



UFAL

INSTITUTO DE CIÊNCIA FARMACÊUTICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DA
ESPASTICIDADE EM CRIANÇAS COM PARALISIA CEREBRAL:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

KARINE ROCHA BORGES

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Campus A. C. Simões

Tabuleiro dos Martins

57072-970 - Maceió - AL

KARINE ROCHA BORGES

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DA
ESPASTICIDADE EM CRIANÇAS COM PARALISIA CEREBRAL:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para graduação no curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

Orientador: Prof. Dr. Gerson Gomes dos Santos Junior.

Maceió – AL

2022

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

B732u Borges, Karine Rocha.
 Uso da toxina botulínica tipo A no tratamento da espasticidade em
 crianças com paralisia cerebral: uma revisão da literatura / Karine Rocha
 Borges. – 2022.
 59 f. : il. color.

 Orientador: Gerson Gomes dos Santos Júnior.
 Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) –
 Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas.
 Maceió, 2022.

 Bibliografia: f. 53-58.
 Anexo: f. 59.

 1. Toxina botulínica tipo A. 2. Espasticidade. 3. Paralisia cerebral. I.
 Título.

CDU: 615.12: 616.8

AGRADECIMENTOS

Trilhar este caminho só foi possível com o apoio, energia e força de pessoas que Deus colocou em minha vida. Especialmente a minha família a quem sou extremamente grata; à minha irmã, enfermeira Karen, minha melhor amiga, pelos conselhos preciosos, pela elevada competência e encorajamento naqueles momentos cruciais desta difícil jornada, bem como a sua disponibilidade para ler e criticar as versões preliminares desse trabalho, contribuindo para o seu aperfeiçoamento. Aos meus pais, Terezinha e Uchôa, por nunca ter medido esforços para que eu realizasse meus sonhos, por ter muitas vezes colocado minhas vontades na frente das suas, por sempre se orgulharem de mim quando na verdade vocês que são meu maior orgulho. Vocês são o reflexo de tudo que sou hoje. À minha filhinha Kira, a nossa cachorrinha amada, por ser minha companheira.

Ao meu namorado, Caio, por todo amor, partilha, companheirismo e apoio incondicional que me deu coragem para questionar realidades e propor sempre um novo mundo de possibilidades. Agradeço a enorme compreensão e alegria com que me brindou constantemente, contribuindo para chegar ao fim deste percurso.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gerson Gomes, que acreditou em mim, agradeço a orientação exemplar pautada por um elevado e rigoroso nível científico. Por sua paciência, atenção e, especialmente, por desempenhar a tarefa de professor orientador de forma excepcional.

Aos membros da banca examinadora por aceitarem o convite e pelas valiosas contribuições para o crescimento do meu trabalho.

Agradeço também aos docentes do Instituto de Ciências Farmacêuticas e do Instituto de Química e Biotecnologia da UFAL que tanto contribuíram para meu crescimento como pessoa e como profissional.

Por fim, o meu profundo e sentido agradecimento a todos amigos que contribuíram para a concretização deste trabalho, estimulando-me intelectual e emocionalmente.

“Deficiência... a verdadeira deficiência está no abandono dos sonhos, da vontade de viver, do descaso ao próximo.

A deficiência é aquilo que te prende por dentro, que engessa sua alma, sua fé, pois ainda que incapacitados de andar, todos somos livres para sonhar, para amar, para ajudar o próximo com uma palavra de afeto, um sorriso... somos livres para voar nas asas da nossa imaginação”.

Marciah Pereira

RESUMO

Introdução. Há pouco mais de duas décadas, a toxina botulínica vem sendo utilizada como parte do tratamento multimodal para a redução do tônus muscular em crianças com paralisia cerebral (PC) espástica. Trata-se de um bloqueador neuromuscular, sendo o tipo A (TBA) o mais utilizado na prática clínica por ser a mais potente e de duração mais prolongada. Além de melhorar a função motora tem sido postulado que o seu uso permite o aprendizado de padrões mais normais de movimento, minimizando a possibilidade ou o adiamento de intervenções cirúrgicas. **Objetivo.** Revisar a literatura científica sobre o tratamento da espasticidade em crianças portadoras de paralisia cerebral com toxina botulínica tipo A. **Metodologia.** Foram pesquisadas as bases de dados eletrônicos do PubMed, SciELO, Science Direct, Google Acadêmico e Periódicos CAPES onde foram selecionados estudos publicados nos últimos 6 anos, limitando-se a ensaios clínicos randomizados e duplo-cego, revisões sistemáticas e metanálises. Sendo assim, buscou-se fazer uma síntese das evidências acumuladas ao longo desse período. **Resultados.** Foram incluídos dez artigos nesta revisão, cinco foram revisões sistemáticas, duas metanálises e três ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, que apresentaram dose mínima terapêutica, diluição, o impacto de injeções únicas e repetidas, seleção de músculos e pontos a serem aplicados, com foco na população pediátrica e jovem. **Conclusão.** O uso da TBA proporcionou uma melhora significativa sobre a espasticidade e funcionalidade da criança com PC espástica, em um período de até 3 meses após sua aplicação. Pode ser considerada uma opção de tratamento segura e eficaz, mas limitada por apresentar um modo de ação temporário como um tratamento de espasticidade focal e as restrições sobre dose total distribuída por sessão. Além disso, sugestões para estudos futuros também são discutidos.

Descritores: Toxina Botulínica Tipo A; Espasticidade Muscular; Paralisia Cerebral.

