



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Aplicações da Toxina Botulínica em Patologias Neurológicas

Ricardo Jorge Saraiva Campos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Pedro Simões Rosado

Covilhã, Maio de 2016

Dedicatória

Aos meus pais e irmão.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Simões Rosado, por ter aceite orientar este trabalho, pela sua paciência e prontidão de resposta a todas as minhas dúvidas e pelas suas sugestões e motivação sempre demonstradas.

À Universidade da Beira Interior, e particularmente à Faculdade de Ciências da Saúde, por terem disponibilizado todos os recursos necessários a minha formação, tanto em termos científicos como humanos.

Ao meu irmão por me ter incentivado sempre ao longo de todo o processo de realização da dissertação.

Aos meus amigos por todo o apoio ao longo do curso.

Resumo

A toxina botulínica é uma protéase produzida na natureza pelo bacilo anaeróbio *Clostridium botulinum*, sendo uma substância com dose letal mínima muito baixa e que é responsável pelo botulismo. Em meados da década de 60 do século passado, esta exotoxina foi pela primeira vez usada com um objectivo terapêutico no tratamento do estrabismo, desde então as suas aplicações médicas não param de crescer.

Em termos químicos a toxina é constituída por duas cadeias polipeptídicas ligadas por uma ponte de dissulfeto. A cadeia leve (50kDa) tem função proteolítica e a cadeia pesada (100kDa) é responsável pelo neurotropismo e captação da toxina pelas terminações nervosas.

Em termos moleculares a toxina tem acção proteolítica sobre a proteína associada ao sinaptossoma de peso molecular de 25KDa, responsável pelo endereçamento vesicular nas terminações nervosas. Este mecanismo provoca a inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular e é responsável pelo efeito de acção mais bem caracterizado da toxina, o relaxamento muscular. Outro efeito menos bem caracterizado em termos moleculares é o efeito analgésico da toxina. Já ficou demonstrado que a toxina botulínica é responsável pela diminuição de neurotransmissores álgicos e mediadores inflamatórios como o péptido relacionado ao gene da calcitonina, glutamato e substância P. Também já ficou claro que a inibição da proteína associada ao sinaptossoma de peso molecular de 25KDa (também presente nos neurónios sensitivos) desempenha um papel no efeito analgésico da toxina, no entanto ainda não ficou demonstrado se este mecanismo é o único a actuar ou se a toxina usa também outras vias alternativas adicionais.

Em termos médicos em Neurologia, as aplicações da toxina distribuem-se em dois grandes grupos, por um lado as patologias que beneficiam de um efeito analgésico, onde se destacam as Enxaquecas Crónicas (principal indicação para o uso de toxina nesta área) e as patologias com dor neuropática (Nevralgia do Trigémeo) e por outro lado o grupo das patologias neurológicas que beneficiam de um efeito miorelaxante. Dentro do último incluímos Patologias Espásticas (pós AVC, Paralisia Cerebral e Esclerose Lateral Amiotrófica), as Distonias Focais (Torcicolo Espástico, Blefarospasmo, Câibra do Escrivão, Síndrome de Meige) e algumas mioclonias (Espasmo Hemifacial).

A aplicação da toxina no segundo grupo de patologias referido, está bastante bem estudado sendo a toxina por vezes considerada a primeira linha no alívio sintomático da patologia ou em casos recidivantes às terapias ditas convencionais.

Quanto à Enxaquecas Crónicas e à Nevralgia do Trigémeo a Toxina é um método eficaz e relativamente seguro de alívio da dor nestas patologias. No caso particular da Enxaqueca, a

única indicação aprovada pela FDA para o uso de Toxina Botulínica como profilaxia analgésica das crises algicas, a administração é feita actualmente na maioria dos casos seguindo o Protocolo do ensaio clínico PREEMPT, os resultados do ensaio clínico PREEMPT 1 foram também responsáveis pela aprovação da FDA. Contudo os resultados finais da PREEMPT 1 não demonstravam uma diferença muito significativa entre o grupo terapêutico e o placebo, o que levou ao começo de um novo ensaio, o PREEMPT2, que envolveu o mesmo desenho estrutural do ensaio PREEMPT apenas diferindo a variável de resultado final seleccionada (duração dos episódios em vez do número de episódios). O PREEMPT 2 conseguiu assim demonstrar uma diferença já mais significativa entre o grupo terapêutico e placebo. Futuros estudos são necessários para determinar novos critérios de elegibilidade para o tratamento profiláctico da Enxaqueca Crónica com a toxina, critérios que aliem a eficácia do tratamento e um aumento da produtividade dos pacientes pós profilaxia, de modo a garantir que o tratamento se torna custo-efectivo.

Palavras-chave

Toxina Botulínica; Espasticidade; Distonias Focais; Enxaqueca Crónica; Nevralgia do Trígémeo

Abstract

Botulinum toxin is a protease produced in nature by anaerobic bacillus, *Clostridium botulinum*, is a substance with very low lethal dose and it is responsible for botulism. In the mid-60s of last century, this exotoxin was first used with a therapeutic function in the treatment of strabismus, ever since its medical applications keep growing.

In chemical terms, the toxin is composed of two polypeptide chains linked by a disulfide bridge. The light chain (50 kDa) has proteolytic function and the heavy chain (100 kDa) is responsible for Neurotropism and uptake of the toxin by the nerve endings.

In molecular terms, the proteolytic action of of botulinum toxin is correlated to protein associated to synaptosome with molecular weight 25kDa, responsible for vesicular's addressing of the nerve endings. This mechanism causes inhibition of release of acetylcholine at the neuromuscular junction and is responsible for the most well characterized effect of the toxin action, muscle relaxation. Another less well characterized toxin's effect in molecular terms is the analgesic effect. It has already been demonstrated that botulinum toxin is responsible for the decrease of nociceptives and inflammatory mediators and neurotransmitters such as the peptide related to gene of calcitonin, glutamate and the P sustenance. Also it has become clear that inhibition of protein associated to the synaptosomes with molecular weight of 25kDa (also present in sensory neurons) plays a role in the analgesic effect of the toxin, however it hasn't been demonstrated yet whether this mechanism is the one to act or if the toxin also uses other additional alternative pathways.

In medical terms in Neurology, the toxin applications are distributed into two groups, on one hand the group with conditions that benefits from an analgesic effect, which highlights the Chronic Migraines (main indication for the use of toxin in this area) and pathologies with neuropathic pain (trigeminal neuralgia) and on the other hand the second group of neurological conditions that benefits from an effect muscle relaxant. Within the last group are included spastic pathology (post stroke, cerebral palsy and amyotrophic lateral sclerosis), focal dystonias (torticollis spasticity, blepharospasm, Writer's cramp, Meige Syndrome) and some myoclonus (Hemifacial spasm).

The toxin's application in the second group of referred pathologies, is very well studied being the toxin sometimes considered the forefront in the symptomatic relief of the pathology or in recurrent cases to conventional therapies.

As for Chronic Migraine and trigeminal neuralgia the Toxin is a relatively safe and effective method of pain relief in these pathologies. In migraine's particular case, the only indication approved by the FDA for use of Botulinum Toxin as analgesic prophylaxis of painful crises, the administration is presently done in most cases following the trial protocol PREEMPT, the results of PREEMPT 1 clinical trial were also responsible for FDA approval. However the final results of PREEMPT 1 did not show a significant difference between the therapeutic group and the placebo, which led to the beginning of a new test, the PREEMPT2, which involved the same structural design of PREEMPT test, only the final selected outcome variable was different (instead of the number of episodes is selected the duration of episodes). The PREEMPT 2 was thus able to demonstrate a more significant difference between the therapeutic group and placebo. Further research are needed to determine new eligibility criteria for the prophylactic treatment of Chronic migraine with the toxin, criteria that combine effectiveness of treatment and increased productivity of the patients in post prophylaxis pathology, ensuring that the treatment becomes cost-effective.

Keywords

Botulinum toxin; Spasticity; Focal Dystonia; Chronic Migraine; Trigeminal Neuralgia.

Índice

Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
1. Introdução	1
2. Métodos.....	3
3. Tóxina Botulínica	5
3.1. Mecanismos de acção da Toxina Botulínica	5
3.2. Aplicações da Toxina Botulínica em Neurologia	9
4. Aplicações nas Doenças Espásticas	11
4.1. Espasticidade Pós AVC	12
4.2 Paralisia Cerebral	13
4.3 Esclerose Lateral Amiotrófica.....	13
5. Aplicações nas Distonias Focais	15
5.1. Torcicolo Espasmódico	16
5.2. Blefaroespasma.....	17
5.3.Cãibra do Escrivão	18
5.4. Síndrome de Meige.....	18
5.5. Tolerância ao Tratamento.....	19
6. Aplicações em desordens não distónicas, com contracção muscular involuntária	21
6.1. Espasmo hemifacial.....	21
7. Aplicações na Enxaqueca Crónica.....	23
7.1. Ensaio Clínico PREEMPT 1 e 2 e aprovação pela FDA	24
7.1.1. Protocolo de Injecção da BTX-A	26
7.1.2. Criticas aos Ensaio PREEMPT 1 e 2	28
7.2. Efeitos adversos da profilaxia com BTX-A	29
7.3. Preditor de Resposta ao tratamento	30
7.4. Uso da BTX-A em outros tipos de cefaleia.....	31
8. Aplicação na Nevralgia do trigémeo.....	33
9. Conclusão	35
10. Bibliografia.....	37
Apendice A - Anexos.....	43
Anexo I: Escala de Ashworth Modificada.....	43
Anexo II - Critérios da terceira edição da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD III beta), para a enxaquecas crónicas.	44

Anexo III - Critérios da segunda edição da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD II), para a enxaquecas crónicas. 46

Lista de Figuras

Fig. 1 - Mecanismo de Acção da BTX-A na junção neuromuscular	7
Fig. 2 - Locais de Injecção, Vista Frontal	26
Fig. 3 - Locais de Injecção, Vista Posterior.....	27
Fig. 4 - Locais de Injecção, Vista Lateral.....	27

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Principais Aplicações da Toxina Botulínica em Neurologia.....	9
Tabela 2 - Efeitos Adversos da aplicação de BTX-A na Enxaqueca crónica.....	30

Lista de Acrónimos

BTX	Toxina Botulínica
BTX -A	Toxina Botulínica do tipo A
SNAP-25	Proteína associada ao sinaptossoma
CGRP	Péptido relacionado com o gene da calcitonina
SNC	Sistema nervoso central
FDA	Food and Drugs Administration
EC	Enxaqueca crónica
PREEMPT	<i>Phase 3 Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy</i>
HIT-6	Teste de impacto das cefaleias (Headache Impact Test- 6)
VIP	Péptido intestinal vasoactivo
ELISA	Teste enzimático do inglês, <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
US	Ultrasonografia
EMG	Electromiograma

1. Introdução

A toxina botulínica é uma proteína proveniente do bacilo anaeróbio *Clostridium botulinum*. Esta exotoxina tem uma dose letal mínima muito baixa e é responsável pelo botulismo, uma intoxicação alimentar grave. Quimicamente é uma protéase que consegue multiplicar-se em alimentos em conserva, e que penetra com facilidade o intestino do indivíduo que a ingere (1). No entanto, esta toxina não nos traz só consequências negativas, e com o seu isolamento e purificação, é hoje possível a sua utilização em seres humanos para o tratamento de um vastíssimo leque de patologias, com um elevado grau de segurança.

Em meados da década de 60 do século passado, um oftalmologista chamado Alan B. Scott, usou pela primeira vez a toxina botulínica com intuito médico, na sua experiência o Dr. Scott usou injeções da toxina em músculos extra-oculares de macacos para o tratamento do estrabismo(2). Desde esta altura as aplicações médicas da toxina multiplicaram-se, passando por várias áreas desde as mais celebrizadas, onde se destacam as suas aplicações estéticas na dermatologia até às suas aplicações na neurologia e em outras especialidades médicas.

No caso particular da Neurologia, a toxina botulínica tem sido aplicada já há várias décadas no tratamento sintomático de muitas doenças relacionadas com o aumento do tônus muscular, descobrem-se agora novas aplicações para a toxina além do seu efeito antiespástico, nomeadamente um possível efeito analgésico(3).

São justamente as aplicações da toxina botulínica na Neurologia o foco deste trabalho. A escolha deste tema cingiu-se não só pelo gosto pessoal pelo mesmo e pela área médica em estudo, mas também pela relevância do tema, que tem, nos últimos anos, tido um grande desenvolvimento na sua área de investigação.

