

TOXINA BOTULÍNICA NO BLEFAROESPASMO, NO ESPASMO HEMIFACIAL E NA DISTONIA CERVICAL

RESULTADOS EM 33 PACIENTES

SÉRGIO A. P. NOVIS*, JAMES PITÁGORAS DE MATTOS**, ANA LÚCIA ZUMA DE ROSSO***

RESUMO - Avaliamos os resultados terapêuticos obtidos com o emprego de toxina botulínica do tipo A em 33 pacientes com distonia (12 com blefaroespasm; 10 com espasmo hemifacial e 11 com torcicolo espasmódico). Utilizamos uma escala de pontuação de gravidade antes de cada aplicação, sendo reavaliados duas semanas após, seguindo a mesma escala. Entre os com blefaroespasm, oito eram mulheres e quatro homens; a média de idade foi 57,7 anos; a média do tempo de doença de quatro anos; três tinham história similar na família; nove eram essenciais e três fizeram uso de neurolépticos (distonia tardia). A dose média empregada ficou em 51,3 U, com a duração média do efeito benéfico de 2,8 meses. Do total de 22 aplicações (injeções e reinjeções), 14 (63,7%) tiveram resultado ótimo, 5 (22,7%) bom e três (13,6%) nulo. Naqueles com espasmo hemifacial, oito eram mulheres e dois homens; a média de idade foi 52,6 anos; a média do tempo de doença 7,4 anos; oito eram essenciais e dois pós-paralíticos. A dose média empregada ficou em 32 U. Do total de 15 aplicações, todos (100%) tiveram resultado ótimo, com a duração média do efeito benéfico de 3,4 meses. Nos pacientes com distonia cervical, oito eram homens e três mulheres; a média de idade foi 44,2 anos; a média do tempo de doença 12,2 anos; seis eram essenciais, três fizeram uso de neuroléptico e dois tinham história familiar. A dose média empregada ficou em 238,6 U, com a duração média do efeito benéfico de 4,7 meses. Do total de 20 aplicações, 18 (90%) tiveram resultado bom, 1 (5%) regular e 1 (5%) nulo. Ptose palpebral, paresia facial e disfagia foram os efeitos colaterais mais encontrados. Concluímos que a toxina botulínica revelou-se eficaz no tratamento destas condições.

PALAVRAS-CHAVE: toxina botulínica, distonia, blefaroespasm, espasmo hemifacial, distonia cervical.

Botulinum toxin in blepharospasm, hemifacial spasm and cervical dystonia: results in 33 patients

SUMMARY - The effects of botulinum toxin type A were studied in 33 patients with dystonia (12 blepharospasms, 10 hemifacial spasms and 11 spasmodic torticollis). A rate scale was used to evaluate the severity of the dystonic movements, before and two weeks after each injection. Among blepharospasm patients, eight were female and four were male; the mean age was 57.7 years; the mean time of the disease duration was four years. Three had familial history for similar disease; nine were essential and three had used neuroleptic drugs (tardive dystonia). The mean dose used was 51.3 U, with a mean time of beneficial effects of 2.8 months. For 22 injections and reinjections, 14 (63.7%) showed an excellent result, five (22.7%) good and three (13.6%) null. In the hemifacial spasm group, eight were female and two male; the mean age was 52.6 years; the mean time of the disease duration was 7.4 years; eight were essential and two post-paralytic. The mean dose used was 32 U. From the total of 15 injections and reinjections, all of them (100%) had an excellent result, with a mean time of beneficial effect of 3.4 months. Among the cervical dystonic patients, eight were male and three female; the mean age was 44.2 years; the mean time of the disease duration was 12.2 years; six had essential dystonia, three had used neuroleptic drugs and two had familial history for similar disease. The mean dose used was 238.6 U, with the mean duration of effect of 3.5 months. From the total of 20 injections and reinjections, 18 (90%) had good result, one (5%) mild and one (5%) null. Ptosis, facial palsy and dysphagia were the most common side effects seen. We conclude that botulinum toxin is effective for the treatment of such disorders.