ABSTRACT

Introduction. For just over two decades, botulinum toxin has been used as part of a multimodal treatment to reduce muscle tone in children with spastic cerebral palsy (CP). It is a neuromuscular blocker, type A (BoNT-A) being the most used in clinical practice because it is the most potent and has the longest duration. In addition to improving motor function, it has been postulated that its use allows the learning of more normal patterns of movement, minimizing the possibility or postponing of surgical interventions. **Objective.** To review the scientific literature on the treatment of spasticity in children with cerebral palsy with botulinum toxin type A. **Methodology.** The electronic databases of PubMed, SciELO, Science Direct, Google Scholar and CAPES Periodicals were searched, where studies published in the last 6 years were selected, limited to randomized and double-blind clinical trials, systematic reviews and meta-analyses. Therefore, we sought to make a synthesis of the evidence accumulated over this period. **Results.** Ten articles were included in this review, five were systematic reviews, two were meta-analyses and three were randomized, double-blind clinical trials, which presented the minimum therapeutic dose, dilution, the impact of single and repeated injections, selection of muscles and points to be applied, with a focus on the pediatric and youth population. **Conclusion.** The use of BoNT-A provided a significant improvement on the spasticity and functionality of children with spastic CP, within a period of up to 3 months after its application. It can be considered a safe and effective treatment option, but limited by presenting a temporary mode of action as a focal spasticity treatment and restrictions on total dose distributed per session. Furthermore, suggestions for future studies are also discussed.

Descriptors: Botulinum Toxin Type A; Muscle Spasticity; Cerebral Palsy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tipos motores na Paralisia Cerebral.	18
Figura 2. Representação esquemática do Sinal de Babinski.....	18
Figura 3. Tipos de Paralisia Cerebral e áreas lesadas do cérebro envolvidas.	19
Figura 4. Características gerais para cada nível utilizando o GMFCS E&R.....	21
Figura 5. <i>Clostridium botulinum</i>	26
Figura 6. Representação tridimensional da Toxina Botulínica tipo A (TBA).....	27
Figura 7. Estrutura da dupla cadeia da neurotoxina botulínica.....	27
Figura 8. Inibição da transmissão neuromuscular pela Toxina Botulínica.	29
Figura 9. Formulações da toxina botulínica tipo A, aprovadas pelo SUS, para a espasticidade	30
Figura 10. Fluxograma de seleção de estudos para revisão da literatura.	37
Figura 11. Dados combinados dos artigos revisados demonstrando proporcionalmente (%) a prevalência do sexo acometido com paralisia cerebral.	38
Figura 12. Efeitos adversos pós-tratamento com toxina botulínica expostos nos artigos revisados.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da Paralisia Cerebral por tipo de lesão e principais características clínicas.....	20
Tabela 2. Características gerais para cada nível utilizando o MACS.....	22
Tabela 3. Escala de Ashworth modificada (EAM).....	23
Tabela 4. Escala de Tardieu Modificada (ETM).	24
Tabela 5. Influência da idade sobre as opções de tratamento na paralisia cerebral.....	25
Tabela 6. Dados da bula dos produtos BOTOX [®] (Allergan, EUA) e DYSPORT [®] (Ponton, Reino Unido).	31
Tabela 7. Modificadores de dose.	33
Tabela 8. Contraindicações para uso da toxina botulínica tipo A.	34
Tabela 9. Complicações possíveis da aplicação da Toxina Botulínica tipo A.	35
Tabela 10. Características gerais dos estudos incluídos nesta revisão de literatura.	39
Tabela 11. Síntese dos intervalos de dose recomendados para músculos dos artigos revisados.	45
Tabela 12. Custos dos medicamentos em reais (R\$) para o tratamento de espasticidade com a TBA..	46

LISTA DE ABREVIATURA, SIGLAS E SÍMBOLOS

AIG	Recém-nascido adequado para a idade gestacional
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DL ₅₀	Dose Letal Média
EAM	Escala de Ashworth Modificada
ECRs	Ensaio Clínicos Randomizados
EE	Estimulação Elétrica
EHI	Encefalopatia Hipóxico-isquêmica
ETM	Escala de Tardieu Modificada
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GAS	Escala de Objetivos Atingidos
GMFCS	Sistema de Classificação da Função Motora Grossa
E&R	Ampliado e Revisto
HEPT	Programa de Terapia de Exercícios em Casa
kD	Complexo molecular
kg	Quilograma
MACS	Sistema de Classificação da Habilidade Manual
mcg	Micrograma
mg	Miligrama
mL	Mililitro
ng	Nanograma
NSF	N-etilmaleimida solúvel
PBO	Paralisia Braquial Obstetrícia
PC	Paralisia Cerebral
PIG	Recém-nascido pequeno para a idade gestacional
SNC	Sistema Nervoso Central
SNAP-25	Proteína de 25 kDa associada a sinaptossomas
SNARE	<i>Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
RDS	Rizotomia Dorsal Seletiva
®	Marca registrada comercial

TBA	Toxina Botulínica Tipo A
TO	Terapia Ocupacional
U	Unidades
U/kg	Unidade por quilograma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 JUSTIFICATIVA	15
3 OBJETIVOS	15
3.1 Objetivo Geral	15
3.2 Objetivos Específicos	15
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
4.1 Paralisia Cerebral	16
4.1.1 Definição e Caracterização	17
4.1.2 Classificação da PC	17
4.1.2.1 Classificação da funcionalidade	20
4.2 Espasticidade	22
4.2.1 Tratamento Clínico	25
4.3 Toxina Botulínica	25
4.3.1 Toxina Botulínica tipo A	26
4.3.1.1 Mecanismo de ação	28
4.3.1.2 Formulações da Toxina Botulínica tipo A	30
4.3.1.3 Utilização no tratamento da espasticidade	32
5 METODOLOGIA	36
5.1 Seleção dos estudos	36
5.2 Critérios de inclusão dos estudos	36
5.3 Critérios de exclusão dos estudos	36
5.4 Extração dos dados	36
6 RESULTADOS	37
7 DISCUSSÃO	47
8 CONCLUSÃO	52

REFERÊNCIAS	53
ANEXO - Classificação Estatística Internacional de Doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10). Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 2, de 29 de maio de 2017 . Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de espasticidade. Brasília, 2017.....	59

1 INTRODUÇÃO

A espasticidade é um distúrbio motor dependente de velocidade, identificada pelo aumento do tônus muscular, em virtude da exacerbação do reflexo miotático. É geralmente associada à dor e contratura nas articulações, promovendo o aumento da incapacidade dos indivíduos por levar a atenuação da mobilidade e sua independência (BRASIL, 2017). Trata-se de seqüela de algumas doenças de características neurológicas como a paralisia cerebral (PICELLI *et al.*, 2019). A Paralisia Cerebral (PC) é definida como um grupo de distúrbios permanentes do desenvolvimento do movimento e da postura, atribuídos a insultos não progressivos a um cérebro em amadurecimento que pode ter ocorrido na fase de maturação estrutural e funcional (ASSIS-MADEIRA; CARVALHO, 2009).