O objectivo deste trabalho passa pela elaboração de uma pesquisa monográfica criteriosa através da consulta dos autores referidos na bibliografia, de modo a retractor as principais aplicações da toxina botulínica na área da neurologia fazendo referência aos mecanismos de acção da toxina nas mesmas patologias.

O método de citação utilizado, neste trabalho é o de Vancouver, sendo que as referências seguem a ordem cronológica de aparecimento no texto.

2. Métodos

A pesquisa foi feita na base de dados PubMed e seleccionados apenas artigos em que seu período de publicação datasse dos últimos 6 anos anteriores à pesquisa. Numa primeira fase, em Agosto de 2015, foi feita uma pesquisa nessa mesma base de dados com as palavras “botulinum”, “toxin” e “application”. Nessa fase foram seleccionadas com base na informação encontrada quais os temas de relevo a abordar realmente no trabalho, tendo em conta a relevância que a toxina têm no tratamento sintomático da determinada doença assim como o facto de ser realmente a Neurologia, enquanto especialidade médica, a tratar essa dada patologia. Numa segunda fase de pesquisa que decorreu de Setembro 2015 a Janeiro de 2016 foram pesquisadas mais referencias bibliográficas combinando as palavras “botulinum toxin” com as palavras, “pós stroke spasticity”, “cerebral palsy”, “Amyotrophic Lateral Sclerosis”, “focal dystonia”, “blepharospasm”, “cervical dystonia”, “Writer’s cramp”, “Meige syndrome”, “hemifacial spasm” e “chronic migraine”.

Ao longo da pesquisa, tanto na primeira como na segunda fase, foram excluídos artigos que não se enquadrassem no período de publicação pesquisado (últimos 6 anos à data da pesquisa), artigos que tivessem sido publicados em idiomas outros que o inglês, espanhol ou o português, artigos repetidos em publicações diferentes, artigos que fossem de conteúdo pago e que não estivessem abrangidos pelas subscrições da Universidade da Beira Interior até à data da pesquisa, assim como também foram excluídos todos os artigos de opinião que não tivessem uma base científica fundamentada (o que não inclui artigos de revisão que tenham bases bibliográficas bem definidas). Após aplicação destes critérios de exclusão de base, foi procedido à leitura dos artigos seleccionados, dos quais só os de maior relevância foram usados para a elaboração do trabalho.

Outras referências foram incluídas na elaboração desta revisão bibliográfica, além dos referidos artigos. Dentre elas destacam-se a pesquisa em livros de especialidades Médicas.

3. Tóxina Botulínica

A toxina botulínica (BTX) é uma neurotoxina pertencente a uma família de toxinas clostridiais (juntamente com a toxina do tétano) que é produzida pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*, responsável por uma grave intoxicação alimentar, conhecida pelo nome de botulismo, que pode ser responsável por uma paralisia muscular aguda potencialmente fatal(3). A BTX é uma das substâncias conhecidas mais letais, tendo uma DL50 (dose letal média) extremamente baixa (na ordem dos 0,1-1ng/Kg)(4).

Em termos químicos a toxina é constituída por duas cadeias polipeptídicas ligadas por uma ponte de dissulfeto. A cadeia leve (50kDa) tem função proteolítica e a cadeia pesada (100kDa) é responsável pelo neurotropismo e captação da toxina pelas terminações nervosas(5)

Existem 7 serotipos diferentes de toxina (A, B, C1, D, E, F e G), que partilham uma subunidade estrutural, mas se distinguem por apresentarem padrões serológicos diferentes. O grau de homologia entre os diferentes tipos de serotipos é portanto limitado (por exemplo entre o serotipo A e o B é menos de 50%). Cada serotipo tem os seus próprios mecanismos de acção, duração de acção e efeitos colaterais.

A BTX não tem apenas um efeito nocivo na saúde da população e em inícios do século XX com a sua purificação foi possível o seu uso na área médica para o tratamento de várias doenças neurológicas (2). O serotipo mais bem estudado na sua aplicação terapêutica é o serotipo A (3). Para uso comercial na área da terapêutica médica só o serotipo A e o B é que foram desenvolvidos, havendo nos EUA 3 apresentações comerciais para o serotipo A, sendo a mais conhecida o BOTOX® e estando igualmente disponíveis o Xeomin® e Dysport®. Para o serotipo B apenas existe nos EUA uma preparação conhecida pelo nome de MYOBLOC®(4).

Em seguida, dá-se especial destaque aos mecanismos de acção da BTX do serotipo A (BTX-A), visto ser a forma mais usada no tratamento das patologias que serão abordadas.

3.1. Mecanismos de acção da Toxina Botulínica

O principal local de acção da BTX-A é a junção neuromuscular. A toxina entra nas terminações nervosas através da ligação da sua cadeia pesada a vários tipos de gangliosídeos presentes na membrana citoplasmática da terminação nervosa, dos quais se destacam o gangliosídeo vesicular sináptico 2 e as sinaptotagminas I e II(6).

Depois de entrar nas terminações nervosas a ligação de dissulfeto existente entre a cadeia pesada e a cadeia leve da toxina parte-se e as duas cadeias separam-se(5) como se pode ver na figura 1. A cadeia leve vai então exercer a sua acção proteolítica sobre uma proteína de ancoragem das vesículas exocíticas do neurónio, que apresenta um peso molecular de 25kDa e que é conhecida pelo nome de proteína associada ao sinaptossoma (mais conhecida por SNAP-25). Isto acontece no caso da toxina ser do serotipo A ou E, já os serotipos B, D, F e G o alvo é outra proteína membranar associada às vesículas exocíticas, que dá pelo nome de sinaptobrevina e o serotipo C tem como alvos a SNAP-25 e uma outra proteína chamada syntaxina. Todas estas proteínas alvo pertencem a um grupo de proteínas responsáveis pela ancoragem e tráfego vesicular, o complexo SNARE. Nas junções neuromusculares, estas proteínas e mais especificamente a proteína SNAP-25, desempenham um papel fundamental na libertação exocítica de acetilcolina pela membrana pré-sináptica das terminações nervosas(6) (figura 1).

Através deste mecanismo de acção pode-se facilmente inferir algumas das aplicações médicas da toxina, tendo em mente que esta antagoniza os efeitos da acetilcolina ao inibir a sua libertação pré-sináptica.

Assim, a BTX causa relaxamento muscular e paralisia reversível e dose-dependente ao bloquear a libertação da acetilcolina para a sinapse neuromuscular, sendo usada já há várias décadas no tratamento de patologias que envolvam tónus muscular aumentado(3). O efeito miorelaxante dura cerca de 3 meses(6) e a longevidade da sua acção é devida a grande estabilidade que a cadeia leve da toxina tem quando presente no citossol do neurónio(5). Este efeito é superado apenas por um processo de brotamento axonal que começa a ter uma expressividade ao fim desse período, vindo repor o tónus muscular. Este processo compensatório de brotamento axonal é ele próprio desencadeado pela entrada da toxina para dentro da terminação nervosa(3).

Ao longo das várias décadas de aplicação da toxina botulínica como antiespasmódico e relaxante muscular verificou-se que a toxina também aliviava, em parte, alguns dos sintomas algícos que os pacientes tratados apresentavam. A sugestão de um possível efeito analgésico surgiu assim pela observação da melhoria clínica dos pacientes tratados com esta toxina, no que diz respeito a esses sintomas. Começaram portanto a aparecer alguns trabalhos de investigação nesta área.

Inicialmente pensou-se que essa associação fosse derivada do efeito miorelaxante da toxina, contudo vários estudos sugeriram que o efeito no relaxamento muscular não coincidia com o alívio da dor, sugerindo que este efeito analgésico estava relacionado a outros mecanismos de acção(4).

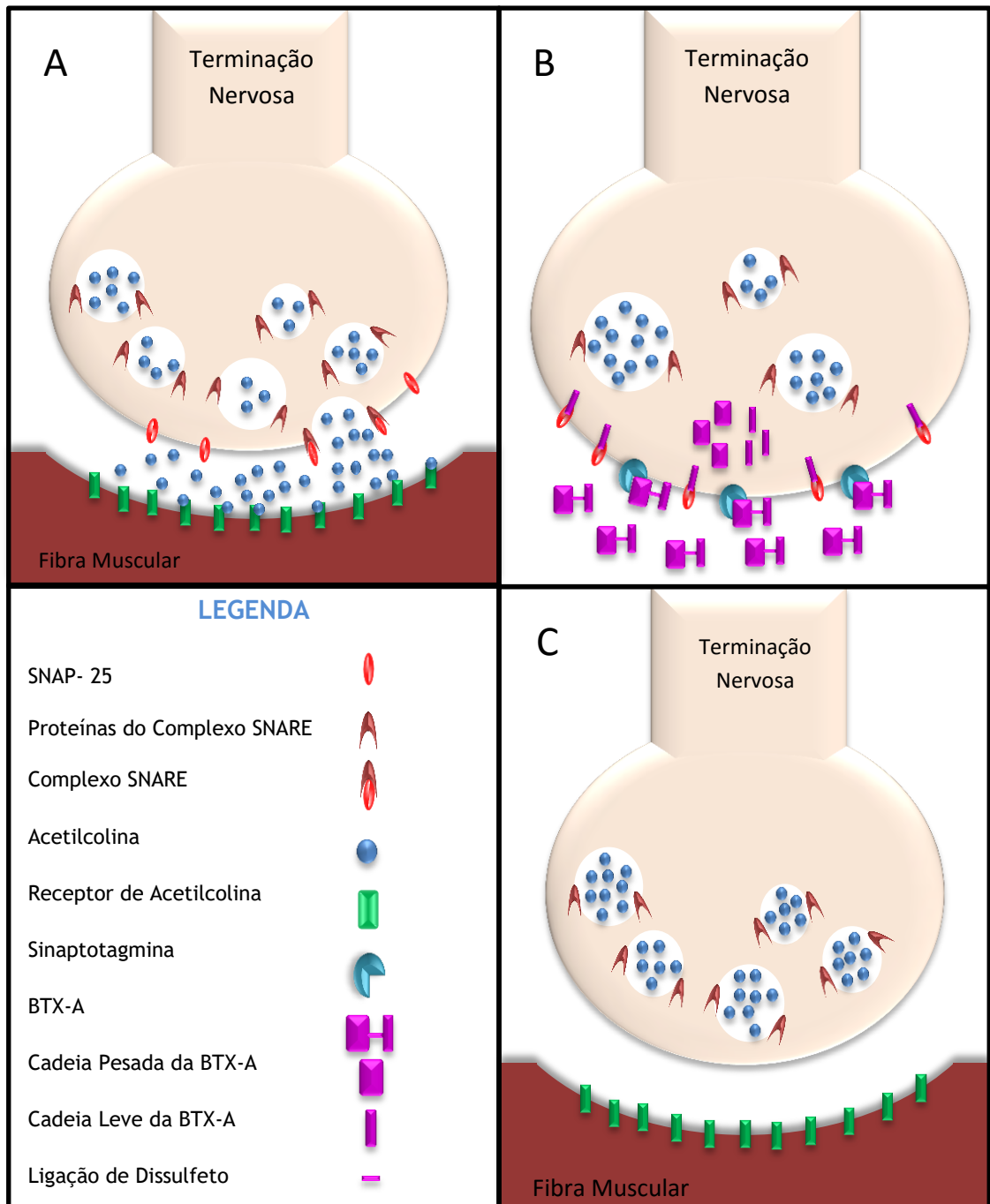


Fig.1- Mecanismo de Acção da BTX-A na junção neuromuscular - (A) Liberação de Acetilcolina na Junção Neuromuscular num estado normal de contracção muscular: verifica-se que a SNAP-25 existente na membrana citoplasmática é responsável, juntamente com outras proteínas do complexo SNARE existentes na membrana das vesículas que contêm os neurotransmissores (neste caso a acetilcolina), pelo endereçamento da vesícula para a membrana citoplasmática, onde o neurotransmissor é libertado por exocitose; (B) Entrada da BTX-A na terminação nervosa: a BTX-A entra na terminação nervosa mediante a ligação da sua cadeia pesada às sinaptotagminas I e II; Já dentro do citoplasma as duas cadeias da BTX-A separam-se, pois a ligação de dissulfeto que as une é quebrada; A cadeia leve da BTX-A fica disponível para se ligar à SNAP-25 e exercer sobre ela a sua acção proteolítica, que culmina na sua inactivação; (C) Bloqueio da neurotransmissão: devido a inactivação das SNAP-25 o neurónio motor fica incapaz de libertar os neurotransmissores presentes nas suas vesículas exocíticas, o que resulta na inibição da transmissão do impulso nervoso, que neste caso seria a contracção muscular. De referir que as figuras A, B e C são meras representações esquemáticas, não estando à escala real, nem respeitam as proporções entre as diferentes estruturas apresentadas.

