

FACULDADE SETE LAGOAS
ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

CAMILLA SALOMÃO ALVARENGA MOREIRA

**ESCLEROSE MÚLTIPLA X TOXINA BOTULÍNICA:
REVISÃO DE LITERATURA**

UBERLANDIA- MG
2022



FACULDADE SETE LAGOAS

ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

CAMILLA SALOMÃO ALVARENGA MOREIRA

**ESCLEROSE MÚLTIPLA X TOXINA BOTULÍNICA: REVISÃO
DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Harmonização Orofacial da Faculdade FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial .

Orientadora: Profa. Dra. Alida Lúcia Cardoso

UBERLÂNDIA-MG

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

Moreira, Camilla Salomão Alvarenga

Esclerose múltipla x toxina botulínica: revisão de literatura/ Camilla Salomão Alvarenga Moreira, 2022

28 folhas.

Uberlândia, Minas Gerais, 2022.

Orientador: Prof.^a Dra. Alida Lúcia Cardoso

Palavras-chave:

1- esclerose múltipla; 2- toxina botulínica; 3- distonias e espasmos faciais.



FACSETE
FACULDADE SETE LAGOAS

**REGULAMENTO GERAL DE MONOGRAFIA DA
PÓS-GRADUAÇÃO DA FACSETE**

TERMO DE APROVAÇÃO

A aluna, Camilla Salomão Alvarenga Moreira, matriculada no Curso de Especialização em Harmonização Orofacial, apresentou e defendeu a presente Monografia, tendo sido considerada()

UBERLÂNDIA ___/___/___.

- Prof.

- Prof.

- Prof.

RESUMO

Comumente diagnosticada em pacientes entre 20 e 40 anos, de maioria branca e principalmente mulheres, a Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica, crônica, progressiva e autoimune em que as células de defesa do nosso organismo atacam nossos próprios neurônios como se fossem patógenos causando lesões no cérebro e na medula espinhal. A espasticidade caracteriza-se por um distúrbio relacionado às síndromes do neurônio motor superior que ocasiona hiperexcitabilidade do reflexo de estiramento muscular com consequente aumento do tônus muscular involuntariamente, presença de co-contração, clônus e espasmos musculares. O manejo das manifestações espásticas é fundamental para êxito das intervenções para reabilitar os pacientes em busca da melhoria das atividades diárias e do convívio social. Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo apresentar uma breve revisão da literatura associando o uso da toxina botulínica no tratamento da esclerose múltipla com enfoque nas distonias (espasmos faciais ou hemifacias). Para a realização desse trabalho, foi realizado um levantamento bibliográfico qualitativo com artigos de 1992 a 2022. A toxina botulínica (BT) é um tratamento eficaz e seguro para a espasticidade, com evidências limitadas na esclerose múltipla, capaz de impedir a liberação de acetilcolina presente nas junções musculares sendo capaz de alcançar o terminal nervoso colinérgico em que gera uma desenervação química das fibras musculares com redução de contração muscular. A toxina botulínica oferece uma janela de oportunidade para melhorar os resultados do manejo físico dos problemas focais e multifocais da espasticidade.

Palavras-chave: “esclerose múltipla”, “toxina botulínica”, “distonias e espasmos faciais”.

ABSTRACT

Commonly diagnosed in patients between 20 and 40 years old, mostly white and mainly women, Multiple Sclerosis (MS) is an auto-neurological, chronic and pathogenic disease in which the defense cells of our organism attack our own organisms as if they were pathogenic. suspected in the brain and spinal cord. Spasticity is caused by a neuron related to syndromes of hyperexcitability of the muscle stretch reflex with consequent increase in muscle tone involuntarily, presence of co-contraction, clonus and muscle spasms. The treatment of spastic manifestations is essential for the success of interventions to rehabilitate patients in search of improvement in daily activities and social management. In view of the above, the present work presents a brief review of the literature associating the use of botulinum toxin in the treatment of multiple sclerosis with a focus on dystonias (facial or hemifacial spasms). To carry out this, a survey of qualitative bibliographic articles with qualitative bibliographic articles from 1992 to 2022 was carried out. with reduced muscle energy. Botulinum toxin offers a window of opportunity to improve outcomes in the physical management of focal and multifocal spasticity problems.

Keywords: “multiple sclerosis”, “botulinum toxin”, “dystonias and facial spasms”.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	pag 08
PROPOSIÇÃO	pag 11
METODOLOGIA	pag 12
REVISÃO DISCUTIDA	pag 13
CONSIDERAÇÕES FINAIS	pag24
REFERÊNCIAS	pag 25

1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma patologia autoimune que atinge o cérebro, nervos ópticos e a medula espinhal (SAFARPOUR, MOUSAVI, JABBARI, 2017). Quando a bainha de mielina está em seu estado normal e saudável, os sinais nervosos são enviados e recebidos rapidamente (STADELMANN et al., 2019), porém quando o indivíduo possui a esclerose múltipla, o sistema imunológico do organismo reconhece a mielina como uma ameaça, atrapalhando o envio dos comandos do cérebro ao restante do corpo, denominado como desmielinização (LEMUS, WARRINGTON, RODRIGUEZ, 2018). No Brasil, estima-se que surgem 40.000 casos, com uma incidência média de 15 por 100.000 habitantes, sendo em sua maioria jovens entre 20 e 40 anos de idade, principalmente mulheres (KATZ, 2015).

A esclerose múltipla é a doença inflamatória mais comum do sistema nervoso central, podendo evoluir com surtos que podem produzir sequelas motoras, como contrações involuntárias, espasticidade, alterações de marcha e dificuldades com o autocuidado (CAMERON et al., 2014), sendo os principais fatores de risco, podem relacionados a genética, porém, fatores ambientais como infecções virais, exposição ao sol insuficiente, exposição a solventes orgânicos, tabagismo e obesidade, também podem ser fatores influenciadores (GOLD & OREJA-GUEVARA, 2013).