KEY WORDS: botulinum toxin, dystonia, blepharospasm, hemifacial spasm, cervical dystonia.

Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro; *Professor Titular; **Professor Adjunto, Chefe do Setor de Doenças Extrapiramidais; ***Médica Neurologista. Aceite:28-janeiro-1995.

Dr. Sérgio A.P. Novis - Rua Visconde de Pirajá 330/513 - 22410-000 Rio de Janeiro RJ - Brasil.

No início da década de 80, Scott¹⁵ utilizou, pela primeira vez, a toxina botulínica do tipo A, no homem, para correção de estrabismo. Nos últimos anos o emprego da toxina botulínica do tipo A tem se tornado prática relativamente crescente nos centros neurológicos mais desenvolvidos, sobretudo indicada no tratamento de distúrbios do movimento, tais como: distonias focais (blefaroespasmos, câimbra profissional, torcicolo espasmódico - por exemplo), síndrome de Meige, espasmo hemifacial, tremores essencial e parkinsoniano, espasticidade, tiques, entre outros^{1,4,10-14}. É considerada como droga segura e de escolha no blefaroespasmos, na câimbra profissional, na disфония espástica e no espasmo hemifacial^{1,4,11,14}. Controvérsias existem, no entanto, em considerá-la como droga de primeira escolha na distonia cervical, pois as altas doses preconizadas conduzem ao alto custo, preferência, a maioria, começar com farmacoterapia alternativa¹. Está particularmente contra-indicada em crianças, em gestantes, durante a amamentação, na miastenia gravis, na síndrome de Lambert-Eaton e na doença do neurônio motor. Atualmente, existem oito tipos antigenicamente distintos de toxina botulínica: A, B, C1, C2, D, E, F e G¹⁴. A do tipo A, considerada a mais potente e a primeira a ser comercializada, é a que se utiliza na prática médica corrente, encontrando-se ainda em experimentação a do tipo F. O mecanismo de ação se faz através do bloqueio da liberação do neurotransmissor da sinapse periférica colinérgica (acetilcolina)¹⁴. Esse fato não afeta a excitabilidade elétrica nem a condutividade do nervo ou do músculo¹⁴. Enquanto o bloqueio dos receptores processa-se de imediato, o efeito paralisante, no entanto, leva mais tempo para ocorrer¹⁴. O objetivo do tratamento é produzir fraqueza muscular (efeito paralisante) suficiente para eliminar o excesso de contração, preservando, porém, a sua função normal¹².

A oportunidade que tivemos de utilizar a toxina botulínica do tipo A em pacientes com blefaroespasmos, espasmo hemifacial e distonia cervical, levou-nos ao presente estudo que visa analisar e discutir os seus resultados.

MATERIAL E MÉTODOS

Trinta e três pacientes, provenientes do ambulatório do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ (Setor de Doenças Extrapiramidais) e da clínica particular, utilizaram toxina botulínica do tipo A (Allergan, Inc.) para o tratamento de três condições neurológicas: blefaroespasmos, espasmo hemifacial e distonia cervical.

Havia 12 pacientes com blefaroespasmos, assim distribuídos: oito mulheres e quatro homens com média de idade de 57,7 anos (de 32 a 79 anos) e média do tempo de doença de quatro anos (de seis meses a 20 anos); três (25%) apresentavam história similar na família; seis (50%) eram essenciais e três (25%) fizeram uso de neurolépticos (distonia tardia). A dose média empregada de toxina botulínica ficou em 51,3 U (de 25 a 70 U). Precedendo as injeções, submetemos os pacientes à seguinte escala de pontuação de gravidade: 1 - sintomas leves, sem incapacidade funcional; 2 - moderados, com cegueira funcional ocasional; 3 - graves, com cegueira funcional persistente. A avaliação da resposta terapêutica semanas após baseou-se na modificação da pontuação nessa escala, a saber: nula - sem melhora; boa - melhora em um ponto na escala, mantendo alguns sintomas; ótima - assintomático ou melhora em dois pontos na escala (Tabela 1).

