

ARTIGO DE REVISÃO

TOXINA BOTULÍNICA: DE VENENO A TRATAMENTO

Botulinum toxin: from poison to treatment

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur¹, Denusa Moreira Veríssimo², Marta Maria Caetano de Souza³, Silvânia Maria Mendes Vasconcelos⁴, Francisca Cléa Florenço de Sousa⁴

¹. Farmacêutica, professora do Departamento de Patologia e Medicina Legal e doutoranda do Programa de Pós-graduação em Farmacologia – Universidade Federal do Ceará

². Cirurgiã-dentista, doutoranda do Programa de Pós-graduação em Farmacologia – Universidade Federal do Ceará

³. Médica-Veterinária

⁴. Professora do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia

* Autor para correspondência:

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Endereço:

Faculdade de Medicina – Departamento de Patologia e Medicina Legal - Rua Monsenhor Furtado, s/n - Bairro: Rodolfo Teófilo – CEP: 60.441-750 - Fortaleza, Ceará, Brasil

Telefones:

55 85 3366-8310

55 85 3366-8311

Fax: 55 85 3366-8316

E-mail: tatianabachur@ufc.br

SUMÁRIO

<i>Introdução</i>	9
<i>Breve histórico do Clostridium botulinum e da toxina botulínica</i>	10
<i>Estrutura da toxina botulínica</i>	11
<i>Mecanismo de ação da toxina botulínica</i>	12
<i>Término da ação da BTX</i>	13
<i>O uso cosmético da toxina botulínica tipo A – o Botox®</i>	13
<i>Usos não cosméticos da toxina botulínica</i>	14
<i>Blefaroespasma essencial benigno e espasmo hemifacial</i>	14
<i>Migrânea</i>	15
<i>Estrabismo</i>	16
<i>Síndrome de hiperidrose</i>	17
<i>Distonia cervical</i>	17
<i>Conclusão</i>	18

A toxina botulínica é uma potente neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*. Apesar de ser considerada uma das substâncias mais letais conhecidas na natureza, ao longo dos anos, tem-se explorado o potencial terapêutico desta neurotoxina, que vem sendo utilizada para o tratamento de enfermidades neurológicas, oftálmicas e também com finalidade cosmética. O objetivo desta revisão foi trazer um breve panorama sobre o histórico e os usos da toxina botulínica na atualidade.

Palavras-chave: *Clostridium botulinum*, toxinas botulínicas

Introdução

A toxina botulínica é uma potente neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, um bacilo gram-positivo, anaeróbio estrito, que pode ser encontrado no solo e também em coleções de água doce ou salgada em todo o mundo (HOROWITZ, 2005). Os esporos de *C. botulinum* são bastante

resistentes, podendo sobreviver por mais de 2 horas a uma temperatura de 100°C (CAYA, AGNI & MILLER, 2004). Estes esporos podem ser encontrados em alimentos e, se ingeridos, podem levar ao botulismo infantil, com produção de toxina botulínica no intestino grosso do hospedeiro (LAM, 2003).

Considerada como a substância mais letal conhecida atualmente, a toxina botulínica possui dose letal média (DL₅₀ – dose de toxina capaz de levar à morte 50% da população a ela exposta) de 1 nanograma de toxina por quilograma de peso corporal (10⁻⁹ g/kg) (HOROWITZ, 2005). Pode levar à ocorrência de botulismo alimentar se ingerida e absorvida por hospedeiros susceptíveis através de fontes alimentícias contaminadas com a toxina pré-formada (ERBGUTH, 2008).

Segundo Paracelsus (1493-1541), é a dose que define se uma substância será, de fato, um veneno. Assim, apesar da toxina botulínica ser considerada como uma das substâncias mais tóxicas da natureza, ao longo dos anos, tem-se explorado o potencial terapêutico desta neurotoxina, que vem sendo utilizada para o tratamento de enfermidades neurológicas, oftálmicas e também com finalidade cosmética (MAHAJAN & BRUBAKER, 2007).

Breve histórico do *Clostridium botulinum* e da toxina botulínica

A história do *C. botulinum* e da toxina botulínica tem início no final do século XVIII, com o relato de envenenamentos alimentares após o consumo de lingüiças de sangue e de carne e a ocorrências de várias mortes no Reino de Württemberg (Alemanha). A Guerra Napoleônica (1795-1813) havia acarretado problemas econômicos e levado, dentre outras coisas, à negligência nas medidas sanitárias de controle da produção rural de alimentos, o que contribuiu para a epidemia do então chamado “envenenamento por lingüiça” (ERBGUTH, 2008). Dentre os sintomas apresentados pelas vítimas, estavam a midríase e a paralisia muscular progressiva, levando inicialmente à suspeita de intoxicação por atropina (ERBGUTH, 2008). Entre 1793 e 1827 foram registrados 234 casos em Württemberg (LEDERMANN, 2003).

Em 1811, o Departamento de Assuntos Internos de Reino de Württemberg atribuiu o “envenenamento por lingüiças” a uma substância conhecida como “ácido prússico” (hoje, ácido hidrocianídrico ou cianídrico) (ERBGUTH, 2008). A análise dos casos relatados ao longo dos anos, resultou no anúncio público, pelo governo alemão, de sintomas gastrointestinais, autonômicos e neuromusculares relacionados a envenenamentos alimentares, enfermidade posteriormente chamada de botulismo (botulus: do latim, lingüiça) (LEDERMANN, 2003; ERBGUTH, 2008).