Alguns estudos feitos em animais demonstraram que a BTX-A pode bloquear a libertação de CGRP (péptido relacionado com o gene da calcitonina), glutamato e substância P pelos neurónios trigeminais(7). Estes são alguns dos mediadores inflamatórios que são responsáveis pela resposta neuroalgica responsável pela expressão álgica de patologias como a enxaqueca. Esta constatação abriu caminho a um novo ramo de investigação no tratamento da enxaqueca crónica, como será abordado mais adiante.

Outros estudos verificaram que a BTX-A pode difundir-se pelas fibras não mielinizadas do tipo C, responsáveis pela aferência dos estímulos nociceptivos e assim conseguir inibir a libertação de neurotransmissores como o glutamato e o CGRP, diminuindo por sua vez a transmissão dos estímulos nociceptivos. Este efeito analgésico tem uma duração compreendida entre 2 a 14 semanas após a injeção(3). A variabilidade da duração de acção poderá estar relacionada com as características inerentes a cada paciente, como comorbilidades, idade e sexo.

Por outro lado, existem alguns dados que sugerem que a toxina poderá ter um papel na modulação da dor a nível central, mas este mecanismo ainda não foi desvendado, o que já ficou claro por outros estudos é que a BTX é transportada retrogradamente pelos axónios aferentes(3), assim como já tinha sido demonstrado que há um transporte retrógrado da BTX pelos axónios dos neurónios motores. No entanto, esse transporte retrógrado no neurónio motor, permanece com significado indeterminado.

O factor que levou à investigação de um possível transporte retrógrado da toxina pelos axónios aferentes, tal como ocorria com os neurónios motores, foi a verificação de que havia uma redução bilateral da dor após uma injeção apenas unilateral da toxina. Levantou-se assim a suspeita não apenas do transporte retrógrado, mas também de uma possível acção da toxina no Sistema Nervoso Central (SNC).

Para demonstrar este transporte axonal retrógrado, um dos estudos usou técnicas de etiquetagem imunohistoquímica, onde foram marcadas as proteínas SNAP-25 no núcleo trigeminal caudal, local responsável por receber o estímulo nociceptivo facial. Assim, para demonstrar que a BTX-A era realmente transportada retrogradamente pelos axónios das fibras sensitivas bastava verificar-se, que também, as SNAP-25 presentes no núcleo trigeminal caudal teriam sido lisadas com uma administração periférica de BTX-A, e foi justamente o que este estudo constatou. O mesmo estudo verificou também, que a BTX-A não tinha efeito numa primeira fase da dor, que neste caso tinha sido induzida pela administração de formalina. Actuava portanto, apenas na segunda fase da dor (cerca de dois dias depois), fase onde eram verificados maiores níveis de mediadores inflamatórios e neurotransmissores como o CGRP e o glutamato (isso sem a administração da toxina). Esta premissa veio corroborar-se com o facto de a BTX-A ter um efeito inibitório na libertação destes mesmos mediadores. Todos estes dados sugeriram também que a SNAP-25 também tem um papel na libertação de neurotransmissores nas sinapses nociceptivas, além do já conhecido papel na libertação da

acetilcolina na junção neuromuscular(8). No entanto ainda não ficou claro se a SNAP-25 é o único mediador envolvido no mecanismo analgésico da toxina.

3.2. Aplicações da Toxina Botulínica em Neurologia

A tabela 1 resume as principais aplicações da BTX em patologias neurológicas.

Tabela 1: Principais Aplicações da Toxina Botulínica em Neurologia

Aplicações da Toxina Botulínica em neurologia
Acção Anticolinérgica
<ul style="list-style-type: none">➤ Patologia Espástica<ul style="list-style-type: none">• Espasticidade Pós-AVC• Paralisia Cerebral• ELA➤ Distonias Focais<ul style="list-style-type: none">• Torcicolo Espástico• Blefarospasmo• Câibra do Escrivão• Síndrome de Meige➤ Mioclonias<ul style="list-style-type: none">• Espasmo Hemifacial
Acção Analgésica
<ul style="list-style-type: none">➤ Enxaqueca Crónica➤ Nevralgia do trigémeo

4. Aplicações nas Doenças Espásticas

A espasticidade é uma anormalidade motora que pode ser definida por um aumento dos reflexos tónicos dependentes da velocidade do movimento (reflexo de estiramento muscular ou miotático), que se traduz por hipertonia muscular(9). Ou seja, simplificadaamente a espasticidade refere-se ao aumento do tónus muscular resultante de um aumento dos reflexos musculares ao estiramento.

Este sintoma é parte integrante do Síndrome do Neurónio Motor Superior, sendo um dos sintomas positivos desta síndrome (positivo porque aumenta a excitação neuromuscular)(10). Assim, na espasticidade verifica-se que os estímulos inibitórios dos centros neurológicos superiores (encéfalo ou medula espinal) estão diminuídos, deixando espaço apenas à excitação do neurónio α , que promove a contracção do músculo em resposta a estímulos de estiramento muscular(11). Além desse aumento de tónus, a perda de estímulos inibitórios, também pode estar associada a clonias e presença do sinal de Babinsky positivo(12).

A espasticidade é um sintoma comum em indivíduos que sofreram um Acidente Vascular Cerebral (AVC), que tenham paralisia cerebral ou mesmo em indivíduos que sofrem de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

A BTX-A tem um papel comprovado no tratamento da espasticidade, ao inibir a libertação da acetilcolina para a junção neuromuscular(13), como referido anteriormente. Tornou-se a primeira linha em muitos países para o tratamento da espasticidade focal, por apresentar efeitos adversos pouco significativos se bem administrada e em doses adequadas. Contudo, verificou-se em estudos animais que a BTX-A está associada a atrofia muscular em relação dose-efeito, no entanto as tentativas de extrapolar essa consequência para os humanos para já foram infrutíferas(14).

Para aceder ao grau de eficácia e aos diversos outros “outcomes” do tratamento com BTX-A na espasticidade os diversos estudos clínicos usam diversas escalas e “scores” padronizados. Estes instrumentos devem ter os seus itens validados através da correlação entre eles e da sua análise estatística. O instrumento que mais largamente é usado para avaliar a espasticidade é a Escala Modificada de Ashworth (ver anexo I) devido a ser fácil de reproduzir e ter elevada fiabilidade(12).

4.1. Espasticidade Pós AVC

A espasticidade é uma complicação comum do AVC do córtex e regiões motoras cerebrais, ocorrendo em cerca de 30% destes pacientes. Geralmente este sintoma é mais pronunciado nos músculos dos braços do que nos das pernas, sendo o acometimento muscular dependente da área cerebral afectada(15). Quanto aos músculos mais afectados, nos braços são predominantemente os músculos flexores, contrariamente às pernas que são os extensores(12).

O uso da BTX-A nestes pacientes é suportado pela indicação de diversas normas internacionais. Um estudo recente realizado na Alemanha (país onde o uso de BTX-A ainda não está muito disseminado no tratamento da espasticidade), veio reforçar os bons resultados da BTX-A em termos de eficácia, tolerância e segurança. Neste estudo prospectivo não interventivo, foram incluídos 228 indivíduos adultos (que não tivessem recebido BTX-A nas ultimas 12 semanas, nem tivessem doenças da transmissão neuromuscular concomitantes) com espasticidade num membro superior, de 47 centros de tratamento na Alemanha. Um grupo de 108 desses pacientes recebeu BTX-A (injecções trimestrais mais terapêutica convencional se requerida) e um outro grupo recebeu apenas terapêutica convencional (que inclui medicação antispástica oral, fisioterapia e terapêutica ocupacional). A decisão de qual terapêutica, doses e método de administração o individuo iria receber foi tomada inteiramente pelo médico respectivo de cada individuo.

Os resultados do estudo foram animadores. Comparando os dois grupos verificou-se que o grupo que também usou BTX-A apresentava melhores resultados em termos de Eficácia terapêutica pela melhoria do tónus muscular ao longo do período de 1 ano (Medida pela mudança de score da Escala de Ashworth, ver anexo I) com graus de melhoria que andam entre 63% e e 86% nos tratados com BTX-A contra 16 a 27% no grupo não tratado. A tolerância ao tratamento com BTX-A foi considerada boa ou muito boa por 99% dos médicos que a aplicaram vs 76% de tolerância no grupo que só recebeu medidas terapêuticas convencionais. Por ultimo, os efeitos adversos referidos pelos pacientes tratados com BTX-A neste estudo foram considerados negligenciáveis, por serem de intensidade reduzida(15).

Apesar do referido estudo não aplicar um método standardizado de tratamento com BTX-A (visto as doses e sítios de aplicações da BTX-A serem diferentes consoante o médico que segue o doente) os melhores resultados no grupo onde a toxina foi aplicada fazem jus à indicação terapêutica da toxina na espasticidade pós-AVC motor.

Quanto à maneira como a BTX-A é aplicada, vários estudos apontam para que o método guiado por Ultrasonografia (US) ou por Eletromiograma (EMG) sejam superiores em termos de eficácia ao método não guiado(16).

4.2 Paralisia Cerebral

A Encefalopatia Crónica da Infância, mais conhecida por paralisia cerebral, é a patologia do movimento mais comum na população pediátrica(17). O Comité da definição de Paralisia Cerebral descreve-a como sendo “ o grupo de desordens do desenvolvimento do movimento e da postura, causando limitação, que são atribuídas a distúrbios não progressivos que ocorrem no desenvolvimento fetal ou infantil do cérebro”(18). Assim, esta patologia resulta do dano pré, durante ou pós-natal das zonas motoras do cérebro (córtex, núcleos da base e vias...) sendo que é a causa isolada mais comum de paralisia espástica na infância. Esta afecção é irreversível mas não inalterável, podem ter francas melhoras a nível funcional com o tratamento apropriado(17).

O uso de BTX-A no tratamento desta patologia não só beneficia o espasmo muscular, como também diminui a dor associada, e previne contracturas(12).

A BTX-A provou também ser eficaz na associação com fisioterapia, fazendo diminuir a espasticidade, aumentando o movimento articular e melhorando o padrão da marcha e capacidade de movimento em crianças com paralisia cerebral(19).

Estudos de caso-controlo com placebo comprovaram que o uso de BTX-A não traz mais efeitos adversos que nos controlos tratados com placebo. Estes estudos surgiram depois de terem sido relatadas algumas mortes após administração de BTX-A. De facto se administrada inadequadamente ou em doses desproporcionalmente elevadas a toxina pode espalhar-se e aumentar o risco de disfagia, aspiração, pneumonia e morte(13). No entanto, isto não acontece com o uso de doses em faixas terapêuticas e a toxina é bastante bem tolerada, podendo ser usada inclusive como coadjuvante de outros tratamentos antiespasmódicos orais ou intratecais(18).

Além da espasticidade, outra apresentação frequente da paralisia cerebral são as distonias, nas quais a BTX-A também tem efeito terapêutico comprovado(17).

4.3 Esclerose Lateral Amiotrófica

A Esclerose Lateral Amiotrófica é a doença neurodegenerativa mais devastadora. Esta patologia afecta selectivamente os neurónios motores tendo diferentes graus de progressão entre os indivíduos que são afectados, mas geralmente culminando na morte por paragem respiratória por insuficiência dos músculos respiratórios(20).

Apesar da BTX-A poder ser usada com cuidado nos casos mais graves de espasticidade associada à Esclerose Lateral Amiotrófica, a sua principal indicação nesta doença neuro

degenerativa é a palição de sintomas como a sialorreia, disfagia e queixas álgicas(12). Poucos estudos existem nesta área, talvez porque na generalidade dos casos os indivíduos têm esperanças de vidas diminutas e por outro lado o enfoque dos estudos estar mais virado para uma descoberta etiológica e para um tratamento mais definitivo da doença.