No que se refere ao espasmo hemifacial, havia 10 pacientes. Oito eram mulheres e dois homens com média de idade de 52,6 anos (de 34 a 64 anos) e média do tempo de doença de 7,4 anos (de 1 a 15 anos); oito (80%) eram essenciais e dois (20%) pós-paralíticos. A dose média de toxina botulínica empregada ficou em 32 U (de 25 a 47 U). A gravidade da doença baseou-se na seguinte escala de graduação: 1 - abalos leves, ocasionais; 2 - moderados e frequentes; 3 - graves, intensos e muito frequentes. Avaliamos a resposta terapêutica à partir dos seguintes itens: nula - sem melhora; boa - melhora em um ponto na escala, mantendo alguns sintomas; ótima - assintomático ou melhora em dois pontos na escala (Tabela 2).

Dos 11 pacientes com distonia cervical, oito eram homens e três mulheres com média de idade de 44,2 anos (de 23 a 67 anos) e a média do tempo de doença de 12,2 anos (de 1 a 34 anos); seis (54,5%) eram essenciais, três (27,3%) fizeram uso de neurolépticos (distonia tardia) e dois (18,2%) tinham casos semelhantes na família. A dose média de toxina botulínica empregada ficou em 238,6 U (de 120 a 300 U). A escala de pontuação de gravidade utilizada foi: 1 - desvio leve, sem incapacidade funcional; 2 - moderado, sem interferir com a mobilidade crânio-cervical; 3 - moderado que interfere com a mobilidade crânio-cervical; 4 - grave,

Tabela 1. Casística e resultados terapêuticos obtidos com o emprego da toxina botulínica no blefaroespasmto.

CASO	ID	SEX	TEMPO DE DOENÇA	ANT. FAM.	DIAG.	ESCALA DE GRAVIDADE	1ª INJEÇÃO DOSE (U)	RESULTADO DURAÇÃO DO EFEITO	REINJEÇÕES DOSE (U) RESULTADO DURAÇÃO	EFEITOS COLAT.
CFM	67	FEM	3 anos	-	Distonia Tardia	2	60	Ótimo 2 meses	60 - Ótimo - 2 meses 50 - Ótimo - 4 meses 60 - Bom - 2 meses 60 - Ótimo	-
ECJ	59	FEM	2 anos	-	Essência L	3	30	Ótimo 4 meses	50 - Ótimo - 2 meses 33 - Nulo 60 - Bom - 4 meses 60 - Ótimo	ptose palpebral
IFQ	65	FEM	1 ano 6 meses	Irmã	Familiar	2	40	Ótimo 3 meses	50 - Nulo	boca seca, visão turva
AF	32	MAS	6 meses	-	Distonia Tardia	2	60	Ótimo 2 meses	60 - Ótimo - 4 meses	-
EFP	69	FEM	1 ano	Irmã	Familiar	1	50	Ótimo 4 meses	-	boca seca, visão turva
MHLC	66	FEM	1 ano	-	Essência L	3	50	Ótimo 5 meses	50 - Bom	ptose palpebral
SBV	65	FEM	3 anos	-	S. Meige	3	50	Bom 1 mês	50 - Bom	ptose palpebral
MHRT	45	FEM	20 anos	2 irmãos	S. Meige	1	25	Ótimo 3 meses	-	-
AMGS	40	FEM	3 anos	-	Distonia Tardia	3	64	Bom 2 meses	-	ptose palpebral
TP	79	MAS	3 anos	-	S. Meige	1	40	Ótimo 4 meses	-	ptose palpebral
GR	58	MAS	1 ano 6 meses	-	Essência L	3	60	Nulo	-	ptose palpebral
EV	48	MAS	2 anos 6 meses	-	Essência L	3	70	Ótimo 4 meses	-	-

Escala de gravidade: 1 - sintomas leves, sem incapacidade funcional; 2 - moderados, com cegueira funcional ocasional; 3 - graves, cegueira funcional persistente.

incapacitante. A resposta terapêutica baseou-se em quatro variáveis: nula - sem melhora; regular - melhora em um ponto na escala, ainda sintomático; boa - melhora em dois pontos na escala, ainda sintomático; ótima - melhora em três pontos na escala ou assintomático (Tabela 3).

