

DISTONIAS

ASPECTOS TERAPÊUTICOS

JOÃO CARLOS PAPATERRA LIMONGI*

RESUMO - Diversas abordagens terapêuticas são utilizadas em pacientes com distonias. Sempre que possível, causas específicas devem ser identificadas e tratadas. As modalidades de tratamento sintomático podem ser agrupadas em três categorias: tratamento farmacológico, cirúrgico e injeções locais de toxina botulínica. Cada uma dessas modalidades apresenta algumas vantagens e limitações. Formas generalizadas, particularmente as de ocorrência na infância, podem se beneficiar com drogas anticolinérgicas ou, em alguns casos, com a levodopa ou outros agentes tais como antagonistas da dopamina, baclofeno e benzodiazepínicos. As formas focais não respondem adequadamente ao tratamento farmacológico sistêmico mas beneficiam-se significativamente com injeções de toxina botulínica nos grupos musculares acometidos. Cerca de 90% dos pacientes com blefarospasmo e 70% daqueles com distonia cervical apresentam resposta satisfatória a esse tipo de terapia. O tratamento cirúrgico tem sido utilizado em algumas formas de distonias generalizadas (lesões estereotáxicas), axiais (rizotomias) ou focais (miectomias e neurectomias) com resultados variáveis.

PALAVRAS-CHAVE: distonias, blefarospasmo, distonia cervical, toxina botulínica.

Dystonias: therapeutic aspects

ABSTRACT - Several approaches have been employed for the treatment of dystonias. Possible specific causes should be searched for and specific treatment should be instituted. Different types of symptomatic treatment are grouped according to the following categories: pharmacological systemic therapy, surgical therapy and botulinum toxin injections in the affected muscles. Each of these approaches has its advantages and limitations. Generalized dystonias should be treated with anticholinergic agents. In some cases, levodopa or other drugs such as dopamine antagonists, baclofen and benzodiazepines should be preferred. Focal dystonias respond dramatically to local injections of botulinum toxin. Over 90% of patients with blepharospasm and 70% of patients with cervical dystonia present a satisfactory response to this procedure. Surgical approaches have been utilized in some cases of generalized (stereotaxic lesions), axial (rhizotomies) and focal dystonias (myectomies and neurectomies) with variable results.

KEY-WORDS: dystonias, blepharospasm, cervical dystonia, botulinum toxin

Diferentes estratégias terapêuticas têm sido empregadas em pacientes com distonia. Em algumas formas secundárias, quando a etiologia é conhecida e tratamento específico pode ser ministrado, este deve constituir a primeira opção terapêutica. Exemplo típico dessa condição é a doença de Wilson, causada por acúmulo de cobre em determinadas áreas cerebrais e que pode ser tratada com agentes quelantes⁴.

Distonias causadas por drogas necessitam, da mesma forma, tratamento específico. Reações distônicas agudas desencadeadas por substâncias antagonistas da dopamina (DA), como os neurolépticos e alguns derivados da benzamida, ocorrem principalmente em jovens e respondem de modo satisfatório à administração parenteral de anticolinérgicos, anti-histamínicos ou benzodiazepínicos¹⁷. Distonias tardias aparecem durante o tratamento

*Doutor, Médico Assistente da Divisão de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Aceite: 20-novembro-1995.

crônico ou após a retirada de antagonistas da DA. Constituem verdadeiro desafio para o clínico e muitas vezes persistem anos após a interrupção do uso da droga responsável. Podem responder ao tratamento com antagonistas da DA (paradoxalmente as mesmas drogas que causam a síndrome, podendo agravá-la em algumas situações), anticolinérgicos, benzodiazepínicos, baclofeno, bromocriptina, lisurida e clonidina^{17,41}.

Movimentos e posturas distônicas podem ocorrer na doença de Parkinson em diversas situações. Quando ocorrem em pacientes não tratados, costumam desaparecer com a introdução de levodopa ou anticolinérgicos mas em alguns casos os sintomas podem ser agravados pela medicação. Outras vezes, a distonia aparece como complicação da terapia com levodopa e pode estar relacionada ao pico da dose ou ser do tipo difásica. Nesses casos, ajustes adequados das doses e dos intervalos de administração, bem como a associação de agentes agonistas da DA, podem resultar em benefício significativo³⁷.

Na maioria das vezes, entretanto, seja nas formas primárias ou secundárias, torna-se necessária a utilização de estratégias inespecíficas, independentemente das possíveis causas, com o objetivo de reduzir a intensidade dos movimentos anormais. Tais estratégias terapêuticas são estritamente sintomáticas. São aqui discutidos: tratamento farmacológico sistêmico, tratamento cirúrgico e tratamento com injeções locais de toxina botulínica.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A despeito de inegáveis avanços na compreensão da fisiopatologia das distonias, pouco se sabe acerca dos mecanismos bioquímicos envolvidos. Por esse motivo, qualquer terapêutica farmacológica sistêmica é necessariamente empírica e muitas vezes de caráter individual, pois a eficácia terapêutica demonstrada em determinado paciente nem sempre permite previsão segura de sua eficácia em outros pacientes com a mesma forma clínica³⁸.