Os sintomas podem variar de acordo com o estágio da doença, sendo os principais: fadiga; dificuldade em andar e no equilíbrio, coordenação motora, visão dupla, visão borrada e embasada, incontinência ou retenção urinária, dormência ou formigamento em diferentes partes do corpo; rigidez muscular, distonias (incluindo os espasmos incluindo os faciais ou hemifaciais) (MARINARO et al., 2021); problemas de memória, atenção e para assimilar informações (DÍAZ, 2019). Tais sintomas podem aparecer e desaparecer periodicamente ou piorar de maneira progressiva, assim como nas demais doenças de caráter neurológico (NERY et al., 2022).

Pacientes com esclerose múltipla podem apresentar movimentos involuntários de várias partes do corpo, como membros e pescoço, denominada **distonia** e podem ter contrações mantidas de um membro, como ocorre com outras doenças como o derrame, denominada **espasticidade**. Estas contrações e movimentos involuntários impedem a movimentação ampla de um ou mais

membros, e podem causar dor (DOBSON & GIOVANNONI, 2019). Segundo o estudo de COSTA et al. (2005), o blefaroespamo e o espasmo hemifacial estão entre as distonias faciais mais frequentes.

O tratamento da esclerose múltipla não consiste apenas do uso de medicações que alterem a evolução da doença, mas também de técnicas e substâncias que visem à melhora da qualidade de vida do paciente, em especial o alívio das contrações mantidas, dos espasmos dolorosos e dos quadros distônicos. Dentre os meios terapêuticos, encontra-se a utilização da **toxina botulínica** (GOMES et al., 2020).

A toxina botulínica é uma protease produzida na natureza pelo bacilus anaeróbio *Clostridium botulinum*, sendo uma substância com dose letal mínima muito baixa e que é responsável pelo botulismo. Em meados da década de 60, esta exotoxina foi pela primeira vez usada com um objetivo terapêutico no tratamento do estrabismo e desde então suas aplicações médicas não param de crescer. A toxina está em uso na medicina clínica desde 1977 e constitui-se na toxina mais potente conhecida (WHEELER & SMITH, 2013).

Seus efeitos consistem na paralisia, temporária, dos músculos injetados, agindo nas terminações nervosas entre o nervo e o músculo (junções neuromusculares), impedindo a liberação de um neurotransmissor (substância que se liga a moléculas receptoras no sistema nervoso), a acetilcolina (ACh) nos receptores do músculo, impedindo a contração muscular (BISPO, 2019).

Existem sete tipos diferentes desta toxina, sendo elas: A, B, C (c¹ e c²), D, E, F e G. Os tipos A, B, E e F são os mais frequentes causadores de botulismo, sendo que, na terapêutica de espasmos, dor e tratamentos estéticos, o mais utilizado é o tipo A, que possui ação mais potente que os demais tipos, podendo ser utilizados em doses menores (ROWLANDS et al., 2010).

No entanto, ela não altera a condução neural de sinais elétricos ou a síntese e o armazenamento da acetilcolina. A injeção intramuscular da toxina botulínica em doses e locais apropriadas provoca uma denervação química parcial e a redução da contração muscular sem causar paralisia completa (COLHADO, BOEING, ORTEGA, 2009).

Nos casos de esclerose múltipla a toxina deve ser usada quando há evidência de contrações musculares involuntárias ou espasticidade, com dor e incapacidade. Sendo necessária uma avaliação especializada antes da aplicação, para determinação das doses (em unidades), pontos de aplicação e músculos a serem aplicados (DRESSLER et al., 2017).

O tratamento das distonias é essencialmente sintomático e se baseia no alívio das contrações musculares, revertendo os movimentos e as posturas anormais e a dor associada, prevenindo contraturas e deformidades, sendo que, o uso da toxina botulínica tipo A representa uma opção terapêutica reconhecida, sendo considerada o tratamento de escolha para a maioria das distonias focais e segmentares. Já a espasticidade se caracteriza pelo aumento do tônus muscular e uma série de condições pode levar a isto como acidentes vasculares cerebrais, traumatismos crânio-encefálicos e raquimedulares, além de doenças desmielinizantes como a esclerose múltipla (VILLALBA et al., 2021). Em diversos casos, não somente pela incapacidade funcional, mas também pela dor o tratamento não-farmacológico e com medicação via oral é insuficiente e nesses casos, a toxina botulínica pode ter um papel fundamental, melhorando a espasticidade, assim como a dor associada a esse aumento do tônus muscular (SALLES et al., 2015).

Hoje, a ciência amplia os horizontes, trazendo tratamentos alternativos para auxiliar o bem-estar do portador de doenças neurodegenerativas, melhorando a vida do portador em âmbito físico, psicológico e social.

2. PROPOSIÇÃO

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo apresentar uma breve revisão da literatura associando o uso da toxina botulínica no tratamento da esclerose múltipla com enfoque nas distonias/ espasticidade (espasmos faciais ou hemifacias).

3.METODOLOGIA

Para a realização desse trabalho, foi realizado um levantamento bibliográfico qualitativo, com busca de artigos científicos nas bases de dados, Portal CAPES e Pubmed, abordando o uso da toxina botulínica no tratamento de casos de esclerose múltipla. Os termos descritores utilizados na busca foram: “multiple sclerosis”, “botulinum toxin”, “dystonias and facial spasms”.

Os critérios de inclusão para seleção dos materiais foram: serem relevante aos objetivos do estudo e serem textos completos disponíveis na íntegra e gratuitos. Foram considerados artigos publicados em revistas científicas (artigos originais, revisões sistemáticas, relatos de experiências, ensaios teóricos, reflexões), entre os anos de 1992 a 2022, em inglês e português. Foram excluídos artigos que não apresentavam relevância para o estudo, incompletos ou pagos. Posteriormente, as informações coletadas foram compiladas na elaboração do desenvolvimento deste trabalho.