Empregamos 1 ou 2 ml de soro fisiológico a 0,9% para diluir cada frasco de 100 U de toxina botulínica. As seringas de insulina utilizadas continham, portanto, 100 U (cada 0,1 ml = 10 U) e 50 U (cada 0,1 ml = 5 U), respectivamente.

Nos pacientes com blefaroespasmto ou com espasmto hemifacial, as injeções foram aplicadas subcutaneamente; nos com distonia cervical, no corpo dos músculos afetados (Fig 1). Documentamos os pacientes em vídeo antes das aplicações e duas a quatro semanas após.

RESULTADOS

a) *No blefaroespasmto.* Seis pacientes (50%) estavam pontuados em 3 na escala de gravidade, três (25%) em 2 e três (25%) em 1. Do total de 22 aplicações (injeções e reinjeções), 14 (63,7%) tiveram resultado ótimo, cinco (22,7%) bom e três (13,6%) nulo (Fig 2A). O efeito benéfico durou, em média 2,8 meses (de 2 a 5 meses). Ptose palpebral e turvação visual foram os efeitos colaterais mais frequentes.

b) *No espasmto hemifacial.* Conforme a escala de gravidade, os pacientes estavam assim distribuídos: seis (60%) com 3 pontos e 4 (40%) com 2. Do total de 15 aplicações, todos (100%)

Tabela 2. Casuística e resultados terapêuticos obtidos com o emprego da toxina botulínica no espasmo hemifacial.

CASO	ID	SEX	TEMPO DE DOENÇA	DIAG.	ESCALA DE GRAVIDADE	1ª INJEÇÃO DOSE (U)	RESULTADO DURAÇÃO DO EFEITO	REINJEÇÕES DOSE (U) RESULTADO DURAÇÃO	EFEITOS COLATERAIS
MAC	34	FEM	9 anos	Essencial (direito)	3	37,5	Ótimo 5 meses	37,5 - Ótimo - 2 meses 39,5 - Ótimo - 4 meses 35 -	secura olho direito
TJMR	64	FEM	5 anos	Essencial (direito)	3	29,5	Ótimo	-	paresia facial
MIS	38	FEM	10 anos	Essencial (direito)	3	29,5	Ótimo 2 meses	-	ptose palpebral; paresia facial
CFM	58	FEM	10 anos	Pós-paralítico (esquerdo)	2	35	Ótimo 4 meses	37,5 - Ótimo - 4 meses	-
ELM	62	FEM	1 ano	Essencial (direito)	2	15	Ótimo	-	hematomas periorbicular paresia facial
SFS	58	MAS	2 anos	Essencial (direito)	3	34,5	Ótimo	-	paresia facial
ARM	46	FEM	12 anos	Essencial (direito)	3	39,5	Ótimo 4 meses	40 - Ótimo - 5 meses	paresia facial
AMB	48	FEM	7 anos	Essencial (esquerdo)	2	34,5	Ótimo 5 meses	24,5 - Ótimo	ptose palpebral; paresia facial
ISD	53	FEM	3 anos	Pós-paralítico (direito)	2	39,5	Ótimo	-	paresia facial; secura olho direito
GSS	55	MAS	15 anos	Essencial (esquerdo)	3	47	Ótimo	-	paresia facial

Escala de gravidade: 1 - leve, com abalos ocasionais; 2 - moderado, com abalos frequentes; 3 - grave, com abalos intensos e muito frequentes.

tiveram resultado ótimo (Fig 2B), com duração média do efeito terapêutico de 3,4 meses (de 2 a 5 meses). Os efeitos colaterais mais encontrados foram paresia facial e ptose palpebral.

c) Na distonia cervical. De acordo com a escala de gravidade, dois pacientes (18,2%) estavam com 4 pontos e nove (81,8%) com 3. Do total de 20 aplicações, 18 (90%) tiveram resultado bom, um (5%) regular e um (5%) nulo (Fig 2C). A duração média do efeito benéfico foi de 3,5 meses (de 2 a 5 meses). Disfagia, disfonia, boca seca e astenia foram os efeitos colaterais observados.