Os estudos científicos sobre o botulismo se iniciaram em 1817 com as investigações realizadas pelo médico e poeta alemão Justinus Kerner (1786-1862), que descreveu clinicamente e em detalhes o botulismo (LEDERMANN, 2003; CAYA, AGNI & MILLER, 2004). Em 1820, Kerner sumarizou 76 casos de pacientes que apresentavam evidências clínicas do que hoje conhecemos como botulismo (ERBGUTH, 2008). Em 1822, Kerner publicou 155 relatos de caso de pacientes com botulismo e escreveu uma monografia completa sobre a toxina oriunda de lingüiças, com base em experimentos com animais conduzidos por ele próprio, a partir dos quais fez as seguintes observações: i) a toxina se desenvolve em lingüiças azedas em condições anaeróbias; ii) tem a capacidade de interromper a transmissão motora no sistema nervoso periférico e autonômico; iii) é letal em pequenas doses. No entanto, até este momento, Kerner ainda não sabia que a toxina seria produzida por um microrganismo, suspeitando que a mesma tivesse origem animal (ERBGUTH, 2008).

A ocorrência de casos de botulismo suscitou várias investigações sobre a possível fonte da toxina. Van den Corput postulou que um fungo, o qual denominou *Sarcina botulina*, poderia ser a fonte da toxina. Porém, como não se conseguiu isolar tais fungos, sua teoria caiu por terra (LEDERMANN, 2003).

Várias teorias foram propostas até que, em 1895, Emile Van Ermengem (1851-1922), um microbiologista treinado em Berlim por Robert Koch (1843-1910), correlacionou a epidemia de botulismo

ocorrida em um funeral no vilarejo belga de Ellezelles com o isolamento de uma bactéria encontrada em alimentos servidos no evento, no qual 34 pessoas foram contaminadas, incluindo todos os músicos da orquestra contratada, sendo que 3 pacientes foram a óbito (LEDERMANN, 2003). Nos restos de alimentos servidos no funeral, Van Ermengem isolou esporos de um bacilo anaeróbio, o qual chamou de *Bacillus botulinus*. Além disto, Van Ermengem provou se tratar de uma toxina ao utilizar um filtrado do cultivo livre de bacilos e esporos em animais de laboratório, os quais manifestaram sinais de paralisia (LEDERMANN, 2003). Posteriormente, o *Bacillus botulinus* foi renomeado, passando a ser chamado de *Clostridium botulinum* (ERBGUTH, 2008).

Desde os estudos de Justinus Kerner em 1822, era especulada a possibilidade de uso terapêutico da toxina botulínica em condições de hipercontração muscular, hiperidrose e hipersalivação, uma vez que nos pacientes com botulismo, Kerner observava sintomas relativos ao bloqueio neuromuscular autonômico e periférico (ERBGUTH, 1998; ERBGUTH, 2008).

Já no século XX, Alan Scott publicou, em 1973, um trabalho resultante de experimentos com primatas não humanos nos quais usou injeção de toxina botulínica tipo A nos músculos oculares para o tratamento do estrabismo. Alguns anos depois (1977-1981), Scott publicou os resultados do tratamento do estrabismo em humanos com a toxina botulínica. A partir de então, o uso terapêutico da toxina botulínica tipo A foi consolidado, com o surgimento do produto farmacêutico denominado Oculinum®, posteriormente e até os dias de hoje, denominado de Botox® (MAHAJAN & BRUBAKER, 2007; ERBGUTH, 2008).

Estrutura da toxina botulínica

A toxina botulínica (BTX), apresenta sete sorotipos, designados de A-G, apresentando algumas diferenças em seu sítio de ligação. O botulismo clínico em humanos é causado pelos sorotipos A, B, E, F e potencialmente pelo G. (HUANG, FOSTER & ROGACHEFSKY, 2005; DUTTON, 2007). A toxina sorotipo A foi a primeira a ser isolada e purificada e é a mais comumente utilizada para fins terapêuticos (DUTTON, 1996). Apesar da toxina A ser amplamente usada, a toxina B vem sendo empregada para fins estéticos (SALTI, 2008). O sorotipo B foi aprovado pelo FDA/USA para utilização na distonia cervical (LAM, 2003).

O complexo macromolecular de cada sorotipo tem um tamanho aproximado de 300 a 900 kDa. Quando sintetizado pelo *Clostridium* a neurotoxina apresenta-se com uma cadeia polipeptídica simples de aproximadamente 150 kDa. Nesta forma a toxina botulínica apresenta pouca potência (JANKOVIC, 2008). A ativação da neurotoxina ocorre quando a molécula de 150 kDa é clivada pela protease da bactéria, gerando, desta forma, dois fragmentos polipeptídicos unidos por uma cadeia dissulfídica. Esta divisão gera uma cadeia leve dependente de zinco e uma cadeia pesada, contendo esta, dois domínios funcionais (DUTTON, 2007). A obtenção de uma dupla cadeia a partir de uma simples depende do sorotipo da toxina e se a cepa envolvida expressa a protease específica da clivagem (HUANG, FOSTER & ROGACHEFSKY, 2005). Os sorotipos da BTX exibem certa semelhança estrutural com relação aos seus domínios, apresentando assim um domínio de ligação (cadeia pesada), um domínio catalítico (cadeia leve) e um domínio de translocação (LAM, 2003).

O domínio que contém a porção COOH terminal da cadeia pesada não apresenta neurotoxicidade, no entanto esta é importante para a ligação neuroespecífica de receptores (PARASION, 1995). Desta forma a referida neurotoxicidade da BTX está associada à porção NH₂-terminal da cadeia pesada, que contém receptores neuronais envolvidos no processo de internalização e consequente translocação da cadeia leve para o citossol, fases que compõem o mecanismo de ação da BTX (VAIDYANATHAN, 1999; GRUMELLI, 2005). A cadeia leve, por sua vez é responsável pela atividade catalítica intracelular (PARASION, 1995).

