daí vai para o citossoma, por um processo onde está envolvido um sensor de pH (5,5 ou menos) que vai ajudar a mudar a configuração da molécula. Depois de internalizada a cadeia leve da molécula, a toxina vai ser libertada no citoplasma da terminação nervosa.<sup>[22]</sup>

É no citoplasma da célula que a cadeia leve faz a quebra das proteínas de fusão, não levando à libertação da acetilcolina para a fenda sináptica. Este processo é o responsável por uma denervação funcional química, que acaba por reduzir a contração

muscular de forma seletiva. A propagação do potencial de ação e a despolarização do nervo terminal de Na, K, e Ca não são afetados pela toxina. A despolarização encaminha para um fluxo de cálcio, havendo um aumento de cálcio intracelular (momentâneo), que induz a um potencial. Este potencial vai ser reduzido a um simples estímulo pela toxina botulínica tipo A.<sup>[22]</sup>

A toxina botulínica tipo A vai afetar diretamente a síntese, o armazenamento da acetilcolina ou a condução dos sinais elétricos ao longo da fibra nervosa. A desnervação química provocada pela toxina vai estimular o crescimento de brotamentos axonais laterais. É através destes brotamentos nervosos que o tónus muscular fica parcialmente restaurado. Ao longo do tempo, vai haver um restabelecimento das proteínas de fusão, e os brotamentos voltam ao normal e a junção neuromuscular recupera-se.<sup>[22]</sup>

O *blake widow spider venom* (BWSV) vai antagonizar a toxina botulínica tipo A através do componente ativo alfa – latroxina. Os aminopiridenos têm como função aumentar o cálcio intracelular, e desta forma bloquear a voltagem dos canais de potássio e assim, antagonizarem a ação da toxina.<sup>[22]</sup>

#### **f) Farmacocinética – Absorção e Difusão**

Os estudos farmacocinéticos na toxina botulínica tipo A são testados em vários animais (ratos, coelhos e macacos). Os testes *in vitro* demonstram o potencial mutagénico e hemolítico da toxina botulínica tipo A.<sup>[28]</sup>

Após a administração terapêutica, existe uma pequena distribuição sistémica da toxina. Nestes estudos, *in vitro*, que acontecem em ratos, pode verificar-se que a toxina botulínica tem grande afinidade para ligações aos terminais colinérgicos da membrana pré-sináptica.<sup>[28][29]</sup>

Apesar desta alta afinidade ao nervo terminal, existem evidências indiretas (mostradas por ensaios radioativos), que mostram que a neurotoxina é transportada de forma retrógrada até à medula espinal.<sup>[30]</sup>

Estudos clássicos sobre absorção, distribuição, bio transformação e eliminação, não são muitas vezes realizados dada a natureza do produto. Por outro lado, estudos restaurados em ratos mostraram uma difusão lenta no músculo injetado, seguida de

uma metabolização sistémica e excreção urinária rápidas. No músculo, é habitual a quantidade reduzir-se para metade, em aproximadamente 10 horas.<sup>[22][30]</sup>

No local da injeção, a fração radioativa une-se a grandes moléculas proteicas e no plasma une-se a moléculas pequenas, levando a um rápido metabolismo sistémico do substrato. Nas 24 horas após a injeção, 60% da substância marcada é excretada pela urina. É natural que a toxina se vá metabolizar perante a protease e que os componentes moleculares se reciclem através dos circuitos metabólicos normais.<sup>[22]</sup>

A distribuição sistémica das doses terapêuticas da toxina botulínica tipo A é, possivelmente, muito pequena. Estudos clínicos foram realizados usando técnicas eletromiográficas de fibra única, tendo mostrado uma atividade muscular eletrofisiológica aumentada em músculos afastados do ponto de injeção, sem mostrar qualquer sinal ou sintoma clínico. Estudos histológicos mostram alterações das fibras musculares nas regiões bloqueadas, assim como demonstram que o raio de ação da toxina a partir do ponto de injeção é em média 3 cm, podendo variar de 2 a 4 cm.<sup>[31]</sup>

Recentemente ficou demonstrado que a diluição do produto pode influenciar na difusão, sendo que quando a diluição aumenta, o raio de difusão também é aumentado. Assim sendo, a estratégia ideal de difusão desta toxina é aplicar um volume reduzido em músculos de menor dimensão e, por outro lado, volumes maiores para grupos de músculos mais extensos (como por exemplo o músculo frontal). É importante realçar o tipo de seringa a utilizar, porque deve-se aproveitar o máximo de líquido, uma vez que volumes reduzidos devem ser aproveitados sem quaisquer desperdícios.<sup>[17][31]</sup>

### **g) Toxicidade**

Para avaliar a toxicidade aguda, a toxicidade com injeções repetidas, tolerância local, mutagenicidade, antigenicidade e compatibilidade foram realizadas estudos pré-clínicos com BOTOX®.<sup>[12]</sup>

Os estudos toxicológicos são efetuados através de injeções intramusculares em ratos, coelhos e macacos, e através de injeções intravenosas em ratos. A DL<sub>50</sub> variou de 50 a 103 U/kg em injeções intravenosas nos animais testados, e de 83 a 209 U/kg em injeções intramusculares em ratos. Numa única injeção intramuscular em macacos, observou-se um NOEL (*No Observed Effects Level*) de 4 a 24 U/Kg. Num estudo de 6

meses, em que os ratos receberam doses de 2, 4, 8, 16 e 24 U/kg no músculo gastrocnémio (músculo que fica na região posterior da perna, abaixo dos joelhos), o NOEL foi de 16 U/Kg. Os efeitos farmacológicos locais e sistémicos observados foram os seguintes: atrofia muscular no local da injeção, distensão abdominal, perda de algum peso e, de forma transitória, formação de anticorpos.<sup>[12][22]</sup>

Por outro lado, os estudos efetuados em macacos com doses até 16 U/kg, não mostraram alterações significativas nos seguintes conceitos: exame oftalmoscópico, pressão arterial, exame neurológico, exame hematológico, dosagens de anticorpos, análises químicas sanguíneas e urinárias.<sup>[22]</sup>

Estudos mais recentes de toxicidade em macacos confirmam os dados anteriores, e demonstram que a presença ou a ausência de toxicidade sistémica, após uma dosagem de 16 U/kg, pode estar dependente da dose total por injeção. Uma dose total de 16 U/kg e uma dose por ponto até 2,7 U/kg, não conduz a efeitos sistémicos em macacos.<sup>[22]</sup>

Para avaliar o risco em humanos, extrapolamos os dados obtidos em macacos, por isso, devemos ter em atenção as doses por ponto de injeção, o número de injeção por músculo, assim como o tamanho dos músculos injetados.<sup>[22]</sup>

A toxina botulínica também não está ligada a nenhum gene carcinogénico conhecido. Este produto também não apresentou qualquer mutagenicidade em estudos *in vitro* realizados com *Salmonella Typhimurium* e com *Escherichia Coli*, com doses até 43 U/ml. Não se verificou, igualmente, qualquer alteração cromossómica nas células ovárias dos hamsters com doses até 43 U/ml ou efeitos clastogénicos em ratos.<sup>[22]</sup>

Relativamente ao efeito sobre a fertilidade, foi realizado um estudo em ratos machos e fêmeas, onde foi demonstrado que a dose NOEL para os machos foi de 4 U/kg e para as fêmeas foi de 8 U/kg. Verificou-se que doses acima de 16 U/kg estão associadas a um ligeiro decréscimo na fertilidade. Quando as fêmeas apresentaram doses de 16 U/kg o seu ciclo estrogénico também se encontrava alterado, mesmo assim, não foi registada qualquer alteração no número ou viabilidade dos embriões.<sup>[22]</sup>

Os animais gestantes foram injetados com doses de 4, 8 e 16 U/kg durante o período organogénico (5º ao 13º dia de gestação). Observou-se que com a dosagem superior, a de 16 U/kg, foi registada uma redução na ossificação das falanges e do

tarso, assim como uma redução do peso do feto e da ossificação da coluna vertebral. No entanto não se verificou qualquer malformação óssea ou de outra parte.<sup>[22]</sup>

Quando a injeção é aplicada com a dosagem de 8U/kg/dia, entre o 6º e o 17º de gestação, o que se observa é uma redução do peso corporal, uma redução do peso fetal e uma deficiência na ossificação do feto (isto quando utilizada em altas doses). Apesar de todas estas observações, não foram identificadas malformações.<sup>[22]</sup>

A injeção com doses de 0,5U/kg/dia em coelhos causaram a morte, aborto, parto prematuro, redução do peso fetal e deficiência na ossificação do feto. Apesar disto, a mesma dose não provocou malformações congénitas.<sup>[22]</sup>

Um outro estudo, em que coelhas grávidas receberam doses diárias de 4 e 6 U/kg entre o 6º e o 13º dia de gestação, verificou-se alta toxicidade materna, morte e aborto. Também foi confirmado que as doses de 0,125 U/kg/dia e 2 U/kg/dia provocam malformações. Conclui-se assim que os coelhos são mais sensíveis aos efeitos da toxina botulínica tipo A.<sup>[22]</sup>

#### h) Produtos comercializados de *Toxina Botulínica A*



Figura 3 – Exemplos de toxina botulínica A comercializadas.<sup>[139]</sup>

O INFARMED tem registado no nosso país alguns laboratórios que comercializam a toxina botulínica A, sendo importante para os farmacêuticos conhecerem os produtos e as suas características específicas, contribuindo para informar devidamente os utentes e profissionais de saúde envolvidos no seu manuseamento, e para garantir a segurança na utilização deste produto, prevenindo-se dessa forma complicações. Assim sendo, estão disponíveis em Portugal o Vistabel®, Bocouture®, Botox®, Azzalure®, Dysport®, Xeomin®, entre outros (Figura 3). A análise do RCM destes produtos permite-nos obter informações importantes que serão úteis na prestação de informação às pessoas que procuram o produto. De notar que o

Botox® e Dysport® constituem os produtos mais direcionados para o tratamento da hiperhidrose.<sup>[32]</sup>

A toxina botulínica A apresenta-se em frasco (forma liofilizada), podendo ser efetuada reconstituição ou não, conforme o laboratório. A quantidade de unidades por frasco também varia consoante a marca, dado que as unidades da toxina são específicas da preparação, não sendo intercambiáveis com outras preparações. Outros autores corroboram este facto, afirmando que qualquer marca de toxina botulínica que se encontre no mercado deve ser titulada pelo médico que efetua a aplicação enquanto fármaco individual, devendo ser utilizada em função de sintomas. Frisam ainda que as doses não são intercambiáveis entre os serotipos disponíveis, assim como entre cada uma das formulações existentes no mercado.<sup>[32]</sup>

#### **i) Constituição da Toxina Botulínica tipo A**

A toxina botulínica BOTOX® é constituída pela toxina tipo A, por albumina humana e por cloreto de sódio 0,9% (Quadro 3). A conservação do BOTOX® é conseguida a temperaturas próximas dos -5°C ou sob refrigeração (2°C e 8°C) quando se encontra em frascos a vácuo. Quando diluída em solução salina (sem conservantes), tem que ser utilizada no menor espaço de tempo, podendo ser guardada no frio (2°C e 8°C) até 4 horas. Sendo a toxina botulínica uma bactéria termolábil pode ser inativada por alterações de pH e por ebulição. Daí o armazenamento do produto diluído fazer com que perca a potência ao longo do tempo. Se a solução voltar a ser congelada por duas semanas, perde cerca de 70% da sua potência.<sup>[12]</sup>

A toxina botulínica tipo A, BOTOX®, encontra-se na forma de pó liofilizado estéril, em frascos preenchidos a vácuo. Para a sua utilização, é necessário que exista uma diluição do produto. Esta diluição é realizada com uma solução salina e sem conservantes, o soro fisiológico a 0,9%, uma vez que o uso de água destilada ou de solução salina em concentrações mais altas vai tornar a injeção mais dolorosa. O facto de se utilizar uma solução salina com conservantes, poderia conduzir a uma alteração da potência da toxina botulínica tipo A, uma vez que o pH da solução seria alterado também. O manuseamento da solução deve ser feito com o máximo de cuidado, uma vez que a sua estrutura é formada por um complexo cristalino da

proteína de alto peso molecular da toxina e por uma hemaglutinina, que facilmente é desnaturado através da agitação da solução. Todas estas precauções são necessárias para que a sua potência seja mantida.<sup>[33]</sup>

BOTOX <sup>®</sup>	Quantidades
Toxina Botulínica Tipo A	100 U
Albumina Humana	0,5mg
Cloreto de Sódio	0,9mg

Quadro 3 - Composição do Botox<sup>®</sup><sup>[33]</sup>

O BOTOX<sup>®</sup> apresenta 3 a 4 vezes maior potência que o Dysport<sup>®</sup>, sabendo que a quantidade de Dysport<sup>®</sup> para atingir o mesmo efeito clínico que o BOTOX<sup>®</sup>, tem que ser 3 a 4 vezes superior à quantidade do BOTOX<sup>®</sup>.<sup>[12]</sup>

Também é importante salientar a existência de uma Toxina Botulínica B (MYOBLOC<sup>®</sup>), que é utilizada quando não há uma resposta positiva ao tratamento com a toxina botulínica tipo A em pacientes com blefaroespasmos e espasmos hemifaciais. Esta manifestação pode surgir no contexto de uma utilização prolongada da toxina botulínica tipo A e de uma resposta neutralizadora de anticorpos em relação a mesma.<sup>[12]</sup>

Cada dose de MYOBLOC<sup>®</sup> é 50 a 100 vezes superior à dose de BOTOX<sup>®</sup>, contudo a finalidade é sempre de atingir o mesmo efeito clínico. No entanto, o MYOBLOC<sup>®</sup> é comercializado em solução aquosa e apenas nos Estados Unidos.<sup>[12]</sup>

#### **j) Duração do efeito da toxina botulínica após injeção**

Após a administração da toxina botulínica, os seus efeitos manifestam-se entre o 3<sup>o</sup> e o 10<sup>o</sup> dia, sendo que a sua duração pode ir de 6 semanas a 6 meses. Nesta altura, o paciente tem que ser avaliado, possivelmente para calendarizar uma nova administração.<sup>[34][35]</sup>

Foram realizados estudos eletromiográficos que mostraram que a amplitude de ação dos músculos injetados, passadas 48 horas, diminui e atinge o ponto mais baixo aos 21 dias. O mesmo estudo demonstrou que 100 dias após a injeção, a amplitude dos potenciais de ação continuava a reduzir em 80%.<sup>[36]</sup>

São muitos os fatores que influenciam a durabilidade dos efeitos clínicos, podendo ser enumerados: a dose total que se utiliza, a gravidade do estado clínico, a presença ou não de outras terapias concomitantes, e fatores individuais tais como a capacidade de regeneração neurológica.<sup>[22]</sup>