Sendo considerada uma das principais causas de incapacidade física em idade pediátrica, a PC possui classificação clínica quanto ao tipo e a localização da alteração motora, associada ao grau de comprometimento e ao nível de independência para atividades diárias. Pode se apresentar de três formas: tetraparesia, o qual acomete todos os membros, diparesia que compromete em maior proporção os membros inferiores e a hemiparesia, essa acometendo um hemicorpo. Além disso, é classificada quanto ao tônus em: espástico, discinésico, atáxico ou misto. O mais recorrente é o espástico caracterizado pela hipertonia (OLIVEIRA; GOLIN; CUNHA, 2010).

Os tratamentos farmacológicos têm o propósito de atenuar o tônus muscular e podem agir diretamente no músculo ou no Sistema Nervoso Central (THIBAUT *et al.*, 2013). Para casos de espasticidade severa ou quando a mesma desenvolve efeitos colaterais graves são indicados geralmente os tratamentos cirúrgicos (Rizotomia Dorsal Seletiva/ RDS). Associados a terapias fisio/ocupacionais intensivas, podem produzir bons resultados, utilizando diversas técnicas para auxiliar na evolução do paciente como hidroterapias, estimulação elétrica e utilização de órteses (PARK *et al.*, 2014).

Há pouco mais de duas décadas foi descrita na literatura a aplicação de toxina botulínica tipo A (TBA) para o tratamento da redução do tônus muscular em crianças com paralisia cerebral espástica. Trata-se de uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* e age por meio de ligação irreversível aos receptores de acetilcolina na junção neuromuscular, promovendo o relaxamento muscular, reversível por efeito de brotamentos axonais (SPOSITO, 2009).

As duas toxinas mais utilizadas são a Onabotulínica e a Abobotulínica, representadas, respectivamente, pelas marcas BOTOX® e DYSPORT®. Este medicamento é fornecido pelo

Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (2017) estabelece a política pública para esta doença no cenário nacional (BRASIL, 2017). O tratamento da espasticidade com TBA envolve recursos humanos e financeiros elevados, pois exige orientação contínua da equipe multidisciplinar para se obter a manutenção satisfatória do resultado. Por ser um produto biológico que requer complexo processo de síntese e purificação, refrigeração no armazenamento e distribuição e aplicação por médico especializado, demanda alto custo (PIUCCO, 2010).

De modo geral para os profissionais da área, o uso da TBA gerou um impacto positivo na evolução do neurodesenvolvimento, a curto e a longo prazo, tornando as crianças mais independentes e autossuficientes nas atividades rotineiras, dentro das limitações impostas pelo quadro neurológico. Prática que permitirá uma melhora na qualidade de vida das crianças e facilitar o seu manejo pelos cuidadores (ROSALES; BIGALKE; DRESSLER, 2006).

Contudo, a grande demanda existente associada a necessidade de recursos humanos especializados e de uma abordagem mais ativa na reabilitação destas crianças, exige a reavaliação contínua da efetividade desta abordagem. Dessa forma, é fundamental que seja aprimorado e justificado o tratamento das mesmas, já que no Brasil os recursos destinados à reabilitação são muito menores que os necessários.

Ao fim da pesquisa, espera-se que a realização de uma revisão da literatura consiga ser capaz de mensurar a evolução dos pacientes com PC. Os resultados poderão direcionar os profissionais de saúde na escolha da melhor intervenção terapêutica a ser utilizada para cada paciente individualmente, auxiliando na quantidade de doses, eficácia e segurança da toxina botulínica aplicada. Neste estudo são revisados os avanços recentes quanto ao estado da arte da TBA no tratamento em crianças com PC, com base na literatura.

2 JUSTIFICATIVA

O tema foi escolhido em razão de poucos estudos e conhecimento populacional sobre essa intervenção da toxina botulínica tipo A na melhora da espasticidade em crianças com paralisia cerebral. Dessa forma, pode ser considerada como um tratamento de escolha para espasticidade quando os métodos tradicionais falharem. Uma vez que seu uso contribui na prevenção de contraturas musculares e deformidades ósseas graves, na redução do tônus muscular e na regularização do movimento e, com isso, a consequente melhora da qualidade de vida dessas crianças. Assim, o objetivo desta revisão é apresentar a base de evidências e as práticas atuais sobre o uso de toxina botulínica em crianças com paralisia cerebral.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Revisar a literatura científica sobre o tratamento da espasticidade em crianças portadoras de paralisia cerebral com toxina botulínica tipo A.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar criticamente todo o corpo de conhecimento acerca da temática;
- Contribuir com reflexões sobre a realização de estudo de farmacoeconomia comparando as toxinas Onabotulínica e a Abobotulínica;
- Facilitar a tomada de decisão diante de possíveis intervenções.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A fundamentação teórica presente nesta sessão aborda inicialmente o tema Paralisia cerebral (PC), sua conceituação, características clínicas destacando a espasticidade e os principais tratamentos existentes. Será enfatizado o tratamento da espasticidade pela Toxina Botulínica do tipo A (TBA), o seu mecanismo de ação, manejo terapêutico e a sua eficácia em crianças e adolescentes com PC.