Anticolinérgicos

Drogas anticolinérgicas em doses altas constituem o recurso terapêutico mais utilizado e representam a medida isolada mais eficaz quando comparadas com as demais substâncias de administração sistêmica. Estudos anteriores com anticolinérgicos em doses mais baixas já sugeriam que essas drogas poderiam ser benéficas, mas foi Fahn¹⁶ quem demonstrou seu significativo potencial terapêutico quando eram utilizadas doses mais altas. Desde então, vários estudos abertos e duplo-cegos têm demonstrado que aproximadamente 50% das crianças e 40% dos adultos com distonia primária apresentam benefício significativo quando são administradas doses de até 100 mg de tri-hexifenidil ou biperideno²³. A análise das variáveis possivelmente relacionadas a resposta terapêutica favorável demonstrou que o único fator significativo era a duração da doença por ocasião do início do tratamento. Pacientes cuja doença havia-se iniciado há menos que 5 anos apresentavam probabilidade significativamente maior de sucesso terapêutico. Outros fatores como intensidade do quadro, sexo, origem étnica e talamotomia prévia não apresentaram correlação com a resposta ao tratamento.

Efeitos colaterais são frequentes, principalmente quando são utilizadas doses altas, e podem ser: periféricos (secura da boca, borramento visual) ou centrais (alterações do comportamento, comprometimento da memória, confusão, alucinações). A maior frequência e maior intensidade de efeitos colaterais em indivíduos adultos poderia explicar, pelo menos em parte, a menor proporção de sucesso terapêutico em adultos do que em crianças.

Agonistas da DA

Pacientes com flutuações diurnas respondem muito bem à levodopa em baixas doses ou a agonistas da DA. Além disso, 5-10% de pacientes com distonia generalizada de início na infância respondem à levodopa independentemente da ocorrência de flutuações e possivelmente constituem um subgrupo farmacologicamente distinto de distonia. Parece evidente que a proporção de pacientes que respondem à levodopa é pequena em relação àquela que responde favoravelmente aos anticolinérgicos. Entretanto, o caráter dramático da melhora observada em alguns casos e a ausência de efeitos colaterais significativos com doses pequenas de levodopa torna recomendável a realização de ensaio terapêutico inicial com essa droga em todos os pacientes com distonia de início na infância antes de iniciar tratamento com anticolinérgicos.

Antagonistas da DA

Aproximadamente 30% dos pacientes respondem favoravelmente a drogas antagonistas da DA. Por sua vez, o fato de que 10-15% dos casos respondem à levodopa, cuja ação é farmacologicamente oposta à dos

antagonistas da DA, sugere a possibilidade de que as distonias constituam entidades clínicas farmacologicamente heterogêneas e dependentes de mecanismos fisiopatológicos distintos.

Os antagonistas da DA podem ser bloqueadores pós-sinápticos (como o haloperidol, pimozide e clorpromazina) ou depletors pré-sinápticos (como a reserpina e a tetrabenazina). Marsden et al.³⁶ sugeriram que a combinação de um bloqueador pós-sináptico (haloperidol ou pimozide), um depletor pré-sináptico (tetrabenazina) e de um anticolinérgico (tri-hexifendil) poderia proporcionar maior benefício do que qualquer uma das drogas utilizadas isoladamente. Esse esquema surgiu da necessidade de se manter níveis reduzidos de tetrabenazina devido à significativa tendência dessa droga em causar depressão. Por esses motivos, um bloqueador pós-sináptico era administrado concomitantemente para aumentar o antagonismo da DA, e um anticolinérgico era adicionado com o objetivo de prevenir efeitos colaterais extrapiramidais. Embora seja inegável que alguns pacientes respondam de modo satisfatório aos neurolépticos, essas substâncias, principalmente os bloqueadores pós-sinápticos, devem ser evitadas devido ao risco potencial de desenvolvimento de discinesias tardias e, principalmente em pacientes mais jovens, à possibilidade de agravamento do quadro com a continuação do tratamento.

Outras drogas

Alguns pacientes obtêm algum alívio com o uso de benzodiazepínicos. Entretanto, o desenvolvimento de tolerância e dependência a essas substâncias é relativamente freqüente e tal possibilidade deve ser sempre considerada quando do planejamento terapêutico a longo prazo.

Anticonvulsivantes, como a carbamazepina e a fenitoína, são eficazes nas distonias paroxífticas cinesigênicas. As formas não cinesigênicas não apresentam o mesmo benefício mas podem ser controladas com o clonazepam e a acetazolamida^{44,47}.

