

USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA PRÁTICA CLÍNICA

ABEL FELIPE FREITAG

AIMEÊ FEROLDI

Universidade Estadual de Maringá – Paraná – Brasil

abel_freitag@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O ácido botulínico é um rico complexo de proteínas incluindo uma neurotoxina capaz de promover o Botulismo, doença na qual envolve fraqueza ou paralisia muscular. Esta doença envolve sete sorotipos diferenciados, sendo classificados de A à G. Estas toxinas se diferem pelo seu mecanismo de ação, sua síntese e ação intracelular. O que se conhece atualmente, é que a toxina do tipo A é considerada a mais potente, e também é ela a mais usada clinicamente, porém as toxinas da classe B e F, são usadas da mesma forma na prática clínica (FERREIRA et al., 2008).

Uma intoxicação causada por esta substância gera uma ação celular, restrita ao Sistema Nervoso Central, que pode ser dividida em três partes: (1) Ligação ao terminal neural pré-sináptico; (2) Internalização; (3) Ação intraneuronal (inibição do neurotransmissor)

O mecanismo de ação da toxina botulínica é restrito ao Sistema Nervoso Periférico, porém existem relatos confirmados da ação desta toxina também no Sistema Nervoso Central, desta forma uma contaminação em doses descontroladas da substância tem como consequência a inibição de neurotransmissores provocando a perda de sinapses efetivas corpóreas (FERREIRA et al., 2008).

A toxina botulínica (BTX) é metabolizada por um bacilo Gram-positivo, *Clostridium botulinum*, o qual é encontrado em água doce e salgada, e também no solo do mundo todo. Esta toxina é considerada hoje como a de maior incidência de morte que se tem conhecimento, sendo que possui dose letal de 1(um) nanograma de toxina por quilograma de peso corporal, e apesar destes altos índices letais, há uma grande especulação em relação ao potencial clínico e terapêutico desta toxina devido a sua capacidade de tratamento de patologias neurológicas, a nível oftálmico e também na indústria cosmética (BACHUR et al., 2009).

Em 1817, foram descritos relatos sobre o botulismo apresentando evidências clínicas desta toxina, evidenciando que tal substância tinha a capacidade de interromper transmissões em nível de sistema nervoso periférico e autônomo (BACHUR et al., 2009).

Partindo do *C. botulinum*, sete distintas toxinas são produzidas da germinação de esporos (A, B, C1, D, E, F e G). Tipos A, B, E, e F são responsáveis pela maioria dos casos humanos. No Brasil, os relatos de botulismo foram causados por toxinas A ou B e estavam relacionados com comerciantes e em casa com conservas de frutas, legumes ou carne e outros alimentos (ROWLANDS et al., 2010).

Após várias teorias propostas sobre a origem da toxina botulínica, em 1895, um microbiologista alemão, Emile Van Ermengem, relacionou a epidemia do botulismo com o isolamento de uma bactéria encontrada nos alimentos servidos durante um funeral em um vilarejo belga. Tal relação ocorreu após 34 pessoas terem sido contaminadas, sendo que 3 foram a óbito. Nos alimentos servidos no funeral o microbiologista isolou esporos de um bacilo anaeróbio, o qual foi nomeado como *Bacillus botulinus*, e com estudos em laboratório pode-se concluir que o bacilo apresentava sinais de paralisia em animais (BACHUR et al., 2009).

O diagnóstico laboratorial de botulismo é confirmado pela presença da toxina em amostras clínicas e/ou sobras de alimentos já consumidos pelos pacientes. Os testes padrões utilizados para a detecção e identificação da neurotoxina botulínica são toxicidade dos alimentos analisados e testes de bioensaio de neutralização. Embora outros testes *in vitro* têm sido desenvolvidos, nenhum deles apresentou sensibilidade e especificidade em comparação com o bioensaio, que é considerado uma ferramenta eficiente para a detecção de toxina. A

Seção de Microbiologia Alimentar do Instituto Adolfo Lutz é o único laboratório no Brasil que tem realizado o diagnóstico de botulismo desde 1982 (ROWLANDS et al., 2010).