5. Aplicações nas Distonias Focais

A distonia é um distúrbio do movimento que se caracteriza pela contracção involuntária e inapropriada dos músculos podendo despoletar posturas ou movimentos anormais. A sua patogenia é pouco compreendida. Esta entidade pode ser classificada segundo a área que afecta, em distonia focal quando afecta apenas uma região, distonia segmentar se atinge duas regiões adjacentes, multifocal se 2 ou mais regiões não adjacentes estão afectadas, generalizada se afecta uma ou ambas as pernas, tronco e/ou outra região e por fim hemidistonia se afecta um hemicorpo inteiro(21).

Quanto à etiologia da distonia esta pode dever-se um distúrbio hereditário (distonia primária), estar relacionada com o parto, ou trama ou até infecção (distonias secundárias)(22).

As distonias generalizadas são mais frequentes em crianças, sendo que a sua evolução é geralmente benigna, já as distonias focais são mais frequentes em adultos e requerem tratamento. As duas distonias focais mais frequentes são a Distonia Cervical, também conhecida por Torcicolo Espasmódico, e o Blefarospasmo(21).

A BTX-A é a primeira linha de tratamento das distonias que afectam a musculatura craniana (excluído a oromandibular, onde não é a primeira linha) e na distonia cervical. Além disso a BTX-A também é uma boa opção terapêutica para a Distonia do Escrivão (Cãibra do Escrivão)(23). A BTX do tipo B (BTX-B) também pode ser utilizada em alguns casos de distonia focal, obtendo bons resultados terapêuticos mas com mais efeitos adversos que a BTX-A, devido ao seu efeito antigénico superior, sendo por isso menos usada(24). Nos EUA hoje em dia estão disponíveis 3 formulações de BTX-A, a toxina abobotulinica A, toxina incobotulinica A e toxina onabotulinica A e uma formulação de BTX-B, a toxina rimabotulinica B, para a aplicação nas distonias. A preparação mais comumente usada é a toxina onabotulinica A(25). Nas seções seguintes do texto, não se fará a distinção entre os subtipos da toxina (formulação), mas apenas do tipo geral de toxina usada (se A ou B), tendo em conta que a maioria dos estudos analisados usa a formulação onabotulinica da toxina e que as diferentes formulações têm a mesma eficácia diferindo principalmente pelos efeitos adversos apresentados.

Vários estudos clínicos têm sido desenvolvidos com o objectivo de demonstrar o impacto do tratamento da BTX-A neste grupo de patologias. Uma premissa importante que estes estudos têm de ter em conta é que é necessário haver uma escolha adequada dos instrumentos para a medição dos parâmetros em estudo (por exemplo: eficácia do tratamento, impacto na qualidade de vida, tolerância ao tratamento). Para isso é importante escolher as escalas ou questionários mais adequados e fazer a validação dos mesmos(26).

5.1. Torcicolo Espasmódico

O Torcicolo Espasmódico ou Distonia Cervical é um distúrbio do movimento caracterizado por movimentos e posturas anormais do pescoço(27). Esta patologia constitui o tipo mais comum de distonia focal(28). O tratamento habitual deste distúrbio passa pela injeção trimestral de BTX-A(27).

Um recente estudo usando Ressonância Magnética Funcional para avaliar as redes nervosas cerebrais em pacientes com Distonia Cervical a quem tinha sido aplicado BTX-A, demonstrou que após esta aplicação havia restauro parcial da conexão nervosa nas redes motoras e sensoriais, particularmente na área visual primária do córtex(29). Estes dados vêm desvendar mais uma pequena parte da ainda tão pouco compreendida patogenia desta doença. Além de que, demonstram que os estímulos interactuantes nesta patologia são multifactoriais.

O estudo CD PROBE (do inglês *Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnabotulinumtoxinA Efficacy*) foi um estudo prospectivo, observacional e multicêntrico que estudou a segurança e efectividade do uso de BTX-A em 1046 indivíduos com Distonia Cervical. Os resultados deste estudo indicam melhora nos parâmetros clínicos (avaliados por escalas específicas como a *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* e pela avaliação subjectiva do médico assistente) e boa tolerância à BTX-A (com 26,2% dos pacientes a referirem efeitos adversos, mas de baixa gravidade)(30).

A aplicação da BTX-A também demonstrou ter um impacto positivo na qualidade de vida de pacientes com Distonia Cervical(31).

Como efeitos adversos mais comuns do uso da toxina nas distonias cervicais, foram verificados disfagia, disфонia e fraqueza não desejada de músculos adjacentes(28).

Um estudo de revisão que analisou vários estudos randomizados sobre o uso de BTX-A na Distonia Cervical, chegou à conclusão que a aplicação da toxina guiada por métodos complementar de diagnóstico (por US ou EMG) obtêm resultados mais eficazes do que o tratamento não guiado(16).

Um outro estudo que envolveu a determinação prévia da junção neuromuscular do músculo onde a BTX-A iria ser aplicada (no caso do esternocleidomastóideo e do musculo esplênio) através da realização de EMG de alta densidade, concluiu que a aplicação da toxina direccionada ao sítio da junção neuromuscular obtinha resultados equivalentes com metade das doses habituais usadas com a aplicação não direccionada(28).

5.2. Blefaroespasmos

O Blefaroespasmos e o Hemiespasmos Facial são as duas desordens do movimento craniofacial mais frequentes(32). O Hemiespasmos facial, apesar de ser frequentemente abordado junto com o blefaroespasmos em vários estudos clínicos, por não ser classificado como distonia focal, não será abordado nesta secção, mas sim mais adiante neste trabalho.

O Blefaroespasmos caracteriza-se pelo pestanejar involuntário ou fechamento forçado das pálpebras, causados pela contracção involuntária dos músculos orbiculares (geralmente bilateralmente). Outros sintomas frequentemente associados a este distúrbio são a sensação de olhos cansados e de secura ocular, que se associam a um aumento do pestanejo(33).

O tipo mais comum de Blefaroespasmos, o Blefaroespasmos Essencial Benigno tem etiologia incerta e é muito mais comum em adultos, apesar de haver registos raros do aparecimento em crianças(34). Esta entidade pode ocorrer sozinha ou associada a outras distonias de outras patologias (ex: no Parkinsonismo, na distonia pós paralisia cerebral...).

O Blefaroespasmos foi uma das duas primeiras indicações a serem aprovadas pela FDA para o uso de BTX-A em 1989, juntamente com o estrabismo. Desde essa altura, vários estudos provaram que a BTX-A é segura e bem tolerada nos pacientes com blefaroespasmos(35). Um desses estudos, do tipo retrospectivo, analisou um grupo de 64 indivíduos que estavam a ser tratados por blefaroespasmos ou espasmos hemifacial há mais de 10 anos (a média era 14,1 anos) com BTX-A. Este estudo verificou que com o passar dos anos as doses usadas tendiam a aumentar, mas a duração do efeito de cada ciclo de tratamento também aumentava, já os efeitos adversos, esses diminuía com o passar dos anos de tratamento. Este estudo mais uma vez constatar que o BTX-A tem um grau elevado de eficácia, segurança e tolerância nestes dois grupos de pacientes, não havendo diferenças significativas entre géneros nem entre o grupo que era seguido por blefaroespasmos, daquele que era seguido por hemispasmos facial(32).

Geralmente os ciclos de tratamento com BTX-A no blefaroespasmos são trimestrais, visto que intervalos inter-aplicação menores estão associados a uma taxa maior de efeitos adversos assim como a um maior risco do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes da BTX-A. Apesar de não serem muito frequentes, quando os intervalos e doses recomendadas são cumpridos, os efeitos adversos mais comuns são a ptose palpebral, lacrimejo, visão embaçada e a xeroftalmia(36).

5.3. Cãibra do Escrivão

A Cãibra do Escrivão ou Paralisia do Escrivão é um tipo específico de distonia focal, que é despoletada pela acção da escrita. Esta distonia insere-se num grupo de distonias focais despoletadas por tarefas específicas, sendo a entidade mais frequente deste grupo de patologias(37).

Esta distonia relaciona-se directamente com a frequência de realização da tarefa (neste caso a escrita) e é uma causa frequente de incapacidade. Em termos sintomáticos traduz-se pela contracção involuntária dos músculos da mão e/ou braço que leva a movimentos e posturas anormais da mão(38). O seu início costuma ser insidioso com início geralmente na idade adulta por volta da 4ª década, costumando afectar ligeiramente mais o sexo masculino. Em cerca de 45% dos casos a Cãibra do Escrivão pode também ser acompanhada de tremor(39).

A Cãibra do escrivão pode ser classificada como simples, complexa ou progressiva. O tipo simples ocorre quando a distonia é despoletada apenas pela tarefa da escrita, o tipo complexo refere-se à distonia que é despoletada por várias tarefas desde a sua apresentação inicial e o tipo progressivo começa por ser despoletado apenas pela tarefa da escrita e com a progressão da doença passa a poder ser despoletado por outras tarefas realizadas com as mãos(39).

Tal como nas restantes distonias focais a BTX-A também tem um papel terapêutico na Cãibra do Escrivão. Recentemente foram publicados os resultados de um estudo retrospectivo que seguiu 20 pacientes com Distonia Focal da Mão (não especificamente só Caibras do Escrivão) que eram tratados há pelo menos 10 anos com BTX-A numa frequência maior ou igual à trimestral. Este estudo permitiu concluir que no caso destes 20 indivíduos as doses de BTX-A utilizadas ao longo dos anos, foram sendo progressivamente maiores e que as características da distonia não tinham expressão na resposta ao tratamento, nem nos efeitos adversos. Por último constatou-se que o uso de BTX-A permanece um tratamento bastante eficaz e seguro mesmo depois de cerca de uma década de uso(40).

5.4. Síndrome de Meige

A Síndrome de Meige também conhecida como Síndrome de Brueghel, é um tipo de distonia segmentar que se caracteriza por blefarospasmo e distonia oromandibular e algumas vezes por distonia cervical(41). Geralmente o acometimento muscular é bilateral e pode ser agravado pela ingesta e fonação(42). A etiologia desta síndrome é desconhecida e geralmente surge entre a 5ª e 6ª décadas de vida com um predomínio no sexo feminino(43).

Hoje em dia, o tratamento desta distonia passa também pela injeção de BTX-A nos músculos acometidos(41). Este tratamento mantém um grau elevado de eficácia e segurança, mesmo quando utilizado por períodos prolongados, com efeitos adversos também pouco significativos(44).

5.5. Tolerância ao Tratamento

No ano de 2014 foram publicados os resultados de um estudo longitudinal retrospectivo, que seguiu 89 pacientes com distonias focais (51 com distonias cervicais; 34 com blefarospasmo e 26 com distonia oromandibular) ao longo de um período de 18,5 anos. Dos resultados do estudo destaca-se o facto de apenas 19% de todos os ciclos de tratamento estarem associados com efeitos adversos, sendo que estes são geralmente relacionados com o sítio de injeção da toxina e têm intensidade bastante tolerável(45). Estes resultados vêm reforçar o grau de segurança do tratamento com BTX-A.

6. Aplicações em desordens não distónicas, com contracção muscular involuntária

6.1. Espasmo hemifacial

O Espasmo Hemifacial é caracterizado pela contracção tónica ou clónica unilateral dos músculos da expressão facial. A causa mais comum do espasmo hemifacial é a compressão do nervo facial, geralmente por uma anormalidade em vasos sanguíneos adjacentes (o nervo Facial é responsável pela inervação dos músculos da expressão facial). Geralmente o espasmo começa por acometer os músculos periorbitais e só em seguida é que afecta os restantes músculos da face(46). O envolvimento bilateral é raro, e mesmo quando acontece, o distúrbio começou por ser unilateral na apresentação inicial(47).

Em termos etiológicos, esta entidade pode ser dividida em Espasmo Hemifacial Primário que resulta da compressão do nervo facial de origem vascular (geralmente uma ectasia ou alteração aberrante de um vaso) e em Espasmo Hemifacial Secundário onde se incluem outras etiologias, como os tumores do ângulo pontocerebeloso, pós trauma, infecções e paralisia de Bell. Geralmente a patologia primária tipicamente apresenta-se pela 5ª ou 6ª décadas de vida, são raros os casos que aparecem antes dos 30 anos e caso isso aconteça devemos descartar primeiro uma etiologia secundária(25).

Como referido anteriormente, este distúrbio juntamente com o blefarospasmo são as duas desordens do movimento craniofacial, mais frequentes, sendo muitas vezes estudadas em conjunto nos ensaios clínicos. No entanto elas distinguem-se a nível patofisiológico e têm ligeiras diferenças na expressão clínica, onde se verifica que o Blefarospasmo passa durante o sono e o Hemiespasmo facial não(32).