O baclofeno comporta-se farmacologicamente como agonista do receptor GABA-B. Pode ser eficaz em casos isolados de blefarospasmo e de distonia oromandibular mas é de pouco benefício nas formas generalizadas. Entretanto, nesses casos, o uso de baclofeno através de administração intratecal constitui alternativa a ser considerada mas seu potencial terapêutico ainda está por ser corretamente avaliado³⁹.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Segundo Fahn & Marsden¹⁷, foi Horsley, em 1909, quem primeiro realizou lesões cirúrgicas para o tratamento de movimentos involuntários anormais. Seu paciente, uma criança do sexo masculino com hemietose, apresentou alívio significativo dos sintomas após ter seu córtex motor contralateral removido. Durante os 40 anos seguintes, foram realizadas, tentativamente, lesões cirúrgicas envolvendo partes do córtex cerebral e trato piramidal em segmentos cervicais da medula espinal ou nos pedúnculos cerebrais. A melhora do quadro hipercinético muitas vezes observada tornou-se a primeira evidência definitiva de que o trato piramidal constitui a "via motora final" pela qual trafegam todos os impulsos motores descendentes em direção à medula espinal. Entretanto, a hemiparesia espástica que inevitavelmente emergia no período pós-operatório quase sempre neutralizava os benefícios decorrentes da redução dos movimentos anormais e essa prática foi sendo progressivamente abandonada.

A partir de 1940, Meyers (apud Tasker et al.⁴⁹) estudou os efeitos de lesões cirúrgicas no núcleo caudado e no globo pálido em pacientes com doença de Parkinson e verificou que lesões desse último, realizadas através de eletrocoagulação ou leucotomia, resultavam em melhora do tremor e da rigidez em cerca de 40% dos casos. Além disso, o alívio dos sintomas não mais era acompanhado de fraqueza muscular ou espasticidade. O relativo sucesso alcançado com essas primeiras tentativas levou outros autores a produzir lesões do globo pálido em diversas afecções hipercinéticas mas, embora houvesse alguns bons resultados, a taxa de mortalidade ficava em torno de inaceitáveis 16%.

Distonias generalizadas e segmentares: cirurgia estereotáxica

Embora utilizada em modelos experimentais desde o início do século, foi apenas em 1947 que Spiegel et al. (apud Tasker et al.⁴⁹) realizou a primeira cirurgia desse tipo em seres humanos. Essa cirurgia consistiu em lesão do globo pálido em um paciente com coreia de Huntington e resultou em melhora dos movimentos anormais. O aprimoramento da técnica cirúrgica e o entusiasmo inicial que se seguiu a alguns resultados positivos obtidos através de lesões talâmicas na doença de Parkinson fez com que fossem tentados procedimentos semelhantes no tratamento de algumas formas de distonia.

Cooper⁴ estudou 226 pacientes com diagnóstico de distonia entre 1955 e 1974. Cento e vinte e dois pacientes foram submetidos a lesões bilaterais e vários outros foram operados mais de uma vez tendo sido realizadas um total de 504 cirurgias. Esse autor preconizava a destruição de toda a metade posterior do núcleo ventrolateral do tálamo, parte dos núcleos ventral póstero-lateral e ventral póstero-medial e frequentemente do núcleo centromediano. Em seguimento médio de 8 anos relatou os seguintes resultados: 24,5% apresentaram melhora acentuada, 45,2% obtiveram melhora moderada, 18,3% permaneceram inalterados e 12% pioraram. A mortalidade cirúrgica foi de 2% e, dos 122 pacientes submetidos a lesões bilaterais, 18% apresentaram disartria.

Outros autores, entretanto, não conseguiram resultados tão satisfatórios. Andrew et al.⁴ relataram sua experiência com talamotomia estereotáxica em 55 casos de distonias. Dos 16 pacientes com a forma generalizada, apenas 4 apresentaram melhora significativa. Por outro lado, de 27 casos de distonias segmentares, mais da metade apresentou algum grau de melhora.

Atualmente, admite-se que a talamotomia estereotáxica pode, em alguns casos, resultar em benefício significativo. Entretanto, os critérios de seleção ainda não foram bem estabelecidos e a alta incidência de disartria e outras manifestações pseudobulbares em lesões bilaterais muitas vezes anula qualquer benefício decorrente da cirurgia. Dessa forma, a maioria dos autores reserva essa modalidade de tratamento para pacientes com hemidistonia secundária a patologias não progressivas ou com distonia segmentar unilateral e envolvimento predominantemente apendicular.