4.1 Paralisia Cerebral

Em 1843, o ortopedista Inglês chamado William John Little fez as primeiras descrições de uma desordem médica que atinge o sistema nervoso de crianças nos primeiros anos de vida. Observou o comportamento de 47 crianças que apresentavam quadro clínico de espasticidade nos membros inferiores e, em menor grau, nos membros superiores (BRASIL, 2014). Apresentando dificuldade em segurar objetos, engatinhar e andar, e ao longo do tempo não sofria melhora nem piora do quadro clínico, sendo a principal causa dessa patologia a asfixia perinatal decorrente de um parto prematuro ou complicado. Essa condição ficou conhecida inicialmente como Síndrome de Little e atualmente como diplegia espástica, uma das formas clínicas da paralisia cerebral (PC) (DOS SANTOS, 2014).

Sigmund Freud, em 1893, propôs o termo paralisia cerebral (PC) e selecionou os três principais fatores causais: (1) materno e congênito (pré-natal), (2) perinatal e (3) pós-natal (MORRIS, 2007). Além disso, segundo Monteiro (2011) é comum que crianças com PC manifestem deficiência intelectual, distúrbio visual, convulsões e comprometimento nutricional. Desde então, têm-se buscado propor intervenções terapêuticas de modo a prevenir, minimizar sequelas consequentes destas lesões cerebrais e potencializar as capacidades.

De acordo com o Ministério da Saúde (2014), a PC afeta cerca de duas crianças a cada 1.000 nascidos vivos em todo o mundo, sendo a causa mais comum de deficiência física grave na infância. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, com grande heterogeneidade regional e desigualdade de cuidados, é possível que tenhamos a convivência de cenários muito distintos com prevalências médias em grupos populacionais e maiores em outras regiões, subestimando os números brasileiros para paralisia cerebral (FONSECA, 2011).

Importante sinalizar, também, que fatores como a atenção pré e perinatal e os cuidados avançados ao recém-nato de risco até a supervisão do desenvolvimento implicam no impacto da prevalência final do diagnóstico e na sua gravidade (PEREIRA, 2018).

4.1.1 Definição e Caracterização

O termo paralisia cerebral (PC), conhecida também como encefalopatia crônica não progressiva, descreve um grupo de desordens permanentes do desenvolvimento do movimento e da postura promovendo limitação na atividade, que é atribuída aos distúrbios não progressivos que ocorrem no desenvolvimento fetal ou num cérebro imaturo. As desordens motoras da PC são frequentemente acompanhadas de alterações da sensação, cognição, comunicação, percepção, comportamento, epilepsia e/ou problemas músculo esqueléticos secundários (ROSENBAUM *et al.*, 2007).

No que tange à etiologia, incluem-se os fatores pré-natais como infecções congênicas (Rubéola, Citomegalovírus e Toxoplasmose), falta de oxigenação, traumatismos abdominais, consumo de álcool e drogas ilícitas, medicamentos contraindicados em casos de gravidez, entre outros. Enquanto os fatores perinatais incluem anoxia neonatal (Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica/ EHI), eclampsia, AVC isquêmico. No caso de AVC isquêmico, as crianças podem ter deficiências associadas, como epilepsia e deficiência cognitiva, apresentando grandes chances de terem deficiência visual também. Já os fatores pós-natais incluem infecções (Encefalite e Meningite) as quais, após uma cascata de eventos, elevam a pressão intracraniana e reduzem o fluxo cerebral comprometendo a autorregulação cerebrovascular. E também traumatismos cranianos, afogamentos, AVC, anemias falciformes, intoxicação por chumbo, entre outros (ZANINI; CEMIN; PERRALES, 2009).

Os sinais clínicos envolvem as alterações de tônus e presença de movimentos atípicos e a distribuição topográfica (localização corporal) do comprometimento. A gravidade do acometimento da PC está associada às limitações das atividades e à presença de comorbidades (ZANINI; CEMIN; PERRALES, 2009).

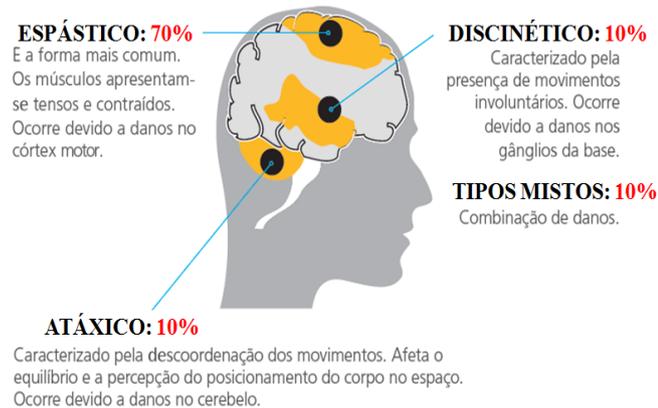
É possível determinar o diagnóstico próximo aos dois anos de idade, pois é nesse período que ocorre a maturação cerebral. O diagnóstico é obtido através do exame físico e o histórico médico, com a genitora relatando, de forma detalhada, como foram os períodos gestacionais e, a possível ocorrência de algum fator causal comum que propicie o desenvolvimento da PC. Também são utilizadas técnicas de neuroimagem, principalmente a ressonância magnética, que auxilia na precisão do diagnóstico, possibilitando mensurar qual o tipo e o prognóstico do paciente (RYAN *et al.*, 2017).