4. RESULTADOS e DISCUSSÃO

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante crônica degenerativa, autoimune e de caráter inflamatório que atinge o sistema nervoso central e segundo a literatura pesquisa apresenta maior incidência em países da Europa e América do Norte (DOBSON & GIOVANNONI, 2019). No Brasil, estudos apresentam diferentes padrões de prevalência entre as regiões do país, sendo que a doença no estado de Goiás apresentou significativo aumento no número de diagnósticos nos últimos anos, o que pode estar relacionado ao maior conhecimento e treinamento dos profissionais para a detecção (RIBEIRO et al., 2019; ARAÚJO et al., 2020; GABARDO et al., 2020).

A esclerose múltipla acomete cerca de 2,5 milhões de pessoas no mundo, afetando principalmente adultos jovens, com idade entre 20 e 45 anos, e mulheres de forma mais prevalente, impactando de forma significativa a qualidade de vida (OLIVEIRA KUMAKURA, 2019), sendo que, a diminuição na qualidade de vida é mais percebida com a progressão da doença, podendo estar relacionada a outras condições como ansiedade e a depressão (SILVA & CAVALCANTI, 2019).

Ainda não possui etiologia totalmente esclarecida, sendo ocasionada por causas multifatoriais, onde, acredita-se que ocorra devido uma interação de fatores genéticos, ambientais, doença autoimune, estresse psicológico (Oliveira et al., 2019). Ainda não foi identificado nenhum gatilho diretamente associado ao desenvolvimento da doença, porém, alguns fatores de risco epidemiológico podem estar relacionados como os níveis de vitamina D, latitude, infecção pelo vírus Epstein Barr e reativação de retrovírus endógeno (NOGUEIRA et al., 2021). A fisiopatologia da patologia está baseada em sua característica inflamatória e autoimune, havendo destruição de lipídeos e proteína da bainha de mielina por células do sistema imune, causando degeneração de axônios e prejudicando a passagem de impulso elétrico, principalmente em áreas de substância branca, havendo também certo acometimento de substância cinzenta (RIBEIRO et al., 2019).

Com relação ao diagnóstico este é predominantemente clínico, sendo usado os critérios de McDonald, que incluem uma avaliação clínica, e por exames laboratoriais e de imagem como a ressonância magnética (OLIVEIRA et al., 2019; RIBEIRO et al., 2019). O tratamento da esclerose múltipla busca a diminuição do processo inflamatório e o retardo do avanço da doença, a fim de reduzir surtos e

incapacidades geradas a longo prazo, para tanto, a terapia farmacológica hoje disponível engloba fármacos que atuam no manejo de surtos e na modificação do curso da doença. Além disso, medidas alternativas e complementares vem se apresentando efetivas e promissoras nos quadros da doença (FARIAS, 2020; GHADERI et al., 2021), sendo uma patologia para a qual ainda não há cura (DOBSON & GIOVANNONI, 2019).

A esclerose pode ser classificada em 4 formas de acordo com a evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR) que é a forma mais comum; primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP) (BRASIL, 2018).

Apesar de não haver cura para a esclerose múltipla, existe tratamento. Sendo o ideal começar o quanto antes para que o paciente tenha melhor qualidade de vida. (DOSHI, 2016). Alguns dos tratamentos envolvem o uso de corticoides, que auxiliam na inibição da ação do sistema imunológico e na maioria das vezes, são administrados em curtos períodos para amenizar sintomas, como perda de visão, de força ou de coordenação. A prática de atividade física, pode auxiliar no tratamento auxiliando na saúde cardiovascular, muscular e psicológica, assim como a fisioterapia, auxiliando na capacidade de caminhar e o nível de mobilidade (DOSHI, 2016).

Os ácidos graxos EPA (ácido eicosapentaenoico) e DHA (ácido docosahexaenoico) são importantes na formação adequada das membranas e redução do processo inflamatório da doença (DÍAZ, 2019), sendo essencial o consumo de alimentos anti-inflamatórios, como açafrão, frutas vermelhas, gengibre, brássicas, alimentos ricos em gorduras insaturadas, azeite de oliva extravirgem, linhaça, semente de chia e abacate (MORSHEDI, 2019).

Como consequência nos casos de esclerose múltipla os pacientes podem apresentar distonias, que são considerados movimentos involuntários normalmente associados à co-contracção de músculos agonistas e antagonistas levando a posturas anormais de um ou mais segmentos do corpo, podendo envolver por exemplo a musculatura em torno dos olhos, a distonia ocular (blefaroespasmos) (SALLES et al., 2015). De acordo com o estudo de Costa et al. (2005), o blefaroespasmos e o espasmo hemifacial estão entre as distonias faciais mais frequentes. O primeiro é uma afecção adquirida das pálpebras, em que há contrações tônicas espasmódicas do músculo orbicular, prócero e corrugador do supercílio, acometendo principalmente mulheres acima de 50 anos, sendo

geralmente bilateral e associada a alterações nos gânglios da base. O quadro clínico progride com o tempo, levando ao aumento da frequência de piscar e do tempo de fechamento das pálpebras, podendo dificultar as atividades diárias do paciente. Já o espasmo hemifacial, é geralmente unilateral, caracterizando-se por contrações involuntárias intermitentes dos músculos da face, persistindo até mesmo durante o sono (SALLES et al., 2015).