### k) Contra- Indicações da Toxina Botulínica

As contra-indicações apresentadas no quadro seguinte (Quadro 4), mostram que existem condições em que o bloqueio com a toxina botulínica tipo A, não deve ser utilizado. As contra-indicações são divididas em absolutas e relativas. As relativas são analisadas pelo médico de acordo com o quadro clínico do paciente.<sup>[37][38]</sup>

CONTRA- INDICAÇÕES PARA O BLOQUEIO COM TOXINA BOTULÍNICA TIPO A	
ABSOLUTAS	RELATIVAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alergia conhecida ao medicamento ou aos seus componentes.</li> <li>■ Infecção no sítio do bloqueio.</li> <li>■ Gravidez e aleitamento (categ. C).</li> <li>■ Expectativa irreal do paciente.</li> <li>■ Instabilidade emocional.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Doença neuromuscular associada (síndrome pós-polio, miastenia gravis, esclerose lateral amiotrófica, entre outros).</li> <li>■ Pessoas que necessitam da expressão facial.</li> <li>■ Coagulopatia associada e/ou descompensada.</li> <li>■ Doença autoimune em atividade.</li> <li>■ Falta de colaboração do paciente para o procedimento global.</li> <li>■ Uso de potencializadores como aminoglicosídeos até 4 semanas antes do procedimento.</li> <li>■ Uso de aspirina ou anti-inflamatórios não esteroides até 4 semanas antes do procedimento.</li> </ul>

Quadro 4 – Contra-indicações da utilização da toxina botulínica<sup>[140]</sup>

## l) Complicações

As complicações podem ser relativas, raras e descritas. As complicações relativas são aquelas que são evitáveis ou podem ser resolvidas. As complicações raras, dada a sua gravidade, precisam de cuidados especiais por parte do médico. Por último, as complicações descritas estão associadas a um erro técnico, ou seja, um erro na avaliação clínica e funcional do doente, erro na dosagem ou erro na diluição da medicação. Em seguida, são demonstrados exemplos das várias complicações existentes (Quadro 5).<sup>[22][39]</sup>

COMPLICAÇÕES		
RARAS	RELATIVAS	DESCRITAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alergia - erupção de pele difusa (anafilaxia não descrita).</li> <li>■ Atrofia focal.</li> <li>■ Diplopia, dificuldade de acomodação visual. mação de ant%).</li> <li>■ Sudoração alterada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Dor.</li> <li>■ Hematoma.</li> <li>■ Sensação de perda de força.</li> <li>■ Edema discreto.</li> <li>■ Sintomas gripais e gastrointestinais.</li> <li>■ Infecção local.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ptose de pálpebra e de sobrancelhas.</li> <li>■ Disfagia.</li> <li>■ Alteração da expressão ou face paralisada (máscara).</li> <li>■ Assimetria.</li> <li>■ Alteração funcional, fraqueza muscular intensa ou generalizada.</li> </ul>

Quadro 5 – complicações da utilização da toxina botulínica<sup>[141][142][143]</sup>

## m) Interações com Medicamentos

Existem medicamentos que aumentam o potencial da toxina botulínica, uma vez que interferem com a junção neuromuscular, são eles: os antibióticos (gentamicina, estreptomicina), bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, aminoquinolinas (cloroquina e hidrocloroquina), D-penicilamina, D-tubocurarina, Galamina e Succinilcolina. Pelo facto de estarem sujeitos à administração deste tipo de medicamentos, os pacientes são obrigados a ser cuidadosamente observados aquando do seu tratamento com a toxina botulínica tipo A.<sup>[22][42]</sup>

É recomendada atenção máxima aos pacientes tratados com polimixinas, tetraciclina e lincomicina. O uso dos relaxantes musculares tem que ser feito de

acordo com as possibilidades físicas do doente, sendo que no início é aconselhada uma dose de relaxante mínima, passando depois para uma ação intermédia (como o vecurónio, por exemplo), utilizando-se este método para minimizar a utilização de relaxantes musculares de ação mais longa.<sup>[22][40]</sup>

#### **n) Sobredosagem**

Até aos dias de hoje não foram relatados casos de toxicidade sistémica decorrentes da ingestão excessiva da toxina botulínica tipo A. Estima-se que a dose necessária para provocar intoxicações letais em humanos, esteja entre 3000 U a 30000 U, após a ingestão da toxina.<sup>[22][38][41]</sup>

Quando houver intoxicação do produto, o doente deve ser monitorizado durante vários dias, de forma a observar o aparecimento de sinais ou sintomas de fraqueza ou paralisia muscular. É de salientar que o conteúdo total de cada frasco que contém a toxina está abaixo da dose tóxica sistémica em humanos pesando 6 kg ou mais. Se ocorrer sobredosagem por via injetável ou aplicação no músculo errado, existe a possibilidade de administrar a antitoxina botulínica, que tem que ser administrada no máximo até 21 horas após a sobredosagem, de modo a reduzir ou bloquear o efeito da toxina botulínica tipo A.<sup>[22][38][41]</sup>

## [Hiperidrose]

A hiperidrose é uma doença que está subdiagnosticada e subtratada, sendo uma patologia bastante comum nos dias de hoje, com igual prevalência no homem e na mulher, afetando 2,9% da população em geral.<sup>[49]</sup> Facilmente conseguimos caracterizar um doente com hiperidrose, uma vez que a secreção de suor excede as necessidades fisiológicas normais do corpo, de forma a conseguir manter a homeostase térmica.<sup>[48]</sup> Todo este processo pode afetar significativamente a vida do doente.<sup>[42][43]</sup> Estudos mais recentes, comparam os efeitos negativos da hiperidrose com outras doenças como, psoríase grave, fase final da insuficiência renal, artrite reumatóide e esclerose múltipla.<sup>[44]</sup>

A hiperidrose pode ser classificada como primária (idiopática) ou secundária, e ainda como, generalizada (envolve todas as partes do corpo) ou focal (envolvendo apenas partes específicas do corpo).<sup>[45]</sup>

A hiperidrose primária é idiopática e focal. Os locais de maior produção de suor incluem as axilas, mãos, pés e a face. Qualquer indivíduo diagnosticado com hiperidrose vai encontrar limitações no emprego, na interação social, em atividades físicas e de lazer. Pode causar ao doente um distúrbio psicológico e comprometer o seu dia-a-dia.<sup>[45]</sup> Muitas vezes, outras condições médicas surgem da hiperidrose, como o crescimento excessivo de bactérias ou fungos, aparecimento de câibras musculares, dermatites eczematosas, entre outras situações. Dois terços dos pacientes mostram que a sua doença tem uma história familiar, o que nos leva a pensar que esta tem uma vertente genética.<sup>[46]</sup>

A hiperidrose secundária pode ser generalizada ou focal, e a sua origem advém de uma condição subjacente, como seja a endócrina, neurológica ou distúrbios infecciosos, por exemplo.<sup>[47]</sup>

### **a) Anatomia**

A hiperidrose é um sinal de disfunção neuronal autónoma. Esta disfunção ocorre em zonas onde há maior concentração de glândulas écrinas (glândulas produtoras de suor), como nas palmas das mãos, planta dos pés e axilas.<sup>[50]</sup> Os locais onde há menor concentração das glândulas écrinas é no rosto e no couro cabeludo.<sup>[51]</sup>

Os nervos que irrigam as glândulas sudoríparas são simpáticos, postganglionares, e têm acetilcolina como neurotransmissor primário.<sup>[52]</sup>

O caminho sudomotor eferente central é sugerido para a hiperidrose com as seguintes conexões:<sup>[53]</sup>

- 1) Córtex cerebral para o hipotálamo;
- 2) Hipotálamo para a medula;
- 3) Fibras que cruzam no bulbo e viajam para o corno lateral da medula espinhal;
- 4) O corno lateral aos gânglios simpáticos;
- 5) Gânglios simpáticos às glândulas sebáceas como fibras pós-ganglionares.

Porque as fibras simpáticas que descendem do hipotálamo atravessam principalmente ao nível da ponte, e a maior parte deste cruzamento é completado na oblongata da medula, as lesões na medula podem provocar alterações na transpiração, tais como a anidrose ipsilateral, muita conhecida na síndrome de Horner.<sup>[54]</sup>

## **b) Fisiologia**

As glândulas responsáveis pelo suor nas palmas das mãos e plantas dos pés são ativadas por estímulos emocionais. Projeções frontais e pré-motoras para o hipotálamo vão, provavelmente, promover a transpiração durante situações mais acentuadas.<sup>[55]</sup>

Acredita-se que o hipotálamo é a chave para a descoberta do suor excessivo nas palmas das mãos, plantas dos pés e, em alguns indivíduos, nas axilas. O controlo exclusivo do córtex suscita-nos o interesse, uma vez que a transpiração não ocorre durante o sono ou sedação (um dos critérios para a hiperidrose primária é que o indivíduo não apresentasse sudorese durante o sono). O sistema nervoso central dos neurónios controla os nervos colinérgicos simpáticos, que ativam a termorregulação e a sudorese emocional.<sup>[56]</sup>

**GLÂNDULAS SUDORÍPARAS ÉCRINAS:** Estas glândulas distribuem-se por toda a pele, com densidade máxima nas regiões palmoplantares. Caraterizam-se como tubulosas simples, com um glomérulo secretor que se situa na derme profunda ou na hipoderme superficial, e ainda com um canalículo excretor que se orienta perpendicularmente em relação à epiderme, que atravessa em trajeto helicoidal designado acrossiríngeo, e abre na superfície por um orifício independente. É uma estrutura complexa, e tem três tipos diferentes de células no glomérulo secretor (mioepiteliais, claras e escuras), sendo as primeiras células periféricas e as restantes secretoras. O revestimento do ducto excretor é constituído apenas por um único tipo de células cubóides em duas ou mais assentadas, onde o equipamento enzimático lhes permite fazer variar a composição do suor excretado.<sup>[57]</sup>

**GLÂNDULAS SUDORÍPARAS APÓCRINAS:** Estas glândulas situam-se nas axilas, áreas genital, perigenital, anal, perianal e aréolas mamárias. Estas são mais curtas que as glândulas sudoríparas écrinas, e o seu glomérulo secretor é composto apenas por células mioepiteliais associadas a um único tipo de células secretórias. O produto de secreção resulta da decapitação das células secretoras, muitas vezes atingindo a célula por todo (secreção holócrina, em vez de apócrina). Aqui, o canalículo excretor não abre na superfície da epiderme, mas sim na parte superior do canal excretor de um folículo pilosebáceo.<sup>[57]</sup>

**GLÂNDULAS APOÉCRINAS:** Têm características mistas (apócrinas e écrinas). Localizam-se nas axilas, são muito semelhantes às glândulas écrinas, mas citologicamente são mais próximas às apócrinas. A sua existência não é aprovada por todos os autores.<sup>[57]</sup>

---

### c) Diagnóstico

O diagnóstico clínico da hiperidrose é baseado na anamnese e no exame físico. O grau de severidade da hiperidrose é avaliado por medidas quantitativas ou subjetivas. A gravimetria é a medida objetiva mais descrita, quantificando o suor através do peso por tempo (miligramas/min). As avaliações subjetivas existem para

avaliar o impacto que a esta doença tem sobre a qualidade de vida do doente, bem como o seu grau de severidade. O doente pode registar limitações no trabalho, interação social, atividades físicas e de lazer, ou transtornos psicológicos e de relacionamento.<sup>[58]</sup>

Existe uma escala de gravidade na hiperidrose (Hyperhidrosis Disease Severity Scale – HDSS), é específica para este distúrbio e fornece medidas qualitativas da gravidade da condição do doente, de acordo com o transtorno que lhe pode causar nas atividades diárias. De acordo com o quadro 6, o doente escolhe a afirmação que melhor o caracteriza, e que reflita a sua experiência com a sudorese. As opções 3 e 4 indicam a hiperidrose grave, a 1 e 2 indicam a hiperidrose leve ou moderada. Esta escala constitui um bom método de diagnóstico, sendo prática, simples e de fácil compreensão (Quadro 6).<sup>[59]</sup>

Grau	Escala de gravidade
1	O suor das minhas axilas nunca é percebido e nunca interfere com as minhas atividades diárias
2	O suor das minhas axilas é tolerável, mas algumas vezes interfere com as minhas atividades diárias
3	O suor das minhas axilas é quase intolerável e frequentemente interfere com as minhas atividades diárias
4	O suor das minhas axilas é intolerável e interfere sempre com as minhas atividades diárias

Quadro 6 – Escala de gravidade<sup>[144]</sup>

#### d) Causas

A hiperidrose está definitivamente ligada à hiperatividade do sistema nervoso autónomo simpático, sendo este o responsável pela hipertrofia glandular e hipersecreção das glândulas sudoríparas écrinas de algumas áreas anatómicas.<sup>[60]</sup>

A hiperidrose primária é a forma mais comum desta doença, caracterizando-se por uma alteração idiopática, crónica, geralmente focal, bilateral e simétrica. Existe história familiar em 30% a 50% dos casos. A hiperidrose secundária está relacionada

com uma doença base. No quadro 7, vai ser demonstrado um pequeno resumo das causas que levam ao aparecimento de cada um dos tipos da hiperidrose.<sup>[60]</sup>

Classificação	Causa
Hiperidrose primária	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Idiopática</li> <li>■ Fisiológica (emocional, menopausa, exercício físico, ambiente quente)</li> <li>■ Endócrina e metabólica (tireotoxicoses, diabetes <i>mellitus</i>)</li> <li>■ Uso abusivo de drogas (antieméticos, fluoxetina, narcóticos)</li> <li>■ Neoplasias (doença de Hodgkin, neoplasias intratorácicas, feocromocitoma, lesões do sistema nervoso central)</li> </ul>
Hiperidrose secundária	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Doenças cardiovasculares e respiratórias</li> <li>■ Obesidade</li> <li>■ Infecções crónicas</li> <li>■ Distúrbios psiquiátricos</li> <li>■ Estado febril</li> </ul>

Quadro 7 – Classificação da hiperidrose<sup>[145]</sup>

### e) Tratamento

No quadro 8, observamos que existem apenas duas formas para o tratamento da hiperidrose primária, o tratamento conservador e o tratamento cirúrgico.<sup>[61]</sup>

Opções terapêuticas das regiões anatómicas com hiperidrose primária.		
Área	Tratamento	Método
Frontal (testa)	Conservador	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Agentes tópicos (antitranspirantes)</li> <li>■ <b>Toxina botulínica</b></li> <li>■ Anticolinérgicos</li> </ul>