Pouco tempo depois o bacilo foi renomeado, passando a ser conhecido como *Clostridium botulinum*, desde então vários pesquisadores passaram a analisar a possibilidade do uso terapêutico da substância. Quase 100 anos depois, em 1973, um trabalho realizado com macacos teve o uso da toxina botulínica tipo A nos músculos dos olhos, para o tratamento de estrabismo, e cinco anos depois o mesmo tratamento foi aplicado em humanos, sendo que a partir deste trabalho a toxina botulínica foi consolidada como produto farmacêutico, sendo conhecida hoje como Botox® (BACHUR et al., 2009).

Tal toxina é considerada uma potente substância, na qual foi responsável por levar a óbito vários indivíduos que tiveram contato com alimentos contaminados, devido à paralisia de toda musculatura estriada e a parada respiratória. Em contrapartida, em meio a vários efeitos indesejáveis, um dos pontos positivos foi a descoberta de que o mesmo efeito bloqueador muscular, é responsável também por contribuir em muitos quadros clínicos, entre eles o tratamento de estrabismo e a hiper-hidrose (GILBERTONI et al., 2006).

A toxina botulínica teve seu estudo iniciado para a correção de estrabismo, e passou a ser utilizada também no tratamento de espasmos musculares e distonias de várias origens (focais, espásticas, de mãos, pernas, etc.) (ANDRADE et al., 1997).

MECANISMO DE AÇÃO

De maneira geral, a BTX atua através do bloqueio de acetilcolina, inibindo a transmissão neuromuscular, e como consequência resulta em uma paralisia local. (BACHUR et al., 2009).

O mecanismo de ação pode ser explicado por quatro etapas seqüenciais relatadas após a aplicação da injeção de BTX: (1) A internalização com endocitose da toxina, (2) Mudança do pH com alteração conformacional da cadeia pesada, (3) Translocação da cadeia leve, (4) Proteólise das SNARES- (soluble N-ethylmaleimide fusion attachment protein receptor),-proteínas pela cadeia leve.

O complexo SNARES atuam na mediação da fusão das vesículas sinápticas com a membrana neuronal. Ao ser injetada no músculo, a toxina botulínica passa a agir em receptores glicoprotéicos, que por sua vez são específicos das BTX. Porém, esta seletividade pode variar dependendo do sorotipo da toxina usado (BACHUR et al., 2009).

A TXB, uma das mais potentes toxinas bacterianas conhecidas, tem reconhecidamente ação terapêutica eficaz no tratamento de algumas síndromes dolorosas. Entretanto, algumas de suas indicações ainda estão em fase de comprovação com relação a sua eficácia (COLHADO et al., 2009).

A primeira fase, de internalização, não ocorre diretamente com a penetração na membrana celular, mas ocorre de forma que a endocitose permanece mediada por receptores e em seqüência ocorre a clivagem da neurotoxina. Na etapa que se segue, há uma acidificação no interior da vesícula resultando em uma modificação na estrutura da toxina, evidenciando a alteração na cadeia pesada, que por consequência modifica a cadeia leve. No citosol, a cadeia leve quebra o complexo SNARE, que encontra-se rico em proteínas necessárias para realizar exocitose, ocorrendo assim o bloqueio da ação do neurotransmissor (BACHUR et al., 2009).

A toxina botulínica, produzida pelo *Clostridium botulinum*, causa bloqueio das conexões colinérgicas da placa neuromotora por inibição da acetilcolina, prejudicando funcionalmente o músculo. Quando é injetada no músculo, produz enfraquecimento ou paralisia temporária dose-dependente (WATTIEZ et al., 2000).