Segundo Carvalho et al. (2003), o diagnóstico dos pacientes com distonia facial é basicamente clínico, de instalação insidiosa e geralmente acompanhada de um quadro de fotofobia, dor ocular, olhos secos ou outras alterações relacionadas ao fechamento palpebral, podendo evoluir com dificuldade visual e incapacitação por cegueira funcional. O espasmo hemifacial, por sua vez, caracteriza-se por contrações musculares também involuntárias de uma metade do rosto (hemi-face) em um território muscular que recebe a inervação do nervo facial (WABBELS & ROGGENKÄMPER, 2012). Tanto o tratamento das distonias focais como o espasmo hemifacial têm na toxina botulínica, por exemplo, Botox® ou Dysport®, a sua melhor alternativa para alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

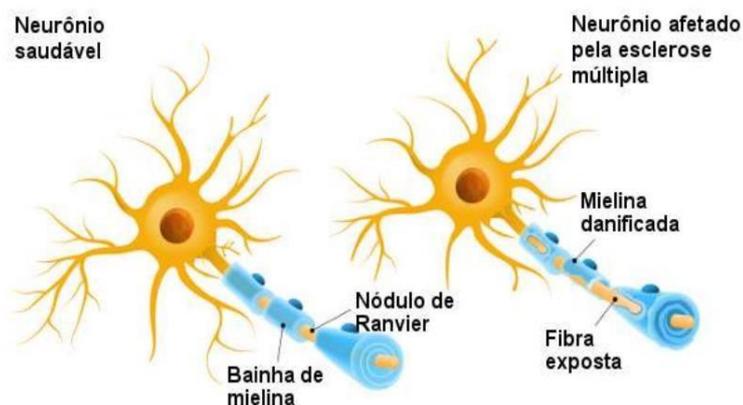
Salles et al. (2015) sugere a seguinte classificação para distonias craniofaciais e espasmo hemifacial:

- Blefaroespasmo - contração espasmódica involuntária e bilateral do músculo orbicular dos olhos que causa fechamento ocular forçado, intermitente ou sustentado, onde os primeiros sintomas costumam ser sensação de irritação ocular ou hipersensibilidade à luz, ocasionando aumento da frequência do piscamento, cuja intensidade aumenta gradualmente até tornar-se uma contratura espasmódica, dificultando a abertura ocular. Em alguns casos, pode haver grande prejuízo de visão com evolução para cegueira funcional.
- Espasmo hemifacial- um dos mais comuns distúrbios do movimento craniofacial que consiste em movimentos involuntários tônicos ou clônicos, irregulares, dos músculos de um só lado da face (orbicular dos olhos, frontal, risório, zigomático maior), além do músculo platísmo. Tal patologia caracteriza-se por espasmos musculares frequentemente associados à compressão do nervo facial por estruturas vasculares na saída do tronco cerebral.

- Distonia oromandibular- caracteriza-se por contrações espasmódicas da musculatura mastigatória (temporal e masseter), facial inferior (orbicular da boca, complexo submentoniano, pterigoideos lateral e medial), lingual, labial e, esporadicamente, cervical (platisma). Os espasmos causam dificuldade para abrir ou fechar a boca devido ao desvio lateral da mandíbula, trismo ou bruxismo e desvio lateral ou superior ou protrusão da língua, dessa forma, dificultam a mastigação, deglutição e articulação das palavras.

A bainha de mielina atua como capa protetora de tecido adiposo que protege suas células nervosas. Essas células, atuam no transporte de mensagens entre o seu cérebro e o corpo (Liu, 2019). Quando a bainha de mielina está em seu estado normal e saudável, os sinais nervosos são enviados e recebidos rapidamente, porém quando o indivíduo possui a esclerose múltipla, o sistema imunológico do seu corpo trata a mielina como uma ameaça atrapalhando o envio dos comandos do cérebro até o restante do corpo, denominado como desmielinização. Portanto, os nervos presentes no interior da bainha de mielina podem ser danificados, deixando assim cicatrizes, chamadas de esclerose (STADELMANN, 2019) Figura 1.

Figura 1 – Formação da esclerose múltipla e danos a bainha de mielina



Fonte: Adaptado de Santos, et. al. 2019

Os tratamentos para a esclerose são a base de corticoides, atividade física, alimentos anti-inflamatórios e ricos em gorduras insaturadas. O elemento lítio vem sendo estudado e demonstrando efeitos benéficos, sendo um tratamento eficaz para tal patologia. Sugere-se estudos de ensaios clínicos randomizados, contendo

grupo controle e amostra populacional grande, a fim de compreender melhor os efeitos e mecanismos de ação (DÍAZ, 2019).

A utilização da toxina botulínica no tratamento de diversas afecções já é consenso na literatura, com resultados satisfatórios. A toxina é endocitada pelo complexo neurônio pré-preenchido e pré-concebido pelos músculos da região em completo e pré-concebido para os músculos da região em completo e préconcebido. Observa-se ainda o uso unilateral da aplicação da toxina, utilizada pela maioria dos autores, à exceção de Borodic et al. e Colakoglu et al., ambos com número reduzido de pacientes. Ou protocolo não seja encontrado na literatura padronizando a aplicação bilateral de toxina botulínica em aplicação com espasmo hemifacial. Este estudo, portanto, é inédito, com análise de 66 aplicações bilaterais, incluindo tantos músculos dos terços superior, médio e inferior da face.

No Brasil, o uso da toxina botulínica foi liberado pelo Ministério da Saúde e ANVISA em 1997, tornando-se popular nos anos 2000 pela comercialização da primeira marca do medicamento, o BOTOX®29 . Um informe da ANVISA (2007) regulamenta o uso da toxina do tipo A, sendo que para o uso terapêutico, devem existir ensaios clínicos que respaldem o uso da mesma. As doses aprovadas para a indicação terapêutica variam entre os diferentes produtos comercializados no país (COLHADO, BOEING, ORTEGA, 2009).