Apesar de todos os sorotipos apresentarem o mesmo mecanismo de ação, isto é, inibirem a liberação da acetilcolina dos nervos terminais, o alvo protéico, bem como as características de ação e a potência de cada sorotipo, variam consideravelmente (DRESSLER, 2005a). O sorotipo A está sendo utilizado como Botox® (Allergan, Irvine, CA, USA), Dysport® (Ipsen Ltda., Maidenhead, London, UK) e Xeomin® (Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt am Main, Germany), enquanto o sorotipo B como NeuroBloc/MyoBloc® (Elan Pharmaceuticals Inc, South San Francisco, CA, USA) e Myobloc® (Solstice Neurosciences, Inc., San Francisco, CA, USA) (DRESSLER, 2005a; ADELSON, 2007).

Mecanismo de ação da toxina botulínica

O modo de ação fundamental da BTX é inibir a transmissão neuromuscular através do bloqueio da liberação extracelular de Acetilcolina (ACh) (DUTTON, 2007). A neurotoxina botulínica ao inibir a liberação da ACh na junção neuromuscular pré-sináptica ocasiona uma paralisia flácida (LAM, 2003).

O mecanismo da transmissão neuromuscular ocorre quando um potencial de ação despolariza a terminação nervosa promovendo a liberação do neurotransmissor: Acetilcolina. A ACh é sintetizada no citoplasma a partir de acetil-CoA e colina através da enzima catalítica colina acetiltransferase. O neurotransmissor é transportado do citoplasma dentro de vesículas por um transportador removedor de prótons. A ACh é liberada das vesículas sinápticas após o influxo de íons cálcio, causando assim a desestabilização da vesícula após reação com proteínas de fusão associadas à membrana vesicular. Estas proteínas associadas às vesículas, são as VAMPs (“vesicle-associated membrane protein”) como por exemplo a sinaptobrevina e as proteínas de membrana terminal associadas ao sinaptossomo - as SNAPs (“synaptosome-associated proteins”), como a SNAP-25 e syntaxina. As vesículas de ACh estão associadas a este complexo de proteínas chamado de SNARE (“soluble N-ethylmaleimide fusion attachment protein receptor”), que medeia a fusão das vesículas sinápticas com a membrana neuronal. Cada proteína apresenta papel específico no mecanismo de exocitose. Outra particularidade é que os diferentes sorotipos da BTX clivam o complexo SNARE em diferentes pontos. As toxinas botulínicas A e E clivam a SNAP-25, as toxinas B, D, F e G clivam a VAMP/sinaptobrevina e o sorotipo C cliva a syntaxina e SNAP-25, verificando desta forma que somente este último sorotipo cliva dois tipos de proteínas (DUTTON et al, 2007; GRUMELLI et al, 2005). Em trabalho realizado sobre a BTX A verificou-se que esta toxina age como uma protease zinco dependente com seletividade para a SNAP-25, sendo o local de clivagem próximo à região COOH terminal (BLASI, 2007).

De acordo com JANKOVIC (2008) o mecanismo de ação da BTX propriamente dito se dá em quatro etapas após a injeção da BTX, que são 1- a internalização com endocitose da toxina, 2- mudança do PH com alteração conformacional da cadeia pesada, 3-translocação da cadeia leve, e 4- proteólise das SNARES- proteínas pela cadeia leve. Este mecanismo segue obedecendo uma seqüência de eventos que inicia-se ao injetar a BTX em determinado grupo muscular. A partir daí a cadeia pesada da neurotoxina botulínica, através da região C-terminal, age em aceptores glicoprotéicos encontrados nas terminações nervosas colinérgicas. A presença de aceptores específicos é a razão da seletividade da BTX pelas sinapses colinérgicas (DRESSLER, 2005b). Segundo HUANG, FOSTER & ROGACHEFSKY (2005) e DUTTON (2007), a alta afinidade por estes aceptores pode variar para cada sorotipo da BTX. A fase seguinte trata-se da internalização, que consiste no fenômeno de endocitose da toxina para o interior das vesículas. Em estudo de revisão da neurotoxina BTX, GRUMELLI e colaboradores (2005) citam que a neurotoxina não penetra diretamente na membrana celular, parecendo que a endocitose no lúmen da vesícula é um processo dependente de temperatura e energia. De acordo com HUANG, FOSTER & ROGACHEFSKY (2005) na internalização ocorre uma endocitose mediada por receptor e após esta etapa ocorre a clivagem das bandas da neurotoxina. A etapa seguinte consiste na acidificação do meio no interior da vesícula, o que acarreta alteração conformacional na estrutura da toxina, fazendo com que a porção N-terminal da cadeia

pesada cause a translocação da cadeia leve- 50KDa para o citossol. A reação que ocorre na cadeia pesada se dá através da formação de poros que se comportam como canais de voltagem de Na/K, através dos quais move-se a cadeia leve (KELLER, 2004). A seguir uma vez no citossol a cadeia leve age em uma endopeptidase dependente de zinco que cliva o complexo SNARE e sendo este constituído de proteínas necessárias para a exocitose das moléculas de ACh, ocorre o bloqueio da ação do neurotransmissor (DUTTON, 2007).

Término da ação da BTX

A inibição da exocitose da ACh pela BTX é temporária e a neurotransmissão é retomada. (DUTTON, 2007). Em estudo realizado por WARD (2008), avaliando a ação da BTX na espasticidade, verificou que a mesma, após injeção, pode atingir cerca de quatro a cinco sarcômeros na junção neuromuscular podendo permanecer por cerca de 12 horas, iniciando a paresia após 4 a 7 dias. Os efeitos clínicos podem perdurar de um a quatro meses.