DISCUSSÃO

Ao empregarmos a toxina botulínica do tipo A no tratamento do blefaroespasma, do espasmo hemifacial e da distonia cervical, tivemos como grande preocupação não nos basearmos em critérios puramente subjetivos para a análise dos resultados, visto que poucas são as publicações que se preocuparam em quantificá-los⁵. Pelo fato de se tratarem de condições clinicamente distintas, resolvemos não unificar os critérios de avaliação de gravidade, assim como dos resultados terapêuticos. Por isso, idealizamos uma escala de pontuação de gravidade para cada uma dessas condições, quantificando, portanto, o grau de comprometimento. Do mesmo modo, a avaliação da resposta terapêutica fez-se através de outra escala tendo por base a anteriormente referida.

a) Blefaroespasma

Do total de 22 aplicações (injeções e reinjeções) em 12 pacientes com blefaroespasma, 19 (86,3%) melhoraram significativamente, enquanto 3 (13,6%) não obtiveram qualquer benefício. Curiosamente, ao aplicarmos a mesma dose de toxina botulínica resultante do mesmo frasco para dois pacientes distintos, em um ocorreu resultado ótimo, enquanto em outro, resultado nulo. Pelo fato deste último paciente ter obtido benefício em injeções posteriores, só podemos interpretar o

Tabela 3. Casuística e resultados terapêuticos obtidos com o emprego da toxina botulínica na distonia cervical.

CASO	ID	SEX	TEMPO DE DOENÇA	ANT. FAM.	DIAG.	ESCALA DE GRAVIDADE	1ª INJEÇÃO DOSE (U)	RESULTADO DO EFEITO	REINJEÇÕES DOSE (U) RESULTADO DURAÇÃO	EFEITOS COLAT.
MCBT	33	FEM	2 anos	-	Rotação p/ E.	3	275	Bom 6 meses	300 - Bom - 8 meses 275 - Bom - 6 meses 200 - Bom	astenia disfagia disfonia
WPP	58	FEM	6 anos	-	Dist. Tardia; Rotação p/ E.; Inclinação p/ E.	3	200	Bom 5 meses	200 - Bom -	disfonia
HJR	47	MAS	3 anos	2 Irmãos	Rotação p/ D.; Inclinação p/ E. Tortipelvis	3	280	Bom 5 meses	300 - Bom	-
ZMP	48	MAS	30 anos	-	Anterocolis; Rotação p/ E.	4	200	Bom 2 meses	300 - Nulo	disfagia acentuada
MHRT	45	FEM	20 anos	2 Irmãos	Dist. Focal da Mão; S. Meige; Rotação p/ D; Retrocolis	3	120	Bom 4 meses	200 - Bom	-
LAG	23	MAS	3 anos	-	Dist. Tardia; Rotação p/ E.; Inclinação p/ D.	4	200	Bom 4 meses	300 - Bom - 4 meses	disfagia
LCS	31	MAS	1 ano 4 meses	-	Rotação p/ E.	3	200	Bom 4 meses	200	boca seca
CLS	47	MAS	34 anos	-	Rotação p/ E.	3	200	Bom 4 meses	-	disfagia
HLL	31	MAS	28 anos	-	S. Meige; Rotação p/ E.; Inclinação p/ E.	3	300	Bom 6 meses	300 - Bom	disfagia
MM	56	MAS	3 anos	-	Dist. Tardia; Rotação p/ E.; Anterocolis	3	200	-	-	-
ACLL	67	MAS	4 anos	-	Rotação p/ E.; Retrocolis	3	200	Regular 2 meses	300 - Bom	disfagia