4.1.2 Classificação da PC

As pessoas com PC podem ser classificadas, quanto à alteração do movimento em espásticos, discinéticos, atáxicos e mistos (Figura 1) (SHAIKH; HEGADE, 2017). Sendo a PC

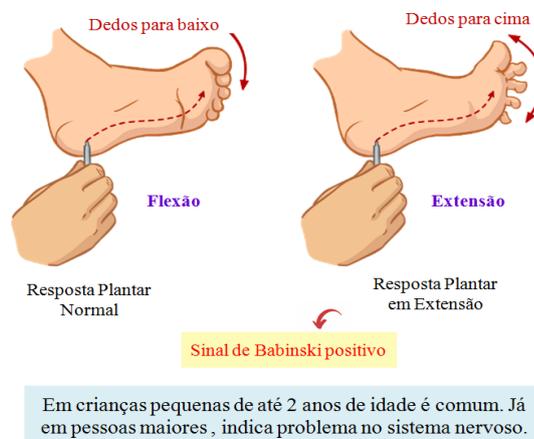
espástica a mais comum, é ocasionada por uma lesão no sistema piramidal, caracteriza-se pela elevação do tônus muscular, causando hipomobilidade e rigidez articular até nos movimentos passivos, tendo hiperexcitabilidade dos reflexos de estiramento por conta da exacerbação dos reflexos profundos, como o sinal de Babinski (Figura 2) (VILASBÔAS *et al.*, 2018).

Figura 1. Tipos motores na Paralisia Cerebral.



Fonte: Adaptado de SHAIKH; HEGADE, 2017.

Figura 2. Representação esquemática do Sinal de Babinski.



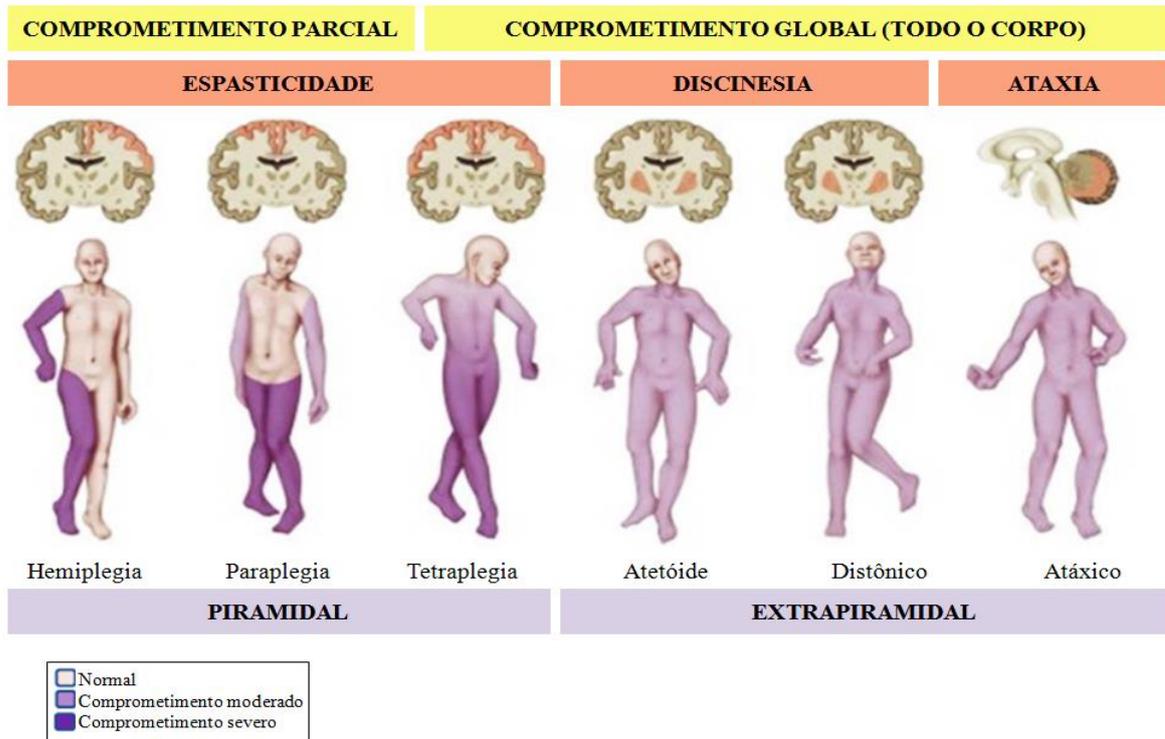
Fonte: Adaptado de PORTO, 2014.

Os quadros de espasticidade devem ser classificados também de acordo com a localização corporal (topografia) em: hemiplegia (acometimento de um hemicorpo, direito ou esquerdo) normalmente ocorre como consequência de lesões unilaterais; diplegia (que compromete em maior proporção os membros inferiores) e tetraplegia (que acomete todos os membros) são decorrentes de lesões bilaterais (BRASIL, 2014). Com relação à distribuição anatômica, a PC espástica bilateral é mais frequente que a unilateral, tanto em prematuros, com prevalência média de 73% e 21%, respectivamente, quanto nos nascidos a termo (48,5% bilateral e 36,5% unilateral) (HIMPENS *et al.*, 2008).

Na forma discinética, a lesão ocorre no sistema extrapiramidal, principalmente nos núcleos da base (corpo estriado – striatum e globo pálido, substância negra e núcleo subtalâmico). Tem como características a presença de movimentos involuntários e também engloba a distonia (tônus muscular muito variável desencadeado pelo movimento, causando tremores, movimentos de torção e posturas anormais) e a atetose (tônus instável, com a presença de movimentos involuntários, lembrando uma contorção, que envolvem predominantemente as extremidades) (BRASIL, 2014).

Já a PC atáxica é causada por uma disfunção no cerebelo e é representada por um distúrbio da coordenação dos movimentos em razão da dissinergia, geralmente apresentando uma marcha com aumento da base de sustentação e tremor intencional (ROSENBAUM *et al.*, 2007). Assim, a classificação da paralisia pode ser feita levando-se em conta o local da lesão, a sintomatologia, a distribuição topográfica, além de aspectos anatômicos e clínicos. A Figura 3 estabelece uma relação entre o tipo de paralisia e as áreas lesadas do cérebro. E a Tabela 1 resume os subtipos e suas principais características de acordo com a classificação topográfica.

Figura 3. Tipos de Paralisia Cerebral e áreas lesadas do cérebro envolvidas.



Fonte: Adaptado de NOVAK *et al.*, 2012.

Tabela 1. Classificação da Paralisia Cerebral por tipo de lesão e principais características clínicas.