O processo de retorno funcional do músculo que recebeu BTX ainda não está totalmente elucidado, mas sabe-se que depende de alguns fatores. O mais importante é o brotamento de novas fibras na placa terminal havendo formação de um entroncamento muscular, que posteriormente sofrerá retração, permanecendo o entroncamento muscular original. Este processo ocorre por volta de 90 dias da aplicação da BTX A. O tempo de retorno da junção neuromuscular depende do sorotipo utilizado. Há ainda outra possibilidade que se dá através da regeneração das SNAREs (DUTTON, 2007).

A formação de anticorpos contra BTX é um dos motivos da redução do tempo de ação e da eficácia terapêutica (DRESSLER, 2005b). Os mecanismos da imunoresistência ainda não são bem conhecidos, mas estudos mostram que um fragmento da cadeia pesada da BTX contém epítomos que são reconhecidos pelos anticorpos. Somente os anticorpos que agem no complexo 150 KDa bloqueiam a toxina e por isso são chamados de anticorpos neutralizantes (LAM, 2003; JANKOVIC, 2008). Segundo DRESSLER e colaboradores (2007), um dos fatores que levam a produção de anticorpos com conseqüente falência da terapia é a aplicação em série e ainda variação na atividade biológica do preparado da BTX.

Outro fato importante é que já é sabido que pode ocorrer reação de neutralização entre sorotipos diferentes (LAM, 2003). Na tentativa de amenizar a resistência a anticorpos poderia se utilizar doses efetivas mínimas e seguir o intervalo entre as aplicações da BTX a cada 3 meses. Associado a isto, nos pacientes refratários a BTX A, pode-se utilizar o sorotipo B ou C. Embora na prática clínica o sorotipo A seja o mais utilizado (HUANG, FOSTER & ROGACHEFSKY, 2005). No entanto em estudo realizado por WENZEL (2004) a alternativa entre sorotipos pode não ser uma estratégia tão eficaz em prevenir a resistência à BTX.

O uso cosmético da toxina botulínica tipo A – o Botox®

A história do uso cosmético da toxina botulínica iniciou-se com observações feitas a partir do uso clínico da toxina. Os estudos de Alan Scott serviram de referência para que, em 1989, a *Food and Drug Administration* (FDA/USA) aprovasse o uso da toxina botulínica tipo A para o tratamento de distúrbios neuromusculares e oculares. Ao longo do tempo, Scott e outros pesquisadores observavam efeitos sobre a musculatura facial dos pacientes tratados com finalidade clínica, que demonstravam o potencial uso da toxina botulínica tipo A para a diminuição de rugas e linhas de expressão (CARRUTHERS, 2003).

Em abril de 2002, o FDA/USA aprovou o uso da toxina botulínica tipo A, comercializada com o nome de Botox® (Allergan, Irvine, CA, USA), para tratamento anti-rugas e, a partir de então, a toxina tem sido amplamente utilizada para fins cosméticos em todo o mundo (MENDEZ-EASTMAN, 2003; MAHAJAN & BRUBAKER, 2007).

O uso do Botox® tem sido uma alternativa para pessoas que pretendem melhorar sua aparência sem os custos, riscos e inconvenientes dos procedimentos de cirurgia plástica. Porém, o seu uso requer cautela e a habilitação dos profissionais para efetuar as aplicações, afinal, trata-se de uma toxina potencialmente letal se utilizada em doses inapropriadas e em locais inadequados. Os resultados podem ser observados de 24 a 72h após as aplicações e os efeitos são temporários, durando de 2 a 6 meses, dependendo da concentração utilizada e do grupo muscular alvo. Assim, são necessárias aplicações seriadas para a manutenção do efeito desejado, devendo ser respeitado o intervalo mínimo de 3 meses para novas aplicações (MENDEZ-EASTMAN, 2003).

Usos não cosméticos da toxina botulínica

Nos últimos 20 anos, a toxina botulínica tipo A tem sido usada para o tratamento de uma variedade de distúrbios caracterizados por contração inapropriada e involuntária dos músculos estriados e lisos (ERBGUTH, 1996; CHARLES, 2004). Esta toxina está aprovada pela FDA para o tratamento de blefaroespasma (contração involuntária dos músculos do olho), estrabismo, distonias cervicais (distúrbio neuromuscular envolvendo a cabeça e o pescoço) e recentemente para o tratamento das linhas glabellares e hiperidrose axilar primária severa. Outros usos da toxina botulínica tipo A que são amplamente conhecidos, mas não aprovados pela FDA, incluem distúrbios espásticos associados com injúria ou doença do sistema nervoso central tais como: trauma, derrame, esclerose múltipla, paralisia cerebral e distonias focais afetando os membros, a face, a mandíbula e as cordas vocais. O tratamento e a prevenção das dores de cabeça crônica e dores músculo esqueléticas estão emergindo com o uso dessa toxina (CHARLES, 2004).

Blefaroespasma essencial benigno e espasmo hemifacial

A toxina botulínica tipo A foi aplicada clinicamente na década de 80 por Scott para o tratamento do estrabismo paralítico (SCOTT, 1980) e subsequentemente revolucionou o tratamento do blefaroespasma essencial e outras distonias focais (distonia oromandibular, Síndrome de Meige, espasmo hemifacial e distonia cervical), permanecendo hoje a principal terapia para essas condições.

O blefaroespasma essencial benigno (BEB) é uma doença idiopática que afeta o músculo orbicular oculi, observando-se como consequência o fechamento involuntário, espasmódico e bilateral das pálpebras, por vezes com dificuldade de abertura palpebral (apraxia). Nas formas graves o paciente pode apresentar cegueira funcional e nas formas moderadas pode levar a uma limitação nas atividades diárias, como leitura, dificuldade para caminhar e trabalhar (KENNEDY et al., 1985). A etiologia permanece desconhecida, mas pode haver disfunção da coordenação central dos impulsos sensoriais visuais e resposta motora para as pálpebras. O blefaroespasma pode ser desencadeado por medicamentos, como os neuroleptícos e pode haver predisposição genética em 9,5% (DUTTON & FOWER, 2007).

