

TOXINA BOTULÍNICA TIPO B NO MANEJO DE DISTONIA NÃO-RESPONSIVA A TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

Francisco Cardoso¹

RESUMO - Injeção de toxina botulínica (BTX) é o tratamento de escolha para distonias focais. Contudo, 10% ou mais dos pacientes que recebem injeções repetitivas de BTX tipo A (BTX-A) perdem resposta (não-respondedores secundários). Uma das estratégias para o manuseio destes pacientes é tratá-los com outros serotipos de BTX. O objetivo deste artigo é descrever minha experiência com BTX tipo B (BTX-B) no manejo de pacientes com distonia focal não-respondedores secundários a BTX-A. **Método:** Uso aberto e não controlado de injeções de BTX-B para tratar pacientes com distonia não-respondedores secundários a BTX-A. Resposta ao tratamento foi avaliada em uma escala 0-4 (Jankovic). **Resultados:** Quatro pacientes entraram no estudo. Paciente 1- Aos 48 anos este homem desenvolveu distonia cervical idiopática, sendo notado blefaroespasma e distonia oromandibular cinco anos mais tarde. Ele foi tratado com 7604U de BTX-A ao longo de 23 sessões separadas por intervalo médio de 18,8 semanas (variação 6-39). Perda da resposta foi percebida após a sétima sessão. Primeiro tratamento com BTX-B produziu resposta grau 3 e duração de 3 semanas. Segunda sessão, 23500U, resultou em grau 4 com duração de 12 semanas. Paciente 2- Este homem, com síndrome de Tourette desde os 8 anos, desenvolveu blefaroespasma tardio aos 51 anos. Em 8 sessões de injeções de BTX-A ele recebeu 550U com intervalo médio entre sessões de 8,8 semanas (intervalo 6-12). Declínio da resposta foi notado após a quinta sessão. Primeiro tratamento com BTX-B, injeção de 3000U, teve resposta grau 3 e duração de 12 semanas. Segunda sessão, 6000U, produziu escore 4. Paciente 3- Esta mulher apareceu com blefaroespasma aos 58 anos, desenvolveu distonias laríngea e oromandibular um ano mais tarde e, aos 65 anos, surgiu distonia cervical. Em outras instituições ela recebeu 6 sessões de BTX-A. No meu serviço ela recebeu 1404U ao longo de 8 sessões com intervalo médio entre sessões de 17,4 semanas (variação 16-18). Ela se tornou não-respondedora após a nona sessão. Primeiro tratamento com BTX-B, 6000U, recebeu escore 0. A segunda sessão, 12000U, produziu escore 4. Paciente 4- Com a idade de 69 anos este homem desenvolveu distonia cranial idiopática. Antes de ser atendido por mim, ele recebeu 6 sessões de BTX-A em outros serviços. Na minha instituição ele foi tratado com dose acumulada de 730U em 4 sessões com intervalo médio entre sessões de 16,3 semanas (variação 15-18), havendo perdido a resposta na sexta sessão. Tratamento com BTX-B, 12000U, produziu escore 4 e durou 20 semanas. Efeitos colaterais: dor local (todos os pacientes) e ressecamento da boca e ptose palpebral (um paciente cada). **Conclusão:** Meus achados confirmam que injeções de BTX-B são eficazes e seguras para pacientes não-respondedores secundários a BTX-A. Os resultados também mostram ser necessário individualizar a dose de BTX-B para se alcançar melhores resultados.

PALAVRAS-CHAVE: distonia, toxina botulínica tipo A, toxina botulínica tipo B, anticorpos neutralizadores.

Botulinum toxin type B in the management of dystonia non-responsive to botulinum toxin type A

ABSTRACT - Background: Botulinum toxin (BTX) injection is the first choice treatment for focal dystonias. However 10% or more of patients who receive repetitive injections of BTX type A (BTX-A) lose response (secondary non-responders). One of the strategies to manage such patients is to treat them with another serotype. The aim of this article is to describe my experience with BTX type B (BTX-B) in the management of patients with focal dystonia who became secondary non-responders to BTX-A. **Method:** Open-label non-controlled use of BTX-B injections to treat dystonia patients who developed secondary nonresponse to BTX-A. Response to treatment was rated on a 0-4 scale (Jankovic). **Results:** Four patients entered the study. Patient 1- At age 48 this man developed idiopathic cervical dystonia. Five years later he also presented with blepharospasm and idiopathic oromandibular dystonia. He was treated with 7604U of BTX-A along 23 sessions separated by a mean interval of 18.8 weeks (range 6-39). Loss of response was noticed after the seventh session. First treatment with BTX-B consisted of injection of 20000U with response rated 3 but duration of 3 weeks. Second session, 23500U, resulted in score 4 with response lasting 12 weeks. Patient 2- This man, with Tourette

¹Chefe do Serviço de Neurologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

Recebido 29 Novembro 2002, recebido na forma final 29 Fevereiro 2003. Aceito 7 Março 2003.