Axilar	Conservador	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Agentes tópicos (antitranspirantes)</li> <li>■ <b>Toxina botulínica</b></li> <li>■ Iontoforese</li> <li>■ Anticolinérgicos</li> </ul>
	Cirúrgico	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lipoaspiração</li> <li>■ Excisão</li> <li>■ Simpatectomia torácica</li> </ul>
Palmar	Conservador	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Agentes tópicos (antitranspirantes)</li> <li>■ <b>Toxina botulínica</b></li> <li>■ Iontoforese</li> <li>■ Anticolinérgicos</li> </ul>
	Cirúrgico	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Simpatectomia torácica</li> </ul>
Plantar	Conservador	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Agentes tópicos (antitranspirantes)</li> <li>■ <b>Toxina botulínica</b></li> <li>■ Iontoforese</li> <li>■ Anticolinérgicos</li> </ul>
	Cirúrgico	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Simpatectomia lombar</li> </ul>

Quadro 8 - Opções terapêuticas das regiões anatómicas com hiperidrose primária.<sup>[146]</sup>

Os tratamentos conservadores encontrados na literatura para o tratamento da hiperidrose primária são:<sup>[61]</sup>

1. **Agentes tópicos** (*anti-transpirantes à base de cloridrato de alumínio*): Este é o tratamento de primeira linha. O cloridrato de alumínio vai bloquear os ductos excretores das glândulas écrinas. A vantagem deste tratamento é o baixo custo, fácil acesso, fácil aplicação e pode ser usado concomitantemente com outros tratamentos. Dos efeitos indesejados que podem surgir, a dermatite, as manchas na pele, as manchas na roupa e a necessidade do seu uso diário são os mais comuns.<sup>[61]</sup>
2. **Anticolinérgicos e sedativos**: os medicamentos anticolinérgicos (oxibutinina 5 a 15mg/dia) são pouco utilizados, uma vez que os seus efeitos secundários

podem provocar boca seca, visão turva, palpitações, retenção urinária, distúrbios da fala, do paladar, da mastigação e da deglutição, sendo que no final não há uma redução da transpiração como se desejaria. Os sedativos podem ajudar ao nível psicológico, diminuindo as secreções e fobias sociais, mas não atua diretamente na hiperidrose.<sup>[61]</sup>

3. **Iontoforese:** O mecanismo de ação deste método ainda não é totalmente conhecido, o facto é que consegue bloquear temporariamente o ducto do suor no estrato córneo, o que permite reduzir a sudorese. Este tratamento é doloroso (choques elétricos) e não é nada prático, podendo provocar algumas lesões cutâneas. O efeito deste método pode ter uma durabilidade de 15 a 30 dias. O suor pode ser reduzido em áreas específicas, no entanto o tratamento tem que ser aplicado continuamente e repetitivamente.<sup>[61]</sup>
4. **Toxina botulínica:** tema alvo deste trabalho e que será explicado em maior profundidade em seguida.

Os tratamentos cirúrgicos que podemos aplicar no tratamento da hiperidrose primária são os seguintes:

1. **Excisão de tecido axilar:** esta técnica consiste na excisão do tecido subcutâneo, excisão de pele e tecido subcutâneo em bloco, e excisão de pele e do tecido subcutâneo subjacente. Esta técnica não é recomendada, uma vez que pode causar cicatrizes inestéticas e retração cicatricial, o que pode dificultar a mobilidade articular.<sup>[61]</sup>
2. **Lipoaspiração axilar subdérmica:** a lipoaspiração vai provocar o rompimento do suprimento nervoso para as glândulas sudoríparas, removendo ou destruindo algumas destas glândulas sudoríparas. O efeito terapêutico não é o esperado, uma vez que grande parte das glândulas sudoríparas que provocam a hiperidrose, mantêm as suas funções de acordo com a sua localização na derme. Esta técnica pode causar hematomas, seromas, infeções, assimetrias, retrações da pele e alterações da mobilidade articular.<sup>[62]</sup>
3. **Simpatectomia torácica (videoassistida):** é a técnica definitiva para o tratamento da hiperidrose palmar e axilar. Interrompe os gânglios T2, T3 e T4

da cadeia simpática dorsal superior, provocando a paragem definitiva do suor na distribuição do nervo. Este tratamento necessita de internamento e de ser realizado sob anestesia geral. Os efeitos adversos desta intervenção são bastante incomodativos, sudorese compensatória (20 a 50%), baixa satisfação dos resultados, síndrome de Claude-Bernard-Horner, pneumotórax, hemotórax, assimetria de resultados, nevralgia intercostal, causalgia e complicações com a anestesia.<sup>[63][64]</sup>

***Simpatectomia lombar retroperitoneoscópica (videoassistida):*** é a técnica mais eficaz para a hiperidrose plantar isolada ou persistente. Este tratamento tem como princípio remover os nervos da cadeia simpática, localizados na porção anterolateral das vértebras lombares. Também neste tratamento é necessário haver internamento e deve ser realizado sob anestesia geral. Também aqui as complicações podem traduzir-se em lesões de estruturas adjacentes à cadeia simpática, distensão abdominal leve, neuralgia, causalgia, limitação do movimento da perna, parestesias na parede abdominal anterolateral, alteração da libido, dispareunia, tromboembolismo pulmonar, hemorragias, arritmias e descompensação cardíaca. No entanto elimina de vez a hiperidrose plantar.<sup>[65][66]</sup>

Estas são as terapêuticas aplicadas no tratamento da hiperidrose, no entanto, a que me interessa abordar é a terapêutica conservadora com **toxina botulínica**, e é sobre ela que me vou debruçar em seguida.

A toxina botulínica bloqueia a libertação do neurotransmissor acetilcolina, bloqueando a transmissão sináptica e produzindo a desnervação química eficaz da glândula, o que provoca a paragem temporária da sudorese excessiva. É um tratamento fácil de executar, pode ser aplicado com anestesia tópica, anestesia local, locorregional ou sedação. As desvantagens são o efeito terapêutico temporário (que vai de 4 a 12 meses, com duração média de 7 meses), o custo elevado e o desconforto aplicado às injeções múltiplas.<sup>[67][68]</sup>

Antes de iniciar o tratamento com a toxina botulínica é realizado o teste de iodo-amido, também conhecido por teste Minor, que serve para determinar a intensidade da hiperidrose e os locais mais afetados. No decorrer deste teste, na

hiperidrose frontal, axilar, palmar e plantar, o paciente é posicionado em decúbito dorsal, com os braços em abdução a 90 graus, sendo também aplicada uma gaze de iodopovidona 10% sobre a superfície cutânea das regiões com hiperidrose.<sup>[69]</sup>

Depois desta aplicação, é polvilhada uma fina camada de amido de milho, esperando-se 5 a 10 minutos pela reação destes componentes. Estas áreas apresentaram diferentes intensidades de reação. As áreas com hipersudorese reagem com o iodo e o amido, originando áreas puntiformes cor violácea escura, podendo ser coalescente ou em forma de múltiplos pontos (Figura 4 e 5).<sup>[69]</sup>

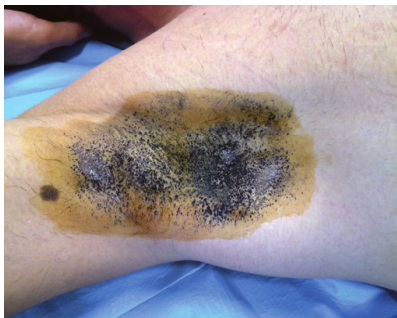


Figura 4 - Teste de Minor na hiperidrose axilar



Figura 5- Teste de Minor na hiperidrose palmar esquerda<sup>[145]</sup>

Dependendo do caso clínico, podem ser realizadas injeções intradérmicas de toxina botulínica tipo A, sob anestesia tópica, anestesia infiltrativa local, anestesia locorregional ou sedação.<sup>[69]</sup>

Para que haja uma boa cobertura e uma boa ação da toxina botulínica são marcados alguns pontos com uma distância de 1 cm a 2 cm entre cada um deles (Figura 6 e 7).<sup>[69]</sup>



Figura 6 - Pontos equidistantes 1 cm a 2 cm, na região axilar, para injeções intradérmicas de toxina botulínica tipo A<sup>[145]</sup>

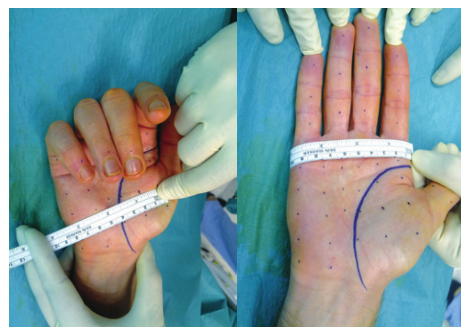


Figura 7 - Marcação dos pontos de injeção de toxina botulínica tipo A na região palmar bilateral, equidistantes 1 cm a 2 cm.<sup>[145]</sup>

O conteúdo de um frasco com 100 unidades de toxina botulínica tipo A é diluído em 4 ml de solução fisiológica 0,9%, para obter uma concentração de 2,5U para cada 0,1ml.<sup>[69]</sup>

Sempre que possível, é preferível utilizar uma seringa de 0,5ml ou de 1ml com sistema bloqueador (Luer Lock) e uma agulha 30G 4mm, de forma a não existir qualquer tipo de desperdício do medicamento e a reduzir o risco de administrar uma injeção num local indesejado. Pela literatura encontrada e os estudos analisados, as doses totais aplicadas variam entre 37,5 e 150 U, com uma dose média de 75 U para cada região tratada, sendo elas: palmar, axilar, plantar e frontal. A dose máxima aplicada em cada sessão foi de 450 U. O tempo de cada sessão pode variar entre 20 e 80 minutos, com uma média de 35 minutos por sessão, dependendo de cada caso. As injeções devem ser aplicadas em meio hospitalar, sendo que a maior parte delas ocorre em regime de ambulatório, podendo em alguns casos existir a necessidade de internamento.<sup>[69]</sup>



Figura 8 – resultado do controle da hiperidrose palmar após o oitavo dia das injeções de toxina botulínica<sup>[145]</sup>



Figura 9 – injeções intradérmicas na região palmar após bloqueio anestésico regional no punho<sup>[145]</sup>

As apresentações clínicas mais comuns (de forma decrescente) são a axilar-palmar, palmar-plantar, axila isolada e a palmar isolada. Começa-se a observar efeito terapêutico a partir do terceiro dia de tratamento, ao fim da primeira semana é notável a redução em 50% dos sintomas, e após a segunda semana existe uma redução de aproximadamente 94%. A figura 11 expressa bem o sucesso terapêutico do tratamento da hiperidrose com toxina botulínica. Em alguns casos (uma pequena parte) será necessário reforçar as injeções intradérmicas, com pequenas doses de toxina botulínica, para tratar essas áreas residuais de suor excessivo. Essas injeções serão administradas 2 meses após a primeira sessão do tratamento. A redução dos

sintomas da hiperidrose pode variar entre 4 a 12 meses, com uma média de 7 meses, dependente do estado de sudorese e resposta ao tratamento. No entanto, apesar de ser um tratamento temporário, os doentes mostram-se muito contentes e gratos por estes resultados.<sup>[69]</sup>



Figura 10 - Resultado evidenciando melhoria do quadro de hiperidrose depois de 8 meses da injeção intradérmica de toxina botulínica tipo A.<sup>[145]</sup>

Apesar da toxina botulínica constituir um dos métodos mais eficaz, e que os doentes mais admiram, também ele pode apresentar as suas reações adversas. Uma das situações que pode ocorrer, e que é corroborada pela literatura, é que logo após as injeções intradérmicas nas regiões palmares apareceram equimoses em alguns pontos das injeções e parestesias de mãos e dedos, bilateralmente, com regressão e com desaparecimento espontâneo dos sintomas até a segunda semana após tratamento.<sup>[69]</sup>

São poucos os doentes que demonstram equimoses em alguns pontos das injeções, parestesias de mãos e dedos associados a dor neuropática, e diminuição na força dos movimentos intrínsecos da mão, no entanto estas complicações podem surgir. Não existe qualquer evidência de déficite vascular de mãos ou dedos.<sup>[69]</sup>

Quando as dores são demasiado fortes, é prescrito ibuprofeno 600 mg de 12 em 12h, por via oral, e sessões de fisioterapia, se for necessário. Passadas 72 horas após a intervenção, a força do músculo volta ao normal e os sintomas desaparecem. Até hoje, não foi divulgado nenhum caso de mortalidade ou hiperidrose compensatória, devido à administração de toxina botulínica.<sup>[70]</sup>

## [Espasticidade]

A espasticidade é um fenómeno patológico presente na prática clínica, estando associado a lesões do sistema nervoso central (encéfalo e medula espinal), nomeadamente o Acidente Vascular Cerebral (AVC), o Traumatismo Crânio-Encefálico (TCE), o Traumatismo Vértebro-Medular, a Esclerose Múltipla e a Paralisia Cerebral (PS).<sup>[71][72]</sup> A espasticidade integra-se na Síndrome do neurónio motor superior (NMS), onde há uma lesão do primeiro moto-neurónio da via piramidal, contrariamente às lesões que acontecem no neurónio motor inferior, que nada têm a ver com a espasticidade. O principal mecanismo comprometido na espasticidade é o reflexo de estiramento, que se torna desregulado, condicionando as suas manifestações clínicas, hipertonia, hiper-reflexia e espasmos musculares.<sup>[71,75,76]</sup>

A espasticidade define-se como um aumento da velocidade dependente e do tónus muscular, com eventual exacerbação dos reflexos profundos, que acontecem por hiperexcitabilidade do reflexo do estiramento. A espasticidade, na síndrome do neurónio motor superior, está associada ao aparecimento de fraqueza muscular, hiper-reflexia profunda e presença de reflexos cutâneos-musculares patológicos, tais como o sinal de Babinski.<sup>[73,74]</sup>

Segundo Lance<sup>[77]</sup>, a espasticidade define-se como “um distúrbio motor caracterizado pelo aumento da dependência da velocidade do limiar do reflexo de estiramento (LRE) (tónus muscular), hiperreflexia osteotendinosa e hiperexcitabilidade do reflexo de estiramento (RE), como uma componente da síndrome NMS”.<sup>[77]</sup>

Esta doença provoca um distúrbio motor, que se traduz na diminuição da força muscular por lesão da via piramidal, afetando ainda mais a função motora que já se encontra afetada pela parésia.<sup>[75,77]</sup>

A dor surge na espasticidade quando a sua expressão está mais severa, quando há instalações de retrações músculo-tendinosas, que posteriormente evoluem para anquiloses articulares. Estas anquiloses articulares anulam a função da articulação afetada, impedindo o doente de fazer as suas atividades diárias (marcha), o que afeta seriamente a sua qualidade de vida, ao nível profissional, social e pessoal.<sup>[71,75,78]</sup>

A espasticidade afeta aproximadamente 1,9% da população mundial, havendo um grande impacto social e económico.<sup>[78][80][79]</sup> Hoje em dia são várias as alternativas terapêuticas, médicas e cirúrgicas, que nos permitem controlar a espasticidade.<sup>[78]</sup>