Escala de gravidade; 1 - desvio leve, sem incapacidade funcional; 2 - moderado, sem interferir com a mobilidade crânio-cervical; 3 - moderado que interfere com a mobilidade crânio-cervical; 4 - grave e incapacitante.

resultado nulo como determinado por problemas técnicos tais como injeção em musculatura não envolvida no desenvolvimento do movimento involuntário. Esses resultados são similares aos encontrados na literatura (69 a 100%)^{1,3,10-13,15}. A menor dose empregada foi 25 U, enquanto a maior, 70 U. Em um paciente somente empregamos, para cada lado, 12,5 U, isto é, a metade da dose recomendada, pelo fato de ter sido submetido, no passado, a correção estética das pálpebras, por entendermos que com menor massa muscular a dose deveria também ser menor. A duração média do efeito benéfico não ultrapassou 2,8 meses, ligeiramente inferior aos registrados na literatura^{11,12}. Esse fato, talvez tenha a sua explicação no rigor da avaliação pelas escalas utilizadas. Entre os efeitos colaterais, que duraram, em média duas semanas, ptose palpebral foi o mais observado. Concluímos que a toxina botulínica do tipo A revelou-se método seguro e altamente eficaz, devendo ser considerada como a droga de escolha no tratamento do blefaroespasm.