Dr. Francisco Cardoso - Clínica de Distúrbios do Movimento - Avenida Pasteur 89/1107 - 30150-290 Belo Horizonte MG - Brasil.
E-mail: cardosof@metalink.com.br

syndrome since age 8 years, developed tardive blepharospasm at age 51. On 8 sessions of BTX-A injections he received a cumulative dosage of 550U with a mean interval between sessions of 8.8 weeks (range 6-12). Decline of response was noticed after the fifth session. First treatment with BTX-B, 3000U, had a response rated 3 with duration of 12 weeks. Second session, 6000U, resulted in score 4. Patient 3- This woman noticed onset of blepharospasm at age 58 and developed oromandibular and laryngeal dystonia as well as cervical dystonia, respectively, at ages 59 and 65. In other institutions she received 6 sessions of BTX-A. In my service she received a dosage of 1404U along 8 sessions with a mean interval between sessions of 17.4 weeks (range 16-18). She became secondary non-responder after the ninth session. First treatment with BTX-B, 6000U, was rated 0. Second session, 12000U, was rated 4. Patient 4- At age 69 this man developed idiopathic cranial dystonia. Prior to follow up with me, he received 6 sessions of BTX-A in other services. In my institution he was treated with a cumulative dosage of 730U along 4 sessions with a mean interval between sessions of 16.3 weeks (range 15-18). He developed loss of response on the sixth session. Treatment with BTX-B, 12000U, was rated 4 and lasted 20 weeks. Side-effects: local pain (all patients) and dryness of mouth and ptosis (one patient each). *Conclusion:* My findings confirm that BTX-B injections are a safe and effective option for the management of dystonia patients who become secondary non-responders to BTX-A. The results also underscore the need of individualizing dosage regimens before optimum results are achieved.

KEY WORDS: dystonia, botulinum toxin type B, botulinum toxin type A, neutralizing antibodies.

Injeção de toxina botulínica (BTX) é o tratamento de escolha para distonias focais. Contudo, 10% ou mais dos pacientes que recebem injeções repetitivas de BTX tipo A (BTX-A) perdem resposta (não-respondedores secundários) presumivelmente devido ao surgimento de anticorpos neutralizadores¹. Uma das estratégias para o manuseio destes pacientes é tratá-los com outros sorotipos de BTX. BTX tipo B (BTX-B) é particularmente promissora para estes pacientes já que a potência e duração de seu efeito são comparáveis à da BTX-A². De fato, vários ensaios clínicos demonstram a utilidade de BTX-B em portadores de distonia cervical que se tornaram não-respondedores secundários a BTX-A³.

O objetivo deste estudo é descrever minha experiência na Clínica de Distúrbios de Movimentos da Universidade Federal de Minas Gerais (CDM-UFMG) com BTX-B no manejo de pacientes com distonia focal que se tornaram não-respondedores secundários a injeções de BTX-A.

MÉTODO

Trata-se de estudo aberto e não-controlado de injeções de BTX-B para tratar pacientes com distonia não-respondedores secundários a BTX-A. Os critérios de inclusão no estudo foram: 1) Perda de resposta previamente estável a BTX-A; 2) Perda da resposta tenha sido registrada em duas sessões consecutivas de injeções com BTX-A; 3) Perda da resposta tenha sido registrada objetivamente por mim; 4) Paciente tinha recursos para fazer importação de BTX-B dos EUA (Myobloc[®], Elan). A dose foi definida empiricamente, partindo-se de valor obtido pela multiplicação da dose de BTX-A por 40.

A resposta ao tratamento foi avaliada em uma escala 0-4: 0-nenhuma resposta; 1-redução de espasmo mas nenhum ganho funcional; 2-redução de espasmo e pequeno ganho funcional; 3-redução de espasmo e ganho

funcional considerável; 4-redução de espasmo e retorno à função normal⁴. Esta resposta foi definida objetivamente através de visita à CDM-UFMG 30 dias após a injeção de BTX-B. Além disto, foram registrados latência para início da resposta, duração da resposta e efeitos colaterais.

RESULTADOS

Quatro pacientes, cujas histórias são descritas a seguir, entraram no estudo.