É do interesse clínico a deteção, a quantificação e o tratamento da Espasticidade o mais precocemente possível, garantindo a prevenção de potenciais sequelas irreversíveis. Contudo, também é do nosso conhecimento, que o custo económico é elevado, tanto para o doente como para os sistemas de saúde.<sup>[78]</sup>

### **a) Epidemiologia**

A espasticidade consegue afetar, em todo o mundo, mais de 12 milhões de pessoas.<sup>[9]</sup> Estes dados epidemiológicos surgem especificamente no caso do AVC, que têm uma incidência pós-lesão de 17% a 38%.<sup>[81][82]</sup>

Todo este processo acarreta um custo, começando pelos custos iniciais do evento vascular, sendo que mais de 30% dos sobreviventes terão necessidade de tratamentos hospitalares devido às suas deformidades e incapacidades. No Reino Unido são afetadas, por ano, mais de 28 000 pessoas. Em Portugal, os estudos revelaram uma incidência, por 1 000 habitantes, de 2,69 na cidade do Porto, de 3,05 em Trás-os-Montes e de 2,40 em Torres Vedras. Ao considerar a população portuguesa e, partindo do princípio que 30% dos sobreviventes mostraram uma incapacidade moderada a grave, podemos concluir que Portugal tem mais de 8 000 doentes com necessidade de tratamento hospitalar por ano, incluindo o tratamento de espasticidade.<sup>[84]</sup>

### **b) Fisiopatologia da Espasticidade**

A espasticidade foi descrita pela primeira vez pelo Sir Charles Sherrington, em 1898, ao demonstrar que ocorria hipertonia muscular ao descerebrar um macaco através da secção mesencefálica.<sup>[84]</sup> Esta secção é a responsável pela lesão do motoneurónio superior, da via córtico-retículo-bulbo-espinal, o que vai provocar o aumento da resistência ao estiramento muscular, no que respeita a hiperatividade e hiperreflexia.<sup>[85][86][87]</sup>

São conhecidos dois mecanismos que ajudam a aumentar a resistência durante o movimento passivo, a alteração da propriedade viscoelástica e a tensão estabelecida do músculo na contração reflexa provocada pelo estiramento muscular.<sup>[88][89]</sup>

Devido à grande complexidade do sistema neuronal nas suas vias espinais, a fisiopatologia da hipertonia espástica ainda não é completamente conhecida.<sup>[90]</sup> Para alguns autores, uma lesão ao nível medular pode provocar, mais profundamente, espasticidade sinaptogénese, o que por sua vez provocaria uma rede de aferências reflexas com neurónios medulares parcialmente lesados. No entanto, são conhecidos outros mecanismos fisiopatológicos, que têm origem em vários pontos da via do reflexo de estiramento, são eles os motoneurónios alfa, gama, interneurónios da medula espinal, vias aferentes e eferentes, os quais permitem a inibição das vias descendentes.<sup>[88]</sup> Por outro lado, esta perda de influência inibitória descendente pode resultar no aumento da libertação de neurotransmissores envolvidos no mecanismo de tónus muscular, como o ácido gamaminomutérico (GABA), glicina (inibitórios) glutamato (excitatórios), e também a noradrenalina, serotonina e neuromoduladores como adenosina e vários neuropeptídeos. Por vezes, observamos o aumento da hiperexcitabilidade dos neurónios fusimotores gama e alfa. A hiperatividade gama é a responsável pela contração da região polar estriada do fuso neuromuscular, aumentando a sensibilidade das formações anuloespinais, permitindo a descarga (resposta) frente às alterações do comprimento muscular, e a contração das fibras musculares extrafusais.<sup>[92]</sup> Concomitantemente, a hiperatividade dos motoneurónios alfa facilitam a resposta reflexa miotática perante o estiramento muscular, o que facilita a transmissão na via reflexa monossináptica das fibras sensoriais para os neurónios motores alfa.<sup>[90][91]</sup>

---

### ***Tónus muscular***

O tónus muscular é um parâmetro difícil de ser medido, dada a sua grande complexidade.<sup>[88]</sup> O tónus muscular é avaliado pela movimentação passiva e, ao alongar a musculatura, verificamos um stresse mecânico que é suficiente para excitar os mecanismos protetores do estiramento. Todo este mecanismo acontece dada a ativação de alguns recetores (fuso muscular e órgão tendinoso de golgi) nos músculos, nas articulações e na pele.<sup>[90]</sup> Todos estes sinais sensoriais, que são gerados pelos

movimentos do próprio corpo, vão alterar o limiar dos proprioceptores (recetores que estão localizados nas fibras musculares e no tendão, com a funcionalidade de proteção), contribuindo desta forma para a geração da atividade motora durante o movimento.<sup>[90][89]</sup>

Concluindo, o tónus muscular é a força com que um músculo resiste em aumentar de tamanho<sup>[90]</sup>. Depende da elasticidade intrínseca ou rigidez dos músculos, e tem uma relação com a quantidade de atividade muscular, uma vez que a atividade elétrica basal é a responsável pela tensão do tónus muscular em estado de repouso.<sup>[88]</sup>

Estes distúrbios do tónus muscular estão constantemente associados a lesões do sistema motor, principalmente os que interferem nas vias motoras descendentes. Como a intensidade dos reflexos de estiramento são controlados por centros encefálicos superiores, estes distúrbios podem provocar hipertonia espástica, usualmente conhecida como espasticidade.<sup>[90][91]</sup>

### ***Córtex motor***

O sistema nervoso desenvolve, durante o seu ato motor, algo complexo, permitindo ao córtex cerebral apresentar vias cortico-espinais responsáveis pelo movimento e regulação do mesmo. Estas vias que se encontram no lobo frontal (giro pré central) na área 4,6 que se projetam pela cápsula interna, seguem diretamente para o quiasma das pirâmides (bulbo). Após o quiasma das pirâmides, as fibras dividem-se em duas, trato-cortico-espinal anterior e lateral (vias motoras), que se vão ligar nos motoneurónios da coluna anterior. Estes motoneurónios fazem conexão (sinapse) com os neurónios alfa e gama.<sup>[93]</sup>

#### **c) Sinais e Sintomas da Espasticidade**

Os sinais e sintomas da espasticidade variam de acordo com a gravidade, localização e duração da lesão. Manifesta-se por aumento do tónus muscular concomitantemente a outros sinais.<sup>[89]</sup>

Na Síndrome do Neurónio Motor Superior existem dois tipos de sinais e sintomas, os positivos e os negativos. Os negativos referem-se à ausência de algumas

caraterísticas presentes em indivíduos normais, como sintomas de fadiga, fraqueza e parestesia. Os sinais positivos dizem respeito à exacerbação de algumas caraterísticas não encontradas em indivíduos normais, como a espasticidade, reflexos primitivos, clónus e rigidez, que advêm de uma falta de inibição central.<sup>[94][95]</sup>

Ao atuar sobre o sistema músculo-esquelético, os sinais positivos e negativos podem, simultaneamente, alterar a morfologia do sistema e provocar deformações incapacitantes tal como se explicita na figura abaixo (figura 11).

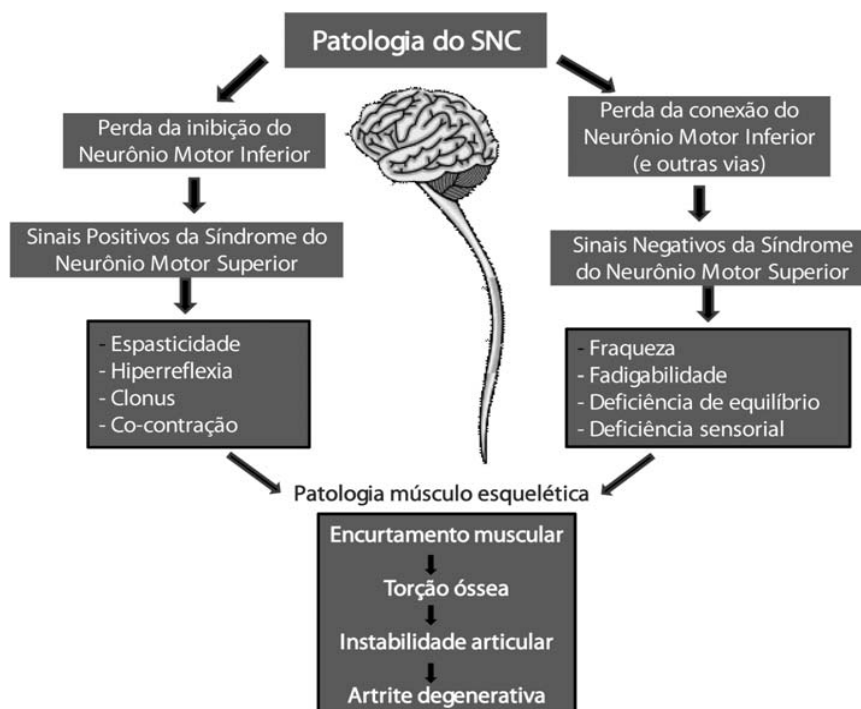


Figura 11 - Diagrama mostrando a patologia neuro-musculoesquelética na paralisia cerebral.<sup>[146]</sup>

A espasticidade pode ter aspetos benéficos, tal como melhoria nas transferências, no ortostatismo e posteriormente na marcha, resultado do aumento do tónus dos músculos anti-gravitacionais.<sup>[96]</sup> Na espasticidade, é permitido retirar o membro parético frente a estímulos nocivos potenciais, ajudando a prevenir a atrofia muscular e a controlar a perda de cálcio nos ossos, diminuindo ainda o edema de estase e o risco de trombose venosa profunda, tendo ainda um grande impacto no condicionamento cardiovascular.<sup>[96]</sup> Os aspetos negativos da espasticidade podem interferir na reabilitação e nas atividades diárias dos doentes. A espasticidade pode causar dor e conduzir a fraturas que, ao diminuírem a mobilidade do doente, podem

mais tarde potenciar o desenvolvimento de escaras de decúbito. Também a espasticidade é responsável pelo desenvolvimento de uma dissinergia do esfíncter urinário e o músculo detrusor, conduzindo muitas vezes a uma desregulação no controlo da bexiga. Outros aspetos importantes que podem ser agravados pela espasticidade são: alteração postural, qualidade do movimento, espasmos dolorosos, anormalidade na marcha e algumas dificuldades na higiene e outros cuidados pessoais.<sup>[96]</sup>

A espasticidade pode ser agravada através da dor, stresse, fadiga, constipações, doenças sistémicas, dificuldades de sono, obstipação, diarreia, roupas apertadas, próteses mal adaptadas, imobilização ou alterações hormonais.<sup>[97]</sup>

#### **d) Instrumentos de avaliação da funcionalidade do paciente com espasticidade**

A avaliação funcional dos pacientes com espasticidade tem que ser individualizada e organizada por um grupo multidisciplinar, de forma a documentar o máximo de atividade funcional, para facilitar a determinação dos objetivos do tratamento.<sup>[98]</sup> As escalas são úteis na quantificação e qualificação da espasticidade, assim como na avaliação comparativa dos resultados do tratamento. Entre as várias escalas, apenas vou destacar a Escala de Ashworth modificada (quadro 9), a Escala de Frequência de Espasmos (quadro 10) e a Escala de Força Muscular (quadro 11).<sup>[98]</sup>

##### **Escala de Ashworth modificada**

Esta é uma escala subjetiva que avalia o tónus em graus de 0 a 4. É uma escala confiável e é a mais utilizada na literatura científica para o tratamento da espasticidade, tanto em adultos como em crianças.<sup>[99]</sup>

O quadro seguinte (Quadro 9) ilustra claramente a escala anteriormente referida, demonstrando a existência de uma descrição do tónus muscular que corresponde a um determinado *score*, sendo que a um *score* mais elevado corresponde uma maior nível de gravidade.

<i>Escala de Ashworth modificada</i>	
<b>0</b>	Sem aumento do tónus muscular
<b>1</b>	Leve aumento do tónus muscular manifestado por uma “pega e soltura” ou por resistência mínima no final do arco de movimento, quando o membro afetado é movido em flexão ou extensão.
<b>1+</b>	Leve aumento do tónus muscular manifestado por uma “pega seguida de mínima resistência” através do arco de movimento restante (menos que metade do arco de movimento total)
<b>2</b>	Aumento mais marcado do tónus muscular, manifestado através da maior parte do arco de movimento, mas o membro afetado é facilmente movido.
<b>3</b>	Considerável aumento do tónus muscular. O movimento passivo é difícil.
<b>4</b>	A parte afetada está rígida em flexão ou extensão

Quadro 9 - Escala de Ashworth modificada<sup>[147]</sup>

#### **Escala de Frequência de espasmos**

Escala subjetiva e graduada de 0 a 4. Nesta escala são observados os espasmos espontâneos ou os espasmos que são precipitados devido aos estímulos em relação à frequência por hora (Quadro 10).<sup>[99]</sup> Tal como na escala mencionada anteriormente, a um score mais elevado corresponde uma maior frequência de espasmos, o que corresponde a um maior nível de gravidade.