Um dos pontos desfavoráveis é que este bloqueio é apenas temporário e logo é retomado; o efeito clínico pode retardar de um a quatro meses, porém o retorno funcional do músculo ainda não está totalmente elucidado, o que se tem conhecimento é que um dos fatores para o funcionamento normal do músculo é o brotamento de fibras para a formação de um novo entroncamento muscular, que mais tarde sofrerá retração, e por fim permanecerá o

entroncamento original. Este processo pode se estender por até 90 dias, mas pode haver variação dependendo do sorotipo usado. Uma segunda hipótese para a restauração muscular é a regeneração dos complexos SNARES (BACHUR et al., 2009).

Alguns relatos apontam que o paciente ao receber injeções repetitivas de BTX do tipo A, acabam perdendo a resposta ao tratamento, e como maneira alternativa, passam a ser tratados com outros sorotipos da toxina (CARDOSO, 2003).

ALGUMAS PATOLOGIAS TRATADAS COM BTX

Nos anos de 1984 à 2004 foi realizado um levantamento bibliográfico em diferentes periódicos (Lilacs, Medline, Pubmed e Scielo) em relação ao uso terapêutico da toxina botulínica nas manifestações neurológicas, sendo que o uso desta toxina apresentou um resultado excelente em relação à melhoria das complicações causadas por lesões neurológicas centrais. O motivo pelo qual levou uma intensificação nas buscas de resultados na evolução de situações neurológicas graves foi o impacto causado pelo acometimento deste quadro clínico na saúde da população (GIBERTONI et al., 2006).

De modo geral, os distúrbios neurológicos acometem o sistema nervoso central, gerando lesões as quais promovem disfunções de acordo com o local acometido, variando desde a incapacidade de alguns membros até a completa inaptidão (GIBERTONI et al., 2006).

A toxina botulínica do tipo A é um tratamento efetivo para determinados transtornos neurológicos. O mecanismo de ação da TXB-A faz-se por meio do bloqueio da liberação da acetilcolina na junção neuromuscular, e como consequência gera uma paralisia muscular focal (ALOÉ et al., 2003).

Com base nestes quadros, em 1994 a Academia Americana de Neurologia estabeleceu normas para o tratamento de doenças neurológicas visando o uso da toxina botulínica para tal circunstância, enfatizando doses baseadas no peso e massa corpórea individual (GIBERTONI et al., 2006).

Um sintoma comum encontrado em pacientes com deficiências neurológicas é um aumento significativo na produção salivar em decorrência de uma falha na coordenação da musculatura da língua. O primeiro relato de redução da saliva pelo intermédio da toxina botulínica foi em gatos, em 1923 e logo após foi usada no tratamento de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), a qual é caracterizada pela degeneração e atrofia musculares, iniciando-se principalmente pela dificuldade de deglutir, engolir saliva e dificuldade na articulação das palavras. Aproximadamente 50% dos pacientes que possuem ELA apresentam distúrbios no controle da saliva. Um dos tratamentos indicados para minimizar os efeitos desta doença é a utilização do Botox®, sendo esta a alternativa com maiores efeitos positivos ao tratamento (MANRIQUE, 2005).

O uso da toxina botulínica também é a primeira escolha em casos de distonias focais, mesmo que uma porcentagem pequena dos pacientes tratados acabam por demonstrar algum tipo de intolerância a toxina, de modo geral os resultados são relevantes, e para estes pacientes intolerantes faz-se o tratamento com outro tipo de sorotipo da toxina (CARDOSO, 2003).

Recentemente a toxina botulínica do tipo A (BTX-A) foi usada para tratamento de bruxismo secundário relacionado a outros transtornos do movimento, como distonia cervical, espasmos oromandibulofaciais e doença de Huntingtons (também chamada de distonia secundária ou sintomática). O efeito clínico da TXB-A no bruxismo secundário é observado em aproximadamente dois a quatro dias após a injeção, tendo em vista que os efeitos benéficos duram cerca de quatro meses com redução dos sintomas diurnos e da hipertrofia muscular. O tratamento com TXB-A é relativamente seguro, e a ocorrência de disfagia e paralisia da musculatura mastigatória e facial é incomum (ALOÉ et al, 2003).