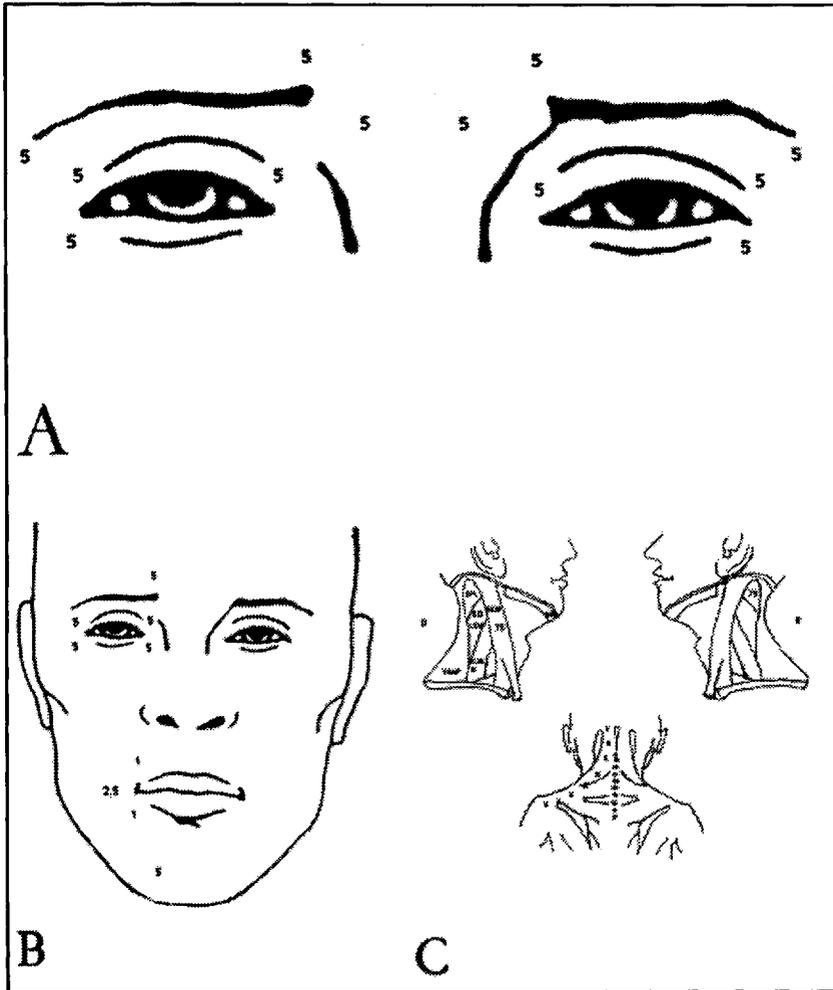


Fig 1. Modelos empregados para aplicações de toxina botulínica no blefaroespasma (A), no espasmo hemifacial (B) e na distonia cervical (C). Os números correspondem às doses utilizadas nas respectivas regiões. Em (C), exemplo de torcicolo com rotação para esquerda e inclinação para a direita. (Modificado de Consky, E. Curso realizado em São Paulo, SP). SPL, splenius capitis; LEV, levator scapulae; SCM, sternocleido mastoide; SCAL M, scalenus medius; TRAP, trapezius; SM, submental.

b) Espasmo hemifacial

Após 15 aplicações (injeções e reinjeções) em 10 pacientes com espasmo hemifacial, todos (100%) melhoraram significativamente, de modo comparável à literatura, que registra melhora acima de 90% dos pacientes^{1,2,10,11,14}. A dose empregada variou de 15 a 40 U. A duração da resposta benéfica ficou entre 2 e 5 meses, o que também coincide com os dados da literatura^{1,2,10,11,14}. Dentre os efeitos colaterais, a maioria apresentou paresia facial, de ocorrência transitória, não ultrapassando duas semanas. Concluímos que a toxina botulínica do tipo A é método seguro e eficaz, devendo ser recomendada, também, como droga de escolha para o tratamento do espasmo hemifacial.

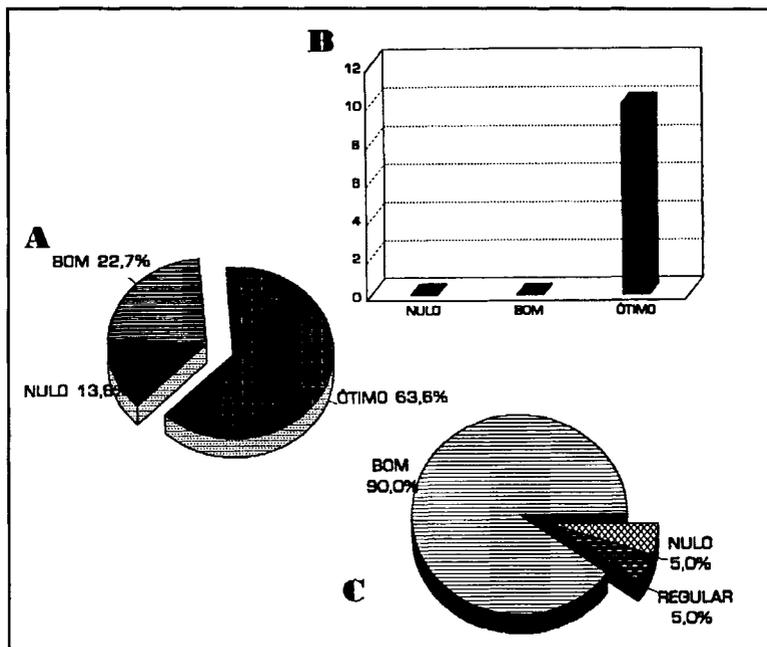


Fig 2. A. Resultados em 12 pacientes com blefaroespasm. B. Resultados em 10 pacientes com espasmo hemifacial. C. Resultados em 11 pacientes com distonia cervical.