As neurotoxinas botulínicas são produzidas pela bactéria anaeróbia *Clostridium* e são consideradas as toxinas mais potentes identificadas. Sua alta toxicidade juntamente com os seus mecanismos de ação extremamente específicos lhes atribui características exclusivas perigosas, e por outro lado é associada à altíssima utilidade em tratamento de inúmeras patologias médicas. A bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum* é um dos microrganismos produtores da toxina botulínica e foi identificada em 1895, na Bélgica, por Emile Pierre Marie Van Ermengem, sendo a toxina botulínica considerada uma neurotoxina produzida por muitas espécies do *Clostridium* diferentes do *C. botulinum*, mas geneticamente e bioquimicamente relacionadas (SPOSITO, 2009).

Seu principal mecanismo de ação é o bloqueio da liberação de acetilcolina, considerado o principal neurotransmissor da placa motora, provocando interrupção da transmissão neuronal com conseqüente bloqueio neuromuscular, sendo usada em condições que se caracterizam por atividade muscular exagerada, como é o caso das distonias. Após injeção local, a toxina se difunde

pelos músculos e outros tecidos e seu efeito concentra-se próximo ao ponto de aplicação e diminui com o aumento da distância com relação a esse ponto (SOUSA et al., 2021) .

A Toxina Botulínica está incluída na listagem de fármacos do Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional. Este programa teve início em 1982 e fornece medicamentos para o tratamento de doenças específicas, que atingem um número limitado de pacientes. Desde 1982, o programa em questão já passou por diversas modificações, dentre elas à mudança de denominação em novembro de 2009, que passou a ser tratado como Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Além disso, felizmente, a lista de medicamentos incluídos no programa, vem crescendo desde a sua criação. A partir da Portaria número 376, de 10 de novembro de 2009, a Toxina Botulínica foi incluída no programa, considerando os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Distonias faciais e Espasmo Hemifacial, sendo obrigatório a conscientização dos pacientes a respeito dos potenciais riscos e efeitos colaterais, formalizado por meio da assinatura do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

As apresentações comerciais da toxina têm formas de armazenamento, diluição e doses de administração diferentes. São produtos biológicos com o mesmo mecanismo de ação, mas diferem em seu comportamento farmacocinético. São substâncias reversíveis, e seus resultados podem ser observados de 24 horas a 15 dias após sua aplicação, tendo uma durabilidade de, em média, três meses, dependendo das características pessoais e da quantidade utilizada (DE FATIMA et al., 2016).

A figura 2 de Salles et al. (2015) ilustra os principais pontos de aplicação da toxina para tratamento do espasmo facial .

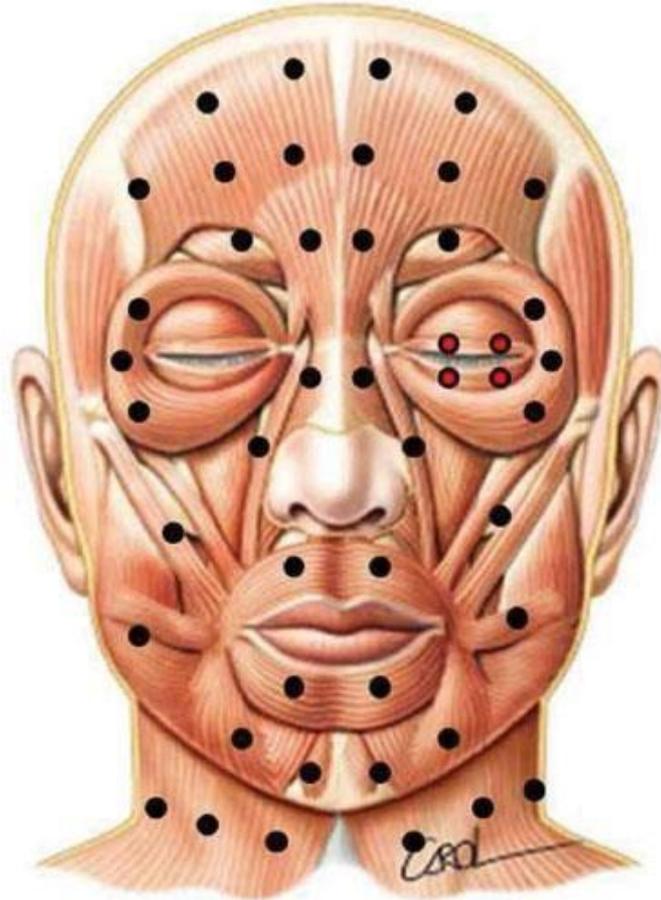


Figura 2. Pontos toxina para tratamento da aplicação de botulínica do espasmo facial do espasmo facial.

Para espasmos (mecanismos de análise quanto à aplicação da toxina) é sugerido:

- Frontal (2-5 pontos), corrugador (1-3 pontos), orbicular do olho por porção lateral (2-3 pontos), pré-tarsal (2-4 pontos), (1 ponto), músculos do lábio superior (1 ponto), zigomáticos (1-3 pontos), risório (1-2 pontos), depressores do lábio inferior e ângulo da boca (1-3 pontos), mentoniano (1-2 pontos) e orbicular da boca (1-2 pontos).

Sugere-se que os pontos sejam executados em todos os músculos nos quais se observou e espasmo, com dose demarcando-se pontos simétricos

contralaterais nos movimentos realizados em todos os músculos assimetria em terço superior, médio e inferior da face.

A dose média em UI de toxina botulínica tipo A sugerida por aplicação, por grupo muscular em cada lado da face estão discriminadas na Tabela 1 (Salles et al., 2015).

Tabela 1. Dose média em UI de toxina botulínica tipo A utilizada por aplicação, por grupo muscular em cada lado da face, acometido pelo espasmo hemifacial e contralateral, saudável.