Paciente 1- Aos 48 anos este homem desenvolveu distonia cervical idiopática, sendo notado blefaroespasm e distonia oromandibular cinco anos mais tarde. Ele foi tratado com dose acumulada de 7604U de BTX-A (Botox[®]) ao longo de 23 sessões separadas por intervalo médio de 18,8 semanas (variação 6-39). Perda da resposta foi percebida após a sétima sessão. Primeiro tratamento com BTX-B (Myobloc[®]) consistiu na injeção de 20000U com resposta grau 3 mas duração de 3 semanas. Segunda sessão, 23500U, resultou em resposta grau 4 com duração de 12 semanas.

Paciente 2- Este homem, com síndrome de Tourette desde os 8 anos, desenvolveu blefaroespasm tardio aos 51 anos após exposição a pimozida. Em 8 sessões de injeções de Botox[®], ele recebeu dose acumulada de 550U com intervalo médio entre sessões de 8,8 semanas (intervalo 6-12). Declínio da resposta foi notado após a quinta sessão. Primeiro tratamento com BTX-B Myobloc[®] consistiu na injeção de 3000U com resposta grau 3 e duração de 12 semanas. A segunda sessão, 6000U, produziu resposta com escore 4.

Paciente 3- Esta mulher apareceu com blefaroespasm aos 58 anos, um ano mais tarde desenvolveu distonias laríngea e oromandibular e, aos 65 anos, surgiu distonia cervical. Em outras instituições ela recebeu 6 sessões de Botox[®]. Na CDM-UFMG ela rece-

beu dose acumulada de 1404U de Botox® ao longo de 8 sessões com intervalo médio entre sessões de 17,4 semanas (variação 16-18). Ela se tornou não-respondedora após a nona sessão. Primeiro tratamento com Myobloc®, dose de 6000U, recebeu escore 0. A segunda sessão, contudo, com 12000U, produziu escore 4 e duração de 16 semanas.

Paciente 4- Com a idade de 69 anos este homem desenvolveu distonia cranial idiopática. Antes de ser atendido por mim, ele recebeu 6 sessões de Botox® em outros serviços. Na minha instituição, ele foi tratado com dose acumulada de 730U em 4 sessões com intervalo médio entre sessões de 16,3 semanas (variação 15-18), havendo perdido a resposta na sexta sessão. Tratamento com BTX-B, dose de 12000U, produziu escore 4 e durou 20 semanas.

Efeitos colaterais foram dor local (mencionada por todos pacientes os quais descreveram-na como maior que a produzida por injeções de BTX-A), ressecamento da boca e ptose palpebral (um paciente cada).

DISCUSSÃO

Meu estudo confirma que BTX-B é uma opção eficaz e segura para o tratamento de pacientes com distonia focal que se tornaram não-respondedores secundários a BTX-A. Apesar das limitações óbvias desta investigação – seu caráter aberto, retrospectivo e envolvendo número pequeno de pacientes – seus resultados são consistentes com os descritos na literatura. Por exemplo, em um ensaio duplo-cego, controlado com placebo, Lew et al. mostraram que pacientes com distonia cervical não-respondedores secundários a BTX-A apresentam melhora após injeções com BTX-B³. Neste estudo, o benefício médio durou 12 semanas e os efeitos colaterais mais comuns foram dor local e ressecamento da boca. Como se pode verificar, meus achados são similares aos descritos por outros autores. Adicionalmente, este é um dos primeiros relatos do uso de BTX-B para tratamento de blefarospasmo. Vale frisar que a alta incidência de redução da saliva com uso de BTX-B – 30% na maioria das séries de distonia cervical – é explicada pela maior afinidade deste sorotipo por fibras autonômicas.

Admite-se que a perda da resposta à BTX-A em pacientes previamente respondedores relaciona-se ao desenvolvimento de anticorpos neutralizadores¹. Os testes mais utilizados para detecção dos anticorpos são bioensaio do camundongo, teste de neutralização in vivo, imunoprecipitação e western blot⁵. No entanto, nenhum destes apresenta sensibilidade e especificidade satisfatórios. Ou seja, há quantida-