O espasmo hemifacial (EH) caracteriza-se por contrações tônicas, paroxísticas e involuntárias, limitadas aos músculos de uma das hemifaces, inervados pelo sétimo nervo craniano. Geralmente tem início no músculo orbicular e se espalha progressivamente, comprometendo todos os músculos da hemiface acometida, persistindo durante o sono, ao contrário do que ocorre no BEB (SCHELLINI et al., 2006). Ressonância magnética pode mostrar compressão vascular da raiz do 7º nervo (TAN et al., 2002).

O blefaroespasma essencial e o espasmo hemifacial geralmente acometem idosos, de ambos os sexos. O tratamento com a toxina botulínica A é eficiente (melhora em 91,30% dos pacientes tratados), com índice muito baixo de complicações (SCHELLINI et al. 2006).

O uso da toxina botulínica para o BEB, descrito inicialmente em 1983 (SCOTT, 1985), teve a dose

total e o padrão de aplicação estabelecidos empiricamente. A prática comum limita a dose total periorbitária da toxina tipo A para 12,5 a 25U por olho para Botox® e 50 a 100U para Dysport®, injetada abaixo da pele e dentro do músculo orbicular. Os benefícios do tratamento duram em média 13 semanas, embora em alguns pacientes possa durar mais ou menos (DUTTON & FOWER, 2007).

Os locais de aplicação da toxina incluem a margem medial e lateral da pálpebra superior, centro e margem lateral da pálpebra inferior e injeções sobre a sobrancelha evitando-se o centro da pálpebra superior para reduzir o risco de atingir o músculo elevador da pálpebra, que é causa comum de ptose. As injeções são aplicadas perto da margem palpebral, atingindo o músculo de Riolan. Esse feixe de fibras, localizada na metade posterior da pálpebra superior, é o principal iniciador do fechamento da pálpebra superior e as aplicações neste local são efetivas em pacientes com blefaroespasma palpebral (PANG & O'DAY, 2006).

Existem dois riscos potenciais quando se excede a dose de toxina botulínica tipo A recomendada para blefaroespasma. O primeiro é o risco de efeitos adversos relacionados ao efeito paralisador da droga nos músculos estriados, como o lagoftalmos com exposição, ptose, fraqueza facial, e diplopia por fraqueza dos músculos extra-oculares (LEVY et al. 2006). O segundo é o potencial de desenvolver anticorpos contra a toxina botulínica, que pode levar a taquifilaxia, toxicidade sistêmica e ausência de resposta a toxina tipo A (AOKI, 2003a).

De acordo com PANG & O'DAY (2006), tratando pacientes com blefaroespasma essencial e espasmo hemifacial idiopático com terapia de Botox® que excedeu as 50 U por lado, com duração maior que 12 meses e intervalos menores que 3 meses, observaram que 60% dos pacientes obtiveram melhora durante o período de 3 a 15 anos e sem evidência de resistência secundária. Os efeitos colaterais foram pequenos, temporários e menos freqüentes com altas doses.

Segundo LEVY et al. (2006), em pacientes selecionados com blefaroespasma que são refratários ao regime de tratamento convencional, o aumento da dose de toxina botulínica acima de 100U (125, 150U) por sessão é bem tolerada e pode prolongar o intervalo entre as sessões, melhorar a qualidade de vida desses pacientes ou ambos.

SILVEIRA-MORIYAMA et al. (2005) observaram que 93% dos pacientes com blefaroespasma tratados com toxina botulínica tipo A no Hospital das Clínicas em São Paulo apresentaram melhora após a primeira injeção da toxina e não houve decréscimo na respostas quando os dados do primeiro e último tratamento foram avaliados. Ocorreram efeitos adversos em pelo menos 53% dos pacientes tratados, mas não houve casos de resistência a toxina.

LASALVIA et al. (2006) ao aviar o custo do tratamento para blefaroespasma essencial e espasmo hemifacial com toxina botulínica tipo A (Dysport®) observaram que o custo total anual do tratamento foi de R\$ 1.239,32 para o blefaroespasma essencial e R\$ 661,72 para o espasmo hemifacial. O tratamento com Dysport® promoveu melhora funcional significativa nos dois grupos. O procedimento tem custo elevado, principalmente devido ao preço da toxina, entretanto, pela análise econômica da saúde, fica demonstrado que o procedimento possui excelente relação custo-benefício.

Migrânia

Migrânia é caracterizada por dor de cabeça severa que está associada com náusea, vômito e sensibilidade ao som e a luz nos picos de ataque (DODICK, 2004). Pacientes com surtos freqüentes ou migrânia refratária, devem ser considerados para o tratamento profilático. A terapia preventiva é recomendada em uma das seguintes situações: dores de cabeça freqüentes; migrânias recorrentes

que interferem com a rotina diária; falha, contra-indicações de aumento da dose ou efeitos adversos com as terapias em uso; custo excessivo das terapias; preferência do paciente e a presença de condição incomum, como a migrânea hemiplégica, migrânea basilar ou com áurea prolongada (SILBERSTEIN et al., 2000).

A transmissão de sinais de dor do sistema nervoso central para a periferia, na migrânea, não está bem esclarecida, mas envolve ativação de fibras trigeminais nociceptivas aferentes nas paredes dos vasos por dano tecidual ou neuropeptídeos vasoativos algessiogênicos extravasados, levando a propagação da dor (DUTTON & FOWER, 2007).

