



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Aplicações da Toxina Botulínica em ORL

Ana Débora Câmara de Sá

MAIO'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Aplicações da Toxina Botulínica em ORL

Ana Débora Câmara de Sá

Orientado por:

Dr. Marco António Cabrita Simão

MAIO'2018

Resumo

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium Botulinum*, utilizada pela primeira vez como agente terapêutico em 1977 em doentes com estrabismo. Desde essa altura e até aos dias de hoje, novas aplicações clínicas continuam a surgir. Além da oftalmologia e da medicina estética, a toxina botulínica é também utilizada na neurologia em patologias relacionadas com o movimento como as distonias e a espasticidade, em patologias secretoras como a sialorreia e a hiperhidrose, na urologia e gastroenterologia em doenças relacionadas com músculo liso e ainda na medicina da dor.

Na otorrinolaringologia, a terapêutica com toxina botulínica também pode ser uma mais-valia. Realizei uma revisão narrativa da literatura, em que procuro explicar de forma clara e atualizada qual a evidência existente sobre uso da toxina botulínica em patologias como a disfonia espasmódica, a rinite e o bruxismo.

Na disfonia espasmódica a toxina botulínica é o melhor tratamento disponível, com resultados consistentes, permitindo melhorar a função vocal e a qualidade de vida destes doentes. Em doentes com rinite crónica, alérgica e não-alérgica, refratária a outras terapêuticas, a toxina botulínica mostrou-se uma opção eficaz e segura, apesar de ainda se encontrar em investigação. O mesmo acontece em doentes com bruxismo do sono sintomáticos, em que os estudos mostraram consistentemente uma melhoria significativa na avaliação subjetiva dos sintomas, apesar da melhoria dos dados da polissonografia não serem consistentes. Não foram reportados efeitos adversos major. A segurança das injeções de toxina botulínica é reforçada pelo extenso uso clínico durante quase quatro décadas.

Palavras-chave: toxina botulínica; disfonia espasmódica; rinite; bruxismo

“O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML”.

Abstract

Botulinum toxin is a neurotoxin produced by the bacterium *Clostridium botulinum*, used for the first time as a therapeutic agent in 1977 in patients with strabismus. Until now, new clinical applications are still emerging. In addition to ophthalmology and aesthetics medicine, botulinum toxin is used by neurology in pathologies related to movement such as dystonia and spasticity, in secretory pathologies such as sialorrhea and hyperhidrosis, in urology and gastroenterology in pathologies related to smooth muscle and in pain medicine.

In otorhinolaryngology, botulinum toxin can also be useful. I carried out a narrative review of the literature, in which I try to explain in a clear and updated way the existing evidence about the use of botulinum toxin in pathologies such as spasmodic dysphonia, rhinitis and bruxism.

Botulinum toxin is the best available treatment for spasmodic dysphonia, with consistent positive results, improving the vocal function and quality of life. In patients with chronic rhinitis, allergic and nonallergic, refractory to other treatments, botulinum toxin has proved to be an effective and safe option, although it is still under investigation. The same happens with patients with symptomatic sleep bruxism, where studies have consistently shown a significant improvement in the subjective assessment of symptoms, although the improvement in polysomnography data is not consistent. No major adverse events were reported. Safety of botulinum toxin injections is reinforced by extensive clinical use for nearly four decades.

Keywords: botulinum toxin; spasmodic dysphonia; rhinitis; bruxism

Índice

1. Introdução	6
2. Tóxina Botulínica	7
2.1. História.....	7
2.2. Relação entre o Clostridium Botulinum e a Toxina Botulínica.....	8
2.3. Estrutura molecular.....	9
2.4. Mecanismo de ação.....	10
2.5. Duração do efeito.....	13
2.6. Dados farmacológicos.....	14
2.6.1. Formulações atuais/Produtos comercializados.....	14
2.6.2. Imunogenicidade das formulações	16
2.6.3. Efeitos adversos.....	17
2.6.4. Contraindicações e Interações medicamentosas.....	17
2.7. Toxicidade	18
2.8. Aplicações clínicas	19
3. Disfonia espasmódica	21
4. Rinite	28
5. Bruxismo	38
6. Conclusão	42
7. Agradecimentos	43
8. Referências bibliográficas	44

1. Introdução

A toxina botulínica é um potente inibidor da libertação de neurotransmissores, principalmente a acetilcolina, ao nível dos terminais neuronais, atuando ao nível da junção neuromuscular e na transmissão colinérgica entre neurónios.

A toxina botulínica, a toxina biológica mais potente conhecida, é responsável pelo botulismo, uma doença potencialmente fatal em animais e humanos. É uma das principais preocupações ao nível da segurança alimentar, uma potencial arma biológica e ainda um fármaco importante, amplamente utilizado em várias áreas da medicina.

Este trabalho pretende rever a literatura existente sobre as aplicações da toxina botulínica na área da otorrinolaringologia.

A disfonia espasmódica é uma distonia laríngea focal específica da fala que se manifesta por espasmos involuntários dos músculos laríngeos. Esta pode ser muito incapacitante, afectando de forma significativa a qualidade de vida dos doentes. Tal como em outras distonias focais como a distonia cervical e a distonia do escritor, a aplicação de toxina botulínica é a terapêutica gold-standard.

A rinite é uma doença inflamatória da mucosa nasal, que se estima atingir entre dez a 20% da população mundial e, que apesar da ampla gama de opções terapêuticas existente atualmente, algumas vezes mantem-se mal controlada, limitando a qualidade de vida dos doentes. A neuroregulação das fossas nasais é complexa, envolvendo vários neurotransmissores. A toxina botulínica inibe a libertação de outros neurotransmissores além da acetilcolina, como a substância P, a neuroquinina A e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), que estão envolvidos na fisiopatologia dos sintomas cardinais da rinite: crises esternutatórias, rinorreia, congestão e prurido nasal.

A aplicação da toxina botulínica no bruxismo do sono foi também incluída neste trabalho visto que, apesar da sua etiologia ser desconhecida, existe uma relação entre o bruxismo do sono e a apneia do sono. O bruxismo do sono é um distúrbio do movimento relacionado com o sono que resulta numa actividade repetida dos músculos mastigatórios caracterizada pelo apertar ou ranger dos dentes, que pode em alguns

doentes resultar em sintomas como destruição dos dentes, disfunção temporomandibular, dor orofacial e cefaleias. É uma patologia muito frequente, acometendo aproximadamente cerca de 10% da população e que até hoje não tem uma terapêutica eficaz padronizada.

2. Toxina Botulínica

2.1.História

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium Botulinum*. A ingestão de alimentos contaminados com toxina botulínica, é responsável pelo botulismo, doença descrita pela primeira vez pelo alemão Justinius Kerner. O termo *botulus* vem do latim salsicha, e botulismo significa então envenenamento por salsicha, que segundo Kerner era o alimento responsável por esta doença.¹

Justinius Kerner foi um físico, médico e poeta romântico que começou a estudar o botulismo em 1817, tendo identificado e descrito 155 casos, compilando-os numa monografia sobre o tema em 1822. Alguns dos sintomas neurológicos descritos foram: vômitos, espasmos intestinais, ptose, disfagia, paragem respiratória e midríase. Baseado nos sintomas e em observações experimentais, Kerner concluiu que a toxina levava a uma interrupção da transmissão nervosa no sistema nervoso autónomo e motor e que era letal em baixas doses. Este propôs ainda a utilização de pequenas doses desta toxina com fins terapêuticos em patologias em que o sistema nervoso estivesse hiperfuncionante. Após várias experiências para produzir esta toxina artificialmente terem falhado, concluiu que a substância tinha origem biológica e animal.¹

O isolamento da bactéria foi conseguido pela primeira vez em 1895 por Emile Van Ermengem, microbiologista treinado por Robert Koch, que lhe chamou *Bacillus Botulinum*. Só mais tarde passou a chamar-se *Clostridium Botulinum*.¹

Devido à sua toxicidade, a toxina botulínica começou a ser estudada para o bioterrorismo, durante a Segunda Guerra Mundial em Fort Detrick, um centro de investigação de substâncias de potencial uso em guerra biológica.¹

Dr. Edward J. Schantz foi um bioquímico que estudou a toxina botulínica em Fort Detrick durante mais de três décadas, primeiro com intuito de a usar como arma biológica e posteriormente para fins terapêuticos, tendo conseguido produzir a primeira

amostra de toxina botulínica purificada, possível de ser utilizada em humanos. Em 1960, Dr. Schantz tornou-se o principal fornecedor de toxina para fins científicos. Foi neste ano que o oftalmologista Alan B. Scott, na tentativa de encontrar uma forma menos invasiva que a cirurgia para tratar o estrabismo, começou a realizar estudos em animais, nomeadamente em macacos, utilizando a toxina botulínica purificada. Os bons resultados levaram a que, em 1977, a FDA (*Food and Drug Administration*) aprovasse a aplicação desta toxina em humanos para o tratamento do estrabismo. Em 1980 foram publicados 67 casos de sucesso. A partir desta altura a toxina botulínica foi estabelecida como agente terapêutico.¹

Desde então, as aplicações terapêuticas da toxina botulínica foram se estendendo, e ainda hoje em dia este processo continua.

2.2. Relação entre o *Clostridium Botulinum* e a Toxina Botulínica

O *Clostridium botulinum* é um bacilo gram positivo, pertencente à família *Clostridiaceae*, que se desenvolve em meio anaeróbio, produtor de esporos.

Estes esporos são altamente resistentes, podendo sobreviver durante mais de 30 anos em meio líquido e, provavelmente ainda mais tempo em meio seco. Podem tolerar temperaturas de 100°C durante horas. Para destruir os esporos, os alimentos contaminados devem ser cozinhados a 120°C durante 30 minutos. Além disso, os esporos da toxina botulínica do tipo E são capazes de germinar em temperaturas inferiores a 3°C podendo surgir em alimentos como frutos do mar refrigerados.

O *C. botulinum* pode ser encontrado em qualquer região do mundo. Os esporos estão amplamente distribuídos na natureza, podendo estar presentes no solo e em sedimentos de lagos e mares, podendo contaminar produtos agrícolas, e também no sistema gastrointestinal de peixes, aves e mamíferos.²

Diferentes grupos da bactéria produzem diferentes toxinas. Outras bactérias do género *Clostridium*, como o *C. argentinense*, *C. baritii*, *C. butyricum*, também produzem toxina botulínica.² O botulismo humano é causado pelas toxinas do tipo A, B e E (ver tabela 1).

Tabela 1: Tipos de toxina produzidas por cada grupo de *Clostridium*

(adaptado de “Clostridium Botulinum, International Programme on Chemical Safety. Poisons Information Monograph 858. World Health Organization”) ²

Grupo	I	II	III	IV*	<i>C. baritii</i>	<i>C. butyricum</i>
Tipo de toxina	A, B, F	B, E, F	C, D	G	F	E

*o *C. argentinense* foi proposto como etiologia para este grupo

2.3. Estrutura molecular

Todos os serotipos de toxina botulínica apresentam uma arquitetura molecular semelhante, apesar da variabilidade ao nível da sequência de aminoácidos e das diferenças imunológicas.