A nível patofisiológico, no Espasmo Hemifacial parece haver um grau variável de desmielinização do nervo facial, que não só interfere com a condução nervosa em si, como também é responsável pela existência de locais de excitação ectópica que geram impulso nervoso independente da transmissão sináptica normal(47).

Este distúrbio pode ter efeitos negativos no dia-a-dia do paciente, sendo causa de vergonha por parte do mesmo e podendo tal como no blefarospasmo levar a cegueira funcional (no caso do encerramento das pálpebras). Uma boa abordagem terapêutica destes casos aumenta em muito a qualidade de vida do indivíduo(25).

Apesar de uma boa parte dos casos de Espasmo Hemifacial poder ser tratado por via cirúrgica e deste tratamento ser grande parte das vezes curativo, a BTX-A também é uma das opções terapêuticas para o alívio sintomático da doença, assumindo especial importância nos casos onde o tratamento cirúrgico não tem indicação ou quando não é bem-sucedido(48). Nestes casos seleccionados a BTX-A é um tratamento seguro, efectivo e bastante bem tolerado pelos pacientes, mesmo quando usado por longos períodos de evolução da doença, havendo estudos que demonstram que a sua eficácia mantém-se em pacientes que foram seguidos por mais de uma década(32).

Os efeitos adversos do tratamento com BTX-A são pouco expressivos em termos de intensidade e quando aparecem podem traduzir-se por ptose palpebral, lacrimejo, visão dupla, exoftalmia e fraqueza muscular facial(46).

7. Aplicações na Enxaqueca Crónica

Segundo 3ª edição beta dos critérios de Classificação Internacionais das Cefaleias, podemos caracterizar a Enxaqueca Crónica (EC) (anexoll) como uma cefaleia que ocorre num período igual ou superior a 15 dias por mês por pelo menos 3 meses no ano, que tem características típicas de enxaqueca (dores moderadas a intensas de natureza pulsátil; geralmente hemicranianas; associadas a sintomas autonómicos; pioradas por actividade física...) em pelo menos 8 dias por mês(49)(50).

A EC tem uma prevalência bastante significativa na população mundial (ronda os 2%)(51). A perda de qualidade de vida dos pacientes com EC é o principal impacto da doença. No entanto, além de ser uma importante causa de morbidade e perda de produtividade das populações(52), a EC é também uma importante causa de uso abusivo de medicação para controlo da dor (por exemplo triptanos e AINEs)(53). É portanto, uma patologia com marcado impacto na economia mundial, o que faz com que pequenos avanços na sua abordagem terapêutica, tenham um grande impacto na poupança de recursos gastos directa ou indirectamente com esta patologia. A sua abordagem passa por um controlo sintomático e se possível por uma profilaxia dos sintomas (muito compatível com o quadro crónico recorrente, visto que o paciente alterna entre períodos assintomáticos e períodos em que tem enxaquecas) e é justamente na prevenção dos episódios de enxaqueca crónica que a BTX-A tem um papel importante.

A Toxina Botulinica A foi aprovada pela FDA (Food and Drugs Administration) para a prevenção de enxaquecas crónicas (EC) em adultos no ano de 2010(5). Esta aprovação foi baseada no resultado de dois ensaios clínicos multicêntricos de fase 3, randomizados, duplamente cegos e com controlo por placebo (PREEMPT 1 e 2). Estes estudos avaliaram a eficácia e segurança da administração de BTX-A numa amostra de pacientes com história de EC (49).

Tal como já foi abordado anteriormente neste trabalho, a BTX-A exerce o seu efeito analgésico através a regulação do tráfico vesicular, pela inibição da exocitose e consequente inibição da libertação de neuropéptidos e péptidos inflamatórios(2). O mecanismo molecular exacto ainda não foi desvendado apesar de haver numerosos estudos com evidências a apontar que a inibição da SNAP-25 esteja envolvida. No caso da enxaqueca o sistema envolvido na aferência nociceptiva é o sistema trigêminovascular, que compreende nociceptores meníngeos e outros receptores trigeminais que enervam os vasos sanguíneos cerebrais e que são especialmente sensíveis a estímulos mecânicos (ex: vasodilatação e variações de pressão arterial). Verificou-se que geralmente a BTX-A inactiva a nocicepção transmitida por fibras do tipo C (lentas), mas não fibras Aδ (rápidas)(54). Este facto explica o porquê da BTX-A não ter um efeito na prevenção da dor aguda excruciante, que é

predominantemente transmitida pelas fibras A δ , enquanto que a dor crónica da EC usa vias das fibras C, sendo prevenida pela injeção da toxina.

Inicialmente, a nível fisiopatológico, pensava-se que a vasodilatação dos vasos cerebrais era o único factor desencadeante da enxaqueca, sendo este efeito mediado pela libertação sináptica de CGRP (conhecido pelos seus efeitos vasodilatadores), no entanto alguns estudos verificaram que a dor de cabeça começa antes de se verificar a vasodilatação cerebral e de haver aumento do fluxo sanguíneo cerebral (53). Novos estudos são necessários para esclarecer novos possíveis desencadeantes e mecanismos fisiopatológicos da EC, que permanece uma doença muito pouco compreendida a nível fisiológicos.

7.1. Ensaio Clínicos PREEMPT 1 e 2 e aprovação pela FDA

Para avaliar a eficácia e segurança da aplicação da BTX-A como terapêutica profiláctica na EC foram realizados dois ensaios clínicos de fase 3 de larga escala, denominados PREEMPT 1 e na sequência dos seus resultados o PREEMPT 2 (a sigla deriva do inglês para *Phase 3 Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*). Os resultados destes ensaios clínicos serviram de base para a aprovação pela FDA da BTX-A como terapia profiláctica da EC, sendo até hoje a única terapia preventiva aprovada para este tipo de cefaleias(5).

O estudo PREEMPT1 foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, controlado por grupo placebo e duplamente cego que teve como objectivo avaliar a segurança e a eficácia da aplicação da BTX-A como terapêutica profiláctica em pacientes com EC(6). Uma amostra de 679 pacientes com diagnóstico de EC tendo por base os critérios da segunda edição da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD II), que podem ser consultados no anexo III, foi seleccionada para participar no ensaio clínico. Usaram-se dois critérios de exclusão para a selecção da amostra, por um lado excluíram-se os indivíduos que apresentavam diagnóstico de outras cefaleias primárias ou secundárias e por outro excluíram-se também os indivíduos que tenham usado qualquer outro tipo de medicação profiláctica para a EC nos 28 dias precedentes ao início do ensaio clínico (55).

A selecção da administração do fármaco ou do placebo em determinado paciente foi feita de modo aleatório e de maneira a que nem o paciente, nem o médico que administrou o fármaco tivessem cientes de qual era o conteúdo da seringa (341 pacientes ficaram no grupo terapêutico e 338 no grupo placebo)(3).

O ensaio clínico foi conduzido em várias fases. Começou por um período de 28 dias de rastreio, onde foi certificado que nenhum dos participantes tomava medicação profiláctica para a enxaqueca durante esse período. A fase seguinte compreendeu um período que vai até à 24ª semana, onde de forma duplamente cega foram administrados 2 ciclos (2

administrações, uma na 12^a e a segunda na 24^a semanas) de fármaco ou placebo, consoante o grupo a que o indivíduo pertencesse. Por fim seguiu-se uma última fase aberta, onde o médico e o paciente já sabiam que substância era administrada, esta última fase compreendeu 3 ciclos de medicação e desenrolou-se num período de 32 semanas.

Para avaliar a eficácia da BTX-A ao fim da segunda fase (período de 24 semanas) foi usado como variável principal a redução da frequência de episódios de enxaqueca referidos pelo paciente relativamente a dados colhidos previamente antes do início do estudo. Os resultados obtidos não foram os esperados, pois não se verificou uma diferença significativa na redução do número de episódios entre o grupo tratado com BTX-A e o grupo placebo. Outra variável medida foi o número de dias com enxaqueca, que os indivíduos referiram ter. Neste caso verificou-se uma maior redução do número de dias com enxaqueca no grupo que foi tratado com BTX-A do que no grupo placebo (-7,8 vs - 6,4 dias de redução respectivamente). Assim, constatou-se, que apesar de o número de episódios (frequência com que ocorrem os episódios) ser semelhante nos dois grupos, o grupo tratado com BTX-A apresenta um número menor de dias com enxaqueca do que o grupo placebo (redução da duração do episódio pode ser uma possível explicação). Outros resultados importantes, que apontaram para o benefício do uso da BTX-A, foram por exemplo uma redução mais significativa do uso de Triptanos para controlo sintomático da enxaqueca, no grupo da BTX-A e uma redução da morbidade também mais significativa neste grupo relativamente ao grupo placebo, medida através dos resultados no Teste de Impacto das Cefaleias ou HIT-6 (6).

Todos estes resultados levaram à conclusão que a variável seleccionada com variável principal para avaliar a eficácia da profilaxia com BTX-A (numero de episódios de enxaqueca e sua redução) talvez não fosse a mais adequada. Desta premissa nasceu um novo ensaio clínico, chamado PREEMPT 2, que aplica a mesma metodologia que o ensaio PREEMPT 1 a uma amostra desta vez de 705 indivíduos com EC (347 no grupo terapêutico e 358 no grupo placebo), mas que desta vez usou como variável principal, para aferir a eficiência da profilaxia com BTX-A, o número de dias com enxaqueca em vez do número de episódios de enxaqueca.

Nos resultados apresentados pelo PREEMPT 2 verificou-se novamente uma redução significativa no número de dias com enxaqueca no grupo tratado com BTX-A vs o grupo placebo (-9,0 vs -6,7 dias de redução respectivamente). Comparando os dois estudos PREEMPT, verifica-se que os resultados em termos de frequência de episódios de enxaqueca são bastantes similares (-5,2vs-5,3 no PREEMPT 1 e -5,3vs-4,6 no PREEMPT 2) (6), pelo que se a variável de resultados não fosse alterada no segundo estudo o impacto do estudo continuaria a ser “manchado” por este mau resultado.

7.1.1. Protocolo de Injecção da BTX-A

Ao analisar diferentes estudos efectuados ao longo dos anos sobre o tratamento com BTX-A, podemos dividir os protocolos de injecção da toxina em dois grandes grupos de protocolos, um destes grupos engloba os casos onde a toxina é aplicada no local onde a dor é referida e onde as doses variam a cada ciclo consoante a área afectada. O outro grupo refere-se aos protocolos que definem sítios de administração fixos e doses fixas em cada ciclo. O protocolo dos ensaios PREEMPT insere-se no segundo grupo(7).

O protocolo de injecção dos ensaios PREEMPT consiste na injecção da toxina em 31 sítios distribuídos pela cabeça e pescoço, envolvendo a acção em 7 grupos musculares que são inervados pelos ramos supra-orbital, supratroclear e auriculotemporal do nervo trigémeo, assim como ramos sensitivos cervicais derivados das raízes C3 a C5 (3), as figuras 2,3 e 4 apresentam respectivamente a esquematização dos locais de injecção e as doses aplicadas por grupo muscular. Alguns autores questionam a necessidade da injecção no músculo occipitofrontal (musculo epicraneano), tendo registado resultados semelhantes com e sem a administração neste músculo, em estudos de caso-controle subsequentes aos ensaios PREEMPT(7).