	Tipo de acometimento	Grupo de risco	Clínica
Hemiplegia espástica	AVC neonatal, distúrbios circulatórios pré-natais, malformações	Bebês a termo e AIG	Assimetria motora, dominância precoce, coordenação bimanual inábil e posturas anômalas, sinais piramidais unilaterais, reação de proteção assimétrica.
Diplegia espástica	Lesão periventricular	Prematuridade	Hipotonia seguida de hipertonia e sinais piramidais em membros inferiores com atraso motor.
Tetraplegia espástica	Infecção congênita, disgenesia cerebral e eventos perinatais	Bebês PIG mas pode ocorrer em pré-termos	Síndrome piramidal de membros superiores e inferiores, grave atraso motor. Pobre controle de cabeça, espasticidade cruzada nos membros inferiores. Não auxiliam na manobra de “pull to sit”.
Discinética	Lesão de tálamo, gânglios da base e hipocampo, formação reticular e cerebelo; EHI; Kernicterus	Geralmente termo	Hipotonia ou hipertonia, posturas anormais, caretas e salivação intensa. Aos 2 anos as discinesias se mostram mais importantes.
Atáxica	Eventos perinatais precoces, malformações e causas genéticas	Geralmente termo	Hipotonia, ataxia, fala lenta. Em geral, melhora com a idade.

AIG= Recém-nascido adequado para a idade gestacional / AVC= Acidente Vascular Cerebral/ EHI= Encefalopatia Hipóxico-isquêmica/ PIG= Recém-nascido pequeno para a idade gestacional.

Fonte: Adaptado de DAN *et al.*, 2014.

Como mostrado na Tabela 1, a espasticidade é predominante em crianças cuja paralisia cerebral é consequente, principalmente, do nascimento pré-termo, enquanto que as formas discinéticas e a atáxica são frequentes nas crianças nascidas a termo (HIMPENS *et al.*, 2008).

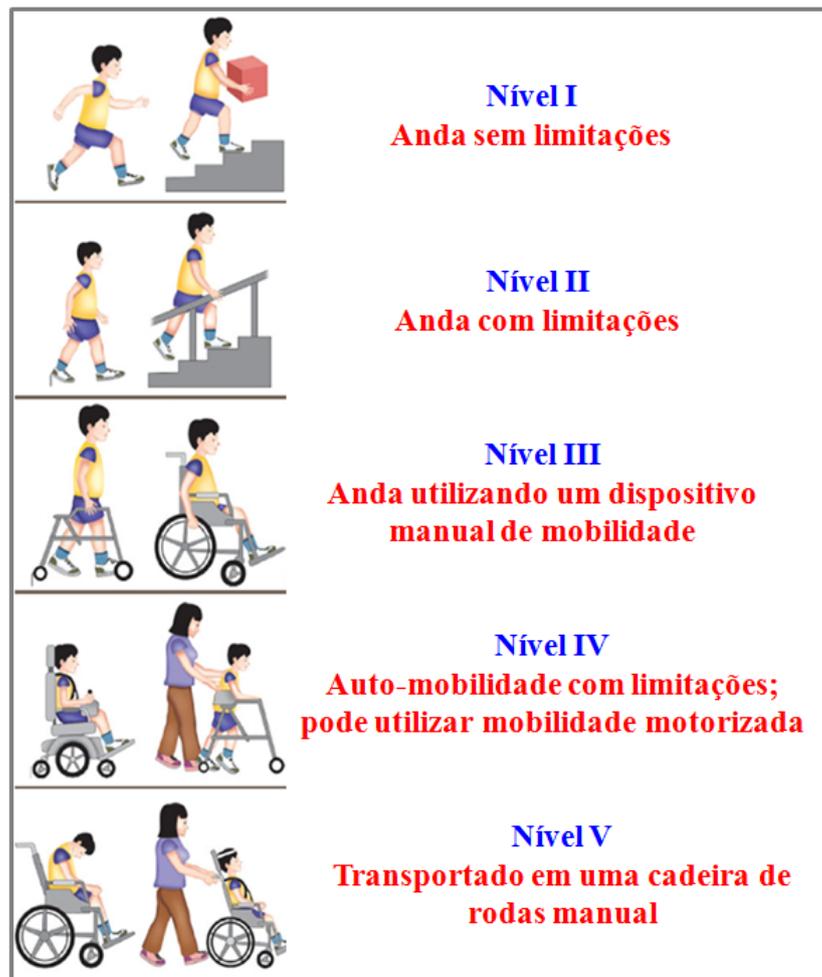
4.1.2.1 Classificação da funcionalidade

Em função da gravidade do comprometimento na criança com PC apresentar diferentes quadros clínicos, outras classificações permitem categorizada por meio de identificação de sinais clínicos o nível de comprometimento motor das funções motoras globais (GMFCS E&R) e de função manual (MACS) (BRASIL, 2014).

O Sistema de Classificação da Função Motora Grossa Ampliado e Revisto (GMFCS E&R– *Gross Motor Function Classification System Expanded & Revised*) é um sistema padronizado utilizado para discriminar a severidade da disfunção do movimento no diagnóstico de crianças e adolescentes com PC. Esta classificação é baseada no movimento voluntário, com ênfase no sentar, transferências e mobilidade, de acordo com a faixa etária (zero a 18 anos) e o desempenho funcional da pessoa. Identifica cinco níveis de desempenho, desde a independência

até graves limitações funcionais, o nível I inclui a presença de mínima ou nenhuma disfunção com respeito à mobilidade comunitária enquanto o nível V, quando há total dependência requerendo assistência para mobilidade (PALISANO *et al.*, 2008). De forma geral, a Figura 4 aborda as características gerais para cada nível.

Figura 4. Características gerais para cada nível utilizando o GMFCS E&R.



Fonte: Adaptado de PALISANO *et al.*, 2008.