A toxina botulínica é produzida como um polipéptido inativo de cadeia única de 150 kDa, constituído por três porções de 50 kDa: L, Hc e Hn. A proteólise desta molécula origina duas cadeias farmacologicamente activas: uma cadeia leve (L, 50 kDa) e uma cadeia pesada (H, Hn+Hc, 100kDa), ligadas por uma ponte dissulfídrica. A redução desta ligação (S-S) liberta a cadeia L.³ (ver figura 1)

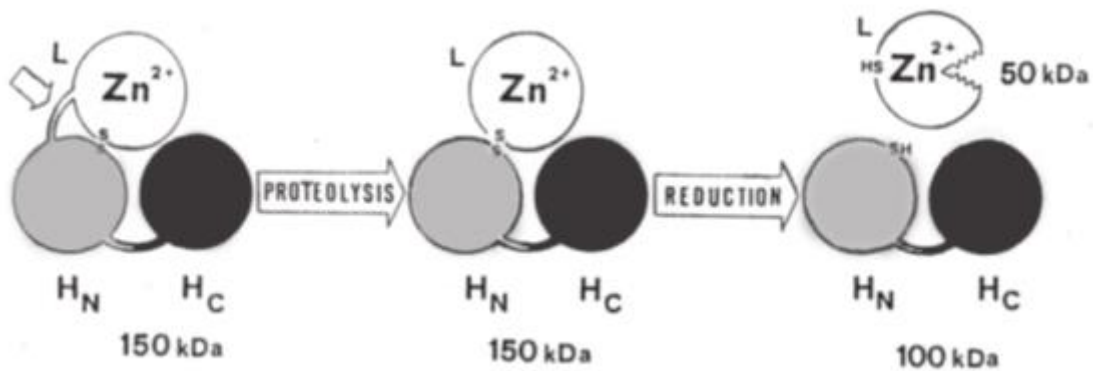


Figura 1: Estrutura molecular e actividade da toxina botulínica

(adaptado de “Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. 2004”) ⁴

Cada porção tem uma função no processo de intoxicação celular e conseqüente bloqueio funcional. A cadeia Hc medeia a interação da toxina com as zonas não mielinizadas dos neurónios colinérgicos, assegurando uma ligação rápida e forte ao terminal nervoso. Esta ligação leva à internalização da toxina pelo neurónio dentro de vesículas endocíticas, seguida da redução da ligação dissulfídrica, e posterior translocação da cadeia L da vesícula endocítica para o citoplasma do neurónio, em que a cadeia Hn

parece ter um papel importante.⁵ Resumindo, a cadeia pesada (Hc + Hn) é responsável pela ligação aos recetores extracelulares e internalização na célula nervosa, e ainda permite a translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurónio.³

A cadeia L é a porção catalítica, proteolítica, zinco dependente, cujos substratos são três proteínas SNARE (*soluble NSF-attachment protein receptor*): VAMP (*vesicle associated membrane protein*), também chamada de sinaptobrevina, SNAP-25 (*synaptosomal-associated protein of 25 kd*) e syntaxina. A cadeia L identifica e cliva estas proteínas em sítios específicos, impedindo-as de realizar a sua função, que é a realização do processo de exocitose.³

2.4.Mecanismo de ação

Quando entra na corrente sanguínea, a toxina botulínica atinge os terminais nervosos e estabelece uma relação com a membrana do neurónio ao nível da junção neuromuscular. Esta relação é mediada pela cadeia Hc da toxina botulínica. Ao ocorrer esta ligação, dá-se a internalização da toxina para o terminal nervoso, através da endocitose mediada por clatrin. Após a internalização da toxina por endocitose na célula alvo, ocorre a redução da ligação dissulfídrica e posteriormente ocorre a translocação da cadeia L da vesícula endocítica para o citoplasma do neurónio. Esta cadeia, uma vez no citoplasma, é responsável pela clivagem das proteínas SNARE (VAMP/sinaptobrevina, SNAP-25, syntaxina) que são proteínas de fusão. Diferentes tipos de toxina botulínica clivam as proteínas SNARE em sítios diferentes. As toxinas botulínicas do tipo A, C e E atuam nas proteínas SNAP-25. A do tipo C também consegue clivar a syntaxina. Por outro lado, as do tipo B, D, F e G vão clivar a VAMP/sinaptobrevina. A clivagem destas proteínas, mediada pela cadeia L, vai impedir a exocitose da acetilcolina que se encontra dentro de vesículas endocíticas, levando à diminuição da acetilcolina na fenda sináptica, havendo então um bloqueio da transmissão nervosa colinérgica. A toxina botulínica é um anticolinérgico e ação indireta.^{3,6}

A toxicidade celular deve-se à cadeia L. Esta só exerce a sua ação após a redução da ligação dissulfídrica e apenas se esta ocorrer após a toxina estar internalizada no terminal nervoso, ou seja, quando a ligação dissulfídrica é quebrada antes de ser internalizada no neurónio alvo, a cadeia L não consegue penetrar a membrana do terminal do axónio, havendo uma perda total da toxicidade.³

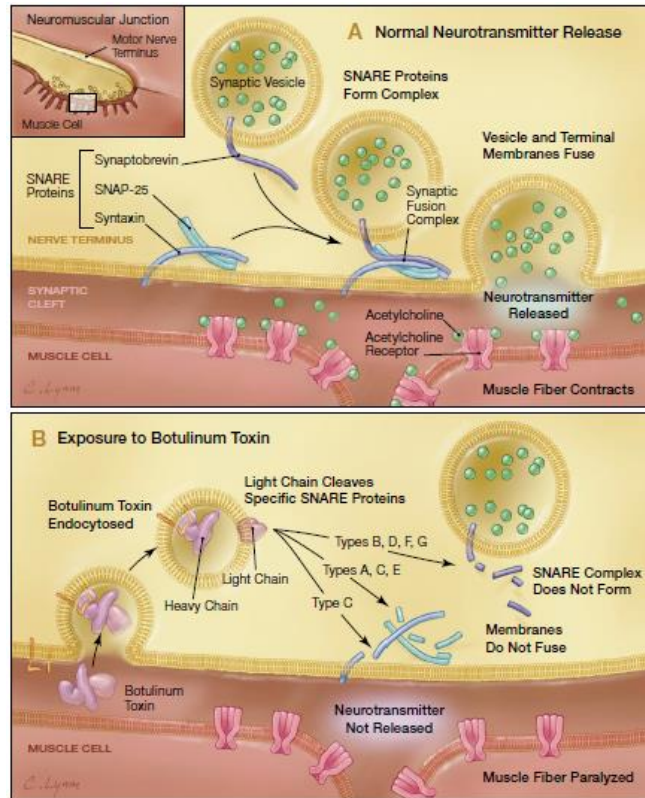


Figura 2: Mecanismo de ação da toxina botulínica ao nível do músculo. **A.** Normal libertação de neurotransmissores, mediada pelo complexo de fusão SNARE **B.** Exposição à toxina botulínica. A cadeia L da toxina botulínica cliva as proteínas SNARE em locais específicos, impedindo a montagem completa do complexo de fusão sináptico e assim bloqueando a libertação de acetilcolina. (Adaptado de “Botulinum Toxin as a Biological Weapon,2001”)⁶

O mecanismo clássico de ação da toxina botulínica é a inibição da libertação de acetilcolina. A acetilcolina é o único neurotransmissor utilizado no sistema nervoso somático motor e um dos muitos neurotransmissores do sistema nervoso autónomo (SNA). O SNA divide-se em simpático e parassimpático. Todos os neurónios pré-ganglionares simpáticos e parassimpáticos e todos os neurónios pós-ganglionares do parassimpático são colinérgicos, usando a acetilcolina. Também os neurónios pós-ganglionares simpáticos que inervam as glândulas sudoríparas écrinas são colinérgicos.

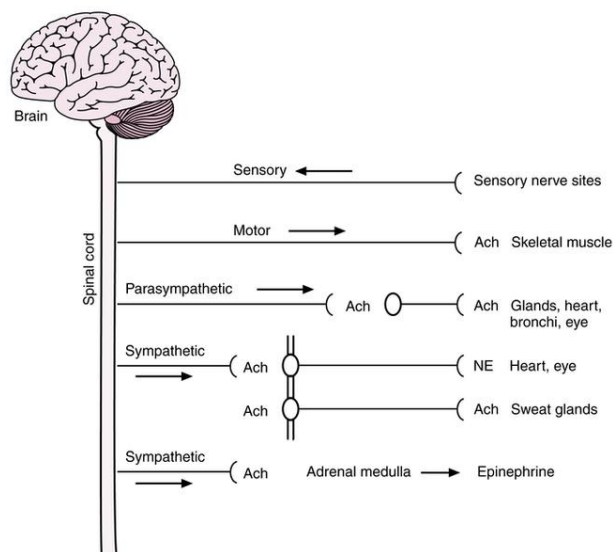


Figura 3: Neurotransmissores do sistema nervoso periférico

(Adaptado de <https://clinicalgate.com/central-and-peripheral-nervous-systems/>)

A toxina botulínica atua no sistema somático motor diminuindo a contração do músculo esquelético. Ao contrário do sistema nervoso somático motor que atua apenas de forma excitatória, o SNA pode ter um efeito excitatório ou inibitório. Isto confere uma maior complexidade ao uso da toxina botulínica em patologias do SNA. Por exemplo, ao nível do músculo liso dos vasos, a acetilcolina provoca relaxamento das fibras musculares e vasodilatação com a produção de óxido nítrico. Em contraste, noutros órgãos e sistemas como no trato gastrointestinal e no músculo detrusor da bexiga, a acetilcolina leva à contração da musculatura lisa, tal como no músculo esquelético. A acetilcolina também leva a contração da musculatura lisa de células das glândulas salivares e sudoríparas.³

Com o tratamento continuado com a toxina botulínica em patologias motoras, os investigadores foram notando uma melhoria significativa sobre os sintomas de dor, que excedia os efeitos do relaxamento muscular, e que não correspondia necessariamente às regiões neuromusculares afetadas. Isto sugeria que os efeitos sobre a dor eram independentes dos efeitos musculares, e poderiam ter mecanismos de ação independentes.³

Estudos revelaram que a toxina botulínica age também inibindo a libertação de substâncias e neurotransmissores envolvidos no processo inflamatório e na nociceção (perceção de dor), sendo estas a norepinefrina, a substância P, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e o glutamato.³

A diminuição da entrada de estímulos periféricos vai fazer com que os estímulos nociceptivos ascendentes que seguem pelo corno dorsal da medula espinal fiquem atenuados levando a uma redução da sensibilização central, ou seja, pela redução da libertação de neurotransmissores a nível periférico vai ocorrer uma inibição direta da sensibilização periférica e conseqüentemente uma inibição indireta da sensibilização central.³

2.5.Duração do efeito

Uma importante característica da toxina botulínica é a reversibilidade completa. Um doente com botulismo com uma intoxicação grave sobrevive desde que a respiração seja assegurada por um ventilador. Além disto, não é citotóxica nem causa degeneração axonal. E isto é a base para a terapêutica com injeções repetidas, pois a neuroparalisia induzida pela injeção de toxina botulínica é seguida de recuperação funcional. Também os vários anos de uso clínico continuado e repetido da toxina botulínica A e B não mostraram dados neuronais (isto não exclui a possibilidade de citotoxicidade com outros tipos de toxina botulínica).⁵

A duração do efeito está diretamente relacionada ao tempo de semi-vida da cadeia L no citoplasma do neurónio alvo. Esta depende de: 1) tipo de toxina botulínica, 2) dose, 3) espécie animal, 4) modo de administração e 5) tipo de terminal nervoso. A toxina botulínica do tipo A tem maior duração do que a do tipo B. O efeito ao nível dos terminais nervosos somáticos é mais curto em comparação aos terminais nervosos autónomos. Todos estes factores vão determinar o tempo de hospitalização de um doente com botulismo, mas também a duração dos efeitos terapêuticos da toxina botulínica.⁵

2.6.Dados farmacológicos

2.6.1. Formulações atuais/Produtos comercializados

A toxina botulínica é produzida em laboratório a partir de culturas de *Clostridium Botulinum*. O processo de purificação e cristalização é realizado por várias precipitações realizadas em meio ácido.³



Figura 4: Produtos comercializados de toxina botulínica

(Adaptado de <http://odontologiadrkanaji.blogspot.pt/2016/06/a-toxina-botulinica-na-odontologia.html>)

Existem várias preparações de toxina botulínica comercializadas para uso clínico, várias baseadas no serotipo A1, e apenas uma baseada no serotipo B1. Os três produtos de toxina botulínica A1 são: a toxina onabotulínica A, comercializado com o nome Botox®/Vistabel® pela Allergan Inc. (Irvine, California); a toxina abobotulínica A, comercializado com o nome Dysport®/Azzalure® pela Ipsen (Paris, França); e a toxina incobotulínica A comercializada com o nome Xeomin®/Bocouture® pela Merz Pharmaceutical Gmgh (Frankfurt, Alemanha). Já a toxina botulínica do tipo B1 chama-se toxina rimabotulínica B, tem o nome comercial Myobloc®/Neurobloc®, e é produzida pela USWorldMeds nos EUA e pela EisaiEuropeLimited na Europa (ver tabela 2).⁵

Existem outros três fabricantes localizados na Coreia e na China que produzem outras três marcas, que são comercializadas principalmente no continente Asiático.