Estudos mostram que o uso de BTX-A em 18 pessoas com ranger de dentes relacionados aos demais tipos de tratamento clínico e odontológico. TXB-A nas doses de 25

MU a 100 MU foi eficiente para eliminação dos sintomas, porém não existem estudos a longo prazo comprovando a eficácia de TXB para o tratamento de bruxismo primário ou secundário (ALOÉ et al., 2003).

Além destas patologias relatadas, cujo tratamento do Botox® mostra-se significativamente eficiente, outro quadro comumente tratado com esta toxina é a Hiperhidrose, patologia na qual é definida como sudorese que ultrapassa a necessidade de termoregulação corpórea e é uma condição que pode trazer desagrado a seus portadores. Atinge até 1% da população e qualquer procedimento que envolva riscos desproporcionais ao problema devem ser descartados como forma de tratamento, uma vez que é considerada uma manifestação benigna. A toxina botulínica começou a ganhar espaço na indústria, e vem sendo utilizada com segurança em amplas indicações, inclusive no controle da hiperhidrose, sendo que ela mostra-se cada vez mais uma alternativa segura e simples para o controle da sudorese excessiva (FRANCHISHELLI et al., 2000).

Na última década, a introdução da toxina botulínica tipo A no tratamento da hiperhidrose tem se mostrado bastante eficaz. Tal toxina aglutina-se nas terminações nervosas das fibras simpáticas pós-ganglionares que inervam as glândulas sudoríparas. Ela então é internalizada via endocitose e depois liberada no citoplasma axonal. Ao seccionar a proteína de membrana celular SNAP-25, necessária para liberação da acetilcolina, a toxina impede a liberação desse neurotransmissor. As glândulas passam, portanto, a não receber o estímulo para a secreção. Com base nesse mecanismo de ação e nos últimos achados sobre o uso clínico da toxina botulínica, este estudo propõe revisar criticamente a literatura sobre a eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento da hiperhidrose (DIAS et al., 2001).

Em um estudo com pacientes tratados com a toxina, dois portadores de hiperhidrose axilar e dois portadores de hiperhidrose palmar, houve supressão da sudorese nos quatro pacientes por períodos de 4 à 9 meses. O uso da técnica é recente e não há ainda trabalhos com grande número de casos tratados por hiperhidrose, que permitam estabelecer a melhoria dos volumes aplicados e prever duração dos resultados. Entretanto é um tratamento seguro, de técnica simples, ambulatorial, que não retira o paciente de suas atividades normais. Os resultados iniciais permitem acreditar que os estudos devem ser mantidos, procurando confirmar a impressão de que o uso da toxina botulínica para o tratamento da hiperhidrose é uma solução simples para uma condição também simples (FRANCHISHELLI et al., 2000).

As formas de tratamento da hiperhidrose podem ser agrupadas em paliativas e definitivas. Os antiperspirantes (Ex: cloreto de alumínio a 20%) têm efeitos pouco duradouros – em média sete dias – além de causar irritação e tolerância. O uso de iontoforese (introdução de radicais químicos nos tecidos) só impede a sudorese durante o tratamento, sendo sua eficácia limitada. As drogas anticolinérgicas, também paliativas, causam efeitos colaterais como alterações da visão, boca seca, sedação e náusea. A remoção das glândulas axilares por excisão ou lipossucção é uma terapia definitiva, mas pode provocar hemorragia, infecção, parestesia, cicatrizes e reinervação (DIAS et al., 2001).