Enquanto o Sistema de Classificação da Habilidade Manual (MACS – *Manual Ability Classification System*) descreve como crianças e adolescentes com PC de 4 a 18 anos usam suas mãos para manipular objetos em atividades diárias (BRASIL, 2014). O MACS também descreve cinco níveis, assim como o GMFCS, baseados na habilidade da pessoa em iniciar sozinha a manipulação de objetos e a necessidade de assistência ou adaptação para realização dessas atividades. Sendo do nível I que inclui as que manipulam objetos facilmente até o nível V que inclui as que não manipulam objetos e têm habilidade severamente limitada para desempenhar até mesmo ações simples (Tabela 2). Os objetos referidos são aqueles relevantes

e apropriados à faixa etária, usados em tarefas como comer, vestir-se, brincar, desenhar ou escreve (ELIASSON *et al.*, 2006).

Tabela 2. Características gerais para cada nível utilizando o MACS.

Nível	Aptidões
I	Manipula objetos facilmente e com sucesso.
II	Manipula a maioria dos objetos mas com a qualidade e/ou velocidade da realização um pouco reduzida.
III	Manipula objetos com dificuldade; necessita de ajuda para preparar e/ ou modificar as atividades.
IV	Manipula uma variedade limitada de objetos facilmente manipuláveis em situações adaptadas.
V	Não manipula objetos e tem habilidade severamente limitada para desempenhar até mesmo ações simples.

Fonte: Adaptado de ELIASSON *et al.*, 2006.

Crianças e adolescentes com PC apresentam sinais clínicos evidenciados por alterações na função motora grossa ou manual, contribuindo para a diminuição da sua capacidade funcional e do desempenho de suas atividades de vida diária, levando ao isolamento social, comorbidades e perda da qualidade de vida. Assim, a avaliação funcional permite coletar o máximo de informações da atividade funcional rotineira, contemplando avaliação da estrutura e função do corpo, avaliação das atividades e participação, e assim, facilitar a determinação dos objetivos de tratamento (QUEIROZ *et al.*, 2020).

4.2 Espasticidade

A espasticidade é um distúrbio motor caracterizado pelo aumento do reflexo de estiramento tônico (tônus muscular), dependente da velocidade, com exacerbação do reflexo miotático, resultando em hiperexcitabilidade do reflexo de estiramento. Condição clínica multicausal, parte da Síndrome do Neurônio Motor Superior (SMS), e está associada com a presença de fraqueza muscular, hiperreflexia profunda e presença de reflexos cutâneo-musculares patológicos, como o sinal de Babinski (Figura 2) (O'SHEA, 2008).

Do ponto de vista fisiopatológico o aumento do tônus está relacionado à perda das influências inibitórias descendentes (via retículo espinhal) decorrente de lesões comprometendo sistema piramidal no controle das vias do reflexo de estiramento. Por conseguinte, intensifica a excitabilidade dos neurônios motores alfa e estímulos antagônicos. É através de neurônios aferentes que chegam os impulsos excitatórios na medula espinhal liberando os

neurotransmissores glutamato e aspartado, enquanto que os impulsos inibitórios são descendentes, originados nos gânglios da base e cerebelo e responsáveis pela liberação do neurotransmissor GABA (ácido gama aminobutírico). Devido a um desequilíbrio entre esses impulsos, especialmente pela insuficiência no GABA, é suscitada a espasticidade (BHIMANI; ANDERSON, 2014).

De forma ampla, nos membros superiores a espasticidade é frequente nos músculos flexores, com postura em adução e rotação interna do ombro, flexão do cotovelo, pronação do punho e flexão dos dedos. Ao passo que nos membros inferiores, predomina nos músculos extensores, com extensão e rotação interna do quadril, extensão do joelho, com flexão plantar e inversão do pé. Este comportamento característico recebe a denominação de postura de Wernicke-Mann (SILVA; MOURA; GODOY, 2005).

A espasticidade pode ser avaliada através de indicadores quantitativos e qualitativos para identificar os padrões clínicos de disfunção. Os testes visam tanto a mensuração do grau de espasticidade (tônus muscular), quanto a sua repercussão funcional (LIANZA, 2001). Na prática clínica, é utilizada uma escala específica, denominada, Escala Modificada de Ashworth (EAM), citada no Tabela 3, devido a sua fácil aplicação, avalia a resistência muscular ao alongamento passivo de um determinado seguimento corporal, além de apresentar boa aceitação (pela confiabilidade e reprodutibilidade). A EAM é ideal para avaliar articulação menores, como flexores de punho, cotovelo e tornozelo. Apresenta 5 categorias que variam do tônus normal à rigidez (Tabela 3), conforme a resistência muscular contra a movimentação passiva dos segmentos musculares afetados (PATHAK *et al.*, 2006).

Tabela 3. Escala de Ashworth modificada (EAM).

Grau	Descrição
0	Tônus normal.
1	Leve aumento do tônus muscular, com mínima resistência no fim do movimento.
1+	Leve aumento do tônus muscular, com mínima resistência em menos da metade do movimento.
2	Aumento mais marcado do tônus muscular na maior parte do movimento, mas a mobilização passiva é efetuada com facilidade.
3	Considerável aumento do tônus muscular, e o movimento passivo é difícil.
4	Segmento afetado rígido em flexão ou extensão.

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2017.

Como a EAM, a Escala de Tardieu Modificada (ETM) é outro instrumento utilizado na prática clínica para avaliar a espasticidade. É capaz de mensurar o tônus e a resposta muscular

ao alongamento estático e dinâmico, em três diferentes velocidades de movimento (CHAGAS *et al.*, 2019). Assim como a EAM a intensidade do tônus muscular é pontuada em uma escala de 5 pontos (Tabela 4), em que clonus indicado na escala 3 e 4 de ETM é resultado de que os grupos musculares agonistas e antagonistas tem um reflexo de estiramento hiperativado, sendo estes o mais alto nível de espasticidade. Entretanto, a presença de clonus não é um sintoma específico da presença de espasticidade, dessa forma, esse teste não é totalmente fidedigno (YAM; LEUNG, 2006).