de apreciável de pacientes sem resposta clínica mas os testes são negativos e, pelo contrário, muitos têm teste positivo apesar de responderem normalmente a BTX-A. Por este motivo, alguns autores preferem usar testes clínicos para definir quem perdeu a resposta por motivos imunológicos: injeta-se um músculo bastante visível (frontal ou extensor dos dedos, por exemplo) e observa-se, em 30 dias, se sua ação foi bloqueada ou não⁶. Perda de resposta a BTX-A ocorre em 10-14% dos pacientes com distonia cervical tratados com injeções repetidas deste sorotipo. Fatores de risco para pacientes se tornarem não-respondedores secundários são injeções feitas com intervalo menor de 12 semanas; dose por injeção maior que 300U e injeção de reforço isto é, caso o paciente não melhore muito até 30 dias faz-se nova injeção de dose menor. Pelo seu grande risco, esta prática foi abandonada. Uma vez alguém tendo se tornado não-respondedor secundário, há muito pouco que se pode fazer no sentido de reverter esta situação. Suspende o tratamento com BTX-A em prazo de 12 meses ou mais pode levar a volta da resposta mas rapidamente e ela costuma ser perdida de novo⁷. Tentativas de interromper a resposta imune anômala com medidas como plasmáfereze ou imunossuppressores também não costumam ser eficientes⁸. Sendo assim, o paciente não-respondedor secundário a BTX-A volta ao período pré-BTX. Ou seja, os portadores de distonia ficam virtualmente sem opção terapêutica já que agentes farmacológicos produzem melhora apenas em alguns poucos pacientes nos quais nunca é apreciável, além de costumarem se associarem com muitos efeitos colaterais⁹. A única opção cirúrgica para tratamento de distonias que é feita com relativa regularidade é desnervação periférica para distonia cervical¹⁰. Ainda assim, os resultados são, no máximo, modestos. Há um interesse crescente no uso de marca-passo no globo pálido medial mas se trata de técnica inteiramente experimental nesta indicação¹¹. Considerando este panorama sombrio, trata-se de fato importante o aparecimento de BTX-B, agente que é eficaz para tratar distonia na maioria dos pacientes que se tornaram não-respondedores secundários.

Por fim, deve ser lembrado que há questões importantes relacionadas ao uso clínico de injeções de BTX-B que ainda precisam de maior esclarecimento: 1) Há grande semelhança molecular entre BTX-A e BTX-B. Ao menos teoricamente, então, existe a possibilidade de que anticorpos contra o tipo A apresentem reação cruzada contra o tipo B. Na prática clínica isto ainda não foi demonstrado. 2) Definição

da dose. Embora alguns autores sugiram que multiplique-se por 30 a dose de BTX-A para se obter a dose de tipo B, nossos resultados confirmam a experiência de outros onde a conversão pode variar deste valor até 100:1¹². Ou seja, as regras encontradas na literatura funcionam apenas como guia grosseiro que devem ser aperfeiçoados individualmente.

Meus achados confirmam que injeções de BTX-B são eficazes e seguras para pacientes não-respondedores secundários a BTX-A. Os resultados também mostram ser necessário individualizar a dose de BTX-B para se alcançar melhores resultados.

REFERÊNCIAS

1. Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995;45:1743-1746.
2. Setler P. The biochemistry of botulinum toxin type B. *Neurology* 2000;55(Suppl 5):S22-28.
3. Lew MF, Brashear A, Factor S. The safety and efficacy of botulinum toxin type B in the treatment of patients with cervical dystonia: summary of three controlled clinical trials. *Neurology* 2000;55(Suppl 5):S29-35.
4. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991;324:1186-1194.
5. Hanna PA, Jankovic J. Mouse bioassay versus Western blot assay for botulinum toxin antibodies: correlation with clinical response. *Neurology* 1998;50:1624-1629.
6. Hanna PA, Jankovic J, Vincent A. Comparison of mouse bioassay and immunoprecipitation assay for botulinum toxin antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:612-616.
7. Sankhla C, Jankovic J, Duane D. Variability of the immunologic and clinical response in dystonic patients immunoresistant to botulinum toxin injections. *Mov Disord* 1998;13:150-154.
8. Dressler D, Zettl U, Benecke R, Bigalke H. Can intravenous immunoglobulin improve antibody-mediated botulinum toxin therapy failure? *Mov Disord* 2000;15:1279-1281.
9. Cardoso F, Jankovic J. Dystonia and dyskinesia. *Psychiatr Clin N Am* 1997;20:821-838.
10. Munchau A, Palmer JD, Dressler D, et al. Prospective study of selective peripheral denervation for botulinum-toxin resistant patients with cervical dystonia. *Brain* 2001;124:769-783.
11. Bereznai B, Steude U, Seelos K, Botzel K. Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: a clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical, and generalized dystonia. *Mov Disord* 2002;17:138-144.
12. Lowe NJ, Yamauchi PS, Lask GP, Patnaik R, Moore D. Botulinum toxins types A and B for brow furrows: preliminary experiences with type B toxin dosing. *J Cosmet Laser Ther* 2002;4:15-18.