GRUPO MUSCULAR	Dose média	Dose média
	Acometido	Contralateral
Pré-tarsal	3,6	0,0
Orbicular dos olhos (lateral)	6,1	4,3
Frontal	2,6	2,6
Corrugadores	1,2	1,0
Depressores do lábio inferior	2,1	1,9
Elevadores do lábio superior	1,8	1,8
Zigomáticos	4,0	3,2
Risório	3,3	2,8
Orbicular da boca	2,8	1,3

A dose média total de toxina botulínica por aplicação sugerida é de 20,2 U do lado não acometido e 28,4 U do lado acometido, totalizando 48,6 U por aplicação em média considerando toda a face.

Na Figura 3 pode ser discutido o caso descrito por Salles et al. (2015), que apresenta um exemplo de aplicação, estático e com resultado, observando-se no lado HF os pré-tarsais, em uma paciente de 58 anos com espasmo hemifacial do lado esquerdo há 9 anos, pré e aplicação pós de toxina botulínica, demonstrando os pontos de aplicação e dose utilizada em cada ponto, em repouso (fotos superiores) e sorrindo (fotos inferiores).



Figura 3. Paciente de 58 anos com espasmo hemifacial do lado esquerdo

A dose média total foi de 20,2 U do lado não acometido e 28,4 U do lado acometido, totalizando 48,6 U por aplicação. Nota-se alívio orbicular dos olhos e suavização do sulco nasogeniano esquerdo, após o tratamento da qualidade do sorriso após o tratamento.

Outro fator a ser discutido está em casos de complicações relatadas na literatura, sendo que, a paralisia da musculatura orbicular da boca com dificuldade de continência foi observada em 38,8%, olhos secos em 19,8%, ptose palpebral variando de 10,9% a 52,7%, diplopia variando de 2% a 27,7% .

A dose média necessária para controle completo do espasmo hemifacial apresenta tendência a ir decaindo ao longo do tempo e o intervalo entre as aplicações para controle dos sintomas aumentando (SALLES et al., 2015).

Alguns problemas podem ocorrer como a falta de eficácia no relaxamento muscular, devido à utilização de dose inadequada, erro técnico na aplicação do produto, resistência a toxina botulínica tipo A e alterações do produto ou condições de armazenamento deficientes (TEIXEIRA & SPOSITO, 2013) e apresenta algumas restrições na sua utilização como: alergia ao fármaco, gravidez, lactação, difícil cooperação do paciente, infecção ou inflamação no local de injeção proposto, anormalidades anatômicas que tornam a injeção difícil ou impossível, comorbidades, pacientes que fazem terapia com anticoagulantes, ou que estejam tomando medicamentos que possam interferir com a transmissão neuromuscular, como os aminoglicosídeos, ou com desordens na junção neuromuscular (MARCIANO et al., 2014) . Entre os efeitos adversos da injeção da toxina botulínica observam-se: sintomas semelhantes à gripe que podem durar alguns dias, dor ou rigidez muscular rara no local que pode durar de uma a duas semanas, fraqueza muscular, edema no local da injeção, infecção, hematoma, disfonia, disfagia ou ptose (DRESSLER et al., 2017).

A administração frequente da toxina botulínica A com pequenos intervalos e em altas doses pode acarretar na diminuição dos efeitos terapêuticos da droga e no desenvolvimento de anticorpos prejudicando o tratamento. Nestes casos, a mudança para um sorotipo diferente da toxina botulínica tipo A pode ser necessária, já que os anticorpos de um sorotipo não neutralizam o de outro (SAFARPOUR, MOUSAVI, JABBARI, 2017).

Kinnear et al. (2014) realizaram uma revisão sistemática acerca do assunto onde onze estudos de qualidade metodológica variados foram incluídos na revisão. Cinco estudos agrupados forneceram evidências marginais para redução adicional da espasticidade quando as terapias de reabilitação foram usadas com injeção de toxina botulínica. Esse achado foi evidente nos resultados imediatos e de acompanhamento (máximo de 3 meses). No entanto, esse achado é limitado pelo pequeno número de estudos e pela heterogeneidade dos incluídos. Houve poucos estudos em que a toxina botulínica sozinha foi usada como condição de intervenção primária em um grupo controle. É possível que a escassez de tais estudos seja porque a base do manejo da espasticidade tem sido a terapia de reabilitação hospitalar, e o uso da toxina é relativamente novo. De acordo com os autores há uma necessidade urgente de ensaios clínicos rigorosos e em larga escala que investiguem a eficácia relativa dos tipos de terapia como intervenções

independentes ou combinadas com injeção de toxina botulínica. Até que tais estudos sejam conduzidos usando abordagens terapêuticas, desenhos e medidas que permitam a síntese dos achados, continuará sendo difícil definir o manejo da espasticidade baseado em evidências na reabilitação.