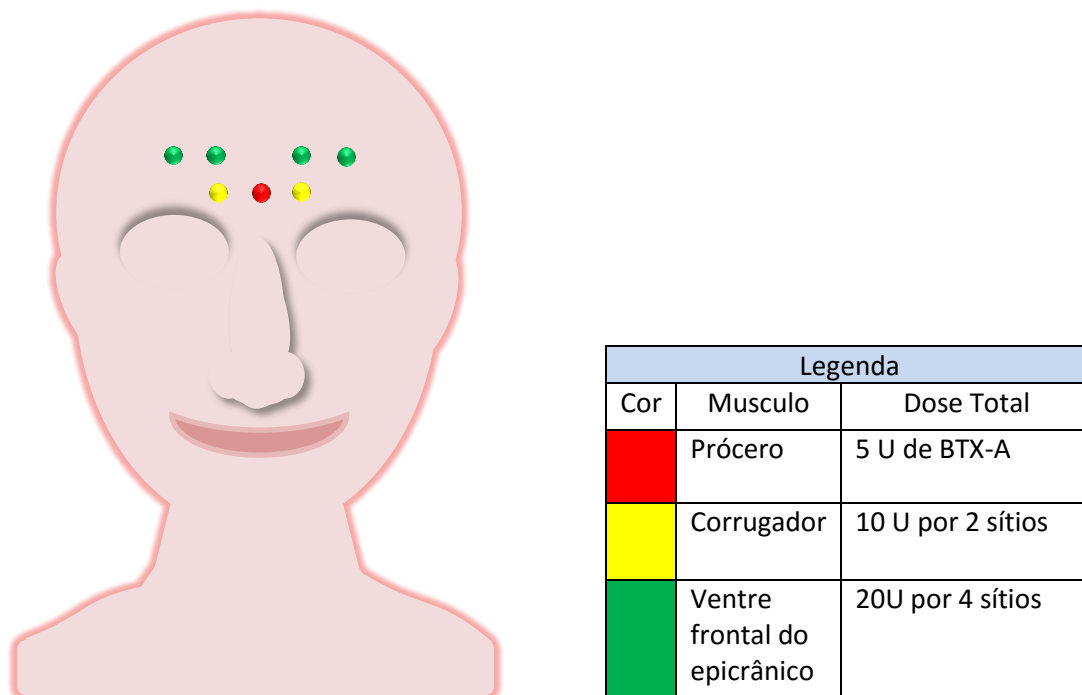


Fig.2: Locais de Injecção, Vista Frontal: Estão representados 7 dos 31 sítios de injecção do protocolo PREEMPT. Os três músculos que são injectados são o prócero, corrugador e o ventre frontal do músculo epicraniano, num total doses de 35U de BTX-A.

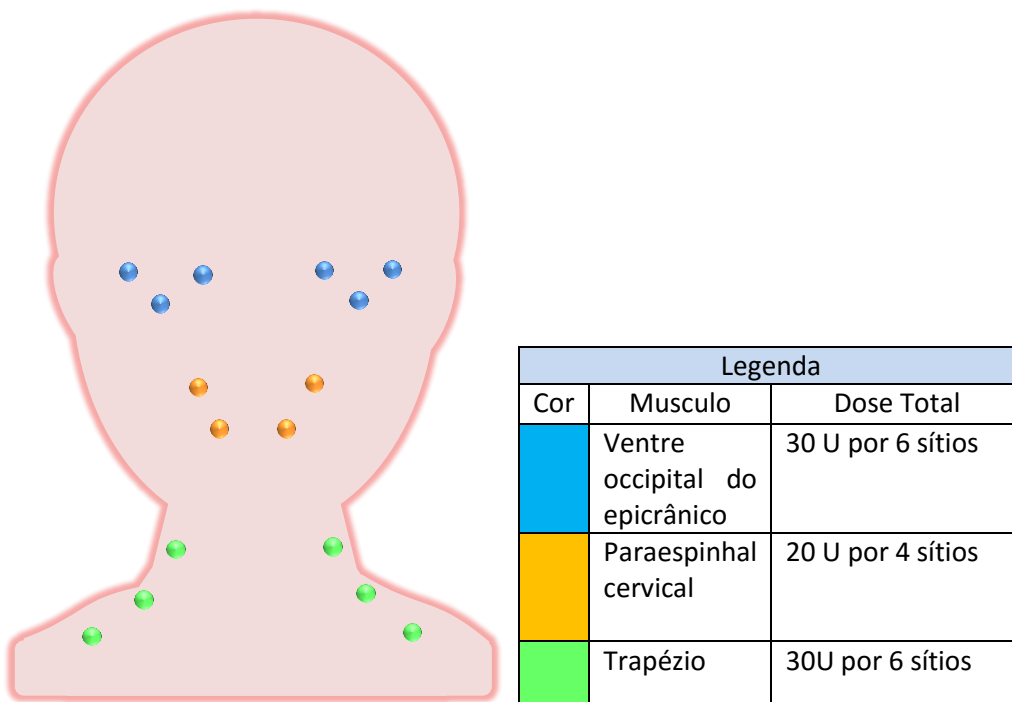


Fig.3: Locais de Injeção, Vista Dorsal: Estão representados 16 dos 31 sítios de injeção do protocolo PREEMPT. Os três músculos que são injectados são o trapézio, a parte cervical do paraespinal e o ventre occipital do musculo epicraniano, num total doses de 80U de BTX-A.

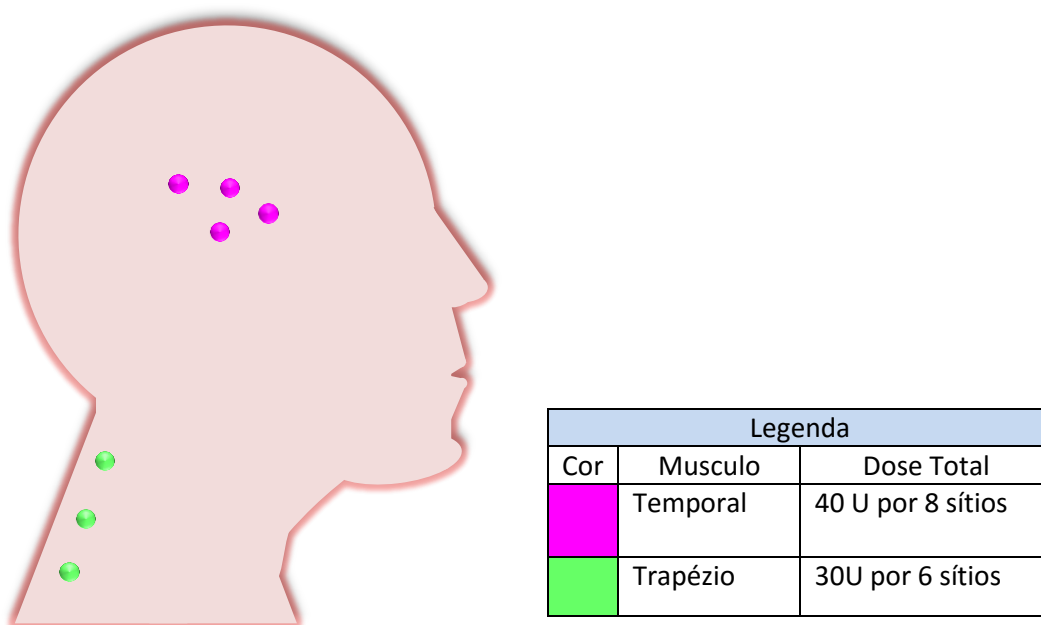


Fig.4: Locais de Injeção, Vista Lateral: Estão representados 7 dos 31 sítios de injeção do protocolo PREEMPT. Os três músculos que são injectados são o trapézio e o temporal. Os dois temporais são injectados com uma dose total de 40 U de BTX-A. Ao todo os 31 sítios de injeção necessitam de no mínimo de uma dose de 155 U.

As doses usadas por estes dois ensaios clínicos variaram entre um espectro de 75 a 260 U de BTX-A distribuídas equitativamente pelos 31 sítios de injeção(56). É de referir que 1 U (unidade) corresponde à quantidade de droga suficiente para matar 50% de uma população de ratos fêmea de laboratório com pesos compreendidos entre os 18 e 20 g, ou seja corresponde à DL50 dessa população de ratos(4).

Posteriormente, pela análise dos resultados obtidos pelos dois ensaios clínicos chegou-se à conclusão que a fatia de pacientes que tinha uma menor percentagem de efeitos adversos, mantendo um elevado grau de eficácia foi a que recebeu doses compreendidas entre 155-195U (a percentagem de efeitos adversos era de 66,6 %), tendo os pacientes, que receberam doses a cima ou a baixo desse espectro de doses (<155 U ou >195 U), uma percentagem mais elevada de efeitos adversos (e similar entre si), rondando os 80%(49). Assim, estudos subsequentes, que usaram o mesmo protocolo de injeção da toxina dos estudos PREEMPT, passaram a usar doses compreendidas entre 155-195U por ciclo de administração.

Quanto ao procedimento em si, foi usada uma agulha fina de 30G (gauge) e a injeção é feita com um ângulo de 45° entre a agulha e o plano da pele, prevenindo um maior traumatismo que injeções com ângulos maiores. Uma particularidade para a injeção nos pontos supraciliares é que deve ser mantida uma distância mínima de pelo menos 1,5cm acima do ponto médio do anel supra-orbital e o sítio de injeção, de modo a prevenir ptose palpebral, um dos principais efeitos adversos verificados com a administração de BTX-A (3).

7.1.2. Críticas aos Ensaios PREEMPT 1 e 2

Desde a publicação dos estudos, várias críticas foram surgindo entre a comunidade científica e vários artigos de opinião foram publicados.

Uma das críticas feitas ao ensaio PREEMPT 2 começa logo pela selecção da principal variável de resultados (número de dias com enxaqueca). Por um lado, alguns autores criticam o facto de esta variável ter sido seleccionada tendo por base os resultados do ensaio PREEMPT 1, classificando este procedimento como “metodologicamente incorrecto”, e por outro lado verifica-se que esta variável (número de dias de enxaqueca) apesar de ser uma variável composta (inclui a duração dos episódios) é menos sensível e menos específica quando, se quer avaliar o grau preventivo do fármaco(6).

Também foi criticado o facto de na selecção da amostra não ter sido tomado em conta que 2/3 dos indivíduos dos dois ensaios tinham abuso de medicação previamente ao estudo, devendo ter sido classificados pelo ICHD II como tendo enxaqueca de abuso de medicação (um tipo de enxaqueca secundária) e não como tendo enxaqueca crónica primária(55). Isso levaria a que a amostra que fosse realmente constituída apenas por indivíduos com EC primária, fazendo diminuir ainda mais a variabilidade entre os resultados dos diferentes pacientes.

Outros autores, sugeriram que o grau de controlo cego pode ter sido afectado no grupo de controlo placebo, visto que neste grupo ao se injectar o conteúdo da seringa, não se verificava alterações no tónus muscular, ficando o médico e o individuo a suspeitar que fora injectado com o placebo(6).

Por fim, a principal crítica refere-se ao facto de ambos os ensaios clínicos terem um elevado efeito placebo(5). Este efeito pode definir-se como sendo “qualquer procedimento terapêutico sem efeito objectivo no mecanismo da doença ou sintoma, mas que se traduz por uma melhora do mesmo”. A expectativa de determinado individuo, em que determinado procedimento seja benéfico, faz com que este mesmo procedimento actue na diminuição do sintoma na sua vertente cognitiva, afectiva e mesmo a nível da transmissão neuronal(57).

Todas estas críticas levam a pôr em dúvida qual a verdadeira utilidade dos resultados destes ensaios clínicos. Contudo, isto não invalida o facto de terem sido recolhidos dados muito úteis, e que podem ser usados posteriormente de forma produtiva se forem tidas em conta estas limitações.

7.2. Efeitos adversos da profilaxia com BTX-A

Os principais efeitos adversos da aplicação da BTX-A no contexto da profilaxia da EC estão listados na tabela 2. Destes destacam-se os que estão relacionados com o relaxamento muscular como a blefaroptose e as queixas algicas nos sítios de injeção, particularmente na zona cervical.

Deve-se ter especial atenção na administração em pacientes que tenham concomitantemente desordens da junção neuromuscular como a Miastenia Gravis. O uso de BTX-A está contra-indicado em pacientes que tomem concomitantemente medicação que afecte a transmissão neuromuscular como por exemplo os aminoglicosídeos(3).

Verificou-se que a gravidade dos efeitos adversos é na grande maioria dos casos ligeira e a frequência dos mesmos, não está directamente relacionada com a dose administrada(58). Isto dita a diferença entre a BTX-A e outros fármacos como Topiramato, que também foi estudado como possível agente profiláctico das EC. Assim, a razão pela qual o Topiramato e outros fármacos com efeitos analgésicos não foram aprovados para a profilaxia da EC, é que estes apresentam uma incidência elevada de efeitos adversos mais graves, que não justificam o seu uso, apesar de terem graus de eficácia comparável na redução dos episódios de EC quando comparados à BTX-A(6).