Tabela 2: Comparação entre os produtos de toxina botulínica comercializados na Europa e na América de Norte (adaptado de “Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. 2017”)⁵

	Botox®/Vistabel®	Dysport®/Azzalure®	Xeomin®/Bocouture®	Myobloc®/Neurobloc®
Nome	Toxina onabotulínica A	Toxina abobotulínica A	Toxina incobotulínica A	Toxina rimabotulínica B
Fabricante	Allergan Inc. (Irvine, Califórnia)	Ipsen (Paris, França)	Merz Pharmaceutical Gmgh (Frankfurt, Alemanha)	USWorldMeds (EUA) e EisaiEuropeLimited (Europa)
Serotipo	A1	A1	A1	B1
Formato	Pó liofilizado para reconstituição	Pó liofilizado para reconstituição	Pó liofilizado para reconstituição	Solução pronta a usar
Validade	2-8°C 36 meses	2-8°C 24 meses	Temperatura ambiente 36 meses	2-8°C 24 meses
pH após reconstituição	7.4	7.4	7.4	5.6
Excipientes	Em 100U: Albumina humana (500 µg) NaCl (900 µg)	Em 500U: Albumina humana (125 µg) Lactose (250 mg)	Em 100U: Albumina humana (1000 µg) Sacarose (4.7 mg)	Albumina humana (500 µg/ml) Succinato (10 mM) NaCl (100 mM)
Unidades/frasco	100 U ou 200 U Botox 50 U Vistabel	300 U ou 500 U Dysport 125 U Azzalure	100 U ou 200 U Xeomin 50 U Bocouture	2500 U/0.5 ml 5000 U/1 ml 10 000 U/2 ml
Carga proteica	5 ng/100 U	4.35 ng/500 U	0.44 ng/100 U	55 ng/2500 U
Atividade clínica em relação ao Botox®	1	1:2 – 1:3	1	1:40 – 1:50

A toxina onabotulínica A (Botox®) e a toxina abobotulínica A (Dysport®) contêm complexos precursores da toxina purificados e proteína hemaglutinina. A toxina incobotulínica A (Xeomin®) contém apenas toxina purificada. As três contêm também albumina como excipiente para diminuir a perda de toxina durante a liofilização, prevenir a agregação proteica, melhorar a estabilidade da toxina e aumentar a validade. Estas preparações são comercializadas como pó liofilizado tendo de ser reconstituídas com uma solução salina para serem injetadas nos músculos alvo.⁵

A potência das preparações de toxina botulínica é expressa em Unidades (U), sendo que cada unidade corresponde à dose que se manifestou letal em 50% dos animais testados num bioensaio (DL50). Apesar disto, e devido ao uso de diferentes metodologias em diferentes bioensaios, o efeito clínico de 1 U não é o mesmo entre as diferentes formulações da toxina botulínica. Botox® e Xeomin® são equivalentes. A maior

diferença ocorre entre Botox® e Dysport®, com uma relação de 1: 2-3 (a dose de Dysport® tem de ser 2 a 3 vezes superior à dose de utilizada de Botox® para obter o mesmo efeito).⁵

Quanto à toxina rimabotulínica B (Myobloc®) é principalmente usada quando os pacientes se tornam imunes à toxina botulínica do tipo A, por conter um serotipo imunologicamente diferente. Já se encontra em solução pronta a utilizar, por isso não necessita de restituição. Relativamente ao Botox® tem uma duração inferior ao nível dos músculos esqueléticos, mas duração semelhante ao nível do sistema colinérgico autónomo, onde a eficácia dos dois tipos é comparável. Em termos de dose variam de 1: 40-50 (a dose de Myobloc® tem de ser 40 a 50 vezes superior à dose de utilizada de Botox® para obter o mesmo efeito).⁵

Apesar de só os tipos A e B estarem disponíveis para uso clínico, o serotipo C também já foi testado em humanos, com resultados semelhantes aos serotipos já usados. Este pode representar uma alternativa em caso de desenvolvimento de imunidade aos tipos A e B.⁵

2.6.2. Imunogenicidade das formulações

A formação de anticorpos contra a neurotoxina interfere com a eficácia clínica do produto. A toxina botulínica é considerada um antígeno pobre e poucos doentes desenvolvem anticorpos. A resposta imunitária é mais frequente com o serotipo B (10-44%) do que A (0-3%), provavelmente devido à quantidade injetada ser maior. Vários fatores podem influenciar a imunogenicidade da terapêutica com toxina botulínica: fatores relacionados com o processo de fabricação, fonte da toxina, carga de proteína antigénica, presença de toxina inativa que funciona como antígeno, dose injetada, frequência das injeções, exposição prévia por outras vias, local das injeções (locais com mais gânglios linfáticos, como o pescoço, são mais propensos à produção de resposta imune). Regras gerais para minimizar a produção de anticorpos são: usar a dose mínima eficaz e com o maior intervalo possível entre doses.⁵

2.6.3. Efeitos adversos

É possível que ocorra difusão local ou difusão para a circulação sistêmica. Isto depende da velocidade de injeção, da dose e do local de injeção.

Tabela 3: Possíveis efeitos adversos da toxina botulínica

(adaptado de “Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. 2004”)⁴

Risco relativo	Raros	Descritos
1- dor	1- alergia – erupção cutânea	1- ptose palpebral
2- hematoma	difusa	2- disfagia
3- sensação de perda de força	(anafilaxia não descrita)	3- alteração da expressão facial ou face paralisada
4- edema discreto	2- atrofia focal	4- assimetria
5- sintomas gripais e gastro-intestinais	3- diplopia, dificuldade de acomodação visual	5- alteração funcional
6- infecção local	4- formação de anticorpos (3-5%)	6- fraqueza muscular intensa ou generalizada
	5- sudação alterada	

Os efeitos adversos com um risco relativo são geralmente evitáveis ou facilmente resolúveis. Os efeitos adversos descritos normalmente são causados por: erro ao nível da técnica, erro na avaliação clínica e funcional do paciente para o procedimento, ou por erro na dose ou na diluição. Caso ocorra a aplicação no músculo errado, a antitoxina botulínica deve ser injetada no mesmo local o mais rapidamente possível e no máximo dentro de 21 horas, a fim de reduzir o efeito local da toxina botulínica.⁴

Quando utilizada de forma adequada, a toxina botulínica tem efeito mínimo mesmo a curtas distâncias do local da injeção, propriedade que permite bons resultados clínicos. O extenso uso clínico de toxina botulínica ao longo dos anos também demonstra a segurança da mesma.

2.6.4. Contraindicações e Interações medicamentosas

As contraindicações limitam-se à hipersensibilidade à toxina botulínica, e infecção no local de injeção. É necessário maior monitorização quando existe uso simultâneo de aminoglicosídeos, anticolinérgicos ou outros agentes bloqueadores neuromusculares.⁵

Não existe evidência de que o tratamento com toxina botulínica na gravidez tenha riscos, no entanto, o seu uso não é recomendado devido à falta de informação. Esta está incluída na categoria C da FDA (administrar na gravidez só se o potencial benefício for superior ao potencial risco para o feto).⁵

2.7.Toxicidade

A toxina botulínica é o agente mais tóxico conhecido.

A dose letal em humanos é desconhecida, mas extrapolada através de ensaios em animais, com todas as limitações que isso implica. Um pouco menos de um a dois nanogramas por quilograma pode ser letal para humanos se administrado por via intravenosa. O tratamento inclui a antitoxina botulínica, que todavia só tem efeito se administrada nas primeiras horas após a intoxicação.⁷ Uma vez já instalados os sintomas de intoxicação, é impossível reverter os efeitos, pois não se conhece nenhum fármaco que penetre na membrana plasmática neuronal e bloqueie a atividade de metaloproteinase da cadeia L. É necessário fazer suporte ventilatório até que o efeito passe naturalmente.⁵

As doses usadas na prática clínica são muito baixas, não sendo detetadas na corrente sanguínea. Devido a isto, não existe informação sobre a farmacocinética deste agente, nomeadamente absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

2.8. Aplicações clínicas

Tabela 4: Aplicações da toxina botulínica

(adaptado de “Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. 2017”)⁵

Oftalmologia	Estrabismo ^{a,b,c} Nistagmo
Neurologia	Distonias focais: blefarospasmo ^{a,b,c} , distonia cervical ^{a,b,c} , distonias ocupacionais (distonia do escritor ^b , distonia do músico), distonia laríngea ^c , distonia oromandibular, distonia lingual Desordens não-distónicas: Espasmo hemifacial ^{a,b,c} , Tremor, Tiques, Bruxismo Espasticidade: Espasticidade Focal ^{a,b,c} , Não-focal, Paralisia Cerebral ^{a,b} Hiperhidrose ^{a,b,c} : Focal (axilar, palmar ou plantar) e Difusa Hipersalivação: Sialorreia ^b (doenças do motoneurónio/esclerose lateral amiotrófica, síndromes parkinsonianas); Síndrome de Frey
Estética	Rugas glabellares ^{a,b,c}
Dor	Muscular: distonias, espasticidade, dor miofascial crónica, patologia temporo-mandibular, dor lombar Não-muscular: enxaqueca crónica ^a e cefaleia de tensão, dor neuropática, dor trigeminal
Urologia	Disfunção vesico-uretral Bexiga hiperactiva ^{a,b,c} (idiopática ou por hiperactividade neurogénica do detrusor) Retenção urinária Síndrome da bexiga dolorosa Espasmos do pavimento pélvico Hiperplasia benigna da próstata
Gastroenterologia	Acalásia Fissuras anais crónicas
Psiquiatria	Depressão ^d

^a Indicação aprovada dos EUA

^b Indicação aprovada na Europa

^c Indicação terapêutica baseada na evidência

^d Em estudo

Depois dos estudos de Scott na oftalmologia em doentes com estrabismo, a toxina botulínica ganhou várias aplicações terapêuticas na neurologia. Os melhores resultados são obtidos nas distonias. As distonias são contrações musculares involuntárias, mantidas, que levam a movimentos repetidos de torção, posturas anómalas e dor. As contrações musculares anómalas não ocorrem durante o sono, e são geralmente

exacerbadas por situações emocionais ou atividades voluntárias específicas, como escrever, mastigar ou falar. No capítulo seguinte vai ser abordada a aplicação da toxina botulínica especificamente da disfonia espasmódica, uma distonia laríngea específica da fala. Também no blefarospasmo, uma distonia dos músculos periorbitários, e nas distonias cervicais, a aplicação da toxina botulínica é atualmente o tratamento de primeira linha.⁵

A espasticidade é um distúrbio motor caracterizado pelo aumento do tônus muscular, associado à exacerbação do reflexo miotático, sendo causada por uma lesão no neurónio motor superior. As etiologias mais frequentes são o AVC, a esclerose múltipla, lesão traumática cerebral ou da medula espinhal e a paralisia cerebral. A terapêutica com injeção de toxina botulínica mostrou reduzir o tônus muscular, melhorando a função e prevenindo contraturas.⁵

A toxina botulínica também atua ao nível do SNA. Algumas das aplicações nesta categoria são a hiperhidrose, a sialorreia, a rinorreia crónica e ainda patologias que condicionem uma hiperatividade do músculo liso tanto em patologias urológicas como gastrointestinais. Devido à aparente maior afinidade da toxina botulínica do serotipo B aos neurónios do sistema nervoso autónomo, esta é possivelmente uma melhor opção que o serotipo A nas patologias secretoras.⁵

A toxina botulínica também tem mostrado eficácia na dor crónica refratária a outras terapêuticas. Uma proporção importante de dor crónica tem origem no músculo esquelético, em que o aumento excessivo do tônus leva ao aumento da necessidade de oxigénio, facilitando a ocorrência de isquémia com produção de agentes nociceptivos. A dor também pode ser causada pela inflamação neurogénica e pela estimulação das vias autónomas do sistema nervoso. Assim, os efeitos analgésicos da toxina botulínica devem-se em parte à redução da contração muscular através da inibição da libertação de acetilcolina e, por outro lado à diminuição da inflamação neurogénica pela inibição de vários neurotransmissores não colinérgicos como a substância P, o CGRP e o glutamato e bloqueando as vias autónomas. Ambas estas cadeias de eventos vão induzir uma reorganização neuroplástica do SNC e levar a uma redução da sensibilização central.^{3,8}

Na área da medicina da dor, apenas está aprovada pela FDA o uso de toxina botulínica na enxaqueca crónica, mas a literatura já mostrou a eficácia da mesma tanto na dor

neuropática como na nevralgia pós-herpética, nevralgia pós-traumática, neuropatia periférica dolorosa e nevralgia do trigêmeo, e nas cefaleias primárias, além da enxaqueca crónica, na cefaleia de tensão crónica.⁵