<i>Escala de Frequência de Espasmos</i>	
<b>0</b>	Ausência de espasmos
<b>1</b>	Só espasmos precipitados por estímulos
<b>2</b>	Espasmos espontâneos, menos que 1 espasmo por hora
<b>3</b>	Espasmos espontâneos, 1 ou mais espasmos por hora
<b>4</b>	Espasmos espontâneos, mais de 10 espasmos por hora

Quadro 10 - Escala de Frequência de Espasmos<sup>[148]</sup>

## Escala de Força Muscular Modificada

Esta escala é uma medida observacional, que se baseia na presença ou ausência de contração muscular, com ou sem ação da gravidade e com ou sem imposição de uma resistência externa em movimento.<sup>[99]</sup>

### e) Tratamento na Espasticidade

O paciente e os seus cuidadores conseguem atingir as necessidades de forma exemplar, quando o tratamento da espasticidade é individualizado/personalizado. Por exemplo, o decréscimo do tónus muscular pode ser benéfico a um paciente, no entanto pode não ter o mesmo impacto positivo noutra com um quadro clínico semelhante. O tratamento da espasticidade pode incluir medicamentos orais, bloqueios químicos (injeção de toxina botulínica ou fenol nos músculos hiperativos), bomba intratecal de baclofeno e cirurgia, além de todas as outras medidas de caráter físico (fisioterapia, terapia ocupacional, uso de próteses).<sup>[100]</sup>

A estratégia de tratamento é decidida por uma equipa multidisciplinar que, dependendo das características da espasticidade (focal, multifocal ou generalizada), decide o tratamento a implementar. Na figura 12 está representada uma estratégia de tratamento.<sup>[101]</sup>

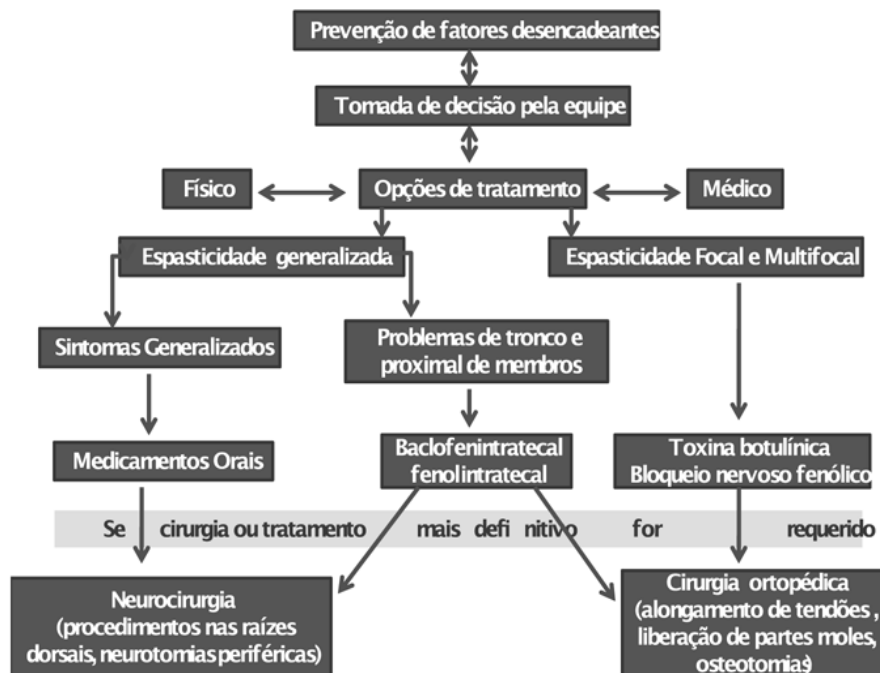


Figura 12 - Proposta de estratégia para o tratamento da espasticidade

A espasticidade generalizada surge quando mais de quatro grupos musculares estão envolvidos no quadro espástico.<sup>[102]</sup> O tratamento começa pela prevenção e retirada dos fatores desencadeantes, tais como: infeção de qualquer género (mais frequente a urinária), próteses e calçados mal adaptados, roupas apertadas, alterações posturais, como má postura em cadeira de rodas, por exemplo. Outros fatores determinantes são: stresse, fadiga, febre, doenças sistémicas, alterações do sono, obstipação, diarreia, imobilidade e alterações hormonais. Todos estes estados clínicos influenciam os níveis de espasticidade.<sup>[103]</sup>

Todos os tratamentos apresentam vantagens e desvantagens, pelo que a decisão final é tomada pela equipa multidisciplinar que apoia o doente.<sup>[101]</sup>

### **(1) Tratamento Farmacológico**

Os medicamentos orais podem influenciar o tónus muscular através da modulação dos sinais aferentes ou eferentes, a partir

dos vários locais dentro ou fora do Sistema Nervoso Central, entre eles os centros corticais superiores, a glia basal, cerebelo, medula espinal e músculos. Os medicamentos que têm na sua constituição uma variada gama de neurotransmissores, como epinefrina, norepinefrina, serotonina, GABA, glutamato, glutamina, dopamina substância P e outras, influenciam os neurónios e interneurónios.<sup>[104]</sup>

A decisão final é tomada pela equipa multidisciplinar que apoia o doente.<sup>[101]</sup>

Qualquer tratamento aplicado na espasticidade apresenta vantagens e desvantagens, pelo que a decisão final está nas mãos da equipa médica.<sup>[101]</sup> No quadro seguinte são expostas as indicações para realizar o tratamento, tendo em conta os objetivos a alcançar com cada doente, sendo exemplificados algumas das melhorias no quadro clínico. É importante reiterar mais uma vez a importância de um plano de tratamento individualizado e personalizado para cada doente.

Os medicamentos orais podem influenciar o tónus muscular através da modulação dos sinais aferentes ou eferentes, a partir dos vários locais dentro ou fora Sistema Nervoso Central, entre eles os centros corticais superiores, a glia basal, cerebelo, medula espinal e músculos. Os medicamentos que têm na sua constituição uma variada gama de neurotransmissores, como epinefrina, norepinefrina, serotonina,

GABA, glutamato, glutamina, dopamina substância P e outras, influenciam os neurónios e interneurónios.<sup>[104]</sup>

Qualquer tratamento aplicado na espasticidade apresenta vantagens e desvantagens, pelo que a decisão final está nas mãos da equipa médica.<sup>[101]</sup> No quadro seguinte (quadro 11) são expostas as indicações para realizar o tratamento, tendo em conta os objetivos a alcançar com cada doente, sendo exemplificados algumas das melhorias no quadro clínico. É importante reiterar mais uma vez a importância de um plano de tratamento individualizado e personalizado para cada doente.

Indicação	Exemplos
Melhora da funcionalidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mobilidade: melhora na velocidade, qualidade e resistência na marcha ou na propulsão da cadeira de rodas;</li> <li>■ Melhora nas transferências;</li> <li>■ Melhora da destreza e alcance de objetos;</li> <li>■ Melhora nas condições para função sexual;</li> <li>■ Permite melhor higiene.</li> </ul>
Alívio de sintomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Melhora na dor e nos espasmos musculares, permitindo o uso de próteses e adaptações;</li> </ul>
Melhora na postura	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Melhora a imagem corporal;</li> <li>■ Previne contraturas;</li> </ul>
Diminuição da necessidade de cuidados	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ajuda no vestir, melhora os cuidados pessoais, e a higiene;</li> <li>■ Melhora o posicionamento para a alimentação e adequação de próteses;</li> </ul>
Melhora nas respostas futuras	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Previne o uso de medicamentos ou outros tratamentos;</li> <li>■ Facilita as terapias;</li> <li>■ Posterga ou evita terapias.</li> </ul>

## Quadro 11 – Indicações para o tratamento anti-espástico

**a) Baclofeno Oral**

É um análogo do GABA, agonista dos recetores GABA<sub>B</sub> pré e pós sinápticos, levando a uma inibição dos reflexos medulares mono e polissináticos.<sup>[105]</sup> Este é o anti-espástico escolhido, quando a espasticidade é de origem medular, em adultos.<sup>[106]</sup>

Neste grupo, a dose padrão é 40-80mg/dia em 3 -4 doses (máximo 20mg 4x/dia). Em crianças, com idade igual ou superior a 12 anos, deve-se iniciar o tratamento com 2,5mg/dia e aumentar para 5mg de 8/8h por 3 dias até ao máximo de 20-60mg/dia. A dose habitual é de 40-80mg/dia, mas a dose efetiva pode exceder a dose máxima diária de 80mg/dia (20mg 4x/dia). Quando a função renal está comprometida, a dose tem que ser reduzida, devido à eliminação renal.<sup>[106]</sup>

Contraindicação: é necessário muito cuidado na utilização destes medicamento em doentes psiquiátricos, podendo haver recaídas. A elevação de transaminases, fosfatase alcalina e glicose sanguínea é normal com esta medicação. Doses elevadas podem influenciar os movimentos, e diminuir funções motoras.<sup>[106]</sup>

Interações medicamentosas: o uso concomitante de inibidores da moaminoxidase, pode potenciar os efeitos anti-hipertensivos. Interfere com a ação dos antidepressivos tricíclicos. Tem efeitos sobre o SNC, que podem ser potencializados com adição de álcool ou outras drogas responsáveis pela diminuição das funções do SNC.<sup>[106]</sup>

Efeitos colaterais: sedação excessiva, confusão e alucinação. Elevação da glicose e níveis dos testes de função hepática. É recomendada uma monitoração cuidadosa e a retirada do medicamento deve ser progressiva (reduzir a dose durante 1-2 semanas). O baclofeno produz um relaxamento capaz de melhorar a mobilidade ativa e passiva.<sup>[106]</sup>

Como o Baclofeno tem pouca lipossolubilidade, não passa a barreira hematoencefálica, permitindo que 90% da medicação absorvida permaneça na corrente sanguínea.<sup>[107]</sup>

### **Tizanidina**

Derivado imidazólico, agonista alfa 2-adrenérgico, age nos recetores alfa 2 adrenérgicos e imidazólicos da medula. Esta medicação diminui os reflexos polissinápticos (estiramentos tónicos) porque há um decréscimo da libertação dos neurotransmissores excitatórios pré-sinápticos.<sup>[105]</sup>

Dose padrão: nos adultos a dose inicial é 4mg a cada 6 - 8horas, aumentando a dose em 2-4mg, até atingir o efeito pretendido. A dose ideal será 8mg a cada 6 - 8horas, com o máximo de 3 doses em 24 horas ou 36mg/dia. Em crianças maiores de 12 anos a dose não está definida. No entanto, em crianças tratadas com 6mg/dia, foi notada uma melhoria motora (confirmada por eleteoneuromiografia).<sup>[108]</sup>

Contraindicações: não pode ser administrado em doentes com hipotensão ortostática pré-existente ou com doenças hepáticas. Também é necessária precaução em idosos e em doentes renais.

Interações medicamentosas: os efeitos são potencializados pelo uso simultâneo com fluvoxamina, ciprofloxacina, inibidores da CYP1A2, e com os contraceptivos orais.

Principais efeitos colaterais: pode prolongar o intervalo QT. Também pode causar sedação excessiva e alucinações. Os efeitos depressivos sobre o SNC são frequentemente aumentados pelo uso do álcool. Pode ainda provocar boca seca, sonolência, astenia ou tonturas. Um dos principais efeitos é lesão hepática, pelo que a monitorização deve decorrer logo após o primeiro mês de tratamento. Outros efeitos colaterais como a degeneração da retina e opacificação da córnea podem acontecer. Quando há uma descontinuação do medicamento, este deve ser feito lentamente, para que não haja perigo de hipertensão, taquicardia e hipertonia.<sup>[106]</sup>

### **b) Dantroleno**

Derivado da hidantoína. Este é o medicamento escolhido no tratamento da hipertermia secundária, na suspensão repentina do baclofeno, na hipertermia maligna ou na síndrome neuroléptica maligna.<sup>[105]</sup>

O dantroleno atua ao nível do músculo, inibindo a libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático, o que provoca fraqueza muscular.<sup>[106,107]</sup> É um medicamento

bem absorvido (3 a 6 horas após a ingestão) e metabolizado no fígado com efeito máximo passado 4 - 8 horas.

Dose padrão: adultos devem começar com 25mg/dia durante 7 dias. Depois aumentar para 25mg 3x/dia por mais 7 dias. Em seguida aumentamos para 100mg 3x/dia. A dose máxima, em adultos, é de 100mg 4x/dia. Quando as doses superiores não surtem efeito, o que devemos fazer é voltar a diminuir a dosagem. Em crianças com idade inferior a 5 anos, a dose inicial é de 0,5mg/kg/dia durante os 7 dias. Depois também aumentamos a dosagem para 0,5mg/kg/dia 3x/dia por mais 7 dias. Ainda é possível aumentar para 1mg/kg, 3x/dia durante 7 dias.<sup>[107]</sup>

Contraindicações: Deve ter-se o máximo de precaução com disfunções pulmonares, cardíacas e hepáticas. O uso de dantroleno pode provocar doença hepática ativa, sendo que o risco de hepatotoxicidade é de 1%.<sup>[106]</sup>

Interações medicamentosas: Quando usados em simultâneo com depressores do SNC, aumentam o risco de sonolência e colapso cardiovascular.

Efeitos colaterais: sedação, náuseas, vômitos e diarreia. Risco de doença hepatocelular em mulheres e doentes acima dos 35 anos (deve-se fazer monitorização hepática). Pode acontecer fotossensibilidade (evitar exposição solar).

Pontos especiais: a medicação apenas deve ser descontinuada ao fim de 45 dias, se não for notado qualquer efeito terapêutico. Os pacientes devem evitar exposições prolongadas ao sol. Este constitui um medicamento com pouca estabilidade em solução, pelo que a administração só é possível em crianças que consigam engolir cápsulas.<sup>[106]</sup>

Em Portugal, esta medicação encontra-se revogada desde 17 de Maio de 2002, no entanto ainda é comercializada noutros países.

### **c) Diazepam**

O diazepam vai atuar de acordo com os locais de ligação que tem com os recetores GABA<sub>A</sub>. Este medicamento exerce um efeito indireto pré e pós-sináptico, elevando a afinidade desses recetores ao GABA endógeno. Esta é a medicação mais antiga utilizada no tratamento da espasticidade de origem medular e cerebral, continuando a ser utilizada na atualidade. O seu efeito antiespástico é dose

dependente. O nível sérico máximo é atingido 1h após a sua administração oral, com um tempo de meia vida de 20-70 horas. É metabolizado no fígado em dois componentes ativos: N-desmetildiazepam e oxazepam, este último seu metabolito ativo, que é inativado e excretado na urina. Liga-se a proteínas séricas (98%) e em condições de hipoalbuminemia, os efeitos colaterais são mais evidentes. Tem como ação principal a supra-espinal (córtex cerebral, tálamo, núcleos da base, cerebelo, formação reticular do tronco), também tem ação nas vias medulares polissinápticas.<sup>[105]</sup> É por esta razão, que as benzodiazepinas tem uma ação ao nível espinal e da supra espinal.<sup>[107]</sup>

Dose padrão: em adultos a dose inicial vai de 2-10mg/3-4x/dia. Em crianças maiores de 6 anos a dose vai de 1 a 2,5mg, 3 a 4x/dia (0,12-0,8mg/kg). Estas dosagens podem ser aumentadas gradualmente de acordo com as necessidades e tolerabilidade do doente.<sup>[106]</sup>

Contraindicação: não pode ser usado em menores de 6 meses, ou em doentes com glaucoma agudo.<sup>[106]</sup>

Interações Medicamentosas: interage com narcóticos, barbitúricos, inibidores da monoamino-oxidase, e outros antidepressivos. Deve ser evitado o uso de álcool, assim como outras substâncias depressoras do SNC. Com o uso de flumazenilo pode haver risco de desmaio.<sup>[106]</sup>

Efeitos colaterais: sedação, neutropénia e icterícia. Pode ocorrer disfunção renal. A remoção abrupta da medicação pode provocar desmaios em doentes com epilepsia.<sup>[106]</sup>

Pontos especiais: podem acontecer reações de hipersensibilidade e insónia. Devem ser feitos testes de função cardíaca e pulmonar antes de iniciar o tratamento. Os doentes devem ser informados sobre a necessidade de evitar consumir bebidas alcoólicas quando em tratamento com sedativos, assim como de ter cuidado ao conduzir automóveis ou no manuseamento de máquinas. Para além disto, devem ser alertados para todos os efeitos da medicação, dependências e efeitos colaterais.<sup>[106,109]</sup>

### **1.1. Tratamento com Toxina Botulínica**

As Neurotoxinas Botulínicas (NTB), já mencionadas ao longo da monografia, são produzidas pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*. Estas toxinas apresentam alta toxicidade e um mecanismo de ação específico, que lhes permite adquirir características únicas e de alta periculosidade.<sup>[110]</sup>