Distonias cervicais: desnervação cervical seletiva

As particularidades fisiopatológicas que envolvem as distonias cervicais levou diversos autores a procurar estratégias cirúrgicas alternativas para essas formas de acometimento axial. Dandy (apud Bertrand & Molina-Negro⁷), em 1930, recomendava a secção intradural das três primeiras raízes cervicais bilateralmente e em 1950, McKenzie (apud Bertrand & Molina-Negro⁷) chamava a atenção para a participação do nervo espinal acessório e da raiz do quarto segmento cervical na inervação do músculo esternocleidomastóideo e dos músculos cervicais posteriores respectivamente. A técnica de Dandy-McKenzie foi largamente utilizada nas décadas subsequentes para o tratamento das distonias cervicais com resultados variáveis. Bertrand, em avaliação crítica de sua experiência e de outros autores resumiu suas conclusões da seguinte maneira: "*A rizotomia resulta em alívio significativo na maioria dos casos. Entretanto, produz desnervação indiscriminada, podendo incluir músculos não envolvidos. O pescoço fica desprovido de sustentação adequada e, mesmo assim, os sintomas podem persistir. Pode haver subluxação ou lordose da coluna cervical ou recorrência dos sintomas devido à formação de anastomoses a partir do plexo cervical*"⁶.

Os modestos resultados alcançados até aquele momento levaram esses mesmo autor a preconizar a ramiectomia posterior primária que, além de mais seletiva, dispensava a necessidade de laminectomia. Com o auxílio da EMG, identificava os músculos envolvidos e procedia à sua desnervação. Geralmente, seccionava as divisões posteriores primárias de C2 a C7. Nas formas rotacionais, eram desnervados o músculo esternocleidomastóideo do lado acometido e o grupo cervical posterior do outro lado. No laterocolo, o músculo trapézio era desnervado e, no retrocolo, a desnervação era necessariamente bilateral. Bertrand & Molina-Negro⁷ relataram sua experiência em 111 casos submetidos a desnervação periférica seletiva. Noventa e sete pacientes apresentaram resultados considerados excelentes ou bons. Efeitos colaterais incluíram anestesia no território de C2, atrofia na região cervical posterior e disfagia.

Blefarospasmo: miectomia e desnervação periférica seletiva

Nas últimas duas décadas, técnicas de excisão envolvendo a maioria dos músculos em volta dos olhos mostraram-se eficazes no controle do blefarospasmo. A cirurgia consiste na retirada radical dos músculos responsáveis pelo fechamento das pálpebras que incluem os músculos pré-tarsais, pré-septais e orbiculares dos olhos, além dos músculos procerus e corrugadores. Anderson & Patrinely² relataram resultados referentes a cerca de 300 pacientes submetidos à miectomia. Pacientes que apresentavam espasmos limitados às pálpebras obtiveram melhora funcional de 85 a 90% mas naqueles cujo comprometimento era mais extenso, geralmente envolvendo o território inferior da face e músculos do pescoço, a melhora foi mais modesta. Efeitos colaterais incluem parestesias e hipoestesia na região frontal que podem ser temporárias ou permanentes. Hematomas no período pós-operatório são inevitáveis e desaparecem após algumas semanas mas o edema de origem linfática, cuja intensidade é diretamente proporcional à extensão da excisão, pode requerer período de até 1 ano para desaparecer por completo.

A desnervação dos músculos orbiculares dos olhos constitui alternativa à miectomia. Várias técnicas têm sido empregadas, porém a mais eficaz parece ser a secção dos ramos superiores do nervo facial na região da glândula parótida. A identificação dos ramos nervosos implicados é realizada através de técnicas de estimulação elétrica para que a desnervação seja a mais completa e seletiva possível. Entretanto, apesar de haver melhora funcional significativa na maior parte dos casos, a taxa de recorrência alcança 50% em algumas séries³.

McCord et al.³⁴ compararam os resultados obtidos com miectomia e neurectomia em 22 pacientes com blefarospasmo e concluíram que a miectomia é mais eficaz no alívio dos sintomas, produz menos efeitos colaterais e apresenta taxa de recorrência significativamente menor.

TOXINA BOTULÍNICA

Injeções locais de toxina botulínica (TB) foram inicialmente utilizadas para a correção do estrabismo. Sua eficácia no bloqueio de junções neuromusculares situadas próximas ao local de injeção permitia a obtenção de um novo equilíbrio entre os diversos músculos oculares extrínsecos e resultava quase sempre em total, ainda que temporário, desaparecimento do estrabismo⁴⁶. O sucesso alcançado através dessa modalidade terapêutica levou rapidamente à sua aplicação nas distonias focais, principalmente aquelas de envolvimento cranial e/ou cervical. Injeções periódicas de TB são consideradas tratamento de primeira escolha no blefarospasmo, distonia cervical, distonia oromandibular, disfonia espasmódica, algumas câimbras ocupacionais e espasmo hemifacial^{26,28}. Mais recentemente, sua eficácia tem sido testada em afecções não distônicas associadas a contrações musculares excessivas como o bruxismo, algumas formas de tremor, tiques, tétano e a rigidez da paralisia supranuclear progressiva^{3,24,29,40}.