Apesar de todas estas aplicações, na prática clínica esta é principalmente usada na estética. Estimativas atuais referem que cerca de metade da produção de toxina botulínica é usada na medicina estética, sendo este o procedimento estético preferido em todo o mundo. Está aprovado para reduzir as rugas do complexo glabellar, rugas horizontais da frente e rugas periorbitárias laterais. No entanto, a toxina botulínica pode ser usada em qualquer ruga, em qualquer zona da pele, desde que a sua etiologia seja o aumento do tónus muscular.⁵

Em vários doentes com depressão que fizeram toxina botulínica na região glabellar com fins estéticos, melhoraram dos sintomas depressivos. Isto pode ser explicado pela hipótese do feedback facial em que a expressão facial altera a percepção emocional. No entanto, outros estudos mostraram que a melhoria dos sintomas depressivos manteve-se mesmo após o efeito estético ter desaparecido, o que pode significar um efeito antidepressivo independente do efeito estético. No entanto, o desenvolvimento da toxina botulínica nesta área encontra-se numa fase inicial, sendo necessários mais estudos para validar esta hipótese.⁵

3. Disfonia espasmódica

A disfonia espasmódica foi descrita no início do século XIX como uma desordem psicogénica, mas devido aos maus resultados da psicoterapia esta ideia foi abandonada. Atualmente é caracterizada como uma distonia laríngea focal que se manifesta por espasmos involuntários dos músculos laríngeos que ocorrem apenas durante a fala, não afetando as outras funções laríngeas como a deglutição e a respiração. Trata-se de uma doença do SNC que se acredita resultar de disfunção ao nível dos gânglios da base, embora essa visão tenha sido expandida recentemente para incluir a rede fisiopatológica do cerebelo e regiões corticais sensório-motoras.⁹

Existem vários tipos de disfonia espasmódica: de adução, de abdução ou mista. A mais frequente é a de adução, cerca de 87% dos casos, e resulta do aumento da contração essencialmente dos músculos tiroaritrnóideos (músculo intrínseco das cordas vocais). Outros músculos adutores são o cricoaritrnóideos laterais, o interaritrnóideos e o

cricotiróideos (ver figura 5). Da hiperadução das cordas vocais resulta uma voz estrangulada, esforçada ou tensa que surge especialmente durante os fonemas vogais, em particular no início das palavras. A forma de abdução ocorre em aproximadamente 13% dos casos e é causada pela contração dos músculos cricoaritrnóideos posteriores (ver figura 6) resultando na abertura excessiva das cordas vocais que levam a interrupções súbitas da emissão vocal, acompanhadas por escape de ar audível durante a fala encadeada, podendo surgir mesmo segmentos de afonia ou fala sussurrada. A disфонia espasmódica mista é uma forma rara com envolvimento simultâneo dos músculos adutores e abdutores. Às vezes esta pode ser compensatória. Quando é verdadeira, ou seja, quando ocorrem simultaneamente espasmos dos músculos adutores e abdutores, ambos os grupos musculares têm de ser tratados com toxina botulínica.¹⁰ Outras distonias laríngeas mais raras são a distonia do cantor em que a hipercinesia laríngea surge apenas durante o canto - não durante a fala conversacional e a distonia laríngea adutora respiratória em que os espasmos ocorrem apenas durante a inspiração causando estridor, mas nunca hipóxia e não surgem durante o sono.¹¹

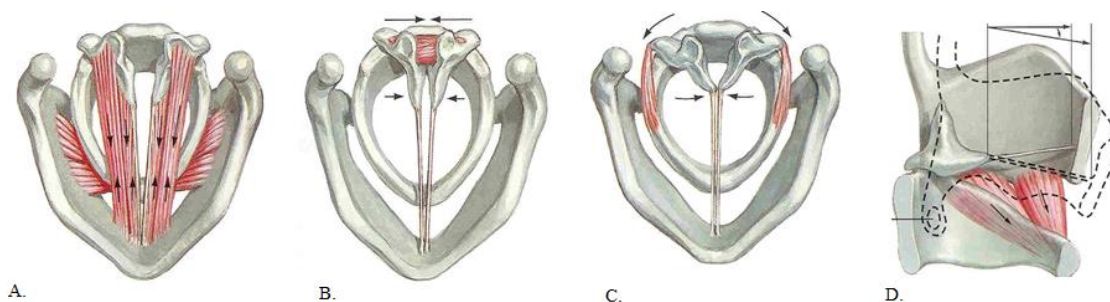


Figura 5: Acção induzida pelos músculos adutores. A. músculos tiroaritrnóideos; B. interaritrnóideo; C. cricoaritrnóideos laterais; D. cricotiróideos;

(Adaptado de <https://slpa6307.wordpress.com/normal-anatomy-of-the-vocal-mechanism/attachment/73/>)

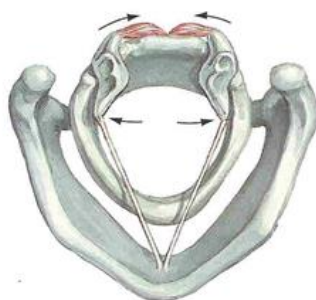


Figura 6: Acção induzida pelos músculos abdutores: cricoaritrnóideos posteriores.

(Adaptado de <https://slpa6307.wordpress.com/normal-anatomy-of-the-vocal-mechanism/attachment/73/>)

Os doentes normalmente referem que os sintomas vocais são piores em situações de stress e melhoram ao acordar ou quando consomem álcool. Os sintomas não surgem durante respostas emocionais como o riso ou o choro nem durante o canto, mas pioram quando o doente fala ao telemóvel. Os doentes usam habitualmente alguns truques para disfarçar as alterações da voz como rir ou bocejar quando iniciam a fonação para aliviar os movimentos anormais. A disfonia espasmódica tem um impacto negativo na qualidade de vida do paciente e pode levar ao isolamento social. Na história é também importante pesquisar a história familiar, já que 12.1% dos doentes com disfonia espasmódica têm história familiar de distonias.¹⁰

O diagnóstico é obtido através da história clínica e recorrendo à laringoscopia. A laringoscopia flexível permite a observação de espasmos ou quebras respiratórias durante a fonação, o que confirma o diagnóstico. A electromiografia (EMG) da laringe também é um exame complementar útil na disfonia espasmódica, não só no diagnóstico mas também como adjuvante no tratamento, já que o método de injeção preferencial de toxina botulínica utiliza agulhas de eletroinjeção que simultaneamente fazem uma monitorização electromiográfica para confirmar a localização correta da agulha no músculo afetado.¹⁰

Até ao século XX, as opções terapêuticas usadas nesta patologia eram limitadas, consistindo na farmacoterapia sistémica, terapia da fala e cirurgia. O tratamento com toxina botulínica A para a disfonia espasmódica foi realizado pela primeira vez por Andrew Blitzer e Mitchell F. Brin em 1984 e publicado em 1986. Desde então a injeção laríngea de toxina botulínica permaneceu o principal método de tratamento.¹²

A terapêutica médica consiste no uso de β -bloqueantes, anticolinérgicos e benzodiazepinas. Na disfonia espasmódica de adução a terapêutica médica mostrou maus resultados. Na disfonia espasmódica de abdução, a terapêutica com anticolinérgicos teve boa resposta em 33% dos casos, podendo ser uma opção nestes doentes.¹⁰

Recentemente um novo fármaco foi testado com muito bons resultados, ao contrário da terapêutica convencional utilizada. Sabe-se que a ingestão de álcool produz melhoria dos sintomas vocais em até 58% dos doentes, e com isso procurou-se um fármaco com efeito semelhante a nível central, mas sem os problemas associados ao consumo crónico

de álcool. Foi testado o oxibato de sódio, uma substância ingerida oralmente, rapidamente absorvida, que atravessa a barreira hematoencefálica e é convertido em ácido gama-aminobutírico (GABA).

Um ensaio de Rumbach et al.¹³ analisou o uso de oxibato de sódio em 53 pacientes com disfonia espasmódica responsivos ao álcool, que mostrou uma melhoria significativa dos sintomas vocais em 82.2% dos doentes, sendo uma hipótese terapêutica nestes pacientes. O início de ação rápido (dentro de 30-40 minutos após ingestão) é uma vantagem deste fármaco, no entanto a sua curta duração (em média 3.5-4 horas) leva à necessidade de tomas repetidas para manter a melhoria sintomática.

Quanto à terapia da fala, apesar de não ter eficácia demonstrada no tratamento da disfonia espasmódica, pode ser útil como adjuvante no tratamento com toxina botulínica, prolongando o período sem sintomas, por reduzir comportamentos de hiperfunção da voz.

A primeira cirurgia realizada para a disfonia espasmódica consistia na secção do nervo laríngeo recorrente. No entanto, esta tem uma taxa de recorrência a longo prazo de 64%, provavelmente por hiperfunção compensatória adaptativa da corda vocal não operada.¹⁰ As opções cirúrgicas descritas para a disfonia espasmódica de adução são a miotomia/miectomia do tiroaritrnóideo, tiroplastia, deservação-reinervação seletiva do adutor laríngeo (SLAD-R- *Selective laryngeal adductor denervation-reinnervation*), e a secção do nervo laríngeo recorrente.¹⁴ Os maus resultados da cirurgia, quer a nível do órgão-alvo quer ao nível do nervo periférico, para proporcionar alívio sintomático a longo prazo, provavelmente são devidos à falha da cirurgia em abordar o SNC. As alterações fixas decorrentes da cirurgia não tem em conta a possibilidade de plasticidade e adaptação do SNC.⁹ Até à data não foi realizado nenhum ensaio clínico que compare as duas hipóteses terapêuticas, cirurgia e toxina botulínica. Foi analisada uma revisão sistemática da literatura que comparou os resultados das duas intervenções¹⁴, que não mostrou diferenças conclusivas entre os dois grupos no que se refere ao *outcome* objetivo – a avaliação da melhoria vocal por um *expert*, ao *outcome* subjetivo – avaliação pelo paciente, nem ao nível da qualidade de vida medida através de escalas. A maior parte dos estudos descritos nesta revisão não especificou a duração do efeito da cirurgia. Mesmo após a cirurgia é possível ocorrer recorrência, isto pode dever-se, no

caso da miotomia/miectomy, à remoção muscular insuficiente, ou a uma possível regeneração.¹⁴

Apesar de não existir nenhuma opção curativa para a disfonia espasmódica, esta pode ser tratada de forma eficaz, sendo atualmente a deservação química com toxina botulínica o tratamento gold-standard desta patologia.^{9,10} Esta tem de ser feita de forma repetida, constituindo um procedimento de curta duração, sob anestesia local, a cada 2-3 meses. As vantagens desta intervenção são: ausência de necessidade de anestesia geral; injeção precisa no músculo afetado através da EMG; a contração do músculo afetado pode ser diminuída de forma progressiva através do controlo da dose injetada; e a possibilidade de uso simultâneo de terapêutica farmacológica.¹⁰

Na disfonia espasmódica de adução o músculo alvo paralisado pela toxina botulínica é o tiroarritnóideo, principal músculo adutor das cordas vocais, com uma taxa de sucesso de 90%. No entanto, se não houver resposta, outros músculos adutores podem ser inativados como o cricoarritnóideo lateral, o interarritnóideo e o cricotiróideo. Diferentes abordagens são possíveis - através da membrana cricotiroideia, da membrana tiroioideia ou via transoral, dependendo também dos músculos a inativar (ver figura 7). Na disfonia espasmódica de abdução o músculo alvo é o cricoarritnóideo posterior, tendo a toxina botulínica uma taxa de sucesso de 89%.¹⁰

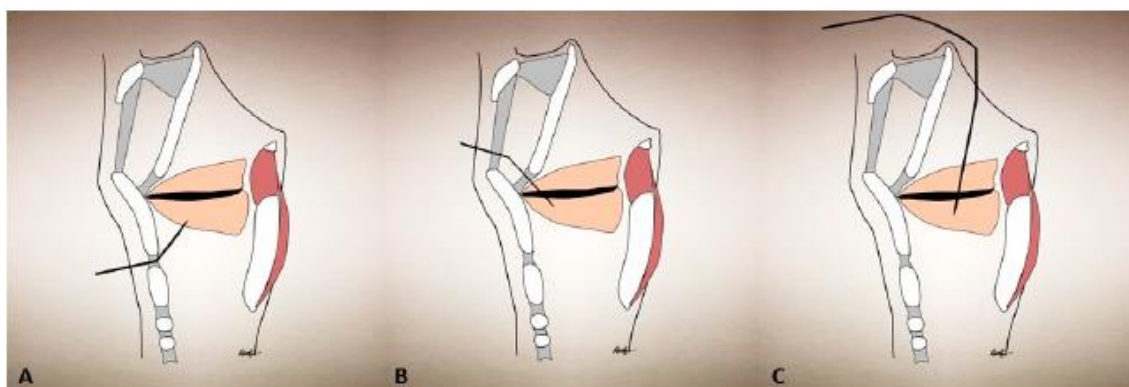


Figura 7: Diferentes abordagens para as injeções no músculo tiroarritnóideo. A) através da membrana cricotiroideia; B) através da membrana tiroioideia; C) via transoral.