Tabela 2: Efeitos Adversos da aplicação de BTX-A na Enxaqueca crónica

Efeito Adverso
➤ Blefaroptose
➤ Cervicalgia
➤ Fraqueza muscular
➤ Disestesia ou dor no local de injeção
➤ Rigidez muscular paroxística
➤ Elevação exagerada da pálpebra

Outra premissa interessante, é o facto que em vários ensaios clínicos (PREEMPTs e outros ensaios mais antigos), em que se usa controlo por grupo placebo, também o grupo placebo apresentou uma taxa considerável dos mesmos efeitos adversos referidos pelo grupo tratado com BTX-A. As taxas de efeitos adversos no grupo placebo são inferiores do que no grupo tratado, em todos esses ensaios, mas não deixa de ser considerável (com alguns dos ensaios a terem uma taxa de efeitos adversos que ronda os 50%)(49). Isto vem sugerir que no grupo dos indivíduos tratados, deve haver uma percentagem considerável de efeitos adversos não provocada directamente pelo efeito da BTX-A, mas sim devida ao efeito nocebo. Este efeito relaciona os efeitos adversos com uma resposta antecipatória ansiosa do paciente, transformada em sintomas objectiváveis. Por outras palavras no efeito nocebo, um indivíduo que está ansioso com a ideia de poder vir a desenvolver possíveis complicações de uma dada medida terapêutica, acaba por sentir realmente efeitos negativos após a administração da terapêutica. Este efeito nocebo, tende a variar consoante o método de administração dos fármacos, sendo superior quando o fármaco é administrado por injeção (envolvendo agulhas) comparativamente aos comprimidos ou cápsulas. Também aumenta consoante o nível de laboriosidade da técnica terapêutica(57). Ora a profilaxia com BTX-A preenche estes dois critérios, pois envolve a administração por agulha e uma metodologia laboriosa (injeção em 31 sítios, no caso do protocolo PREEMPT por exemplo), o que é compatível com um elevado efeito nocebo.

7.3. Preditor de Resposta ao tratamento

Um recente estudo de caso-controle, avaliou os níveis CGRP e de VIP (péptido intestinal vasoactivo) por ELISA, num grupo de 81 pacientes com EC e em 33 controles saudáveis, num período assintomático e pré tratamento com BTX-A profiláctica e comparou os níveis destas

substâncias com o grau de resposta que os pacientes tiveram após pelo menos 2 ciclos de tratamento, seguindo o protocolo PREEMPT. Foi garantido que não tinha havido tomas de medicação sintomática nas 24 h prévias às colheitas.

Este estudo verificou que os níveis de CGRP e VIP eram substancialmente maiores na amostra com EC que no grupo de controlo saudável. Também foi observado que os níveis de CGRP e em menor grau de VIP estavam mais aumentados nos respondedores vs nos não respondedores ao tratamento. O estudo definiu um limiar de concentração de CGRP de 72pg/ml abaixo do qual ficaram 95% dos não respondedores. De notar que os indivíduos que estavam acima do limiar tinham 28 vezes mais probabilidade de serem respondedores à BTX-A, que os indivíduos abaixo do limiar. Os níveis de VIP por outro lado devido à maior dispersão dos níveis entre os indivíduos da amostra neste estudo, não tiveram uma correlação tão grande com o nível de resposta e a definição do seu limiar não estava associada a níveis tão elevados de especificidade e sensibilidade quanto o limiar do CGRP.

Portanto, o referido estudo chegou à conclusão que os níveis interictais de CGRP e em menor grau os de VIP determinados no sangue periférico, têm um grande potencial de prever uma melhor resposta ao tratamento profilático da EC com BTX-A(59).

São necessários mais estudos nesta área, para se esclarecer melhor esta relação e que relacionem outras possíveis substâncias envolvidas.

7.4. Uso da BTX-A em outros tipos de cefaleia

O uso de BTX-A no tratamento de enxaquecas episódicas não provou ter resultados na melhoria clínica destes pacientes, segundo os dados de uma metanálise que envolveu 1838 pacientes. Outra metanálise envolvendo desta vez os dados de vários estudos da aplicação da BTX-A em pacientes com cefaleias de tensão, também falhou em demonstrar uma melhoria sintomática desses pacientes(3).

Até hoje, a enxaqueca crónica permanece com o único tipo de cefaleia em que a BTX-A apresenta resultados clínicos significativos.

8. Aplicação na Nevralgia do trigémeo

A Nevralgia do Trigémeo manifesta-se por dor neuropática tipo pontada, localizada ao longo do território de um ou vários ramos do nervo trigémeo. A dor é de carácter paroxístico, intensa, geralmente unilateral, de curta duração (de segundos a 2 mins) e é descrita como “choque eléctrico”. Esta dor pode ser desencadeada por varias actividades como a mastigação, lavar da face ou até mesmo pela actividade da fala. Geralmente a afectação é unilateral e afecta mais indivíduos idosos(50).

A nevralgia do trigémeo é geralmente causada pela compressão do nervo trigeminal perto da sua origem na ponte. Como causas secundárias de compressão nervosa podemos destacar os tumores, traumas, lesões de Esclerose Múltipla e lesões Pós-herpéticas(60).

O tratamento desta patologia é primariamente farmacológico, sendo usados preferencialmente antiepilépticos. Nos casos em que o tratamento farmacológico não foi bem-sucedido parte-se para uma abordagem neurocirúrgica, com descompressão do nervo. Além da abordagem clássica, alguns ensaios clínicos têm-se debruçado na aplicação intradérmica e/ou submucosa da BTX-A como terapia adicional desta patologia. Um desses ensaios clínicos realizados em 2012 na China envolveu uma amostra de 84 pacientes com Nevralgia do Trigémeo Clássica, distribuídos aleatoriamente por um grupo placebo (28 indivíduos), e dois grupos de estudo, um deles onde se aplicava uma dose de 25U de BTX-A (27 indivíduos) e um segundo onde se aplicava uma dose de 75U (29 indivíduos). Após a aplicação do fármaco, os pacientes em estudo foram alvo de visitas semanais num período de 8 semanas, para a avaliação de parâmetros de severidade, eficácia e efeitos adversos (pela aplicação de algumas escalas). O referido ensaio clínico verificou que os grupos de 25U e 75U tiveram uma redução mais significativa na intensidade da dor que o grupo placebo após a administração do fármaco (avaliado através de uma Escala Visual Analógica), não se verificando diferenças significativas entre o grupo de 25U e o de 75U. As taxas de resposta do grupo de 25U (70,4%) e do grupo de 75U(86,2%) foram também significativamente superiores ao grupo placebo (32,1%), quando medidas na 8 semana, e novamente se verifica que a diferença entre os dois grupos terapêuticos não foi muito significativa. Ao longo do estudo foram apenas registados alguns efeitos adversos de intensidade ligeira a moderada, nunca tendo atingido uma intensidade preocupante. Assim o estudo conclui que a injeção de BTX-A é segura e eficaz no tratamento sintomático de Nevralgia do trigémeo, podendo ser um tratamento de escolha em Nevralgias do Trigémeo refractárias ao tratamento farmacológico e cirúrgico clássico(61).

9. Conclusão

A Toxina Botulínica tem demonstrado ser uma opção terapêutica bastante segura e com efeitos adversos bastante mais inofensivos que aquilo que era esperado, tanto como relaxante muscular como enquanto analgésico. O efeito miorelaxante da toxina está bastante bem estudado e as vias de actuação da toxina na junção neuromuscular estão bem exemplificadas na literatura de revisão consultada, por outro lado o recém-descoberto efeito analgésico da toxina ainda não têm os seus mecanismos de acção totalmente desvendados (apesar de se saber que a SNAP-25 também tem um papel no mesmo). Novos estudos de investigação são necessários para desvendar melhor esses mecanismos de acção, nomeadamente no que toca às moléculas envolvidas, vias de sinalização afectadas e possíveis novos locais de acção da toxina.

Nas doenças Espásticas, distonias focais e no hemiespasma facial a Toxina Botulínica, permanece um tratamento sintomático viável, seguro e com resultados bastante positivos tanto a nível do relaxamento muscular como também no alívio da dor concomitante de alguns destes pacientes. Na maioria destes indivíduos a melhoria da qualidade de vida é muito significativa, tanto a nível funcional como a nível psicossocial. O uso de Toxina Botulínica deve, portanto continuar a ser incentivado no manejo terapêutico destes doentes.

A indicação da Toxina Botulínica para a enxaqueca crónica, não deixa de demonstrar bons resultados a nível de eficácia, tolerância e baixa incidência de efeitos adversos graves, no entanto a selecção dos pacientes é bastante específica e requer critérios de diagnóstico bastante objectivos. Futuros estudos são necessários para determinar critérios de elegibilidade que seleccionem pacientes que não só beneficiem do tratamento, mas também que o tornem ao mesmo tempo, custo-efectivo, ou seja em que o benefício que o paciente tirou do tratamento seja associado a aumento de produtividade e a diminuição dos dias de trabalho perdidos suficientes para justificar os gastos com o tratamento.

A toxina também demonstrou ser eficaz no tratamento da dor neuropática associada a nevralgia do trigémeo, tendo um elevado grau de segurança. Nesta área será importante compreender em futuros estudos quais as doses máximas de segurança que podem ser aplicadas, assim como tentar definir uma gama de doses-ideais, tal como foi estipulado para a Enxaqueca Crónica.

A vasta gama de patologias neurológicas, que tem os seus sintomas tratados pela Toxina Botulínica, demonstra que este fármaco tem uma curiosa versatilidade, indo muito além das suas aplicações na estética. A investigação nesta área não pára de crescer e possivelmente no futuro novas aplicações, métodos de utilização, protocolos e critérios de indicação terapêutica irão surgir, vindo enriquecer o já vasto leque de indicações terapêuticas.

10. Bibliografia

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacologia. 6th ed. São Paulo: Churchill Livingstone.2008. Chapter 10, Transmissão Colinérgica. P.144-67.
2. Whitcup SM, Turkel CC, Degryse RE, Brin MF. Development of onabotulinumtoxinA for chronic migraine. 2014;2:67-80.
3. Ashkenazi A, Blumenfeld A. Supplement Article OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Headache. 2013;54-61.
4. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: Mechanisms of action, antinociception and clinical applications. Toxicology [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2013;306:124-46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2013.02.006>
5. Cairns BE, Gazerani P. Botulinum neurotoxin A for chronic migraine headaches: does it work and how? 2014;4:377-80.
6. Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a critical appraisal. 2015;1003-13.
7. Gerwin R. Treatment of Chronic Migraine Headache with OnabotulinumtoxinA. 2011;336-8.
8. Matak I, Bach-rojecky L. BEHAVIORAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL EVIDENCE FOR CENTRAL ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF BOTULINUM TOXIN A. 2011;186:201-7.
9. Yelnik A, Simon O, Parratte B, Gracies J. How to clinically assess and treat muscle overactivity in spastic paresis. J Rehabil Med [Internet]. 2010;42(9):801-7. Available from: <http://jrm.medicaljournals.se/article/abstract/10.2340/16501977-0613>
10. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGrawHill Education; 2015. Chapter 452, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases. p 2631-35.
11. Kerzoncuf M, Bensoussan L, Delarque A, Durand J, Viton J, Rossi-durand C. Original Report Plastic Changes in Spinal Synaptic Transmission Following Botulinum Toxin a in Patients With Post-Stroke Spasticity. J Rehab Med. 2015;1-7.
12. Orsini M, Leite MAA, Chung TM, Bocca W, De Souza JA, De Souza OG, et al. Botulinum neurotoxin type A in neurology: update. Neurol Int [Internet]. 2015;7(2). Available from: <http://www.pagepress.org/journals/index.php/ni/article/view/5886>
13. Edwards P, Sakzewski L, Copeland L, Gascoigne-Pees L, McLennan K, Thorley M, et al. Safety of Botulinum Toxin Type A for Children With Nonambulatory Cerebral Palsy. Pediatrics [Internet]. 2015;136(5):895-904. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2015-0749>
14. Mathevon L, Michel F, Decavel P, Fernandez B, Parratte B, Calmels P. Muscle