c) Distonia cervical

Ao empregarmos a toxina botulínica do tipo A em 11 pacientes com distonia cervical (20 aplicações), obtivemos resposta favorável em 95%; somente em uma aplicação o resultado foi considerado nulo. Os estudos relatados na literatura registram benefício significativo de 53 a 90% dos pacientes^{1,3,10,11,14,15}. Sabemos, por estudos recentes^{3,8,9,15,16}, que, entre as distonias, esta representa a condição que, quando tratada com injeções de toxina botulínica, mais frequentemente se acompanha de resistência terapêutica (10% dos casos) e/ou da produção de anticorpos anti-toxina botulínica (4,3%), provavelmente, relacionada às altas doses empregadas. Pelo alto custo da droga, não conseguimos, em nenhum paciente, empregar doses superiores a 300 U, sendo a menor de 120 U. O benefício alcançado ficou entre dois e cinco meses, sendo relatado na literatura, o tempo médio de três a quatro meses^{3,10-15}. Deve ser ressaltado o efeito benéfico à distância do local da aplicação ocorrido em um de nossos pacientes. Ele notou considerável melhora na distonia do pé após injeção nos músculos do pescoço. Os possíveis mecanismos lembrados pela literatura^{6,7} são a captação local eficiente com transporte axonal retrógrado via neurônios motores da medula ou a distribuição sistêmica por via hematogênica. Notamos a disfagia como o efeito colateral mais frequente, desaparecendo, em média, em duas semanas. Em um dos nossos pacientes, porém, esta se manifestou de modo intenso, com duração de 30 dias. Concluímos que a toxina botulínica do tipo A é método seguro e eficaz para o tratamento da distonia cervical. No entanto, existe alguma controvérsia na literatura¹ em considerá-la como droga de escolha para esta condição, preferindo, alguns autores, farmacoterapia alternativa com o emprego de anticolinérgicos, baclofen, carbamazepina, entre outros.

CONCLUSÃO

A toxina botulínica do tipo A revelou-se método seguro e altamente eficaz para o tratamento do blefaroespasm, do espasmo hemifacial e da distonia cervical. Em que pese o seu alto custo, deve

ser considerada como a droga de escolha nas duas primeiras condições, preferindo, alguns, a farmacoterapia alternativa inicial na última.

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Neurology Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee. Assessment: The clinical usefulness of botulinum toxin A in treating neurologic disorders. *Neurology* 1990, 40:1332-1336.
2. Barbosa ER, Haddad MS, Silva HCA, Carvalho MJ, Bittar MS. Espasmo hemifacial: tratamento com toxina botulínica. *Arq Bras Neurocirurg* 1994, 13:119-122.
3. Clarke CE. Therapeutic potential of botulinum toxin in neurological disorders. *Q J Med* 1992, 82:197-205.
4. Cohen LG, Hallett M, Geller BD, Hochberg F. Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989, 52:355-363.
5. Dykstra D, Ellingham C, Belfie A, Baxter T, Lee M, Voelker A. Quantitative measurement of cervical range of motion in patients with torticollis treated with botulinum A toxin. *Mov Disord* 1993, 8:38-42.
6. Garner CG, Straube A, Witt TN, Gasser T, Oertel WH. Time course of distant effects of local injections of botulinum toxin. *Mov Disord* 1993, 8:33-37.
7. Girlanda P, Vita G, Nicolosi C, Milone S, Messina C. Botulinum toxin therapy: distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55:844-845.
8. Greene P, Fahn S. Use of botulinum toxin type F injections to treat torticollis in patients with immunity to botulinum toxin type A. *Mov Disord* 1993, 8:479-483.
9. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994, 9:213-217.
10. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *New Engl J Med* 1991, 324:1186-1194.
11. Lees AJ. Botulinum toxin - useful in adult onset focal dystonias. *Br Med J* 1992, 305:1169-1170.
12. Lees AJ, Turjanski N, Rivest J, Whurr R, Lorch M, Brookes G. Treatment of cervical dystonia hand spasms and laryngeal dystonia with botulinum toxin. *J Neurol* 1992, 239:1-4.
13. Lorentz IT, Subramaniam SS, Yiannikas C. Treatment of idiopathic spasmodic torticollis with botulinum toxin A: a double-blind study on twenty-three patients. *Mov Disord* 1991, 6:145-150.
14. Savino PJ, Maus M. Botulinum toxin therapy. *Neurol Clin* 1991, 9:205-224.
15. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscle to correct strabismus. *Trans Am Ophthalm Soc* 1981, 79:734-770.
16. Zuber M, Sebald M, Bathien N, De Recondo J, Rondot P. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. *Neurology* 1993, 43:1715-1718.