(Adaptado de “Chemodenervation of the Larynx, 2017”)¹⁰

O tratamento com toxina botulínica tem sido feito com injeções bilaterais, contudo, alguns estudos mostraram que injeções unilaterais têm igual eficácia, e melhor perfil de efeitos adversos. Para os músculos tiroarritnóideos, a dose de toxina botulínica a injetar

por músculo é de aproximadamente 1 – 1.25 U, no entanto, as doses variam consoante os estudos, não havendo nenhuma dosagem standard. Esta deve ser adaptada à patologia e ao padrão de resposta do doente, devendo-se ter em conta que quanto maior a dose, maior a probabilidade de ocorrerem efeitos adversos.¹⁰

O efeito local da toxina botulínica não consegue explicar por si só os efeitos clínicos da mesma. Já foi demonstrado que após a injeção unilateral de toxina botulínica, há diminuição das contrações involuntárias aberrantes da corda vocal contralateral não tratada.¹⁵ Isto pode ser explicado pelo facto da modulação dos músculos laríngeos provocar um efeito de feedback sensorial. Também foi demonstrado que a atividade central aberrante no córtex sensório-motor primário é normalizada após injeções periféricas de toxina botulínica, demonstrando o efeito desta na modulação do SNC.¹⁶ Embora o mecanismo fisiopatológico exato seja desconhecido, é possível que elementos de toxina botulínica sejam transmitidos pelos nervos periféricos de forma retrógrada e modulem diretamente os neurónios centrais.⁹ Seja qual for a causa, a toxina botulínica é eficaz e sua atividade não parece limitar-se às alterações locais dos músculos laríngeos.

Um estudo de Geneid et al.¹⁷ sugere a possibilidade do efeito benéfico da toxina botulínica nos sintomas vocais se manter a longo prazo, mesmo após a descontinuação do tratamento. O início precoce do tratamento com toxina botulínica e o sexo masculino são fatores que favorecem a melhoria prolongada dos sintomas. Os autores acreditam que o facto do efeito terapêutico durar mais do que os três meses descritos ser devido à neuromodulação central, com recuperação da função da parte do SNC que regula as funções laríngeas motoras.

Lerner et al.¹⁸ efectuou uma revisão retrospectiva em que compararam as doses entre os sexos feminino e masculino, que revelou uma correlação estatisticamente e clinicamente significativa entre o género feminino e a necessidade de uma maior dose média de toxina botulínica para o controle de sintomas na disфонia espasmódica de adução. As explicações para esta observação são especulativas e incluem uma possível maior formação de anticorpos neutralizantes nos pacientes do sexo feminino e a possível ocorrência de uma relação inversa entre a dose ideal e a massa da corda vocal, que é explicada pelos autores através de uma hipótese biomecânica: ao contrário do que acontece nos músculos da face nos tratamentos estéticos cujo objetivo é eliminar as rugas, o objetivo na disфонia espasmódica de adução é eliminar os espasmos durante a

fonação e ao mesmo tempo deixar o músculo das cordas vocais funcionando, ou seja, com uma fonação adequada, e para isso, o músculo tiroaritrnóideo tem de conseguir manter a posição de adução após as injeções. Possivelmente, o aumento da massa da corda vocal é mais vantajoso neste aspeto. É possível que no sexo feminino, devido às cordas vocais serem em média mais leves, necessitem de uma dose maior, e seja induzida alguma flacidez para alcançar o mesmo objetivo.

Mor et al.¹⁹ avaliou uma *cohort* de 1400 doentes com disfonia espasmódica a fazer toxina botulínica A, sendo que destes, oito pacientes desenvolveram resistência secundária à terapêutica (0.57%) através da formação de anticorpos neutralizadores. Em comparação com o uso de toxina botulínica noutras distonias, apenas uma percentagem muito reduzida de doentes desenvolvem autoimunidade, provavelmente devido às baixas doses injetadas. Em média, estes oito doentes desenvolveram imunidade após 96 meses de tratamento (15-179 meses). Uma opção terapêutica segura e eficaz é a toxina botulínica tipo B sendo que estes doentes responderam bem a este tipo. Em comparação ao tipo A, a do tipo B tem um início de ação mais rápido, uma duração do efeito mais curta, mas a melhoria sintomática é semelhante, e o perfil de efeitos adversos também, no entanto tem mais efeitos autonómicos, mais precisamente, boca seca.¹⁰ É necessário também converter as doses, sendo que 1U do tipo A equivale a aproximadamente 40-50 U do tipo B. Destes oito doentes a fazer o tipo B, quatro voltaram a tentar fazer a do tipo A após um período de paragem entre seis a 21 meses. Todos eles responderam favoravelmente durante 8.4, 20.3, 30.9, e 59.0 meses, apesar de ter de se usar uma dose superior à usada previamente.

Um estudo de Tang et al.¹² avaliou a evolução da dose de toxina botulínica em 55 doentes com disfonia espasmódica tratados pelo Dr. Andrew Blitzer durante 15 anos e concluiu que esta varia de forma individual. Cerca de 41% dos doentes reduziram a dose ao longo dos anos e os outros 59% precisaram de aumentar a dose, não tendo estes valores significância estatística. De um modo geral, a maioria dos pacientes manteve o intervalo da dose utilizada, sugerindo que a tolerância não desempenha um papel significativo na variação da dose ao longo do tempo.

Os efeitos adversos descritos decorrentes das injeções de toxina botulínica nos músculos tiroaritrnóideos e cricoaritrnóideos laterais foram a vocalização com escape de ar audível, disfagia e/ou aspiração.¹⁰ Um estudo *cohorte* prospetivo²⁰ avaliou os efeitos adversos

descritos em 903 pacientes e mostrou que a vocalização com escape de ar audível ocorreu em 50.9% dos doentes e nestes com uma duração média global de 20 dias, mas apenas 28.5% dos doentes referiu disfonia com diminuição funcional da voz percebida, a disfagia para líquidos ocorreu em 14.2% dos doentes, com uma duração média de 1-2 semanas, e a dispneia ou falta de ar durante a fala em 2% com uma duração média de 20 dias. Os efeitos adversos descritos na disfonia espasmódica de adução apesar de frequentes, são transitórios.

As injeções nos músculos cricoaritrnóideos posteriores podem resultar em dispneia, sensação de aperto na garganta e/ou comprometimento das vias aéreas.¹⁰ Um estudo retrospectivo²¹ avaliou 31 doentes com disfonia espasmódica de abdução isolada tratados com injeções bilaterais de toxina botulínica nos músculos cricoaritrnóideos posteriores e concluiu que este é um procedimento seguro sem complicações major, e em que as complicações minor foram auto-limitadas. Houve uma incidência de 5% de dispneia e uma incidência de disfagia de 2%. As doses médias em que ocorreram dispneia e disfagia foram de 4.97 e 5.56 U, respetivamente, sendo que a média utilizada por paciente foi 4.70U.

Concluindo, a toxina botulínica apesar de não ser um tratamento curativo, continua a ser o melhor tratamento disponível nos doentes com disfonia espasmódica, com resultados consistentes, permitindo melhorar a função vocal e a qualidade de vida dos doentes. O seu efeito clínico não pode ser somente explicado pela sua função ao nível do músculo periférico, mas também devido à modelação do SNC. A EMG laríngea é útil para determinar os alvos musculares e serve de guia para as injeções. Uma dosagem adaptada ao padrão de resposta do doente e ao músculo a ser inativado é benéfica, pois diminui a taxa de feitos adversos. A imunorresistência não é comum devido às baixas doses utilizadas, no entanto, quando ocorre, a toxina botulínica B é uma opção terapêutica segura e eficaz.

4. Rinite

A rinite é uma doença inflamatória da mucosa nasal, clinicamente caracterizada pela presença de crises esternutatórias, rinorreia, congestão nasal e prurido. Trata-se de uma patologia crónica com elevada prevalência em todos os grupos etários. Um estudo epidemiológico realizado à população portuguesa (Estudo ARPA)²² mostrou que a

prevalência de rinite foi de 26.1%, sendo que apenas 9.4% tinham diagnóstico médico de rinite, sendo por isso uma doença muito frequentemente subdiagnosticada e subtratada.

A Academia Europeia de Alergia e Imunologia propôs a classificação das rinites crónicas em quatro categorias: infecciosas, alérgicas, não alérgicas não infecciosas, e mistas quando está presente mais de um agente etiológico, conhecido ou não.²³

A rinite alérgica afecta cerca de 20% da população dos países ocidentalizados e reduz significativamente a qualidade de vida, contribuindo para o aumento do absentismo escolar e laboral. A sua fisiopatologia envolve uma resposta imediata a um alergénio específico, IgE mediada, levando à desgranulação de mastócitos com libertação de histamina e outros mediadores que vão ser responsáveis pela sintomatologia aguda com crises esternutatórias, prurido, congestão nasal e rinorreia; e por uma resposta tardia, caracterizada pela migração de células inflamatórias, particularmente eosinófilos, para o local da reação alérgica.^{23,24} A rinite infecciosa é mais frequentemente causada por vírus, podendo também ser causada por bactérias, fungos ou protozoários. A rinite não alérgica não infecciosa (20-50% das rinites) trata-se de um grupo heterogéneo com etiologia multifactorial.²³ Em alguma da bibliografia consultada consideram rinite autonómica, vasomotora e idiopática sinónimos. Neste trabalho vamos tomá-las como sinónimos e tratá-la por rinite idiopática.

O controlo da secreção seromucosa e do tónus vascular é feito principalmente pelo SNA. A mucosa das fossas nasais é altamente vascularizada, tendo estes vasos uma elevada capacitância e a capacidade de contrair e expandir a mucosa nasal. O sistema nervoso parassimpático induz um efeito vasodilatador na mucosa nasal e diminui a permeabilidade nasal, enquanto o sistema nervoso simpático tem um efeito vasoconstritor e aumenta a permeabilidade nasal. A acetilcolina, o péptido vasoativo intestinal (VIP) e o óxido nítrico são os principais neurotransmissores parassimpáticos, enquanto que a noradrenalina, o neuropéptido Y são os principais neurotransmissores simpáticos. A secreção de muco é controlada essencialmente pelo sistema nervoso parassimpático, sendo o aumento da atividade parassimpática uma das causas para a secreção mucosa e rinorreia nos pacientes com rinite.




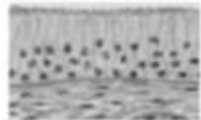
A inervação autónoma das fossas nasais é feita principalmente através do nervo vidiano, eferência do gânglio esfenopalatino, que contém fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas. O gânglio esfenopalatino tem como aferências o nervo petroso maior, contendo fibras parassimpáticas que sinapsam neste gânglio, e o nervo petroso profundo, um nervo simpático proveniente do plexo periarterial da carótida interna que não sinapsa no gânglio.

Apesar do controlo da vasculatura e das glândulas submucosas ser feito principalmente pelo SNA, alguns neuropéptidos sensoriais parecem ser importantes na patogénese da obstrução nasal e rinorreia nos doentes com rinite. A ativação das terminações nervosas das fibras nociceptivas do tipo C leva à libertação de neuropeptídeos sensoriais, como a substância P, a neuroquinina A e o CGRP que vão ativar regiões no gânglio de Gasser, e promover a vasodilatação, o aumento da permeabilidade vascular e a secreção de muco. Promove ainda a desgranulação dos mastócitos, que levam ao surgimento de crises esternutatórias e prurido.²⁵

Tendo isto em conta, surgiu recentemente o conceito de endotipo, que tenta identificar os mecanismos subjacentes envolvidos na génese da doença e assim permitir um tratamento direcionado e mais preciso para cada paciente.²³ (ver tabela 5)

Tabela 5: Fenótipos e endotipos da rinite

(Adaptado de “Brazilian Consensus on Rhinitis – an update on allergic rhinitis, 2018”)²³

Fenótipos				
IVAS	Alérgico		RI com HRA Rinite do idoso Rinite gustativa	
		Congestão Rinorreia Hiposmia Espirro Prurido HRA		
Sintomas				
Neutrófilos IFN- IL-17 TNF	Eosinófilos Mastócitos ILC2 IgE específica IL-4, IL-5, IL-13		SP NK	TSLP IL-33 Barreira Disfunção Remodelação
				
Não tipo 2	Tipo 2		Neurogénico	Epitélio
Endotipos				

IFN- γ interferão-gama; IL - interleucina; TNF - fator de necrose tumoral; ILC2 células linfóides inatas do grupo 2; SP - substância P; NK - neuroquinina; TSLP - citocina linfopoetina do estroma tímico; HRN - hiperreatividade nasal; IVAS infecção de vias aéreas superiores.