Recentemente a toxina botulínica tipo A está em intensiva investigação clínica para o tratamento de migrânea e outros tipos de dores de cabeça. Estudos têm apontado para um efeito antinociceptivo da toxina botulínica que está separada de sua atividade neuromuscular, mas que também é mediada pelo bloqueio enzimático da liberação de neurotransmissores. Toxina botulínica pode reduzir a dor diminuindo a sensibilização tanto periférica quanto central, que parecem estar relacionadas com a etiologia da migrânea (AOKI, 2003b). A redução na atividade sensorial aferente vindo dos músculos pericraniais e cervicais, e uma inibição da sensibilização periférica e central trigeminal, pode ser o mecanismo potencial pelo qual a toxina botulínica exerce seus efeitos terapêuticos na migrânea, dores de cabeça tensionais e outras desordens primárias nesses tipos de dores (BURSTEIN et al., 2000).

Embora a dose e os locais de aplicação ainda não foram especificados, os pontos principais incluem a glabella (músculo procerus e corrugador), os músculos frontais, temporais e occipitais (DODICK et al. 2004). DUTTON & FOWLER (2007) indicam a aplicação de 50 a 100U nos músculos frontais, no mínimo 2cm acima da sobrancelha para prevenir ptose, aplicações de 30 a 40U nos músculos temporais de cada lado e se necessária faz-se a aplicação de 20U nos músculos occipitais.

Estrabismo

Estrabismo é um termo geral usado em casos de desalinhamento dos eixos visuais (desvio dos olhos) associado a um desequilíbrio dos músculos de extra-oculares, ocorrendo entre 2 a 4 % da população (KOWAL et al., 2007).

A toxina botulínica foi primeiramente usada na oftalmologia, por Alan Scott (1980), para tratar o estrabismo. O objetivo era enfraquecer a força de contração de músculos opositores específicos para proporcionar o alinhamento dos olhos. A aplicação desta toxina requer o uso de um guia por eletromiografia (EMG) para que o posicionamento da agulha seja realizado dentro do músculo alvo (DUTTON & FOWER, 2007), ou então cirurgia a céu aberto.

A injeção de toxina botulínica tipo A no tratamento de esotropia em crianças pode ser uma alternativa ao procedimento cirúrgico de estrabismo, visto que 8 de 11 pacientes (72,7%) tiveram uma resposta favorável ao tratamento (TENGRISORN, 2002).

CRONEMBERGER et al. (2006) avaliando a eficácia da toxina botulínica no tratamento de estrabismo horizontal em crianças com paralisia cerebral, observaram que uso da toxina botulínica pode ser considerado como boa alternativa de tratamento em crianças com diagnóstico de paralisia cerebral e esotropia. No grupo das esotropias, no seguimento de dois anos 47,1% tiveram bons resultados, com apenas uma aplicação de toxina botulínica.

Síndrome de hiperidrose

Hiperidrose pode ser definida como uma produção excessiva de suor além da quantidade necessária para retornar a temperatura corporal ao normal, com uma distinção entre as formas primárias e secundárias. A forma primária idiopática ou essencial da hiperidrose envolve hiperidrose focal, principalmente das palmas das mãos, solado dos pés, axila e face. Acredita-se ser inerente e usualmente aparece na adolescência, em decorrência principalmente de fatores emocionais. A hiperidrose secundária é causada por doença e induz a produção de suor generalizada. As causas comuns incluem infecção crônica, neoplasia e várias disfunções endócrinas, pode ser também sinal de várias desordens neurológicas e efeitos colaterais de drogas (KREYDEN & SCHEIDEGGER, 2004).

A toxina botulínica tem sido utilizada no tratamento da hiperidrose da face, axila e palmas das mãos e a superfície total do corpo tratada é menor que 3%, em contraste ao tratamento cirúrgico, onde a secção dos gânglios torácicos nos níveis T2 e T3 causam anidrose em 20% da superfície corpórea (GLOGAU, 2004).

A quantidade de droga usada nas palmas das mãos depende da área de superfície total, mas a dose média é de 120U de Botox® por palma. Transpiração na testa e face pode ser tratada pela injeção de 2 a 4 U de Botox® a cada 2cm ao longo da linha anterior do couro cabeludo de um lado ao outro, outra aplicação 2cm abaixo dessa linha e uma terceira aplicação sobre uma linha horizontal no terço inferior da testa (GLOGAU, 2004).

Na Síndrome de Frey, a transpiração facial gustatória se dá pela regeneração aberrante de fibras secretomotoras parassimpáticas do nervo facial para as glândulas sudoríparas após remoção da parótida, infecção ou trauma. Após o estímulo gustatório, os sinais clínicos incluem transpiração patológica periauricular, e também rubor envolvendo os vasos da pele (KREYDEN & SCHEIDEGGER, 2004). Para o tratamento com toxina botulínica os nervos pós-simpáticos pós-ganglionares para as glândulas sudoríparas são atingidos nas áreas afetadas. Tipicamente, 0,5 a 0,8U/cm² são injetados intradermicamente em 10 a 25 locais distintos (DUTTON & FOWLER, 2007).

Distonia cervical

O principal uso BTX na neurologia consiste no tratamento de pacientes com distonias focais e, entre estas, um dos maiores subgrupos é o de pacientes com distonia cervical (BENTSIANOV, ZALVAN, BLITZER, 2004).