A paralisia cerebral (PC) é a causa mais comum de incapacidade física em crianças, com uma incidência de 1,5-3 casos por 1000 nascidos vivos. A espasticidade é um sintoma incapacitante clínico que é prevalente nos pacientes com PC. O principal problema associado com espasticidade são a perda de força, equilíbrio e controle motor seletivo dos músculos, bem como aumento do tônus muscular, levando a problemas secundários, tais como contraturas fixas e deformidades ósseas, causando disfunção motora grave em pacientes. Tratamento com toxina botulínica tipo A (BTX-A) tem sido uma opção bem estabelecida na gestão interdisciplinar da espasticidade desde o final de 1980, proporcionando reduções focal do tônus muscular em pacientes com PC. No entanto, as interpretações da literatura sobre este assunto são um desafio devido às dificuldades de medir as mudanças funcionais e espasticidade em crianças (UNLU et al., 2010).

Vários estudos randomizados e não randomizados controlados têm demonstrado a eficácia de injeções de BTX-A na redução do tônus muscular, aumentando a amplitude de

movimento, e melhorar a postura e marcha em pacientes com PC. No entanto, alguns estudos têm demonstrado pouco benefício da BTX-A com relação a ganhos funcionais e qualidade de vida. Embora essa discrepância entre os vários estudos pode ser explicada por diferenças no método, este ponto necessita de maiores esclarecimentos (UNLU et al., 2010).

A aplicação bem sucedida de BTX tem sido relatada em um número crescente de doenças urológicas, incluindo hipocontratilidade do músculo detrusor, distúrbios sensoriais, cistite intersticial, e hiperplasia prostática benigna. Até o momento, a aplicação mais generalizada urológica de BTX foi no tratamento de urgência urinária e incontinência, devido à hiperatividade do detrusor. Conseqüentemente a melhora subjetiva e objetiva dos resultados são demonstrados em inúmeras investigações usando injeção de BTX no tratamento de ambas as populações. E apesar do sucesso inicial alcançado através de injeção de BTX no tratamento de disfunção miccional, a melhoria é necessária. Sem dúvida, o obstáculo mais importante para a utilização generalizada urológica de BTX é a falta de técnica padronizada para a administração intravesical BTX (RAPP et al., 2007).

A primeira aplicação da toxina botulínica tipo A (BoNT-A) em urologia foi a sua injeção no esfíncter urinário para tratar neurogênica dissinergia detrusor-esfíncter (DSD) em homens tetraplégico. Desde 1988, os resultados das injeções focal BTX-A no esfíncter, na parede da bexiga e na próstata têm aumentado o interesse dos urologistas nesta nova modalidade terapêutica promissora (PATKI et al., 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando fatos relatados desde a descoberta da toxina botulínica, pode-se observar o seu potencial terapêutico. Apesar de ser uma substância altamente tóxica, demonstra-se ser segura quando utilizada dentro das doses preconizadas para as indicações clínicas e estéticas.

O maior obstáculo para o uso da BTX é, sem dúvida, o alto custo do tratamento. Porém, outro obstáculo vem surgindo, que é a imunorresistência à BTX, que ocorre mais comumente em pacientes que utilizam grandes doses do produto ou não respeitam o tempo mínimo de intervalo entre as aplicações. Apesar do grande número de indicações clínicas na atualidade, ainda há potencial para uso da BTX em outros cenários, e isto deverá ocorrer à medida que a compreensão dos aspectos moleculares da BTX for avançando, bem como os aspectos fisiológicos de determinadas patologias puderem ser relacionados ao uso da BTX como tratamento.

REFERÊNCIAS

ALÓÉ, Flávio; GONÇALVES, Lilian Regina; AZEVEDO, Alexandre e BARBOSA, Ricardo Castro. **Bruxismo durante o sono**. Revista de Neurociências. São Paulo, 2003.

ANDRADE, Luiz Augusto F.; BORGES, Vanderci; FERRAZ, Henrique Ballalai; AZEVEDO-SILVA, Sonia Maria. Experiência com aplicação de Toxina Botulínica A em 115 pacientes. **Arq. Neuropsiquiatria**. São Paulo, 1997.