Nos últimos anos vários autores testaram os efeitos da toxina botulínica em doentes com rinite. Foram sugeridos quatro mecanismos para explicar a eficácia da toxina botulínica na rinite:

1. Supressão da libertação de acetilcolina das terminações nervosas colinérgicas na mucosa nasal
2. Inibição da libertação de acetilcolina das terminações nervosas colinérgicas pré-ganglionares no gânglio esfenopalatino
3. Apoptose das glândulas submucosas nasais
4. Diminuição da libertação de outros neuropéptidos, como VIP e substância P, ao nível das terminações nervosas parassimpáticas e do trigêmeo.²⁵

Começou-se por estudar o efeito da toxina botulínica em doentes com rinite idiopática. Apesar de não ser exatamente conhecida a fisiopatologia da mesma, alguns estudos sugerem que resulte de um desequilíbrio ao nível do SNA, com uma dominância relativa do parassimpático, estando também associado um componente neurogénico com aumento da substância P, neuroquinina A e CGRP relacionados com os neurónios nociceptivos.^{23,25,26} Múltiplos ensaios clínicos foram realizados, usando a toxina botulínica em pacientes com rinite idiopática.

Kim et al.²⁷ em 1998 foram os primeiros a testar a toxina botulínica para o tratamento da rinite em humanos. Foram recrutados 43 doentes com rinite idiopática. Num grupo foram injetadas duas U de toxina botulínica nos cornetos médio e inferior (total de oito U) e outro grupo fez placebo. Numa escala de cinco pontos quanto aos sintomas, houve uma diminuição da rinorreia e do número de lenços utilizados por dia de forma significativa em relação aos pacientes do grupo controle. A melhoria dos sintomas durou quatro semanas. Sem efeitos adversos descritos.

Rohrbach et al.²⁹ tentou uma forma menos invasiva que as injeções na mucosa nasal para a aplicação da toxina botulínica. Neste ensaio realizado contra placebo com uma amostra de 20 pacientes com rinite idiopática, a aplicação foi feita com uma esponja pequena, que se auto expandia quando em contacto com a solução com toxina botulínica reconstituída, adaptando-se a toda a cavidade nasal sem deixar substância chegar à nasofaringe. A esponja foi colocada nas fossas nasais durante 30 minutos. O funcionamento desta técnica pressupõe uma mucosa nasal bastante permeável à absorção e secreção de substâncias. Este método tem a desvantagem de, ao contrário das injeções, não sabermos qual a quantidade de toxina botulínica que realmente foi absorvida pela mucosa. Não foram descritos efeitos adversos.

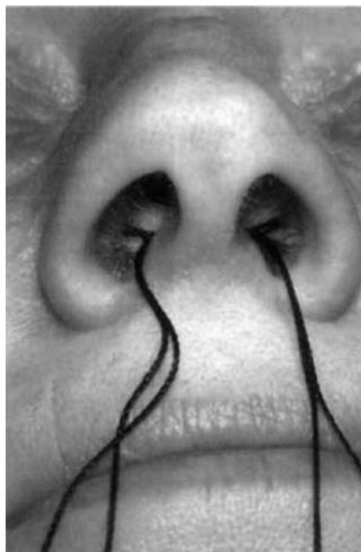


Figura 8: Esponjas colocadas nas fossas nasais

(Adaptado de “Minimally invasive application of botulinum toxin A in patients with idiopathic rhinitis,2009”) ²⁹

Nem todos os pacientes a fazer toxina botulínica melhoram. Isso poderá ser explicado pela possibilidade da ação da acetilcolina na hipersecreção poder ser maior ou menor nos diferentes pacientes, como se se pudesse diferenciar rinite sensível e não sensível à toxina botulínica. Isto também pode ocorrer devido à abundância de neuropéptidos que regulam a homeostasia da secreção nasal.

Na maioria dos ensaios efetuados as injeções foram feitas na mucosa dos cornetos médio e inferior. Apesar da inervação parassimpática das fossas nasais ser feita predominantemente pelo nervo vidiano há também uma contribuição do nervo etmoidal anterior através do gânglio ciliar. O bloqueio inefetivo deste nervo tem sido postulado como uma causa das limitações das injeções nos cornetos. Para tentar um bloqueio mais efetivo do nervo etmoidal anterior Braun et al.²⁸ realizou injeções de 40 U de Dysport® no septo nasal anterior em cada fossa nasal num total de 80 U, em cinco pacientes com rinite idiopática, tendo concluído que esta localização tinha uma melhor visualização, menos desconforto para os doentes e, por ter menor fluxo sanguíneo do que nos cornetos, permite reduzir a clearance da toxina botulínica. Durante as duas semanas de follow up os pacientes referiram uma melhoria geral dos sintomas de rinite com redução do número diário de lenços de papel. Não foram descritos efeitos adversos. Apesar da pequena amostra, as injeções no septo pareceram seguras e igualmente eficazes.

Tabela 6: Resumo dos estudos descritos sobre a aplicação de toxina botulínica em doentes com rinite idiopática (Adaptado de “Botulinum Toxin for Rhinitis. Current Allergy and Asthma Reports, 2016”²⁵ e de “Botulinum toxin in rhinitis: Literature review and posterior nasal injection in allergic rhinitis, 2017”²⁶)

Estudo	Tamanho da amostra e duração	Tipo e toxina botulínica e técnica	Grupos	Resultados	Complicações
Kim et al. ²⁷ 1998	43 doentes, 24 semanas	Botox® 8-12 U Injeção nos cornetos médio e inferior	1. 2U em cada corneto (total 8U) 2. Placebo	Diminuição da rinorreia e do número de lenços utilizados por dia de forma significativa no grupo1. A melhoria sintomática durou quatro semanas.	Ausentes
Rohrbach et al. ²⁹ 2009	20doentes, 12 semanas	Botox® 80U Aplicação através de uma esponja colocada nas fossas nasais durante 30 minutos	1. 40U em cada fossa nasal 2. Placebo	Alguns doentes mostraram melhoria na rinorreia durante 12 semanas	Ausentes
Braun et al. ²⁸ 2012	5 doentes, 2 semanas	Dysport® 80U Injeção nos cornetos inferiores	Todos fizeram 40U no septo nasal, em cada fossa nasal	Melhoria geral dos sintomas de rinite durante as duas semanas.	Ausentes

Daqui conclui-se que a toxina botulínica mostrou bons resultados especialmente na redução da rinorreia, não sendo consistente o seu efeito nos restantes sintomas como a congestão, o prurido e as crises esternutatórias, e que a melhoria sintomática tem uma longa duração.

Também foram realizados vários ensaios a testar a toxina botulínica na rinite alérgica. O primeiro foi realizado por Unal et al.³⁰. Neste ensaio, 34 pacientes foram distribuídos em três grupos: o grupo A fez um total de 40 U, o grupo B 60 U e o grupo C fez soro fisiológico. As injeções foram efetuadas nos cornetos médios e inferiores. Foram avaliados os sintomas cardinais da rinite numa escala de seis pontos, e avaliada às uma, duas, quatro, seis e oito semanas. As escalas de rinorreia, obstrução nasal, espirros e prurido nos grupos A e B foram significativamente melhores que os do grupo C em todos os momentos. Em relação ao prurido não houve diferença. Os resultados dos grupos A e B foram similares, e significativamente melhores que os do grupo C. A melhoria sintomática manteve-se durante as oito semanas.

O ensaio de Yang et al.³¹ é o único que compara a ação na toxina botulínica à terapêutica com corticóides. Trinta e nove pacientes com rinite alérgica foram aleatorizados em três grupos. O grupo A fez 25U de toxina botulínica em cada corneto inferior (50U do total), o grupo B injetou um cc (20 mg/mL) de triancinolona em cada corneto inferior e o grupo C foi injetado um cc de soro fisiológico. Os sintomas foram avaliados numa escala de seis pontos. Em todos os sintomas, o grupo A foi significativamente melhor que o grupo C. Em termos de obstrução nasal e rinorreia o grupo A foi significativamente superior ao grupo B após as oito semanas. O alívio sintomático foi superior com a toxina botulínica principalmente em termos de duração. Este ensaio teve um seguimento de 20 semanas, mostrando que o efeito da toxina botulínica se manteve durante este período. Os autores tentaram justificar o efeito prolongado devido à dose utilizada e à infiltração lenta de toxina botulínica durante mais de cinco minutos em cada corneto.

Tal como Braun et al.²⁸ que injetou pela primeira vez toxina botulínica no septo nasal em cinco pacientes com rinite idiopática com bons resultados, Abtahi et al.³² realizou um procedimento semelhante em doentes com rinite alérgica. Neste ensaio, 50 pacientes foram aleatorizados a receber toxina botulínica nos cornetos inferiores ou no septo nasal. Não houve diferenças em termos de eficácia. Os autores concluíram que as injeções no septo eram tecnicamente mais fáceis e com uma menor frequência de epistaxis. Do grupo que fez as injeções nos cornetos quatro pacientes tiveram epistaxis e um referiu secura da mucosa nasal, e do grupo que realizou as injeções no septo um paciente teve epistaxis. Nenhum outro efeito adverso foi descrito.

Num ensaio realizado por Hashemi et al.³³ 50 pacientes com rinite alérgica foram aleatorizados a receber toxina botulínica nos cornetos inferiores ou cetirizina oral, um anti-histamínico, 10mg/dia. Os sintomas foram avaliados de duas em duas semanas durante dois meses. A eficácia foi semelhante dos dois grupos, excepto nos sintomas oculares em que o grupo a fazer toxina botulínica foi superior e no prurido em que a sua redução foi mais eficaz no grupo da cetirizina. Quanto aos efeitos adversos, o grupo a fazer toxina botulínica teve 4% de secura da mucosa nasal e 4% epistaxis e o grupo da cetirizina 44% teve insónias e 4% visão turva. Os autores concluíram que em termos de efeitos terapêuticos, as duas opções são comparáveis, no entanto, devido ao tratamento

com toxina botulínica ser mais dispendioso, recomendam esta opção, não como primeira linha, mas em pacientes resistentes ou que não cumpram a medicação habitual.

Tabela 7: Resumo dos estudos descritos sobre a aplicação de toxina botulínica em doentes com rinite alérgica. (Adaptado de “Botulinum Toxin for Rhinitis. Current Allergy and Asthma Reports, 2016”²⁵ e de “Botulinum toxin in rhinitis: Literature review and posterior nasal injection in allergic rhinitis, 2017”²⁶)

Estudo	Tamanho da amostra e duração	Tipo e toxina botulínica e técnica	Grupos	Resultados	Complicações
Unal et al.³⁰ 2003	34 doentes, 8 semanas	Botox® 40-60U Injeção nos cornetos médio e inferior	1. 10U em cada corneto (total 40U) 2. 15U em cada corneto (total 60U) 3. Placebo	Sem diferenças entre o grupo 1. e 2. Toxina botulínica mais eficaz que o placebo para rinorreia, congestão, espirros e prurido. Efeito durou 8 semanas.	Ausentes
Yang et al.³¹ 2008	39 doentes, 20 semanas	Botox® 50U Injeção nos cornetos inferiores	1. 25U em cada corneto inferior (total 50U) 2. injeção de 1cc triancinolona 3. Placebo	O efeito na melhoria sintomática foi superior no grupo 1. e durou 20 semanas, enquanto que o grupo 2. teve uma duração de 8 semanas	Ausentes
Abtahi et al.³² 2013	50 doentes, 8 semanas	Dysport® 80U Injeções nos cornetos inferiores e septo nasal	1. 40U em cada corneto inferior 2. 40U no septo nasal em cada fossa nasal	Com ambas as técnicas mostrou-se melhoria da congestão, da rinorreia e dos espirros. A injeções no septo foi tecnicamente mais fácil e segura.	Epistaxis em quatro doentes no grupo 1. (16%) e em um doente no grupo 2. (4%)
Hashemi et al.³³ 2013	50 doentes, 8 semanas	Dysport® 150U Injeções nos cornetos inferiores	1. 75U em cada corneto inferior 2. Cetirizina oral 10 mg/dia	Eficácia semelhante em ambos os grupos. Cetirizina superior no prurido. Toxina botulínica superior nos sintomas oculares.	Grupo 1.: 4% secura da mucosa nasal, 4% epistaxis Grupo 2.: 44% insónias, 4% visão turva

Estes dados mostram bons resultados de segurança e eficácia, não apenas na diminuição da rinorreia, como também de outros sintomas major da rinite como a congestão, o prurido e as crises esternutatórias.