Moccia et al. (2020) realizaram um estudo observacional transversal multicêntrico incluindo 386 pacientes com EM, recebendo toxina botulínica para espasticidade em 19 centros italianos. A toxina botulínica foi utilizada para melhorar a mobilidade (n = 170), funcionalidade nas atividades de vida diária (n = 56), dor (n = 56), higiene postural (n = 63) e assistência diária (n = 41). Como conclusão observaram que a toxina botulínica foi utilizada para espasticidade e suas consequências desde os estágios iniciais da esclerose, sem efeitos adversos significativos. Os objetivos específicos da esclerose e as características da injeção podem ser usados para encaminhar pacientes com esclerose para tratamento com toxina botulínica, para decidir pela estratégia de injeções de toxina e para orientar o desenho de futuros ensaios clínicos e estudos observacionais.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A aplicação da toxina botulínica na esclerose múltipla segue os mesmos princípios da aplicação em outras doenças, e deve sempre ser considerada uma alternativa, e mesmo como o primeiro tratamento, em pacientes com distonias e espasticidade. A partir da vasta literatura pesquisada, constatou-se que a toxina botulínica apresenta alta taxa de sucesso no tratamento das distonias faciais, variando entre 69 e 100%, sendo o uso da toxina botulínica considerado um tratamento eficaz e seguro para a espasticidade, com evidências limitadas na esclerose múltipla, capaz de impedir a liberação de acetilcolina presente nas junções musculares sendo capaz de alcançar o terminal nervoso colinérgico em que gera uma deservação química das fibras musculares com redução de contração muscular. A toxina botulínica oferece uma janela de oportunidade para melhorar os resultados do manejo físico dos problemas focais e multifocais da espasticidade, sendo considerada uma alternativa conjunta de tratamento segura, e impacto na melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, D. L., MACHADO, B. A. S., FALCÃO, C. P. M., MARQUES, L. L. B. L., NASCIMENTO, M. P. Utilização da ressonância magnética para diagnóstico da esclerose múltipla. **Research, Society and Development**, 9(8), e546985936, 2020.
- BISPO LB. A toxina botulínica como alternativa do arsenal terapêutico na odontologia. **Univ. Cid. São Paulo**, jan-mar; 31(1): 74-87, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. (2018). **Secretaria de atenção à saúde. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla**. Portaria Conjunta nº 10, de 02 de abril de 2018. Brasília: Ministério da Saúde.
- BORODIC GE, CHENEY M, MCKENNA M. Injeções contralaterais de toxina botulínica A para o tratamento de espasmo hemifacial para obter maior simetria facial. **Plast Reconstr Surg**. 90(6):972-7, 1992.
- CAMERON MH, BETHOUX F, DAVIS N, FREDERICK M. Botulinum toxin for symptomatic therapy in multiple sclerosis. **Curr Neurol Neurosci Rep**. Aug;14(8):463, 2014.
- CARVALHO ZM, MENDES PA, CAVALCANTE LP, MONTEIRO MG, SAMPAIO JD, VIANA MC. Esclerose múltipla conhecer para melhor cuidar. **Cultura de los Cuidados**;13(26):95-105, 2009.
- COLAKOGLU BD, CAKMUR R, UZUNEL F. É sempre necessário aplicar toxina botulínica nos músculos faciais inferiores no espasmo hemifacial?: um estudo cruzado, randomizado, simples-cego. **Eur Neurol**;65(5):286-90, 2011
- COLHADO OCG, BOEING M, ORTEGA LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Revista Brasileira Anestesiologia**;59(3):366-81, 2009.
- COSTA PG et al. Toxina botulínica no tratamento de distonias faciais: avaliação da eficácia e da satisfação dos pacientes ao longo do tratamento. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**.Vol.68(4):471-4. 2005.
- DE FATIMA FERRI C et al. Toxina Botulínica na Odontologia. **Ação Odonto**. (1):1, 2016.
- DRESSLER D, BHIDAYASIRI R, BOHLEGA S, CHAHIDI A, CHUNG TM, EBKE M et al. Botulinum toxin therapy for treatment of spasticity in multiple sclerosis: review and recommendations of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders task force. **J Neurol**. Jan;264(1):112-120, 2017.
- DÍAZ, C., ZARCO, L.A., RIVERA, D.M. Highly active multiple sclerosis: An update. **Mult Scler Relat Disord**. n. 30, págs. 215-224, 2019.

DOBSON, R., GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis - a review. **Eur J Neurol.** n. 26 v.1 págs. 27-40, 2019.

DOSHI, A., CHATAWAY, J. Multiple sclerosis, a treatable disease. **Clin Med (Lond).** n. 16, e6, págs. 53-59, 2016.

FARIAS, M. B. (2020). **Ocrelizumabe para o tratamento de Esclerose Múltipla.** Dissertação Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde, Instituto Nacional de Cardiologia (INCA), 24f.

GABARDO, B. B., ROMAN, E. P., IACHINSKI, R. E., SABADIN, H., GRASSI, L. S., ZANATTA, J. P., & FERNANDES, L. S. Perfil dos pacientes diagnosticados com esclerose múltipla em uma cidade da região Sul do Brasil. **Research, Society and Development**, 9(11), e1169119533, 2020.

GHADERI, Z., NAZARI, F., & SHAYGANNEJAD, V. The Effect of Emotional Freedom Technique on Fatigue among Women with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. **Iranian journal of nursing and midwifery research**, 26(6), 531–536, 2021.

GOLD R, OREJA-GUEVARA C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity guidelines. **Expert Rev Neurother**;13:55–9, 2013.

GOMES, T. V., SANTOS, S. C., RODRIGUES, C. K. P., ROSSINOL, V. L., VIEIRA, B. G., SANTOS, G. B., RIBEIRO, S. C. B., & SILVA, T. V. Como os tratamentos alternativos e complementares para a esclerose múltipla contribuem para a qualidade de vida dos pacientes portadores da doença. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, 14, e5240, 2020.

KATZ, S.I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. **Curr Opin Neurol.** n. 28, v. 3, págs.193-205, 2015.

Kinnear BZ, Lannin NA, Cusick A, et al. Rehabilitation therapies after botulinum toxin-A injection to manage limb spasticity: a systematic review. **Phys Ther.**;94: 1569–1581, 2014.

LEMUS, H.N., WARRINGTON, A.E., RODRIGUEZ, M. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. **Neurol Clin.** n. 36, v. 1 págs 1-11, 2018.

LIU, B., Xin, W., Tan, J.R., Zhu, R.P., Li, T., Wang, D., Kan, S.S., Xiong, D.K. Myelin sheath structure and regeneration in peripheral nerve injury repair. **Proc Natl Acad Sci** n. 29, v. 116 e44 págs. 22347-22352, 2019.