Distonia cervical (DC) é uma distonia focal envolvendo a musculatura cervical, cujas manifestações clínicas resultam em assimetria, espasmo muscular involuntário no pescoço, causando torção, inclinação, flexão ou movimentos de extensão da cabeça, podendo ser combinados com elevação ou movimento anterior dos ombros. A dor está presente em 60% dos pacientes, sendo o principal fator debilitante da DC (COMELLA & PULLMAN, 2004). Alguns pacientes apresentam hipertrofia muscular associada (BENTSIANOV, ZALVAN, BLITZER, 2004).

Uma variedade de medicamentos orais têm sido utilizados no tratamento da DC, incluindo agentes anticolinérgicos, baclofeno e benzodiazepínicos. No entanto, os benefícios resultantes do uso dessas medicações é suplantado pela ocorrência de efeitos colaterais (COMELLA & PULLMAN, 2004).

A BTX A e mais recentemente a toxina botulínica tipo B (BTX B) encontram-se aprovadas para o tratamento da DC e constituem, atualmente, a terapêutica de primeira linha para esta patologia, uma vez que apenas um limitado número de músculos precisa ser tratado, além da baixa incidência de efeitos colaterais e tolerabilidade nos pacientes tratados (FERREIRA et al., 2006). Um importante

fator que influenciará no resultado do tratamento da DC com BTX é a identificação do(s) músculo(s) mais envolvido(s), assim como a administração de doses adequadas de BTX em cada um desses músculos. A eletromiografia pode ser útil neste processo (COMELLA & PULLMAN, 2004).

Conclusão

Desde que a BTX foi descoberta, tem-se estudado o potencial terapêutico desta toxina. Apesar de ser a substância mais tóxica atualmente conhecida, a BTX apresenta-se segura quando utilizada dentro das doses preconizadas para as indicações clínicas e estéticas. O maior obstáculo para o uso da BTX é, sem dúvida, o alto custo do tratamento. Porém, um outro obstáculo vem surgindo, que é a imunorresistência à BTX, que ocorre mais comumente em pacientes que utilizam grandes doses do produto ou não respeitam o tempo mínimo de intervalo entre as aplicações. Apesar do grande número de indicações clínicas na atualidade, ainda há potencial para uso da BTX em outros cenários, e isto deverá ocorrer à medida que a compreensão dos aspectos moleculares da BTX for avançando, bem como os aspectos patofisiológicos de determinadas patologias puderem ser relacionados ao uso da BTX como tratamento.

Abstract

Botulinum toxin is a potent neurotoxin produced by *Clostridium botulinum*. Although the botulinum toxin has been considered one of the most lethal substances described in the nature, its therapeutic potential has been explored for the treatment of neurological and ophthalmic disorders, as also for cosmetic applications. The aim of this review was to carry out a brief overview about the history and the current uses of the botulinum toxin.

Key words: *Clostridium botulinum*, botulinum toxins

Bibliografia

1. ADELSON, R.T. Botulinum neurotoxins: fundamentals for the facial plastic surgeon. *Am J Otolaryngol*, 28(4):260-6, 2007.
2. AOKI, K.R. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 43(Suppl 1):S9-15, 2003a.
3. AOKI, K.R. Pharmacology and immunology of botulinum toxin type A. *Clin Dermatol*, 21:476-80, 2003b.
4. BENTSIAOV, B.; ZALVAN, C.; BLITZER, A. Noncosmetic uses of botulinum toxin. *Clin Dermatol*, 22(1):82-8, 2004.
5. BLASI, J.; CHAPMAN, E.R.; LINK, E.; BINZ, T.; YAMASAKI, S.; DE CAMILLI, P.; SÜDHOF, T.C.; NIEMANN, H.; JAHN, R. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature*, 365(6442):160-3, 1993.
6. BURSTEIN, R.; YARNITSKY, D.; GOOR-ARYEH, I. et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*, 47:614-24, 2000.
7. CARRUTHERS, A. History of the clinical use of botulinum toxin A and B. *Clin Dermatol*, 21(6):469-72, 2003.
8. CAYA, J.G.; AGNI, R.; MILLER, J.E. *Clostridium botulinum* and the clinical laboratorian: a detailed review of botulism, including biological warfare ramifications of botulinum toxin. *Arch Pathol Lab Med*, 128(6):653-62, 2004.
9. CHARLES, P.D. Botulinum neurotoxin serotype A: a clinical update on non-cosmetic uses. *Am J Health Syst Pharm*, 61 (22 Suppl 6): S11-23, 2004.
10. COMELLA, C.L.; PULLMAN, S.L. Botulinum toxins in neurological disease, 29(5):628-44, 2004.
11. CRONEMBERGER, M.F.; MENDONÇA, T.S.; BICAS, H.E.A. Botulinum toxin treatment for horizontal strabismus in children with cerebral palsy. *Arq Bras Oftalmol*, 9(4):523-529, 2006.
12. DRESSLER, D.; SABERI, F.A. Botulinum Toxin: mechanisms of action. *European Neurology*, 53:3-9, 2005a.
13. DRESSLER, D.; SABERI, F.A.; BARBOSA, F.R. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Archive Neuropsychiatria*, 63(1):180-5, 2005b.
14. DRESSLER, D.; BENECKE, R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disability Rehabilitation*, 15, 29(23):1761-8, 2007.
15. DODICK, D.; BLUMENFELD, A.; SILBERSTEIN, S.D. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders. *Clinics in Dermatology*, 22:76-81, 2004.
16. DUTTON, J.J.; FOWLER, A.M. Major Review. Botulinum toxin in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*, 52 (1):13-31, 2007.
17. DUTTON, J.J. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short- and long-term, local and lystemic lffects. *Survey of Ophthalmology*, 41:51-65, 1996.
18. ERBGUTH, F.J. Historical note on the therapeutic use of botulinum toxin in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60(2):151, 1996.