Aspectos farmacológicos

A bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum* produz 8 toxinas designadas A, B, C1, C2, D, E, F e G antigenicamente distintas mas com estrutura semelhante e peso molecular de aproximadamente 150000. Com exceção do sub-tipo C2, os outros 7 apresentam ação neurolítica. São sintetizadas como cadeia simples de polipeptídeos que é posteriormente clivada para originar uma cadeia dupla constituída de uma parte pesada e outra leve, unidas entre si por ligações dissulfídicas e com peso molecular aproximado de 100000 e 50000, respectivamente. Quando injetada diretamente no interior do músculo ou, em alguns casos, no tecido subcutâneo subjacente, a TB produz paralisia muscular localizada. A ação farmacológica da TB tem lugar nas junções neuromusculares, onde interfere no processo de contração muscular através de 3 etapas: ligação, internalização e inibição da liberação de acetilcolina^{31,48}. O processo de ligação depende da cadeia pesada que determina especificidade para terminais nervosos colinérgicos. A internalização da cadeia leve utiliza mecanismo de endocitose mediado por receptores que independe da concentração de cálcio, depende parcialmente de estimulação nervosa e é dependente de energia. A TB não interfere na síntese ou no armazenamento de acetilcolina mas apenas em sua liberação. Admite-se atualmente que a TB seja uma enzima que se comporta como uma endopeptidase que interfere na liberação de sinaptossomos a partir do subsistema de microtúbulos. Recentemente tem sido proposto que uma série de proteínas participam desse processo de translocação de vesículas a partir do citosol em direção à membrana plasmática. Uma dessas proteínas, conhecida como SNAP-25, representa o substrato celular para a TB do tipo A (TB-A) e para a TB do tipo E. Os sub-tipos B, D e F preferem como substrato a sinaptobrevina e, em alguns casos, a celubrevina; por sua vez, o sub-tipo C atua por meio da clivagem da sintaxina^{5,22,45,48}.

A desnervação funcional produzida pela TB resulta em atrofia muscular 2 a 6 dias após sua administração. Ao mesmo tempo, inicia-se o desenvolvimento de receptores colinérgicos extrajuncionais e proliferação de ramificações colaterais¹. Dessa forma, mesmo considerando-se a irreversibilidade da ligação da TB à junção neuromuscular, as alterações histológicas induzidas logo após o início desse processo torna seu efeito necessariamente transitório.

Dentre os 7 sorotipos potencialmente ativos, a TB-A tem sido a mais estudada e a mais utilizada clinicamente mas o potencial terapêutico de outros tipos, principalmente o tipo F, tem sido recentemente explorado²¹. A potência da TB-A é medida através de ensaios biológicos. Uma unidade (U) de TB-A equivale à quantidade letal para 50% (DL50) de um grupo de 18 a 20 camundongos da linhagem Swiss-Webster. Entretanto, os dois principais laboratórios que produzem TB-A utilizam unidades não equivalentes o que tem gerado alguma confusão na interpretação de dados da literatura. O laboratório americano Allergan Inc. comercializa o Botox® e o laboratório inglês Porton Products Ltd. é responsável pelo Dysport®. Uma unidade de Botox® equivale a aproximadamente 5 unidades de Dysport®. A DL 50 foi calculada com a formulação americana para administração parenteral em macacos e

estimada em 40 U / kg o que equivaleria a 3000 U em um homem de 75 kg. As doses utilizadas em terapêutica alcançam no máximo 10% desse valor e são consideradas bastante seguras para aplicação clínica^{10,23,33}.

Indicações clínicas

Injeções periódicas de TB-A são particularmente úteis no tratamento das distonias focais e em algumas distonias segmentares.

No blefarospasmo, vários estudos demonstraram sua eficácia no alívio dos sintomas em 70 a 90% dos pacientes tratados^{11,12,30,33,34}. O período de latência entre a injeção e o início do efeito terapêutico é de 1 a 7 dias e a duração do efeito é de cerca de 12 semanas. A melhora é, quase sempre, muito gratificante e não parece haver redução do benefício após múltiplas sessões de tratamento. Efeitos colaterais são geralmente discretos e sempre transitórios e incluem paresia dos músculos orbiculares dos olhos, ptose palpebral, borramento visual, diplopia, dor local, lacrimejamento e edema. A dose usual é de 25 a 30 U em cada olho dividida em 5 ou 6 pontos localizados nas regiões lateral e medial da pálpebra superior e inferior e região lateral do músculo orbicular. Quando necessário, nos músculos corrugadores são injetados 10 U adicionais.