Mozafarinia et al.³⁴ também testaram as injeções de toxina botulínica no septo nasal, visto que os estudos anteriores mostraram menos efeitos adversos e igual eficácia utilizando esta técnica. Foram aleatorizados 40 pacientes com rinite, quer alérgica quer idiopática, em que um grupo fez uma injeção de 80 U de toxina botulínica e outro fez

placebo, com um seguimento de 12 semanas. Os sintomas foram significativamente reduzidos no grupo que fez toxina botulínica, mostrando uma diferença importante em relação ao grupo controle. A redução dos sintomas atingiu o nível mais alto na quarta semana. Depois disso, o impacto foi diminuindo, mas a intensidade dos sintomas clínicos permaneceu menor do que era antes da injeção e melhor do que no grupo controle durante as 12 semanas.

Tabela 8: Resumo do estudo sobre a aplicação de toxina botulínica em doentes com rinite, quer idiopática quer alérgica. (Adaptado de “Botulinum Toxin for Rhinitis. Current Allergy and Asthma Reports, 2016”²⁵ e de “Botulinum toxin in rhinitis: Literature review and posterior nasal injection in allergic rhinitis, 2017”²⁶)

Estudo	Tamanho da amostra e duração	Tipo e toxina botulínica e técnica	Grupos	Resultados	Complicações
Mozafarinia et al. ³⁴ 2015	40 doentes, 12 semanas	Dysport® 80 U Injeção no septo nasal, em dois pontos, bilateralmente	1. 40U em cada fossa nasal 2. Placebo	Diminuição dos sintomas até às 4 semanas, tendo depois disso diminuído o seu efeito. A intensidade dos sintomas permaneceu menor do que antes da injeção e melhor do que no grupo controle durante as 12 semanas	Ausentes

Pode-se concluir que, tal como acontece na rinite idiopática, a toxina botulínica também é um tratamento eficaz, de longa duração e seguro nos doentes com rinite alérgica. As injeções foram bem toleradas, sem morbilidade significativa. Os efeitos adversos descritos são sensação de queimadura no nariz, secura nasal e epistáxis. Em nenhum doente dos ensaios analisados surgiram sintomas como formação de crostas no nariz, rinite com efeito *rebound*, paralisia muscular, hiposmia, alterações visuais ou olho seco.

A toxina botulínica pode ser uma opção eficaz em doentes com rinite crónica, alérgica e não-alérgica, refratária a outras terapêuticas. Para além de ter um bom perfil de segurança, é uma terapêutica de longa duração quando comparado à terapêutica padrão para a rinite, como anti-histamínicos e corticóides tópicos. Apesar destes resultados promissores, são necessários mais estudos que incluam um número maior de doentes, e com maior follow-up. Além disto, algumas dúvidas permanecem por esclarecer como a dose a utilizar, a escolha dos doentes que podem efetivamente beneficiar desta

intervenção e a técnica de aplicação preferencial, apesar das injeções no septo terem mostrado vantagens em relação à aplicação nos cornetos.

5. Bruxismo

O Bruxismo define-se como uma atividade repetida dos músculos mastigatórios caracterizada pelo apertar ou ranger dos dentes, que ocorre durante o sono – bruxismo do sono, ou que ocorre durante a vigília – bruxismo em vigília.

A prevalência do bruxismo diurno, na população em geral, é muito alta (cerca de 22.1 a 31% da população adulta)³⁵, sendo que o apertar os dentes é a característica mais comum deste distúrbio, sendo a sintomatologia dolorosa mais frequente do que no bruxismo do sono. Esta parafunção diurna parece estar associada a distúrbios psicossociais e tensão emocional.

O bruxismo do sono é descrito como um distúrbio do movimento relacionado com o sono que acomete aproximadamente 10% da população. O ranger os dentes é a apresentação clínica mais frequente, sendo a sintomatologia dolorosa inconstante e pouco frequente. Os indivíduos portadores de bruxismo do sono apresentam, na sua maioria, um sono normal do ponto de vista de duração e de eficiência.

Sabe-se também que os episódios de bruxismo do sono têm, em média, uma duração de oito segundos e repetem-se até seis vezes por hora. Os estudos mostraram que o bruxismo do sono diminui com a idade (14% na infância, 8% no adulto e 3% no idoso – acima de 60 anos), podendo ser considerado fisiológico na infância.

A etiologia do bruxismo do sono é uma questão complexa e controversa. Atualmente o mais aceite é a etiologia multifatorial, em que um conjunto complexo de fatores modula a função do SNC e a regulação do sono. Surgiu uma mudança de paradigma, em que deixou de se aceitar que o bruxismo é causado por uma alteração periférica (oclusal, relacionada com a mordida), mas sim por uma alteração da regulação a nível central, como distúrbios psicossociais (sensibilidade ao stress, traços de personalidade ansiosos), fatores biológicos, genéticos, e fatores exógenos (por exemplo, fumar).³⁶

A nível sintomático, o bruxismo do sono surge frequentemente com a presença de dores musculares e fadiga pela manhã. Os sintomas álgicos mais frequentes são: dor nos dentes e/ou hipersensibilidade, dor muscular na mandíbula, dor nas articulações

temporomandibulares e cefaleias. O bruxismo, especialmente se prolongado, pode ser o principal fator para alguns sintomas funcionais, como a dificuldade em abrir a boca, com rigidez, normalmente pior ao despertar. Pode aumentar a frequência e a duração dos episódios de bloqueio em pessoas com bloqueio intermitente.³⁶

Atualmente o método gold-standard para o diagnóstico do bruxismo do sono é a polissonografia.^{36,38}

Não há tratamento curativo para o bruxismo. É importante notar que o comportamento do bruxismo, só por si, na ausência de sinais e sintomas, não exige tratamento. Não existem indicações claras sobre quando tratar o bruxismo. As indicações de tratamento são baseadas na presença de consequências e/ou sinais e sintomas. As abordagens atuais são principalmente estratégias sintomáticas, que visam controlar e/ou prevenir as consequências do bruxismo.³⁶ A terapêutica incluiu alterações comportamentais, o uso de placa de oclusão estabilizadora para evitar desgaste dentário e a farmacoterapia com clonidina, dopaminérgicos, clonazepam e hidralazina, com eficácia moderada.³⁷

Tendo em conta que o no bruxismo há uma contração excessiva dos músculos temporal e masséter, independentemente da etiologia, o tratamento com a toxina botulínica faz sentido.

O primeiro ensaio clínico controlado foi realizado por Guarda-Nardini et al.³⁹ em 2008 em que 20 doentes com bruxismo do sono e dor miofascial foram aleatorizados a receber toxina botulínica (30U em cada masséter em quatro locais e 20U em cada músculo temporal em três locais) e injeções de placebo. Os doentes que receberam toxina botulínica mostraram um melhor resultado ao nível da perceção subjetiva da eficácia do tratamento, dos parâmetros objetivos associados à amplitude dos movimentos da mandíbula e ao nível da redução da dor durante a mastigação, durante o tempo de seguimento do ensaio que foi de seis meses.

Em 2010 foi realizado um ensaio clínico por Lee et al.⁴⁰ em que 12 doentes com bruxismo do sono foram recrutados. Seis fizeram toxina botulínica (80U no total injetadas no músculo masséter em três locais) os restantes seis injetaram uma solução salina. Foi realizada EMG noturna antes da injeção e às quatro, oito e doze semanas que mostrou redução do número dos episódios de bruxismo. No entanto, a EMG sem áudio e vídeo não é o método ideal para diferenciar episódios de bruxismo do sono e outras

atividades orofaciais como a deglutição e as mioclonias. Não foram descritos efeitos adversos.

No ensaio de Shim et al.⁴¹ em 2014, 24 doentes com história recente de ranger os dentes pelo menos três noites por semana, rigidez da mandíbula matinal e a presença de desgaste dentário, foram divididos num grupo A que fez toxina botulínica no músculo masséter e num grupo B que fez toxina nos músculos masséter e no músculo temporal. Por cada músculo foram injetadas 25U. Foi feita videopolissonografia antes das injeções e quatro semanas depois. Foi avaliada a atividade rítmica dos músculos mastigatórios (RMMA) através da EMG, foi observada a atividade orofacial através do vídeo e foi também avaliada a evolução dos sintomas. Os resultados mostraram que a toxina botulínica não reduziu a frequência, o número ou a duração dos episódios de RMMA, mas reduziu a amplitudes dos picos dos mesmos nos músculos injetados, em ambos os grupos. Os autores justificam isto pelo facto de a toxina botulínica atuar a nível periférico, diminuído a contração muscular, e não a nível central, na génese dos episódios de bruxismo. Quatro semanas após as injeções, nove doentes reportaram redução do ranger dos dentes e 18 reportaram diminuição da rigidez da mandíbula. Quanto aos efeitos adversos, 14 doentes relataram desconforto associado a diminuição da sensação na força mastigatória e entre eles, três doentes se queixaram de dificuldades mastigatórias. Este efeito colateral foi bem tolerado e a força muscular foi recuperada gradualmente entre quatro a 12 semanas.

O mais recente, publicado em 2018 por Ondo et al.³⁷ analisou a eficácia e segurança e de injeções de toxina onabotulínica A no músculo masséter e no temporal em pacientes com bruxismo do sono sintomático. Trata-se de um ensaio controlado por placebo, duplamente cego. Foram randomizados 23 doentes dos quais 13 fizeram toxina botulínica e os restantes 10 placebo. Foram injetadas 200U em cada doente (60U em cada masséter, em dois locais, e 40U em cada temporal, em três locais) no grupo de intervenção. A nível de eficácia, o *endpoint* primário deste estudo foi dado pela Impressão Clínica Global, devido à ausência de um parâmetro específico para avaliar

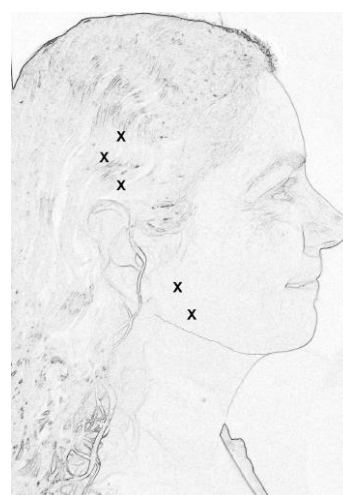


Figura 9: Locais de injeção (adaptado de “Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism, 2018”)³⁷

o bruxismo, e o *endpoint* secundário por uma escala visual analógica para alterações no bruxismo e na dor, sendo que os resultados destes *endpoints* favoreceram claramente o grupo tratado com a toxina botulínica. Incluiu ainda um *endpoint* exploratório que consistiu na determinação de algumas escalas e questionários antes e depois do tratamento, que incluiu modified Montreal Bruxism Questionnaire, Headache Impact Test-6, total Pittsburgh Sleep Quality Index, Epworth Sleepiness Scale, Self-Rated Anxiety Scale e cujos resultados não verificaram alterações significativas entre os grupos. Foi também avaliada a informação da polissonografia e do registo de bruxismo no EMG do músculo masséter e temporal que mostraram que o grupo tratado com a toxina botulínica, em comparação ao placebo, teve um tempo total de sono maior, e um menor número de episódios de bruxismo. Estes *endpoints* foram avaliados às quatro e oito semanas. As injeções foram bem toleradas. A nível de efeitos adversos, dois doentes dos 13 que fizeram toxina botulínica referiram alterações estéticas do sorriso. Nenhum participante reportou disfagia, alterações da mastigação (por diminuição da contratilidade do masséter) ou boca seca. Este estudo providenciou assim uma evidência de classe II para o tratamento do bruxismo do sono com injeções de toxina botulínica.