19. ERBGUTH, F.J. Botulinum toxin, a historical note. *Lancet*. 1998 Jun 13;351(9118):1820.
20. ERBGUTH, F.J. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm*,115(4):559-65, 2008.
21. FERREIRA, J.J.; COUTO, M.; COSTA, J.; COELHO, M.; ROSA, M.M.; SAMPAIO, C. Botulinum toxin for the treatment of pain syndromes. *Acta Reumatol Port*, 31(1):49-62, 2006.
22. GLOGAU, R.G. Hyperhidrosis and botulinum toxin A: patient selection and techniques clinics in dermatology, 22:45-52, 2004.
23. GRUMELLI, C.; VERDERIO, C.; POZZI, D.; ROSSETTO, C.M.; MATTEOLI, M. Internalization and mechanism of action of clostridial toxins in neurons. *NeuroToxicology* (2005); 26 761–767.
24. HOROWITZ, B.Z. Botulinum toxin. *Crit Care Clin*,21(4):825-39, 2005.
25. HUANG, W.; FOSTER, J.A.; ROGACHEFSKY, A.S. Pharmacology of botulinum toxin. *Neuro Toxicology*, 26:785-793, 2005.
26. JANKOVIC, J. Botulinum toxin in clinical practice. *Journal Neurol Neurosurg Pschiatry*, 75:951-957, 2004.
27. KELLER, J.E.; CAI, F.; NEALE, E.A. Uptake of botulinum neurotoxin into culture neurons. *Biochemistry*, 43:526-532, 2004.
28. KENNEDY, R.H.; WALLER, R.R.; HENDERSON, J.W.; KESTY, K.R. Management of blepharospasm. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 1(4):253-61, 1985.
29. KOWAL, L.; WONG, E.; YAHALOM, C. Botulinum toxin in the treatment of strabismus. A review of its use and effects. *Disabil Rehabil*, 29(23):1823-31, 2007.
30. KREYDEN, O.P.; SCHEIDEGGER, E.P. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botulinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. *Clinics in Dermatology*, 22:40-44, 2004.
31. LAM, S.M. The basic science of botulinum toxin. *Facial Plastic Surgery Clinics of Borth American*,11:431–438, 2003.
32. LASALVIA, C.G.G.; PEREIRA, L.S.; CUNHA, M.C.; KITADAI, S.P.S. Costs and efficacy of type A botulinum toxin for the treatment of essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Arq Bras Oftalmol*, 69(5):701-5, 2006.
33. LEDERMANN D., WALTER. Historia del Clostridium botulinum. *Rev. chil. infectol*, 20(Suppl.):39-41, 2003.
34. LEVY, R.L.; BERMAN, D.; PARIKH, M.; MILLER, N.R. Supramaximal doses of botulinum toxin for refractory blepharospasm. *Ophthalmology*, 113(9):1665-1668, 2006.
35. MAHAJAN, S.T.; BRUBAKER, L. Botulinum toxin: from life-threatening disease to novel medical therapy. *Am J Obstet Gynecol*,196(1):7-15, 2007.
36. MENDEZ-EASTMAN, S.K. BOTOX: a review. *Plast Surg Nurs*, 23(2):64-9, 2003.
37. PANG, AL-Y; O'DAY, J. Use of high-dose botulinum A toxin in benign essential blepharospasm: is too high too much? *Clinical and experimental ophthalmology*, 34: 441–444, 2006.
38. PARASION, S.; BARTOSZCZE, M.; GRYKO, R. The structure and mechanism of action of clostridial neurotoxins, 61(3):519-27, 2007.
39. SALT, G.; GHERSETICH, I. Advanced botulinum toxin techniques against wrinkles in the upper face. *Clinics in Dermatology*, 26:182-191, 2008.
40. SCHELLINI, S.A.; MATAI, O.; IGAMI, T.Z.; PADOVANI, C.R.; PADOVANI, C.P. Essential blepharospasm and hemifacial spasm: characteristic of the patient, botulinum toxin A treatment and literature review. *Arq Bras Oftalmol*, 69(1):23-6, 2006.
41. SCOTT, A.B. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*, 87:1044–9, 1980.
42. SCOTT, A.B.; KENNEDY, R.A.; STUBBS, H.A. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol*, 103:347–50, 1985.
43. SILBERSTEIN, S.; MATHEW, N.; SAPER J, et al. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache*, 40:445–50, 2000.
44. SILVEIRA-MORIYAMA, L.; GONÇALVES, L.R.; CHIEN, H.F.; BARBOSA, E.R. Botulinum toxin A in the treatment of blepharospasm: a 10 years experience. *Arq Neuropsiquiatr*, 63(2A): 221-4, 2005.
45. TAN, N.C.; CHAN, L.L.; TAN, E.K. Hemifacial spasm and involuntary facial movements. *QJM*, 95(8):493-500, 2002.
46. TENGTRISORN, S.; TREYAPUN, N.; TANTISARASART, T. Botulinum A toxin therapy on esotropia in children. *J Med Assoc Thai*, 85(11):1189-97, 2002.
47. VAIDYANATHAN, V.V.; YOSHINO, HEIN-ICHI; JANHZ, M.; DÖRRIES, C.; BADE, S.; NAUENBURG, S.; NIEMANN, H.; BINZ, T. Proteolysis of SNAP-25 isoforms by botulinum neurotoxin types A, C and E domains and amino acid residues controlling the formation of enzyme-substrate complexes and cleavage. *Journal of Neurochemistry*, (72): 327-337, 1999.
48. WARD, A.B. Spasticity treatment with botulinum toxins. *Journal of Neural Transmission*, 115:607-616, 2008.
49. WENZEL, R.G. Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. *Am J Health Syst Pharm*, 5, 61(22 Suppl 6), 2004.