Também é do nosso conhecimento que a parte ativa da molécula BoNT/A pesa 150kDa, e é dividida em duas partes: a cadeia leve com atividade catalítica (50kDa), e a cadeia pesada (100kDa). Resumindo, a cadeia leve é a responsável pela atividade metaloproteásica zinco dependente, que vai impedir a libertação dos neurotransmissores quando bloquear as vesículas de fusão pré-sinápticas.<sup>[111]</sup> Por outro lado, a cadeia pesada apresenta duas porções: a de ligação, que é representada por Hc (metade C-terminal da cadeia pesada) e o de translocação, representado por Hn (metade N-terminal da cadeia pesada).<sup>[112][113]</sup> A cadeia pesada tem a responsabilidade de fazer a ligação extracelular e internalização na célula nervosa, ajudando também na translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurónio.<sup>[111]</sup>

As preparações que contêm toxina botulínica, contêm também um complexo ativo somado a proteínas não tóxicas, e assim se forma o “complexo proteico” e excipientes. Estas proteínas acessórias têm como principal função proteger a neurotoxina de degradação.<sup>[113,114]</sup>

#### **i. Mecanismo de ação**

Quando existe um excesso de contração muscular, a toxina botulínica vai inibir a libertação exocitótica da acetilcolina nos terminais nervosos motores, levando a uma diminuição da contração muscular.<sup>[115]</sup>

A toxina botulínica tem efeitos benéficos em diferentes condições clínicas, não se limitando ao relaxamento muscular, pelo mecanismo de ação envolve outros neurotransmissores. Por isso, o mecanismo de ação pode ser dividido nos seguintes tópicos (quadro12).<sup>[110]</sup>

Mecanismo de ação			
Relaxamento muscular	Ação antinociceptiva	Sistema Nervoso Autónomo	Efeitos diretos e indiretos sobre o Sistema Nervoso Central
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ação sobre músculos estriados</li> <li>■ Ação sobre o reflexo de estiramento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bloqueio da libertação de peptídeos relacionados com a dor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ação sobre glândulas: salivar, sudorípara e lacrimal</li> <li>■ Ação sobre a bexiga e a próstata</li> </ul>	

Quadro 12 – Mecanismo de ação<sup>[137]</sup>

No entanto, e no que concerne à espasticidade, o que vai de encontro ao interesse deste trabalho é a evidência científica sobre o relaxamento muscular.

### ***Ação sobre músculos estriados***

O mecanismo de ação da Toxina Botulínica tipo A corresponde à inibição da libertação da acetilcolina no terminal nervoso periférico.<sup>[112,116]</sup>

No entanto, e uma vez injetada no músculo, a Toxina Botulínica tipo A atinge o terminal nervoso colinérgico numa associação de dispersão e difusão, iniciando de imediato o mecanismo de ação. Este mecanismo é efetuado em três etapas:<sup>[112]</sup>

- a) Ligação ao terminal nervoso colinérgico;
- b) Internalização/translocação;
- c) Inibição cálcio-dependente da libertação (exocitose) do neurotransmissor.

Para que este processo ocorra torna-se necessário que a molécula de toxina Botulínica tipo A mantenha as duas cadeias (leve e pesada) em bom estado, estabelecidas com a endopeptidase zinco dependente, para quebrarem

especificamente as proteínas essenciais para a mediação da excitação do neurotransmissor, a acetilcolina.<sup>[114]</sup>

### a) *Ligação ao terminal nervoso colinérgico*

Como podemos ver na figura 14, a toxina botulínica liga-se a um recetor de alta afinidade, que se encontra em abundância nos neurónios colinérgicos dos nervos motores através do domínio de ligação da cadeia pesada.<sup>[112,116,117]</sup>

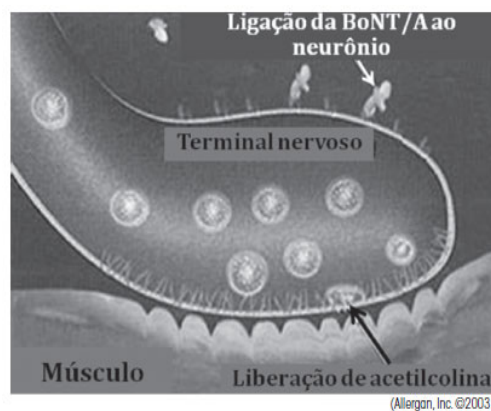


Figura 13 - Ligação da BoNT/A aos receptores da junção neuromuscular de neurónios colinérgicos de nervos motores periféricos.<sup>[137]</sup>

### b) *Internalização/Translocação*

A Toxina Botulínica tipo A liga-se à célula neuronal, iniciando-se a internalização intermediada por um recetor de endocitose. Estes recetores estão localizados na porção amielínica da junção neuromuscular de mamíferos. Existem duas fases de internalização.<sup>[112]</sup>

- (1) *Entrada rápida*: utiliza um sistema vesicular
- (2) *Entrada lenta*: requer horas e é menos específica.

Em condições ácidas, ocorrem mudanças na conformação estrutural proteica da molécula, de forma a que a cadeia pesada facilite a entrada da cadeia leve para o compartimento citoplasmático do terminal nervoso.<sup>[112,116,117]</sup>

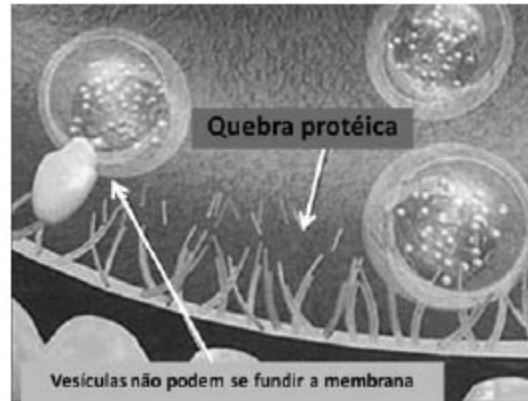


Figura 14 - Internalização da molécula de BoNT/A<sup>[137]</sup>

### c) Inibição dependente de cálcio na libertação (exocitose) do neurotransmissor

Esta inibição da exocitose do neurotransmissor (acetilcolina) vai realizar-se através de uma atividade proteolítica zinco-dependente da cadeia leve, quebrando de forma seletiva as ligações peptídicas de uma proteína SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein-Receptor) que é essencial para a libertação do neurotransmissor, que é o cálcio dependente.<sup>[112,116,117]</sup>

Desta forma, a cadeia leve exerce o seu efeito quebrando as proteínas que são as responsáveis pela fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana celular do terminal nervoso.

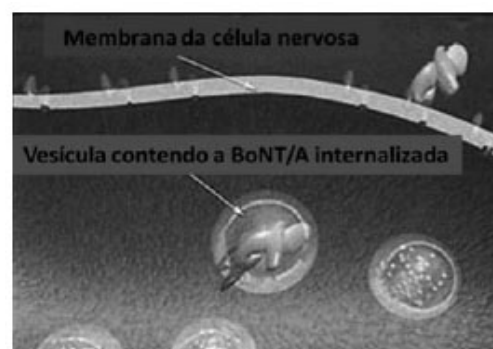


Figura 15 - Inibição cálcio dependente da exocitose do neurotransmissor<sup>[137]</sup>

A quebra das proteínas SNARE não impede a formação do complexo SNARE de fusão, mas resulta na formação de um complexo não funcional que acoplado ao influxo de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) no momento da fusão é interrompido.<sup>[118]</sup>

A resposta da junção neuromuscular ao bloqueio ocorre da seguinte forma: passados 2 meses, o terminal nervoso inicia a sua expansão por meio de brotamentos, que se vão estender através da superfície do músculo. Quando estes brotamentos formarem uma conexão sináptica física com a junção neuromuscular, a unidade motora nervosa vai-se restabelecer.<sup>[112]</sup>

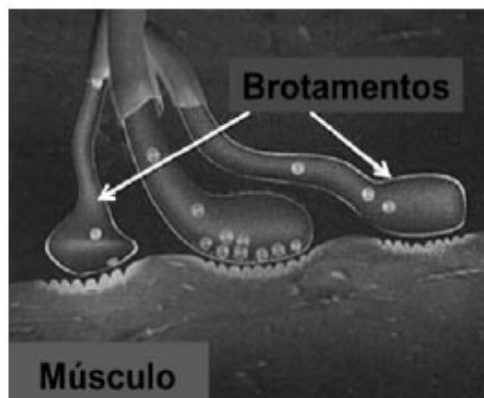


Figura 16 - Brotamentos axonais e restabelecimento da sinapse com a junção neuromuscular.<sup>[137]</sup>

Estudos *in vivo* demonstraram que os brotamentos podem produzir uma re-inervação temporária nas fases precoces da recuperação pós-bloqueio. Nas fases tardias, a junção neuromuscular origina e/ou recupera a atividade excitatória, logo, estes brotamentos regridem devolvendo à terminação a sua forma original, isto é, funcional.<sup>[119,120]</sup>

### ***Ação sobre o reflexo de estiramento***

A toxina botulínica também atua no fuso muscular, ao reduzir o centro de informação centrípeta. O mecanismo de ação deste processo ainda não foi verdadeiramente elucidado.<sup>[121]</sup>

O músculo estriado, em humanos, é constituído por várias junções neuromotoras colinérgicas, os  $\alpha$ -motoneurónios e as fibras musculares extrafusais, e os  $\gamma$ -motoneurónios e as fibras musculares intrafusais, formando os fusos musculares. Quando acontece um estiramento muscular, os sinais aferentes que acontecem no

fuso muscular, passam pelas fibras Ia e II, estimulando os  $\alpha$ -motoneurónios do músculo estirado, e ainda os interneurónios que vão inibir os  $\alpha$ -motoneurónios dos músculos antagonistas. Os  $\gamma$ -motoneurónios dos músculos estirados são ativados pelos  $\alpha$ -motoneurónios colaterais ( $\alpha$  e  $\gamma$  co-ativação). Os sinais aferentes do fuso muscular estão em concordância às estruturas supra-espinhais, envolvendo respostas de latência longa ao reflexo de estiramento.<sup>[122]</sup> Todo este processo pode ser analisado na figura 18.

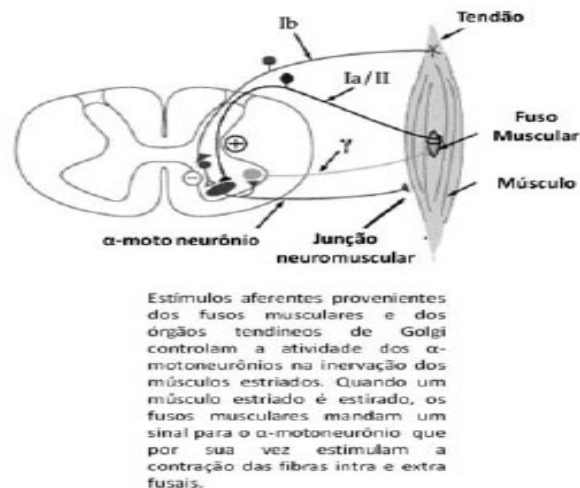


Figura 17 - Reflexo de estiramento.<sup>[137]</sup>

Num estudo recente sobre a fisiopatologia das distonias, foi abordado o envolvimento dos sinais aferentes. Constatou-se que se houver uma facilidade para as fibras Ia, estas podem levar ao aumento da movimentação involuntária em várias afeções que causam a distonia, mas por outro lado, se for injetada lidocaína sobre os fusos musculares, estes promovem um “bloqueio muscular aferente”.<sup>[123]</sup>

A toxina botulínica provoca diferentes efeitos sobre o fuso muscular. A atrofia de fibras intrafusais e extrafusais já foram demonstradas em animais, o mesmo aconteceu com o bloqueio dos  $\gamma$ -motoneuronios que consequentemente reduziram os sinais aferentes Ia e II dos fusos musculares, o que provoca uma diminuição do tónus muscular, por inibição reflexa. O efeito antidistónico da toxina botulínica pode inibir o reflexo espinal, além do músculo alvo.<sup>[122]</sup>

A toxina botulínica pode reduzir profundamente a espasticidade em áreas maiores do que o esperado, e não relacionadas com a área de dispersão do

medicamento.<sup>[122]</sup> Este efeito pode estar relacionado com os efeitos da toxina botulínica sobre os motoneurónios, que reduzem os efeitos aferentes la dos fusos musculares. A atenuação dos sinais la vão reduzir a retroalimentação para os  $\alpha$ -motoneurónios e outras vias, o que reduz a atividade de músculos não injetados.<sup>[124]</sup>

#### IV. DISCUSSÃO

O principal objetivo deste estudo foi fornecer uma visão geral de algumas questões importantes relacionadas com a utilização da toxina botulínica tipo A, nomeadamente no tratamento de patologias como a hiperidrose primária e a espasticidade localizada, e desta forma desmistificar a ideia de que a toxina botulínica tipo A é utilizada apenas na correção de rugas (aplicação cosmética).

A hiperidrose é uma doença que pode prejudicar a qualidade de vida dos doentes. Estes mostram uma menor satisfação e aumento das limitações no seu emprego, dada a sua condição. Por exemplo, eles mudam de roupa várias vezes ao dia, o que pode diminuir a sua produtividade.<sup>[125]</sup>

Emocionalmente, estes doentes sentem-se frágeis, verificando-se falta de autoconfiança, sentem-se infelizes, deprimidos, ansiosos, sofrem de fobia social e restringem as suas atividades sociais diárias. Os doentes relatam frequentemente problemas na sua personalidade e nas suas relações pessoais (família, amigos ou atividade sexual).<sup>[125]</sup>

A vida social destes doentes é afetada porque sentem receio de estar em lugares públicos, de encontrar pessoas conhecidas, participar em qualquer tipo de atividade ou simplesmente apertar a mão a alguém.<sup>[126][127]</sup> A transpiração excessiva pode levar à produção de odor, e em casos mais graves à maceração da pele, o que poderá resultar em infeções secundárias, como tínea pedis, verrugas virais ou dermatites.<sup>[128]</sup>

Vários estudos comprovaram a eficácia e a facilidade da utilização da toxina botulínica tipo A no tratamento da hiperidrose focal primária. Naumann e seus colaboradores estudaram durante 16 semanas a evolução dos doentes tratados com 50 U de toxina botulínica tipo A e que sofriam de hiperidrose axilar. A resposta foi alta e rápida em comparação ao grupo placebo.<sup>[128][129]</sup> Outros estudos comandados por Lowe, mostraram eficácia a longo prazo da toxina botulínica tipo A no tratamento axilar, com duração de seis meses.<sup>[128][130]</sup> Já Bodokh e Branger mostraram uma melhoria em 75% dos seus pacientes tratados com toxina botulínica tipo A, na hiperidrose palmar.<sup>[131][132]</sup> Noutro estudo comandado por Naumann, conseguiu-se

demonstrar que após 16 semanas de tratamento com toxina botulínica tipo A, a satisfação dos doentes foi de 93%.<sup>[127]</sup>

O tratamento com injeção de toxina botulínica tipo A além de ter um elevado grau de satisfação também tem um baixo índice de complicações ou efeitos colaterais.