- structure and stiffness assessment after botulinum toxin type A injection. A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2015;58(6):343-50. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877065715000731>
15. Dressler D, Rychlik R, Kreimendahl F, Schnur N, Lambert-Baumann J. Long-term efficacy and safety of incobotulinumtoxinA and conventional treatment of poststroke arm spasticity: a prospective, non-interventional, open-label, parallel-group study. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/>
 16. Grigoriu A-I, Dinomais M, Rémy-Néris O, Brochard S. Impact of injection-guiding techniques on the effectiveness of botulinum toxin for the treatment of focal spasticity and dystonia: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982240>
 17. Amaral JMV. *Tratado de Clínica Pediátrica*. 2nd ed. Amadora: Abbott Laboratórios; 2008. Chapter 189, Paralisia Cerebral. p 920-6.
 18. Tilton AH. Evidence-based review of safety and efficacy in cerebral palsy. *Toxicon* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;107, Part :105-8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010115300799>
 19. Chaléat-Valayer E, Parratte B, Colin C, Denis A, Oudin S, Bérard C, et al. A French observational study of botulinum toxin use in the management of children with cerebral palsy: BOTULOSCOPE. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(5):439-48.
 20. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGrawHill Education; 2015. Chapter 452, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases. p 2635-6.
 21. Jimenez-Shahed J. A new treatment for focal dystonias: IncobotulinumtoxinA (Xeomin?), a botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:13-25.
 22. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGrawHill Education; 2015. Chapter 449. Parkinson's Disease and Other Movement Disorders. p 2620-1.
 23. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* [Internet]. 2011;18(1):5-18. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x>
 24. R.R. M, F.L. P. Patient considerations in the treatment of cervical dystonia: Focus on botulinum toxin type A. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2015;9:725-31. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604884791>
 25. Chaudhry N, Srivastava A, Joshi L. Hemifacial spasm: The past, present and future. *J*

- Neurol Sci [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;356(1-2):27-31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X15003731>
26. Del Sorbo F, Albanese A. Botulinum neurotoxins for the treatment of focal dystonias: Review of rating tools used in clinical trials. *Toxicon* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;107:89-97. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010115300696>
 27. Bradnam L V, Frasca J, Kimberley TJ. Direct current stimulation of primary motor cortex and cerebellum and botulinum toxin a injections in a person with cervical dystonia. *Brain Stimul* [Internet]. Elsevier; 2014;7(6):909-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25440290>
 28. Delnooz CCS, Veugen LC, Pasman JW, Lapatki BG, van Dijk JP, Van de Warrenburg BPC. The clinical utility of botulinum toxin injections targeted at the motor endplate zone in cervical dystonia. *Eur J Neurol*. 2014;1486-92.
 29. Delnooz CCS, Pasman JW, Beckmann CF, van de Warrenburg BPC. Task-Free Functional MRI in Cervical Dystonia Reveals Multi-Network Changes That Partially Normalize with Botulinum Toxin. *PLoS One*. 2013;8(5):1-10.
 30. Patel AT, Schwartz M, Adams AM, Brin MF, Charles D. Evaluation of Pain Relief in the Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnabotulinumtoxinA Efficacy (CD PROBE). *Toxicon* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;349(1-2):224460. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.12.030>
 31. M. M, C. M, C. A, C. C-M. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and impact of treatment with abobotulinumtoxinA (Dysport): Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *BMJ Open* [Internet]. 2014;4(10). Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/4/10/e005150.full.pdf+html> \n <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=2014849320>
 32. Ababneh OH, Cetinkaya A, Kulwin DR. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Experiment Ophthalmol* [Internet]. 2014;42(3):254-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23844601>
 33. Dashtipour K, Chen JJ, Frei K, Nahab F, Tagliati M. Systematic Literature Review of AbobotulinumtoxinA in Clinical Trials for Blepharospasm and Hemifacial Spasm. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015;5:338.
 34. Kinard K, Miller NR, Digre KB, Katz BJ, Crum A V., Warner JEA. Blepharospasm in children and adolescents. *Child's Nerv Syst* [Internet]. 2015;3-6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00381-015-2938-5>
 35. Hellman a., Torres-Russotto D. Botulinum toxin in the management of blepharospasm: current evidence and recent developments. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2014;8(2):82-91. Available from: <http://tan.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1756285614557475>

36. V.G.H. E, D. T, J. J, C.L. C, S. G, A. H. IncobotulinumtoxinA (Xeomin) injected for blepharospasm or cervical dystonia according to patient needs is well tolerated. *J Neurol Sci* [Internet]. The Authors; 2014;346(1-2):116-20. Available from: www.elsevier.com/locate/jns
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=2014905777>
37. Frucht SJ. Focal Task-specific Dystonia-From Early Descriptions to a New, Modern Formulation. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* [Internet]. 2014;4:230. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3992364&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Karp BI. Botulinum toxin physiology in focal hand and cranial dystonia. *Toxins (Basel)* [Internet]. 2012;4(11):1404-14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3509715&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Goldman JG. Writer's cramp. *Toxicon* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;107:98-104. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010115300830>
40. Lungu C, Karp BI, Alter K, Zolbrod R, Hallett M. Long-term follow-up of botulinum toxin therapy for focal hand dystonia: outcome at 10 years or more. *Mov Disord* [Internet]. 2011;26(4):750-3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3081109&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
41. Blomstedt P, Tisch S, Hariz MI. Pallidal deep brain stimulation in the treatment of Meige syndrome. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2008;118(3):198-202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336624>
42. Santos-Bueso E, Sáenz-Francés F, García-Sánchez J. Patología ocular en la obra de Rafael Sanzio (III). *La Transfiguración. Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012;87(10):420-1.
43. Pallidus G, Deep I, Stimulation B. Globus Pallidus Interna Deep Brain Stimulation in a Patient with Medically Intractable Meige Syndrome. 2014;7(2):92-4.
44. Czyz CN, Burns J a., Petrie TP, Watkins JR, Cahill K V., Foster J a. Long-term botulinum toxin treatment of benign essential blepharospasm, hemifacial spasm, and Meige syndrome. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;156(1):173-7.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2013.02.001>
45. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J. Long-term efficacy, safety, and side effect profile of botulinum toxin in dystonia: A 20-year follow-up. *Toxicon* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;90(August):5-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130293>
46. Peng B, Chu H, Ke Y-B, Wang W-H, Dong H-J, Lu Z-N, et al. Clinical and electrophysiological studies of botulinum toxin type A for hemifacial spasm complicated with auricular symptoms. *Chinese J Neurol* [Internet]. 2010;43(11):752-5. Available from:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364749574>
<http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.11.004>
<http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=10067876&id=doi:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.11.004&atit>

47. Li YJ, Huang Y, Ding Q, Gu ZH, Pan XL. Evaluation of concentrations of botulinum toxin A for the treatment of hemifacial spasm : a randomized double-blind crossover trial. 2015;14(1):1136-44.
48. Lu AY, Yeung JT, Gerrard JL, Michaelides EM, Sekula RF, Bulsara KR. Hemifacial spasm and neurovascular compression. *ScientificWorldJournal* [Internet]. Hindawi Publishing Corporation; 2014;2014:349319. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4227371&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
49. Diener H, Dodick DW, Turkel CC, Demos G, Degryse RE, Earl NL. Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine. 2014;851-9.
50. Torelli P, Jensen RH, Tavanaiepour D, Levy RM, Tan X, Dai Y, et al. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;53(9):137-46.
51. Grazi L, Usai S. Onabotulinum toxin A (Botox) for chronic migraine treatment : an Italian experience. *Neurol Sci* [Internet]. Springer Milan; 2015;36:35-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-015-2140-2>
52. Giardini CLPTG. Onabotulinumtoxin A for prophylaxis in chronic migraine : preliminary data from headache regional centre of aosta valley. 2014;35(May 2013):2013-4.
53. Schaefer SM, Gottschalk CH, Jabbari B. Treatment of Chronic Migraine with Focus on Botulinum Neurotoxins. 2015;2615-28.
54. Burstein R, Zhang X, Levy D, Aoki KR, Brin MF. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A : Therapeutic implications for migraine and other pains. 2014;34(11):853-69.
55. Russell MB. Clinical trials on onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine. 2011;135-6.
56. Analysis H, Control C, Análise P, Perigos D, Pontos C De. O Essencial de HACCP. 1993;(Princípio 4).
57. Solomon S. Views and Perspectives Botulinum Toxin for the Treatment of Chronic Migraine : 2011;980-4.
58. Lin K, Chen S, Fuh J, Wang Y. ScienceDirect Efficacy , safety , and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory chronic migraine : A retrospective study. *J Chinese Med Assoc* [Internet]. Elsevier Taiwan LLC and the Chinese Medical Association; 2014;77(1):10-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2013.09.006>
59. Cernuda-morollón E, Martínez-cambor P, Ramón C, Larrosa D. CGRP and VIP Levels as

- Predictors of Efficacy of Onabotulinumtoxin Type A in Chronic Migraine. 2014;
60. Burmeister J, Holle D, Bock E, Ose C, Diener H-C, Obermann M. Botulinum neurotoxin type A in the treatment of classical Trigeminal Neuralgia (BoTN): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. *Trials*; 2015;16(1):550. Available from: <http://www.trialsjournal.com/content/16/1/550>
 61. Wu C-J, Lian Y-J, Zheng Y-K, Zhang H-F, Chen Y, Xie N-C, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* [Internet]. 2012;32(6):443-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22492424>

Apendice A - Anexos

Anexo I: Escala de Ashworth Modificada

Grau	Observação Clínica
0	Tónus normal
1	Ligeiro aumento do tónus do musculo em resposta ao movimento(de flexão ou extensão) perceptível à palpação. Ou mínima resistência muscular no fim do arco do movimento.
+1	Ligeiro aumento da resistência muscular em resposta ao movimento de flexão ou extensão seguida de uma resistência mínima no resto do arco do movimento (menos de metade do arco é afectado).
2	Aumento do tónus em mais de metade do arco do movimento. Mas a articulação move-se facilmente.
3	Musculo em flexão ou em extensão. Dificuldade no movimento passivo.
4	Musculo rígido em flexão ou extensão ao movimento passivo.

Anexo II - Critérios da terceira edição da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD III beta), para as enxaquecas crónicas.

Enxaqueca Cronica

Descrição:

Enxaqueca que ocorre em 15 ou mais dias por mês, por mais de 3 meses com as características de cefaleia do tipo enxaqueca em pelo menos 8 dias por mês.

Critérios de classificação:

- A. Cefaleia (idêntica à cefaleia do tipo de tensão e/ou à enxaqueca) em ≥ 15 dias por mês, em mais de 3 meses e preenchendo os critérios B e C.
- B. Ocorrendo num paciente que tenha tido pelo menos 5 episódios que preencham os critérios B-D do diagnóstico de enxaqueca sem aura e/ou critérios B e C da enxaqueca com aura.
- C. Em ≥ 8 dias por mês cumprindo alguns dos seguintes:
 - 1. Critérios C e D de enxaqueca sem aura.
 - 2. Critérios B e C de enxaqueca com aura.
- D. Sem melhor explicação por outro diagnóstico da ICHD III beta.

Critérios B a D de enxaqueca sem aura:

B. Episódios de cefaleias que duram 4 a 72h (não tratados ou tratados sem sucesso).

C. Pelo menos 2 das 4 seguintes características:

- 1. Localização unilateral
- 2. Pulsátil
- 3. Dor moderada a grave
- 4. Agravamento pela actividade física ou pelo seu evitamento.

D. Durante a Cefaleia pelo menos 1 dos seguintes:

- 1. Náuseas ou vómitos
- 2. Fotofobia e fonofobia.

Critérios B e C de enxaqueca com aura:

B. Um ou mais dos seguintes sintomas de aura totalmente reversíveis:

- 1. Visual

2. Sensitivo
3. Fala ou linguagem
4. Motor
5. Tronco Cerebral
6. Retiniano

C. Pelo menos 2 das 4 características seguintes:

1. Pelo menos um dos sintomas de aura alastra gradualmente em 5 ou mais mins e ou 2 ou mais sintomas aparecem sucessivamente.
2. Cada sintoma individual de aura dura 5 a 60 min.
3. Pelo menos um dos sintomas de aura é unilateral.
4. A aura é acompanhada ou seguida em 60 min por cefaleia.

Anexo III - Critérios da segunda edição da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD II), para as enxaquecas crônicas.

Enxaqueca crônica

Descrição:

Enxaqueca que ocorre em 15 ou mais dias por mês, por mais de 3 meses na ausência de abuso de medicação.

Critérios de classificação:

- A. Cefaleia que cumpre os critérios C e D de enxaqueca sem aura num período de 15 dias/mês por > 3 meses no ano.
- B. Não atribuída a outra causa.

Critérios C e D de enxaqueca sem aura aguda:

- C. Cefaleia que tenha ao menos 2 das seguintes características:
 - 1. Localização unilateral;
 - 2. Pulsátil;
 - 3. Intensidade da dor moderada ou severa;
 - 4. Agravamento ou evitamento pelas actividades diárias (como andar ou subir escadas).
- D. Durante a cefaleia, ao menos 1 dos seguintes:
 - 1. Náuseas e/ou vômitos;
 - 2. Fotofobia e fonofobia.