Em todos estes estudos é clara a melhoria significativa na avaliação subjetiva relativamente aos sintomas como dor orofacial e rigidez oromandibular. Em relação aos dados da polissonografia nos dois últimos ensaios referidos^{37,41} os resultados não são consistentes.

As limitações destes estudos são as amostras pequenas, a ausência avaliação polissonográfica^{39,40} ou a sua realização durante uma noite isoladamente^{37,41}, o que pode não ser demonstrativo do que acontece nos restantes dias.

Não existem estudos sobre a utilização da toxina botulínica no bruxismo da vigília.

Concluindo, apesar das limitações dos estudos referidos, as injeções com toxina botulínica representam uma opção terapêutica possível nos doentes com bruxismo do sono sintomático. Os bons resultados clínicos apresentados, a elevada prevalência do bruxismo do sono e a falta de terapêutica eficaz padronizada, devem incentivar à realização de ensaios clínicos controlados, bem desenhados, com amostras maiores e com avaliação polissonográfica antes e depois do tratamento e com maior período de seguimento.

6. Conclusão

As aplicações da toxina botulínica continuam a crescer. Na otorrinolaringologia é usada na disфонia espasmódica e encontra-se em estudo em doentes com rinite e bruxismo, com resultados favoráveis até agora.

Na disфонia espasmódica a terapêutica com toxina botulínica é a principal forma de tratamento. A cirurgia apesar de eficaz, parece não ser definitiva. A terapêutica farmacológica e a terapia da fala não demonstraram eficácia isoladamente. Recentemente surgiu um novo fármaco que demonstrou eficácia em doentes com disфонia espasmódica responsivos ao álcool, o oxibato de sódio, que é convertido em GABA e atua diretamente a nível central. Também o efeito periférico da toxina botulínica não explica por si só os seus efeitos clínicos, tendo sido já demonstrado o seu papel na neuromodulação do sistema nervoso central. As injeções laríngeas de toxina botulínica guiadas por EMG e na dose adequada mostraram-se eficazes, e seguras. Apesar da ocorrência frequente de efeitos adversos, principalmente a nível vocal, estes são transitórios e não são incapacitantes. A melhoria dos sintomas parece manter-se a longo prazo, mesmo após a descontinuação do tratamento.

A rinite é uma patologia extremamente frequente, com repercussões muito negativas ao nível da qualidade de vida. Apesar de existirem várias opções terapêuticas alguns doentes permanecem sintomáticos. Existem já vários ensaios na rinite idiopática e também na rinite alérgica.

A rinite idiopática parece ter uma componente de hiperativação do sistema nervoso parassimpático, e um componente neurogénico com aumento da substância P, neuroquinina A e CGRP, neuropéptidos relacionados com os neurónios nociceptivos. Os ensaios clínicos realizados em doentes com rinite idiopática mostraram bons resultados especialmente na redução da rinorreia, não sendo consistente o seu efeito nos restantes sintomas como a congestão, o prurido e as crises esternutatórias. Um dos estudos mostrou que a duração do seu efeito pode chegar às 12 semanas. Na rinite alérgica a toxina botulínica também demonstrou bons resultados de segurança e eficácia, não apenas na diminuição da rinorreia, como também de outros sintomas major da rinite como a congestão, o prurido e as crises esternutatórias, com duração do efeito até 20

semanas. Apesar dos bons resultados, são necessários mais estudos que incluam uma maior amostra.

O bruxismo do sono pode não ser uma doença por si e só necessita de tratamento se surgirem sinais e sintomas como rigidez da mandíbula com dor orofacial, cefaleias e desgaste dos dentes. O diagnóstico é feito pela polissonografia. As placas oclusais são úteis para prevenir o desgaste dentário e algumas terapêuticas farmacológicas mostraram eficácia moderada. A injeção de toxina botulínica nos músculos masséter e temporal mostrou-se útil na redução dos sintomas, sendo uma opção terapêutica nestes doentes.

A evolução das técnicas e as baixas doses utilizadas nestas intervenções fazem da toxina botulínica um agente terapêutico praticamente seguro. No entanto, não nos podemos esquecer que a toxina botulínica é uma toxina extremamente potente e capaz de levar à morte. O uso da toxina botulínica tem riscos, mas estes podem ser praticamente eliminados se forem seguidas as normas dos produtos comercializados, utilizando-os só se existir indicação terapêutica, na dosagem recomendada e por profissionais qualificados e com experiência.

7. Agradecimentos

A realização deste trabalho final de mestrado contou com a ajuda indispensável de vários elementos, os quais não poderia deixar de mencionar.

Gostaria de agradecer em primeiro lugar ao meu orientador, o Dr. Marco Simão e ao Prof. Doutor Óscar Dias, pela disponibilidade e orientação durante todo o processo, bem como pelo entusiasmo contagiante com que com que apoiaram a minha proposta de trabalho.

Quero também expressar a minha profunda gratidão aos meus amigos, por todos os conselhos e motivação e por último, gostaria de agradecer à minha família, em particular aos meus pais, pelo apoio, disponibilidade, paciência e dedicação.

A todos, o meu sincero e reconhecido agradecimento.

8. Referências bibliográficas

1. Ting P, Freiman A. The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox. *Clinical Medicine*. 2004;4(3):258-261.
2. Nantel A. Clostridium Botulinum, International Programme on Chemical Safety. Poisons Information Monograph 858. World Health Organization. 1999.
3. Sposito M. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. *Revista Acta Fisiátrica*. 2009;16(1):25 - 37.
4. Sposito M. Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. *Revista Acta Fisiátrica*. 2004;.
5. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacological Reviews*. 2017;69(2):200-235.
6. Arnon S, Schechter R, Inglesby T, Henderson D, Bartlett J, Ascher M et al. Botulinum Toxin as a Biological Weapon. *JAMA*. 2001;285(8):1059.
7. Smith M, Hayoun M. Toxicity, Biological Warfare Agents. *StatPearls*. 2017;.
8. Cortés-Monroy C, Soza S. Usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina física y rehabilitación. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2014.
9. Mor N, Simonyan K, Blitzer A. Central voice production and pathophysiology of spasmodic dysphonia. *The Laryngoscope*. 2017;128(1):177-183.
10. Kaye R, Blitzer A. Chemodenervation of the Larynx. *Toxins*. 2017;9(11):356.
11. Blitzer A, Brin M, Simonyan K, Ozelius L, Frucht S. Phenomenology, genetics, and CNS network abnormalities in laryngeal dystonia: A 30-year experience. *The Laryngoscope*. 2017;128:S1-S9.
12. Tang C, Novakovic D, Mor N, Blitzer A. Onabotulinum toxin A dosage trends over time for adductor spasmodic dysphonia: A 15-year experience. *The Laryngoscope*. 2015;126(3):678-681.
13. Rumbach A, Blitzer A, Frucht S, Simonyan K. An open-label study of sodium oxybate in Spasmodic dysphonia. *The Laryngoscope*. 2016;127(6):1402-1407.
14. van Esch B, Wegner I, Stegeman I, Grolman W. Effect of Botulinum Toxin and Surgery among Spasmodic Dysphonia Patients: A Systematic Review. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2016;156(2):238-254.

15. Bielałowicz S, Ludlow C. Effects of Botulinum Toxin on Pathophysiology in Spasmodic Dysphonia. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2000;109(2):194-203.
16. Ali S, Thomassen M, Schulz G, Hosey L, Varga M, Ludlow C et al. Alterations in CNS Activity Induced by Botulinum Toxin Treatment in Spasmodic Dysphonia: An H215O PET Study. *Journal of Speech Language and Hearing Research*. 2006;49(5):1127.
17. Geneid A, Lindestad P, Granqvist S, Möller R, Södersten M. Long-Term Follow-Up of Patients with Spasmodic Dysphonia and Improved Voice despite Discontinuation of Treatment. *Folia Phoniatria et Logopaedica*. 2016;68(3):144-151.
18. Lerner M, Lerner B, Patel A, Blitzer A. Gender differences in onabotulinum toxin A dosing for adductor spasmodic dysphonia. *The Laryngoscope*. 2016;127(5):1131-1134.
19. Mor N, Tang C, Blitzer A. Botulinum Toxin in Secondarily Nonresponsive Patients with Spasmodic Dysphonia. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2016;155(3):458-461.
20. Novakovic D, Waters H, D'Elia J, Blitzer A. Botulinum toxin treatment of adductor spasmodic dysphonia: Longitudinal functional outcomes. *The Laryngoscope*. 2011;121(3):606-612.
21. Stong B, DelGaudio J, Hapner E, Johns M. Safety of Simultaneous Bilateral Botulinum Toxin Injections for Abductor Spasmodic Dysphonia. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2005;131(9):793.
22. Morais- Almeida M, Loureiro C, Todo- Bom A, Nunes C, Pereira C, Delgado L, et al. Avaliação da prevalência e caracterização da rinite em utentes dos cuidados de saúde primários de Portugal Continental – estudo ARPA. *Rev Port Imunoalergologia* 2005;13:69 -80.
23. Sakano E, Sarinho E, Cruz A, Pastorino A, Tamashiro E, Kuschnir F et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis – an update on allergic rhinitis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2018;84(1):3-14.
24. Scadding G, Durham S, Mirakian R, Jones N, Leech S, Farooque S et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007;38(1):19-42.

25. Ozcan C, Ismi O. Botulinum Toxin for Rhinitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2016;16(8).
26. Zhang E, Tan S, Loh I. Botulinum toxin in rhinitis: Literature review and posterior nasal injection in allergic rhinitis. *The Laryngoscope*. 2017;127(11):2447-2454.
27. Kim K, Kim S, Yoon J, Han J. The effect of botulinum toxin type A injection for intrinsic rhinitis. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1998;112(03).
28. Braun T, Gürkov R, Kramer M, Krause E. Septal injection of botulinum neurotoxin A for idiopathic rhinitis: a pilot study. *American Journal of Otolaryngology*. 2012;33(1):64-67.
29. Rohrbach S, Junghans K, Köhler S, Laskawi R. Minimally invasive application of botulinum toxin A in patients with idiopathic rhinitis. *Head & Face Medicine*. 2009;5(1).
30. Ünal M, Sevim S, Doğu O, Vayisoğlu Y, Kanik A. Effect of Botulinum Toxin Type A on Nasal Symptoms in Patients with Allergic Rhinitis: A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Acta Oto-Laryngologica*. 2003;123(9):1060-1063.
31. Yang T, Jung Y, Kim Y, Jang T. A comparison of the effects of botulinum toxin A and steroid injection on nasal allergy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2008;139(3):367-371.
32. Abtahi S, Hashemi S, Abtahi S, Bastani B. Septal injection in comparison with inferior turbinates injection of botulinum toxin A in patients with allergic rhinitis. *Journal of research in medical sciences*. 2013;18(5):400-4.
33. Hashemi S, Okhovat A, Amini S, Pourghasemian M. Comparing the Effects of Botulinum Toxin-A and Cetirizine on the Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergology International*. 2013;62(2):245-249.
34. Mozafarinia K, Abna M, Khanjani N. Effect of Botulinum Neurotoxin A Injection into the Submucoperichondrium of the Nasal Septum in Reducing Idiopathic Non-Allergic Rhinitis and Persistent Allergic Rhinitis. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*. 2015;27(81):253–259.
35. Manfredini D, Winocur E, Guarda-Nardini L, Paesani D, Lobbezoo F. Epidemiology of Bruxism in Adults: A Systematic Review of the Literature. *Journal of Orofacial Pain*. 2013;27(2):99-110.
36. BMJ Best Practice Bruxism [Internet]. *BMJ Best Practice*. 2017 [cited 8 May 2018]. Available from: <http://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/708/aetiology>

37. Ondo W, Simmons J, Shahid M, Hashem V, Hunter C, Jankovic J. Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism. *Neurology*. 2018;90(7):e559-e564.
38. Lobbezoo F, Ahlberg J, Glaros A, Kato T, Koyano K, Lavigne G et al. Bruxism defined and graded: an international consensus. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2012;40(1):2-4.
39. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain in Bruxers: A Controlled Placebo Pilot Study. *CRANIO®*. 2008;26(2):126-135.
40. Lee S, McCall W, Kim Y, Chung S, Chung J. Effect of Botulinum Toxin Injection on Nocturnal Bruxism. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2010;89(1):16-23.
41. Shim Y, Lee M, Kato T, Park H, Heo K, Kim S. Effects of Botulinum Toxin on Jaw Motor Events during Sleep in Sleep Bruxism Patients: A Polysomnographic Evaluation. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014;.