[134]

Também a toxina botulínica é o método de escolha para reduzir a espasticidade em crianças com paralisia cerebral ou adultos após AVC.<sup>[131][132]</sup> Ao reduzir os sintomas da espasticidade, eventualmente, surge uma melhoria na função dos membros superiores e inferiores na população afetada.<sup>[131][133]</sup> A reabilitação dos pacientes após tratamento com toxina botulínica tipo A, inclui fisioterapia e terapia ocupacional.<sup>[128]</sup>,<sup>[125]</sup> A reabilitação permite que os benefícios da espasticidade, após a aplicação da injeção, possam ser maximizados através de exercícios de fortalecimento, alongamento e electroestimulação, que aumentam o desempenho funcional.<sup>[125] [128][129]</sup>

[133]

Como anteriormente comentado, a aplicação da toxina botulínica não apresenta efeitos colaterais em larga escala, sendo a sua indicação e aplicação recomendadas. Entretanto, existem alguns fatores que limitam a sua eficácia, um deles é o tempo de duração do efeito da toxina botulínica tipo A.<sup>[134]</sup> Estudos científicos mostram que esta terapêutica mostra os primeiros efeitos a partir das primeiras 72h após a aplicação e com uma durabilidade de 4 a 6 semanas. Passados estes meses, observamos uma redução gradual dos efeitos terapêuticos, retornando gradualmente a espasticidade.<sup>[127]</sup> Ou seja, a toxina botulínica tipo A é eficaz na redução da espasticidade, mas o seu efeito temporário, obriga-nos a repetidas aplicações do produto<sup>[127][135]</sup>

## V. CONCLUSÃO

O tratamento da hiperidrose primária com as injeções de toxina botulínica tipo A é uma opção muito eficaz, segura, pouco invasiva, e com um alto grau de satisfação, o que permite aos doentes voltarem às suas atividades profissionais no próprio dia. É um método preciso e de fácil realização. As complicações e os efeitos colaterais são momentâneos, pouco frequentes e desaparecem sem deixar sequelas. A desvantagem continua a ser o preço elevado. O efeito provocado pela injeção da toxina botulínica melhora a situação clínica do doente, melhorando concomitantemente o estado emocional e a autoestima do mesmo, retardando o reaparecimento dos sintomas da hiperidrose, e desta forma melhorando a qualidade de vida destas pessoas.

Corroborando conclusões de estudos publicados, o tratamento com toxina botulínica tipo A é seguro e eficaz na redução da espasticidade nas articulações estudadas e na melhoria das amplitudes articulares do membro superior, em complementaridade com reabilitação convencional.

Assim sendo, e em jeito de conclusão, posso afirmar, tendo em conta as conclusões retiradas da evidência científica, que a toxina botulínica A assume um papel primordial no tratamento das patologias como são a hiperidrose e a espasticidade, constituindo uma alternativa terapêutica viável. Por outro lado dá uma resposta à temática desta monografia ao confirmar a ideia de que a aplicação da toxina botulínica vai muito além da sua utilização no âmbito da cosmética. Torna-se ainda importante referir que esta terapêutica teve um impacto positivo na vida dos doentes, conferindo uma melhoria significativa na sua qualidade de vida. A evidência científica relativamente aos doentes tratados com toxina botulínica tipo A, revelou que a maioria teve uma opinião positiva e beneficiou da sua aplicação.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rodrigo,F., Gomes,M.,Mayer-da-Silva,A. e Filipe,P.(2010). *Dermatologia*. Ficheiro Clínico e Terapêutico. 4ªedição. Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa.
2. Turner-Stokes L., Fheodoroff K., Jacinto J.e Maisonobe P.(2013). Results from the Upper Limb International SpasticityStudyII(ULIS-II): a large,international, prospectivecohort study investigating practice and goal attainment following treatment with botulinum toxin A in real-life clinical management. *BMJ Open* 20132013;**3**:e002771.
3. Martí,N., Ramón,D.,et al. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: A Prospective Study of 52 Patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(7):614–621.
4. Innovation for patient care – IPSEN. Espasticidade do Braço Pós – AVC em adultos – Tratamento com Dysport®(toxina botulínica A). Respostas a algumas das suas perguntas. Acedido a 15 de Novembro em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO\\_SEGURANCA/MATERIAIS\\_EDUCACIONAIS/A\\_E/Fol\\_Espasticidade\\_Braco\\_v2.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/A_E/Fol_Espasticidade_Braco_v2.pdf)
5. Frevert, Jürgen. (2010). *Content of Botulinum Neurotoxin in Botox\_/Vistabel,Dysport\_/Azzalure\_,and Xeomin\_/Bocouture\_*.10(2):67-73.
6. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (2009). *Alterações do Estado de Saúde Associadas à Alimentação*. Contaminação Microbiológica dos Alimentos. Ministério da Saúde. Página 15. Acedido em 27 de Outubro de 2014, em: [http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/AlimentacaoNutricao/Alimentacao\\_INSA\\_online.pdf](http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/AlimentacaoNutricao/Alimentacao_INSA_online.pdf)
7. Bachur,Tatiana; Veríssima, Denusa et el (2009). Toxina Botulínica: de veneno a tratamento (Botulinum toxin: from poison to treatment). Volume 3. Nº1. Acedido a 10 de Outubro de 2014, em: <http://www.fisfar.ufc.br/pesmed>
8. Truong, Daniel., Gressler, Dirk. And Hallett, Mark. *Manual of Botulinum Toxin Therapy*. Cambridge.2009;pág:23.
9. Cooper G.; Therapeutic uses of Botilinum Toxin, Humana Press Inc., NJ, EUA, cap 1, 2007,página 1.

10. Moguel-Ancheita S.; Tratamiento del estrabismo con toxina Botulínica, Centro Médico Nacional ISSSTE, Revista mexicana de pediatria, vol. 67(4), Jul.-Ago. 2000, pg 166-171.
11. Ting P.; Freiman A.; “The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox”-review, Clin Med, vol 4, 2004,pg 258–261 ,pg 260.
12. Silva, Joana (2011). A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações. Revisão Bibliográfica. Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina Legal submetido ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto. Página 9.
13. Schantz EJ, Johnson EA (1993). Quality of Botulinum toxin for human treatment. In: Botulinum and Tetanus Neurotoxins: neurotransmission and biomedical aspects. New York: PlenumPress;página 657.
14. Hatheway CL, Dang C (1994). Immunogenicity of neurotoxins of Clostridium Botulinum. In: Therapy with Botulinum toxin. New York: Marcel Decker cap.8 página 93-107.
15. Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum Toxin: the story of its development for the treatment of human disease. Perspect Biol Med 1997; 40(3):317-27
16. Rossetto O, Seveso M, Caccin P, Schiavo G, Montecocco C. Tetanus and Botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. Toxicon 2001; 39(1): 27-41.
17. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. J Neurol. 2001;248(Suppl 1):3-10.
18. Romero Cabello R.; Microbiologia e Parasitologia Humana, Editorial Médica Panamerica,México, 3ª edição, 2007, pg 952.
19. Borodic G, Johnson E, Goodnough M, Schantz E. Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. Neurology. 1996; 46(1):26-9.
20. Montecucco C, Tonello F. Bontoxilysin. In: Handbook of Proteolytic Enzymes. Academy Press, NY-NY, cap. 510, pp. 1-5, 1998.
21. Rossetto O, Deloye F, Poulain B, Pellizzari R, Schiavo G, Montecucco C. The metallic-proteinase activity of tetanus and Botulinum neurotoxins. J Physiol 1995; 89: 43-40.
22. Sposito, Maria Matilde (2004). Toxina Botulínica Tipo A – propriedades farmacológicas e uso clínico. ACTA FISIÁTRICA; Suplemento 01.

23. Panicker JN, Muthane UB. Botulinum toxins: pharmacology and its current therapeutic evidence for use. *Neurol India*. 2003; 51(4):455-60.
24. Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies- Therapeutic consequences. *Exp Neurol* 1997; 147(1):96-102.
25. Hambleton P. Clostridium Botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol* 1992; 239: 16-20.
26. Aoki KR. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicon*. 2001; 39(12):1815-20.
27. Lew MF, Adornato BT, Duane DD, Dykstra DD, Factor SA, Massey JM, et al. Botulinum toxin type B: A double-blind placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology* 1997; 49(3): 701-7.
28. Wiegand H, Erdmann G, Wellhoner HH. 125I-labelled botulinum A neurotoxin:
29. pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1976; 292(2):161-5.
30. Hatheway CL, Ferreira J. Detection and Identification of Clostridium botulinum Neurotoxins. In: *Natural toxins II*. Plenum Press; 1996. p. 481-98.
31. Aoki KR et al. Pharmacology of BOTOX (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex: Local versus systemic muscle activity measurements in mice. *Eur J Neurol* 1995; 2: 3-9.
32. Matarasso SL. The role of clostridium botulinum: a neurotoxin in clinical dermatology. *West J Med* 1998; 169 (4): 226.
33. Correia, Duarte (Junho, 2014). *Tratamento da Espasticidade para Recuperar a Qualidade de vida*. Aurora do Lima. Página 13. Acedido em 4 de Julho de 2014: <http://www.pt.cision.com/cp2013/ClippingDetails.aspx?id=1a974b7c-fb99-4bd7-b86c-7ec6ef3a82e6&userid=0c275b41-2a94-43e7-a036-927ff6255d77>
34. Garcia A, Fulton JE. Cosmetic denervation of the muscles of facial expression with botulinum toxin. A dose response study. *Dermatol Surg* 1996; 22:39-43.
35. Guerrissi J. Intraoperative injection of botulinum toxin A into orbicularis oculi muscle for the treatment of crow's feet. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(6): 2219-25

36. Ahn HY, Park MY, Park DH, Han GG. Botulinum toxin A for the treatment of facial hyperkinetic wrinkles lines in Koreans. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(2): 778-84
37. Matarasso SL. Complications of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. *Dermatol Surg* 1998; 24(4): 1249-54.
38. Guerrissi J. Intraoperative injection of botulinum toxin A into orbicularis oculi muscle for the treatment of crow's feet. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(6): 2219-25.
39. Childers MK. Use of Botulinum toxin type A in pain management. BookMaster, Inc. Columbia, Missouri-USA. pp. 1-127, 1999.
40. Keen M, Blitzer AJ et al. Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: results of double-blind, placebo controlled study. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94 (1): 94-9.
41. Hatheway C L, Ferreira J. Detection and Identification of Clostridium botulinum Neurotoxins. In: *Natural Toxins II Plenum Press*, cap. 39, pp.481-98, 1996
42. Gracies JM et al. Effects of botulinum toxin type A dilution and endplate targeting technique in upper limb spasticity. *Ann Neurol*; 52 (1 Supply): S89 ABS 271.
43. Connolly M, de Berker D. Management of primary hyperhidrosis: a summary of the different modalities. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:681-97.
44. Ramos R, Moya J, Turón V, Pérez J, Villalonga R, Morera R, et al. Primary hyperhidrosis and anxiety: a prospective preoperative survey of 158 patients. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:88-92.
45. Cinà CS, Clase CM. The illness intrusiveness rating scale: a measure of severity in individuals with hyperhidrosis. *Qual Life Res*. 1999;8:693-8.
46. Felini R, Demarchi AR, Fistarol ED, Matiello M, Delorenze LM. Prevalence of hyperhidrosis in the adult population of Blumenau-SC, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2009;84:361-6.
47. Gelbard CM, Epstein H, Hebert A. Primary pediatric hyperhidrosis: a review of current treatment options. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:591-8.
48. Atkins JI, Butler Pe. Hyperhidrosis: a review of current management. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110:222-228.
49. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, et al. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:241-8

50. Sato, K.; Kang, W.H.; Saga, K.; Sato, K.T. Biology of sweat glands and their disorders. II. Disorders of sweat gland function. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989, 20, 713–726.
51. Walling, H.W. Primary hyperhidrosis increases the risk of cutaneous infection: A case-control study of 387 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009, 61, 242–246.
52. Schnider, P.; Binder, M.; Auff, E.; Kittler, H.; Berger, T.; Wolff, K. Double-blind trial of botulinum a toxin for the treatment of focal hyperhidrosis of the palms. *Br. J. Dermatol.* 1997, 136, 548–552
53. Sato, K.; Kang, W.H.; Saga, K.; Sato, K.T. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989, 20, 537–563.
54. Lakraj, Amanda-Amrita; Moghimi, Narges et Bahman Jabbari. Hyperhidrosis: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins. *Jornal Toxins. Toxins* 2013, 5, 821-840;
55. Rothman, S. *Physiology and Biochemistry of the Skin*; The University of Chicago Press: Chicago, IL, USA, 1954; pp. 168–180
56. Saadia, D.; Voustianiouk, A.; Wang, A.K.; Kaufmann, H. Botulinum toxin type a in primary palmar hyperhidrosis: Randomized, single-blind, two-dose study. *Neurology* 2001, 57, 2095–2099.
57. Rodrigo, F., Gomes, M., Mayer-da-Silva, A. e Filipe, P. (2010). *Dermatologia. Ficheiro Clínico e Terapêutico*. 4ª edição. Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa
58. Hund M, Kinkelin I, Naumann m, Hamm H. Definition of axillary hyperhidrosis
59. by gravimetric assessment. *Arch Dermatol.* 2002;138(4):53-41.
60. Solish N, Benohanian A, Kowalski JW; Canadian Dermatology Study Group on Health-Related Quality of Life in Primary Axillary Hyperhidrosis. Prospective open-label study of botulinum toxin type A in patients with axillary hyperhidrosis: effects on functional impairment and quality of life. *Dermatol Surg.* 2005;31(4):405-13.
61. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. *CMAJ.* 2005;172(1):69-75.
62. Dornelas M, Machado D, Gonçalves A, Maués GL, Correa MPD. Tratamento da hiperidrose axilar com lipoaspiração. *Rev Bras Cir Plast.* 2008;23(3):145-8
63. Cardoso PO, Lacerda KC, Mendes CM, Petroianu A, Resende M, Al -berti LR. Avaliação de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de hiperidrose palmar quanto à

- qualidade de vida e ao surgimento de hiperidrose compensatória. Rev Col Bras Cir. 2009;36(1):14-8.
64. Wilson MJ, Magee TR, Galland RB, Dehn TC. Results of thoracoscopic sympathectomy for the treatment of axillary and palmar hyperhidrosis with respect to compensatory hyperhidrosis and dry hands. Surg Endosc. 2005;19(2):254-6
65. Montessi J, Almeida EP, Vieira JP, Abreu MM, Souza RLP, Montessi OVD. Simpatectomia torácica por videotoroscopia para tratamento da hiperidrose primária: estudo retrospectivo de 521 casos comparando diferentes níveis de ablação. J Bras Pneumol. 2007;33(3):248-54.
66. Loureiro MP, Roman N, Weigmann SC, Fontana A, Boscardim PB. Simpatectomia lombar retroperitoneoscópica para tratamento de hiperidros plantar. Rev Col Bras Cir. 2007;34(4):222-4.
67. Rohrich RJ, Janis JE, Fagien S, Stuzin JM. The cosmetic use of botulinum toxin. Plast Reconstr Surg. 2003;112(5 Suppl):177S-88S.
68. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. J Am Acad Dermatol. 2000;43(2 Pt 1):249-59.
69. Ferreira, João; Guerra, Ana Cristina; e Reis, Gilberto. *Estudo de pacientes com hiperidrose, tratados com toxina botulínica: análise retrospectiva de 10 anos*. Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Plástica do Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal. Rev. Bras. Cir. Plást. 2011; 26(4): 582-90
70. Young O, Neary P, Keaveny TV, Mehigan D, Sheehan S. Evaluation of the impact of transthoracic endoscopic sympathectomy on patients with palmar hyperhidrosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;26(6):673-6.
71. Wissel, J., Müller, J., Dressnandt, J., Heinen, F., Naumann, M., Topka, H., and Poewe, W., Management of Spasticity Associated Pain with Botulinum Toxin A. Journal of Pain and Symptom Management, 2000. 20(1): p. 44-49.
72. Moore, P. and Naumann, M., Handbook of botulinum toxin treatment 2003: Blackwell Science.
73. Brin MF. Treatment of spasticity using local injections of botulinum toxin. Skills Workshop Series Seattle: American Academy of Neurology, 1995.
74. Mayer NH. Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. Muscle & Nerve 1997;6(Suppl):S1-S13.