MARCIANO A, AGUIAR U, VIEIRA PGM, MAGALHÃES SR. **Toxina Botulínica e sua aplicação na Odontologia.** Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações;4(1):65-75, 2014.

MARINARO C, COSTANTINO C, D'ESPOSITO O, BARLETTA M, INDINO A, DE SCORPIO G, AMMENDOLIA A. Synergic use of botulinum toxin injection and radial extracorporeal shockwave therapy in Multiple Sclerosis spasticity. **Acta Biomed.** Jan 28;92(1):e2021076, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - PORTARIA Nº 376, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2009. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2009/prt0376_10_11_2009.html

MOCCIA M, FRAU J, CAROTENUTO A et al. Botulinum toxin for the management of spasticity in multiple sclerosis: the Italian botulinum toxin network study. **Neurol Sci.** Oct;41(10):2781-2792, 2020.

MORSHEDI, M., HASHEMI, R., MOAZZEN, S., SAHEBKAR, A., HOSSEINIFARD, E.S. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of probiotics in multiple sclerosis: a systematic review. **J Neuro inflammation.** n. 21, v. 16 e1 págs.231249, 2019.

NERY, LG.; COSTA, ACMM da; RIBEIRO, GR.; OLIVEIRA, G.S.; VAZ, RL.; ARRUDA, JT Opções terapêuticas para o tratamento da esclerose múltipla. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 11, n. 4, pág. e7811426331, 2022.

NOGUEIRA, R. A., MARQUES, C. B. S., GOMES, A. C. C., VÉRAS, L. M. C., GUERRA, A. M., SILVA, G. A. A vitamina D e desempenho imunológico: uma perspectiva dentro da esclerose múltipla. **Research, Society and Development**, 10(15), e246101522575, 2021.

OLIVEIRA, E. M. L., et al. Multiple sclerosis has a distinct lipid signature in plasma and cerebrospinal fluid. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, 77(10): 696- 704, 2019.

OLIVEIRA-KUMAKURA, A. R. S., BEZUTTI, L. M., SILVA, J. L. G., & GASPARINO, R. C. Capacidade funcional e de autocuidado de pessoas com esclerose múltipla. **Revista Latino-Americana De Enfermagem**, 27(e3181), e3183, 2019.

RIBEIRO, T. A. G. J., DUARTE, A. L., SILVA, D. J., BORGES, F. E., COSTA, V. M., PAPAIS-ALVARENGA, R. M., & DINIZ, D. S. Prevalence of multiple sclerosis in Goiânia, Goiás, Brazil. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, 77(5), 352-356, 2019.

RODRIGUES FAA, OH H. Multiple Sclerosis and Treatments. **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, ISN 2707-2207 / ISSN 2707-2215, 2022.

ROWLANDS REG, RISTORI CA, LOPES GISL, PAULA AMR, SAKUMA H, GRIGALIUNAS R, et al. Botulism in Brazil, 2000-2008: epidemiology, clinical findings and laboratorial diagnosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**;52(4):183- 6, 2010.

RIBEIRO, T. A. G. J., DUARTE, A. L., SILVA, D. J., BORGES, F. E., COSTA, V. M., PAPAIS-ALVARENGA, R. M., & DINIZ, D. S. Prevalence of multiple sclerosis in Goiânia, Goiás, Brazil. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, 77(5), 352-356, 2019.

SAFARPOUR Y, MOUSAVI T, JABBARI B. Botulinum Toxin Treatment in Multiple Sclerosis-a Review. **Curr Treat Options Neurol.** Aug 17;19(10):33, 2017.

SALLES AG, TEIXEIRA NH, MATTOS FTB, COSTA MP, FERREIRA MC, GEMPERLI R. Protocolo de aplicação bilateral de toxina botulínica tipo A para evitar assimetria no tratamento de espasmo hemifacial. **Rev. Brás. Cir. Plástico.** 30(2):228-234, 2015.

SILVA, M. C. N; & CAVALCANTI, D. B. A. Avaliação da qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla: impacto da fadiga, ansiedade e depressão. **Fisioterapia e Pesquisa**, 26(4), 339-345, 2019.

STADELMANN, C., TIMMLER, S., BARRANTES-FREER, A., SIMONS, M. Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. **Physiol Rev.** n. 1 v. 3 págs. 1381-1431, 2019.

SOUSA et al. Botulinum toxin use in spasticity therapy of neurological disorders: a case report. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.4, n.2, p. 9011-9021 mar./apr. 2021.

STADELMANN, C., TIMMLER, S., BARRANTES-FREER, A., SIMONS, M. Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. **Physiol Rev.** n. 1 v. 3 págs. 1381-1431, 2019.

SAFARPOUR Y, MOUSAVI T, JABBARI B. Botulinum Toxin Treatment in Multiple Sclerosis-a Review. **Curr Treat Options Neurol.** Aug 17;19(10):33, 2017.

TEIXEIRA SAF, SPOSITO MMM. A utilização de Toxina Onabotulínica A para bruxismo: Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Odontologia.** 70(2): 2024, 2013.

VILLALBA BACHUR ROBERTO F, KOHAN DIEGO F, FERNANDEZ C GASTON, ANGELONI GUIDO, KOREN CLAUDIO A, LONGO EMILIO M. Botulinum toxin type A in neurogenic overactive bladder dysfunction in patients with multiple sclerosis. **Urol Androl Open J.** 5(1): 10-14, 2021.

WABBELS B, ROGGENKÄMPER P. Toxina botulínica no espasmo hemifacial: o desafio para avaliar o efeito do tratamento. **J Transm. Neural.**119(8):963-80, 2012.

WHEELER A, SMITH HS. **Botulinum toxins : Mechanisms of action , antinociception and clinical applications.** Toxicology [Internet]. Elsevier Ireland Ltd;306:124–46, 2013.