Nas distonias cervicais, o benefício é significativo mas menos evidente. Sessenta a 90% dos pacientes apresentam melhora funcional e praticamente todos referem atenuado alívio da dor na região cervical que frequentemente ocorre nesses pacientes^{8,15,20,27}. O período de latência para o início do efeito terapêutico é de 5 a 20 dias e o efeito máximo dura em média 12 semanas. Cerca de 10% desenvolvem resistência à TB-A e deixam de responder a injeções subsequentes. Efeitos colaterais aparecem em 30% dos casos e incluem disfagia, dificuldade em sustentar o pescoço e, mais raramente, disfonia¹³. A dose inicial em cada músculo é de 75 U divididas em 5 ou 6 pontos de administração. A dose total vai depender da extensão dos músculos envolvidos mas raramente ultrapassa 300 U.

As distonias oromandibulares costumam apresentar maiores dificuldades terapêuticas²⁵. Movimentos involuntários nessa região são mais complexos e podem envolver maior número de músculos. Injeções de TB-A nos músculos masséteres, temporais e pterigóides internos reduzem o trismo e o fechamento forçado da boca em 70% dos casos. Por outro lado, a abertura forçada da boca, associada ou não a desvios laterais da mandíbula, requer injeções de TB nos músculos pterigóides externos e no grupo submentoniano mas os resultados nem sempre são satisfatórios. Disfagia, algumas vezes suficientemente intensa para exigir a administração de dieta líquida, ocorre em número significativo de pacientes e constitui o fator limitante para o aumento da dose.

As disfonias espasmódicas, associadas ou não a distonias craniais, respondem muito bem a pequenas doses de TB-A¹⁰. A identificação das pregas vocais é realizada através de EMG. A TB-A é injetada através do próprio eletrodo especialmente projetado para esse fim. Efeitos colaterais são sempre transitórios e incluem hipofonia, rouquidão e disfagia.

A câmbra do escrivão pode, em alguns casos, responder favoravelmente à TB-A. Resultados satisfatórios foram obtidos independentemente da utilização da EMG em mais da metade dos casos^{32,42}. A maioria dos pacientes experimenta algum grau de paresia que, entretanto, é transitória e menos incapacitante que a distonia. Nem todos os pacientes melhoram mas a ausência de resposta à maioria dos procedimentos terapêuticos convencionais justifica o uso da TB-A nessa e em outras câmbras ocupacionais.

Desenvolvimento de resistência à TB-A

Durante o tratamento crônico, usualmente após injeções repetidas de TB-A, alguns pacientes deixam de responder satisfatoriamente. Esses podem se divididos em 2 grupos. No primeiro grupo, a despeito da perda do efeito clínico, os pacientes continuam a apresentar atrofia muscular após a injeção. Nesses casos, várias possibilidades podem ser aventadas: administração de dose insuficiente, injeção de músculos inapropriados, participação de músculos profundos de difícil acesso, presença de contraturas e mudanças no padrão de distribuição da atividade distônica após injeções repetidas. No segundo grupo, a perda do efeito clínico é acompanhada por ausência de atrofia induzida após a injeção. Nesses casos caracteriza-se o desenvolvimento de resistência à TB-A¹⁹. Esses fenômeno parece ocorrer principalmente quando são utilizadas doses altas. Entretanto, outras variáveis podem estar presentes tais como: número de injeções por sessão, locais de injeção, número de músculos submetidos a injeção e intervalo de tempo entre sucessivas sessões de tratamento^{19,51}.

A detecção de anticorpos anti-TB-A tem sido observada em alguns casos em que houve desenvolvimento de resistência ao tratamento. Alguns pacientes apresentam títulos de anticorpos suficientemente altos para

justificar a completa perda de resposta observada em alguns casos. Entretanto, nem todos os pacientes que desenvolvem resistência à TB-A apresentam anticorpos detectáveis pelos métodos disponíveis^{21,50}.

O método mais utilizado para detecção de anticorpos anti TB-A é o teste de neutralização *in vivo* em camundongos. O teste é positivo quando um grupo de animais sobrevive após inoculação de quantidade correspondente à DL 100 de toxina botulínica em presença do soro do paciente. Se, ao contrário, os animais morrerem, o teste é considerado negativo para presença de anticorpos¹⁰. Além de difícil realização, esse teste parece não ser suficientemente sensível e provavelmente deixa de detectar anticorpos em proporção não conhecida de pacientes. Recentemente desenvolvidos, métodos imunoenzimáticos são mais fáceis de se realizar e parecem ser eficazes na detecção de anticorpos anti TB-A. Entretanto, a sensibilidade dos métodos imunoenzimáticos disponíveis até o presente não parece ser superior à do teste de neutralização^{10,50}.