75. Priori, A., Cogiamanian, F., and Mrakic-Sposta, S., Pathophysiology of spasticity. *Neurological Sciences*, 2006. 27(0): p. s307-s309.
76. Brown, P., Pathophysiology of spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1994. 57(7): p. 773-777.
77. Le Cavorzin, P., Hernot, X., Bartier, O., Carrault, G., Chagneau, F., Gallien, P., Allain, H., and Rochcongar, P., Évaluation de la mesure de la spasticité par le pendulum test Evaluation of pendulum testing of spasticity. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 2002. 45(9): p. 510-516.
78. Mahoney, J.S., Engebretson, J.C., Cook, K.F., Hart, K.A., Robinson-Whelen, S., and Sherwood, A.M., Spasticity Experience Domains in Persons With Spinal Cord Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2007. 88(3): p. 287-294.
79. Cohen, J.E., Human Population: The Next Half Century. *Science*, 2003. 302(5648): p.1172-1175.
80. Calota, A., Feldman, A.G., and Levin, M.F., Spasticity measurement based on tonic stretch reflex threshold in stroke using a portable device. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2008.119(10): p. 2329-2337
81. Lundström E, Terent A, Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol*. 2008; 15: 533–9.
82. Welmer AK, von Arbin M, Widen Holmqvist L, Sommerfeld DK. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21:247–53.
83. Amaral, Carla; Constantino, João; Januário, Filipa e Serrano, Simão. *Espasticidade do Membro Superior: Avaliação da Eficácia e Segurança da Toxina Botulínica e Utilidade da Escala GAS - Estudo Retrospectivo*. Vol 25 | Nº 1 | Ano 22 (2014) | Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação.
84. GREVE, J.M.D.A. Reabilitação na lesão da medula espinal. *Rev. Med. São Paulo*, p.276 - 85, 1999. Edição especial.
85. GREVE, J. A. Fisiopatologia da espasticidade. *Physiopathology of the spasticity*, Med. Reabil, 1997. p. 17 - 19.

86. THILMANN AF, FELLOWS SJ, GARMS E : The mechanism of spastic muscle hypertonus. Variation in reflex gain over the time course of spasticity. Brain 1991 Feb; 114 ( Pt 1A): 233 - 44.
87. TEIVE. A, G.H.;ZONTA, M.; KUMAGAI,Y. Tratamento da espasticidade - Uma atualização. Arq Neuropsiquiatria, 1998. p.852 - 858.
88. SALMELA, L.F.T. et al. Pêndulo: um teste simples de medida de espasticidade. Acta Fisiátrica 9, p. 63 - 70, 2002.
89. ROTHWELL, J.Control of Human Voluntary Movement. 2 ed. New York, Chapman & Hall, 1994, p. 127 – 212
90. KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.;JESSEL, T.M. Princípios da Neurociência. 4 ed. São Paulo: Manole Ltda, 2003, p. 713 -735.
91. DECQ, P. Physiopathologie De La Spas ticité. Neurochirurgie 49, p. 163 - 184, 2003
92. PEREIRA, A.C.; ARAUJO, R.C. Estudo sobre a eletromiografia de superfície em pacientes portadores de espasti cidade. VII Encontro Latino Americano de Iniciaç ão Científica e IV Encontro Americano de Pós - G raduação – Universidade do Vale do Para íba 1458 Revista Brasileira Fisioterapia 6, p 127 - 134,2002.
93. MACHADO, A.B.M. Neuroanatomia Funcional. 2 ed. Belo Horizonte: Ateneu, 1993.
94. Elovic E. Principles of pharmaceutical management of spastic hypertonia. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2001;12(4):793-816.
95. Kerr Graham H, Selber P. Musculoskeletal aspects of cerebral palsy. J Bone Joint Surg Br. 2003; 85(2):157-66.
96. Jozefczyk PB. The management of focal spasticity. Clin Neuropharmacol. 2002;25(3): 158-73.
97. Patel DR, Soyode O. Pharmacologic interventions for reducing spasticity in cerebral palsy. Indian J Pediatr.2005;72(10):869-72
98. Tilton AH. Approach to the rehabilitation of spasticity and neuromuscular disorders in children. Neurol Clin.2003;21(4):853-81.
99. Mello Sposito, Maria Matilde, e Riberto, Marcelo. *Avaliação da funcionalidade da criança com paralisia cerebral espástica. Functionality evaluation of children with spastic cerebral palsy.* ACTA FISIATR. 2010; 17(2): 50 – 61.
100. Brashear A, Lambeth K. Spasticity. Curr Treat Options Neurol. 2009;11(3):153-61.

101. Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins. *JNeural Transm.* 2008;115(4):607-16.
102. Graham HK, Aoki KR, Autti-Rämö I, Boyd RN, Delgado MR, Gaebler-Spira DJ, et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture.* 2000;11(1):67-79.
103. Patel DR, Soyode O. Pharmacologic interventions for reducing spasticity in cerebral palsy. *Indian J Pediatr.* 2005;72(10):869-72.
104. Damiano DL, Alter KE, Chambers H. New clinical and research trends in lower extremity management for ambulatory children with cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2009;20(3):469-91.
105. Gracies JM, Elovic E, Zorowitz R, McGuire J, Simpson D. Traditional pharmacologic treatments for spasticity. Part I: local treatments. In: Brashear A, Mayer NH, (eds). *Etiology, evaluation, management and the role of botulium toxin.* New York: We Move; 2008, p. 57-78.
106. Tilton A. Management of spasticity in children with cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2009;16(2):82-9.
107. Matthews DJ, Balaban B. Management of spasticity in children with cerebral palsy. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2009;43(2):81-6.
108. Brin IL, Kurenkov AL, Gotlib VIa. The use of sirdalud in cerebral palsy in children. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova.* 1999;99(10):30-3.
109. Papavasiliou AS. Management of motor problems in cerebral palsy: a critical update for the clinician. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(5):387-96.
110. Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, Carr LJ, Desloovere K, Chaleat Valayer E, et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006;10(5-6):215-25.
111. Beckung E, Hagberg G. Neuroimpairments, activity limitations, and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(5):309-16.
112. Rosenbaum P, Stewart D. The World Health Organization International Classification of Functioning, Disability, and Health: a model to guide clinical thinking, practice and research in the field of cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2004;11(1):5-10.

113. Allington NJ, Leroy N, Doneux C. Ankle joint range of motion measurements in spastic cerebral palsy children: intraobserver and interobserver reliability and reproducibility of goniometry and visual estimation. *J Pediatr Orthop B*. 2002;11(3):236-9.
114. McDowell BC, Hewitt V, Nurse A, Weston T, Baker R. The variability of goniometric measurements in ambulatory children with spastic cerebral palsy. *Gait Posture*. 2000;12(2):114-21.
115. Fosang AL, Galea MP, McCoy AT, Reddihough DS, Story I. Measures of muscle and joint performance in the lower limb of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(10):664-70.
116. Damiano DL, Quinlivan JM, Owen BF, Payne P, Nelson KC, Abel MF. What does the Ashworth scale really measure and are instrumented measures more valid and precise? *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(2):112-8.
117. Tilton AH. Therapeutic interventions for tone abnormalities in cerebral palsy. *Neurotherapeutics*. 2006;3(2):217-24.
118. Boyd RN, Graham HK. Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin type A for the management of children with cerebral palsy. *Eur J Neurol*. 1999;6(Suppl 4):S23-S35.
119. Morris S. Ashworth and Tardieu Scales: their clinical relevance for measuring spasticity in adult and paediatric neurological populations. *Phys Ther Rev*. 2002;7(1):53-62.
120. Calderón-González R, Calderón-Sepúlveda RF. Treatment of spasticity in cerebral palsy with botulinum toxin. *Rev Neurol*. 2002;34(1):52-9.
121. Haugh AB, Pandyan AD, Johnson GR. A systematic review of the Tardieu scale for the measurement of spasticity. *Disabil Rehabil*. 2006;28(15):899-907.
122. Desloovere K, Molenaers G, Jonkers I, De Cat J, De Borre L, Nijs J, et al. A randomized study of combined botulinum toxin type A and casting in the ambulant child with cerebral palsy using objective outcome measures. *Eur J Neurol*. 2001;8 Suppl 5:75-87.
123. Zürcher AW, Molenaers G, Desloovere K, Fabry G. Kinematic and kinetic evaluation of the ankle after intramuscular injection of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Acta Orthop Belg*. 2001;67(5):475-80.

124. Molenaers G, Desloovere K, Fabry G, De Cock P. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(1):161-70.
125. A. Weber, S. Heger, R. Sinkgraven, M. Heckmann, P. Elsner, and B. Rzany, "Psychosocial aspects of patients with focal hyperhidrosis. Marked reduction of social phobia, anxiety and depression and increased quality of life after treatment with botulinum toxin A," *British Journal of Dermatology*, vol. 152, no. 2, pp. 342–345, 2005.
126. N. Solish, A. Benohanian, and J. W. Kowalski, "Prospective open-label study of botulinum toxin type A in patients with axillary hyperhidrosis: effects on functional impairment and quality of life," *Dermatologic Surgery*, vol. 31, no. 4, pp. 405–413, 2005.
127. M. K. Naumann, H. Hamm, and N. J. Lowe, "Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial," *British Journal of Dermatology*, vol. 147, no. 6, pp. 1218–1226, 2002.
128. N. J. Lowe, A. Campanati, I. Bodokh et al., "The place of botulinum toxin type A in the treatment of focal hyperhidrosis," *British Journal of Dermatology*, vol. 151, no. 6, pp. 1115-1122, 2004.
129. M. Naumann and N. J. Lowe, "Botulinum toxin type a in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial," *British Medical Journal*, vol. 323, no. 7313, pp. 596–599, 2001.
130. P. L. Lowe, S. Cerdan-Sanz, and N. J. Lowe, "Botulinum toxin type A in the treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: efficacy and duration with repeated treatments," *Dermatologic Surgery*, vol. 29, no. 5, pp. 545–548, 2003.
131. I. Bodokh, "Hyperhidrose palmaire," *Annales de Dermatologie et de Venereologie*, vol. 130, pp. 561–564, 2003.
132. I. Bodokh and E. Branger, "Traitement de l'hydrosis palmaire per toxine botulique: etude comparative," *Annales de Dermatologie et de Venereologie*, vol. 128, pp. 833–834, 2001.
133. A. Campanati, L. Penna, T. Guzzo et al., "Quality-of-life assessment in patients with hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin: results of an open-label study," *Clinical Therapeutics*, vol. 25, no. 1, pp. 298–308, 2003.

134. M.K. Naumann, H. Hamm, and N.J. Lowe, "Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial," *British Journal of Dermatology*, vol. 147, no. 6, pp. 1218–1226, 2002
135. Mello Sposito, Maria Matilde. *Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico*. ACTA FISIÁTR. 2004; Suplemento 01
136. Mello Sposito, Maria Matilde. ACTA FISIÁTR 2009; 16(1): 25 – 37
137. Mello Sposito, Maria Matilde. *Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico*. ACTA FISIÁTR. 2004; Suplemento 01
138. Line & Wrinkle Freezing -The original skin plumper. Acedido a 23 de Abril em : <http://www.cambridgecourtclinic.com/botox.asp>
139. Mello Sposito, Maria Matilde. *Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico*. ACTA FISIÁTR. 2004; Suplemento 01
140. Hatheway C L, Ferreira J. Detection and Identification of Clostridium botulinum. Neurotoxins. In: Natural Toxins II Plenum Press, cap. 39, pp.481-98, 1996.
141. Childers MK. Use of Botulinum toxin type A in pain management. Columbia: BookMaster; 1999. p. 1-127
142. Keen M, Blitzer AJ et al. Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: results of double-blind, placebo controlled study. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94 (1): 94-9
143. Gontijo, Gabriel; Gualberto, Gustavo; e Madureira, Natália. Atualização no tratamento de hiperidrose axillar. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. Vol.3.núm.2, 2011, pp. 147-151. Sociedade Brasileira de Dermatologia.
144. Reis, Gilbert; Guerra, Ana; Ferreira, Ana. Estudos de pacientes com hiperidrose, tratados com toxina botulínica: análise retrospectiva de 10 anos. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2011; 26(4): 582-90
145. Kerr Graham H, Selber P. Musculoskeletal aspects of cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(2):157-66
146. Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Póo P, García-Aymerich V, Aguilar-Barberà M, Bori-Fortuny I, et al. Guidelines for the treatment of child spasticity using botulinum toxin. *Rev Neurol.* 2007;44(5):303-9.
147. Mello Sposito, Maria Matilde; Riberto, Marcelo. Avaliação da funcionalidade da criança com paralisia cerebral espástica. ACTA FISIÁTR. 2010; 17(2): 50 – 61

148. Mello Sposito, Maria Matilde; Albertini, Simone Bio. Tratamentofarmacológico da espasticidade na paralisia cerebral. ACTA FISIATR. 2010; 17(2): 62 – 67
149. Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins. J Neural Transm. 2008;115(4):607-16.