BACHUR, T., Veríssimo; SOUZA, D.; VASCONCELOS, M. S. & Sousa, . Toxina Botulínica: De veneno a tratamento. **Revista Eletrônica Pesquisa Médica**. Fortaleza – CE, 2009.

CARDOSO, Francisco. Toxina botulínica tipo B no manejo de distonia não-responsiva a toxina botulínica tipo A. **Arq. Neuro-Psiquiatria**. São Paulo, 2003.

COLHADO, Orlando Carlos Gomes; BOEING, Marcelo; ORTEGA, Luciano Borna. Toxina Botulínica no Tratamento da Dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. São Paulo, 2009.

DIAS, Lislaine; MARÇAL, Lorena; RODRIGUES, Maíra; ALVES, Túlio C. A.; PONDÉ, Milena P. Eficácia da Toxina Botulínica no Tratamento da Hiperidrose. **Revista de Neurociências**, São Paulo, 2001.

FERREIRA, D.N.S.; CHOUERI, E.H.L.; GODINHO, J.P.M. Ação Celular da Toxina Botulínica e do Acido Retinóico. **Rev Univ. Estadual Paulista**. São Paulo, 2008.

FRANCHISCHELLI, Miguel Neto; JUNQUEIRA, Leandro de Oliveira Rezende; FRANCHISCHELLI, Renata Trazzi. Tratamento da hiper-hidrose axilar e palmar com a toxina botulínica. **Rev. Cirurgia Vascular e Angiologia**. São Paulo, 2000.

GIBERTONI, Fábio; ARAÚJO, Ana Paula Galberto de; LOPES, Josiane. A utilização da toxina botulínica em pacientes com distúrbios neurológicos centrais. **Revista Moreira Jr**. Londrina – PR, 2006.

MANRIQUE, Dayse. Aplicação de toxina botulínica tipo A para reduzir a saliva em pacientes com esclerose lateral Amiotrófica. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. São Paulo, 2005

PATKI, Prasad; WOOSHUSE, Joe B.; PATIL, Krisna; HAMID, Rizwan; SHAH, Julian. An effective day case treatment combination for refractory neuropathic mixed incontinence. **Rev Neurology**. Brockley Hill, 2008.

RAPP, David E.; LUICIONI, Alvaro; BALES, Gregory T. Botulinum toxin injection: a review of injection principles and protocols. **Rev.Int. braz j urol**. vol.33 no.2 .Chicago, 2007.

ROWLANDS, Ruth E.G.; RISTORI, Christiane Asturiano; LOPES, Giselle I.S.; PAULA, Ana Maria Ramalho de; SAKUMA, Harumi; GRIGALIUNAS, Raquel; FILHO, Roberto Lopreato; GELLI, Dilma Scala; EDUARDO, Maria Bernadete de Paula; JAKABI, Miyoko. Botulismo no Brasil, 2000-2008: epidemiologia, achados clínicos e diagnóstico laboratorial. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. São Paulo, 2010

UNLU, Ece; CEVIKOL, Alev; BAL, Burcu; GONEN, Emel; CELIK, Ozlem; KOSE, Gulsen. Multilevel botulinum toxin type a as a treatment for spasticity in children with cerebral palsy: a retrospective study. Ankara, Turkey **Clinical Science**, 2010.

WATTIEZ, Raquel ; CASANOVA, Fábio Henrique Cacho; CUNHA, Rosana N. Pires da; MENDONÇA, Tomás Scalamandré. Correção de estrabismo paralítico por injeção de toxina botulínica **Arq. Bras. de Oftalmologia**. São Paulo, 2000.

Abel Felipe Freitag
abel_freitag@hotmail.com
Rua José Clemente, 836 (apto. 301)
Zona 07, Maringá – PR, 87020-070
(44) 8854-3869