Efeitos sistêmicos e precauções gerais

Injeções repetidas de TB-A não resultam em efeitos sistêmicos clinicamente relevantes. Raramente, pacientes referem sensações vagas de fadiga e fraqueza muscular durante alguns dias após o tratamento. Não foram relatadas alterações em músculos distantes do local da injeção em exames convencionais de EMG. Entretanto, estudos em que foram utilizados registros de fibra única revelaram a presença de anormalidades da transmissão neuromuscular em músculos distantes^{18,43}. Eventual processo de difusão à distância da TB-A por mecanismo de transporte axonal dificilmente explicaria a presença de anormalidades de ocorrência simultânea em músculos situados a diferentes distâncias do local de injeção. Mais provavelmente, tais achados parecem resultar de distribuição sistêmica através da circulação sanguínea¹⁸.

Há poucas informações quanto ao uso da TB-A durante a gravidez. Embora não existam relatos implicando essa substância em eventuais complicações da gravidez ou em anomalias do desenvolvimento fetal, recomenda-se evitar sua administração durante esse período e durante o período de amamentação¹⁰. O uso de TB-A em pacientes com afecções que envolvam direta ou indiretamente a junção neuromuscular, como a miastenia grave, síndrome de Eaton-Lambert e doenças do neurônio motor, não é formalmente contra-indicado. Entretanto esses pacientes devem ser tratados com cautela, principalmente quando forem necessárias doses altas.

De modo geral, a utilização clínica da TB-A constitui procedimento seguro e isento de efeitos colaterais importantes e permanentes. Entretanto, deve ser administrada apenas por profissionais familiarizados com as propriedades farmacológicas da droga e com pleno conhecimento das particularidades anatômicas da região na qual a droga deve ser injetada. Além disso, esses profissionais devem ter experiência com pacientes portadores de distúrbios do movimento de modo a serem capazes de estabelecer um diagnóstico preciso e orientar a conduta mais adequada a cada caso^{25,30,33}.

REFERÊNCIAS

1. Alderson K, Holds JB, Anderson RL. Botulinum-induced alteration of nerve-muscle interactions in the human orbicularis oculi following treatment for blepharospasm. *Neurology* 1991; 41:1800-5.
2. Anderson RL, Patrinely JR. Surgical management of blepharospasm. In Jankovic J, Tolosa E. (eds). *Facial dyskinesias. Advances in Neurology*. New York: Raven Press, 1988; 49:501-520.
3. Andrade LAF, Brucki SMD. Botulinum toxin A for trismus in cephalic tetanus. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52:410-3.
4. Andrew J, Fowler CJ, Harrison MJG. Stereotaxic thalamotomy in 55 cases of dystonia. *Brain* 1983; 106:981-1000.
5. Barinaga M. Secrets of secretion revealed. *Science* 1993; 260:487-9.
6. Bertrand C. Peripheral versus central surgical approach for the treatment of spasmodic torticollis. In: Marsden CD, Fahn S, (eds). *Movement Disorders*. London: Butterworth, 1982; 315-318.
7. Bertrand CM, Molina-Negro P. Selective peripheral denervation in 111 cases of spasmodic torticollis: rationale and results. In Fahn S, Marsden CD, Calne DB, (eds) *Dystonia 2. Advances in Neurology*. New York: Raven Press, 1988; 50:637-643.
8. Blackie JD, Lees AJ. Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:640-3.
9. Bressman SB, Fahn S, Burke RE. Paroxysmal non-kinesigenic dystonia. In Fahn S, Marsden CD, Calne DB, (eds) *Dystonia 2. Advances in Neurology*. New York: Raven Press, 1988; 50:403-13.
10. Brin MF, Blitzer A, Stewart C, Fahn S. Treatment of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia) with local injections of botulinum toxin: review and technical aspects. In Blitzer A, Brin MF, Sasaki CT, Fahn S, Harris KS (eds). *Neurologic disorders of the larynx*. New York: Springer Verlag, 1992; 214-28.

11. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale HM, Greene PE et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord* 1987; 2:237-54.
12. Cohen LG, Hallett M, Warden M, Dambrosia J. Excitability of blink reflexes in patients with blepharospasm after successful treatment with botulinum toxin. *Ann Neurol* 1987; 22: 172.
13. Comella CL, Tanner CM, DeFor L, Smith C. Dysphagia after botulinum toxin injections for spasmodic torticollis: clinical and radiological findings. *Neurology* 1992; 42:1307-10.
14. Cooper IS. Dystonia: surgical approaches to treatment and physiologic implications. In Yahr MD. (ed). *The basal ganglia*. New York: Raven Press, 1976; 369-383.
15. Dubinsky RM, Grey CS, Vetere-Overfield B, Koller WC. Electromyographic guidance of botulinum toxin treatment in cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14:262-7.
16. Fahn S. Treatment of dystonia with high dosage anti-cholinergics. *Neurology* 1979; 29:605.
17. Fahn S, Marsden CD. The treatment of dystonia. In Marsden CD, Fahn S (eds) *Movement disorders 2*. London: Butterworths, 1987; 359-382.
18. Garner CG, Straube A, Witt TN, Gasser T, Oertel WH. Time course of distant effects of local injections of botulinum toxin. *Mov Disord* 1993; 8:33-7.
19. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994; 9:213-7.
20. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 1990; 40:1213-18.
21. Greene PE, Fahn S. Use of botulinum toxin type F injections to treat torticollis in patients with immunity to botulinum toxin type A. *Mov Disord* 1993; 8:479-83.
22. Huttner WB. Snappy exotoxins. *Nature* 1993; 365:104-5.
23. Jabbari B, Paul J, Scherokman B, Gunderson CH, Rosenberg ML, Müller J. Treatment of movement disorders with trihexyphenidyl. *Mov Disord* 1989; 4:202-12.
24. Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of dystonic tics. *Mov Disord* 1994; 9:347-9.
25. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991; 324:1186-94.
26. Jankovic J, Fahn S. Dystonic syndromes. In Jankovic J, Tolosa E. (eds) *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Urban-Schwarzenberg, 1988; 283-314.
27. Jankovic J, Schwartz KS. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology* 1990; 40:277-80.
28. Jankovic J, Schwartz KS. Clinical correlates of response to botulinum toxin injections. *Arch Neurol* 1990; 48: 1253-6.
29. Jankovic J, Schwartz KS. Botulinum toxin treatment of tremors. *Neurology* 1991; 41:1185-8.
30. Jankovic J, Schwartz KS. Logitudinal experience with botulinum toxin injections for treatment of blepharospasm and cervical dystonia. *Neurology* 1993; 43:834-6.
31. Kao I, Drachman DB, Price DL. Botulinum toxin: mechanism of presynaptic blockade. *Science* 1976; 193:1256-8.
32. Karp BI, Cole RA, Cohen LG, Grill S, Lou JS, Hallett M. Long-term botulinum toxin treatment of focal hand dystonia. *Neurology* 1994; 44:70-6.
33. Limongi JCP. Utilização da toxina botulínica tipo A na terapêutica das distonias. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Abstract in *Arq Neuropsiquiatr* 1995; 53:531-2.
34. Manning KA, Evinger C, Sibony PA. Eyelid movements before and after botulinum therapy in patients with lid spasms. *Ann Neurol* 1990; 28:653-60.
35. Marsden CD, Lang AE, Sheehy MP. Pharmacology of cranial dystonia. *Neurology* 1983; 33:1100-1.
36. Marsden CD, Marion MH, Quinn NP. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47:1166-73.
37. Marsden CD, Parkes JD, Quinn NP. Fluctuations of disability of Parkinson's disease: clinical aspects. In Marsden CD, Fahn S (eds) *Movement disorders*. London: Butterworths, 1982; 96-122.
38. McCord CD, Coles WH, Shore JW, Spector R, Putnam JR. The surgical treatment of essential blepharospasm: I. Comparison of facial nerve avulsion and eyebrow-eyelid muscle stripping procedures. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:266-8.
39. Narayan RK, Loubse PG, Jankovic J. Intrathecal baclofen for intractable axial dystonia. *Neurology* 1991; 41:1141-2.
40. Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin-A improves the rigidity of progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1994; 35:237-9.
41. Quinn NP, Lang AE, Sheehy MP, Marsden CD. Lisuride in dystonia. *Neurology* 1985; 35:766-9.
42. Rivest J, Lees AJ, Marsden CD. Writer's cramp: treatment with botulinum toxin injections. *Mov Disord* 1991; 6:55-9.

43. Sanders DB, Massey EW, Buckley EG. Botulinum toxin for blepharospasm: single-fiber EMG studies. *Neurology* 1986; 36:545-7.
44. Scheiberg IH, Sternlieb I. *Wilson's disease*. Philadelphia: Saunders, 1984.
45. Schiavo G, Benfenati F, Poulain B. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* 1992; 359:832-5.
46. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87:1044-9.
47. Sethi KD, Hess DC, Huffnagle VH, Adams RJ. Acetazolamide treatment of paroxysmal dystonia in central demyelinating disease. *Neurology* 1992; 42:919-21.
48. Simpson LL. Molecular pharmacology of botulinum toxin and tetanus toxin. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 26:427-553.
49. Tasker RR, Doorly T, Yamashiro K. Thalamotomy in generalized dystonia. In **Fahn S, Marsden CD, Calne DB, (eds) Dystonia 2. Advances in Neurology**. New York: Raven Press, 1988; 50:615-631.
50. Tsui JK, Wong NLM, Wong E, Calne DB. Production of circulating antibodies to botulinum-A toxin in patients receiving repeated injections for dystonia [Abstr]. *Ann Neurol* 1988; 23:181.
51. 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; 43:1715-8.