Tabela 4. Escala de Tardieu Modificada (ETM).

Grau	Descrição
0	Nenhuma resistência no decorrer do movimento passivo.
1	Uma ligeira resistência ao longo do curso do movimento passivo, sem precisão do ângulo específico.
2	Clara rigidez em um ângulo específico, interrompendo o estiramento, seguido por relaxamento.
3	Clonus fatigável que dura menos de 10 segundos, e que aparece em um ângulo específico, enquanto o avaliador está mantendo a pressão.
4	Clonus não fatigável que dura mais de 10 segundos, e que aparece em um ângulo específico, enquanto o avaliador está mantendo a pressão.
5	A articulação está imóvel.

Fonte: Adaptado de YAM; LEUNG, 2006.

4.2.1 Tratamento Clínico

No desenvolvimento de estratégias para o manejo da espasticidade, os pacientes devem ser avaliados de forma minuciosa para determinar se o excesso de atividade muscular interfere em algum aspecto da função, conforto ou cuidado. Adicionalmente, estabelecer se a espasticidade sustenta a função motora da criança, por exemplo, se a rigidez do membro inferior, na presença de fraqueza muscular da perna, melhora a habilidade de transferência. Provavelmente nesse caso a redução da espasticidade seria inadequada, mas se combinada com fortalecimento muscular e órteses apropriadas, poderá manter esse ganho funcional (TILTON, 2004). Em vista disso, é necessário que o tratamento da espasticidade seja específico para as necessidades de cada um dos pacientes e de seus cuidadores.

O tratamento da espasticidade é multifatorial e depende das características da espasticidade: focal, multifocal ou generalizada. Do ponto de vista prático, o termo espasticidade generalizada é utilizado com conotação clínica quando mais de 4 grupos musculares grandes estão envolvidos no quadro espástico (GRAHAM *et al.*, 2000).

Estratégias para o manejo da espasticidade podem ser realizadas por meio agentes farmacológicos (por via oral ou intratecal), bloqueios químicos (injeção de toxina botulínica ou

fenol nos músculos hiperativos), tratamento cirúrgico (alongamento de tendões, neurotomia, cordotomia e a rizotomia), além de reabilitação física (fisioterapia, terapia ocupacional, uso de órteses e gessos) (SPOSITO; ALBERTINI, 2010).

Levando-se em conta crianças com PC, a idade tem grande importância visto que existe um crescimento e desenvolvimento acontecendo paralelamente. Dessa forma, as estratégias de tratamento estão intimamente relacionadas com a idade cronológica e com o grau de desenvolvimento motor (SPOSITO; ALBERTINI, 2010). A Tabela 5 mostra estas relações. Dentre os possíveis métodos clínicos, a neurotoxina botulínica é amplamente utilizada e possui grande eficiência para a hipertonia local (ESQUENAZI *et al.*, 2013).

Tabela 5. Influência da idade sobre as opções de tratamento na paralisia cerebral.

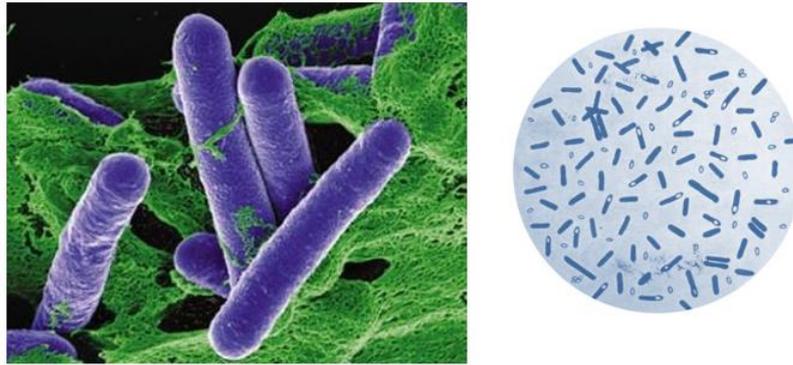
0– 3 anos	4 anos– puberdade	Puberdade
Definir metas	Definir metas	Definir metas
Estabelecer etiologia		Rever motivação / Avaliação de objetivos psicológicos
Iniciar fisioterapia e terapia ocupacional	Iniciar fisioterapia e terapia ocupacional	Fisioterapia e terapia ocupacional envolvendo atividades da vida diária
Considerar medicamentos orais para espasmos, espasticidade significativa e distúrbios de sono	Considerar medicamentos orais para espasmos, distúrbios de sono, contraturas em formação	Considerar medicamentos orais para espasmos, distúrbios de sono, contraturas em formação
Toxina botulínica	Toxina botulínica	Toxina botulínica
	Rizotomia dorsal seletiva	
	Bomba de baclofem	Bomba de baclofem
	Cirurgia ortopédica	Cirurgia ortopédica

Fonte: Adaptado de TILTON; MARIA, 2001.

4.3 Toxina Botulínica

A toxina botulínica é uma proteína polipeptídica de origem biológica, produzida a partir do *Clostridium Botulinum*, organismo gram positivo, anaeróbio e esporulado (Figura 5). Em condições apropriadas à sua reprodução (10°C, sem oxigênio e certo nível de acidez), essa bactéria cresce e produz sete sorotipos diferentes de neurotoxinas: A, B, C, D, E, F e G. Dentre esses, o sorotipo A é o mais utilizado na prática clínica, tanto para fins terapêuticos como estéticos, por ser a mais potente e de duração mais prolongada (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005).

Figura 5. *Clostridium botulinum*.



Fonte: Adaptado de TIGHE; SCHIAVO, 2013.

Os efeitos terapêuticos da toxina botulínica tipo A (TBA) foram reconhecidos em 1817 por Justinus Kerner que observou sua ação paralisante nos músculos esqueléticos e a função parassimpática. Foi a partir dos estudos de Scott, publicados em 1981, que o potencial terapêutico deste agente foi confirmado pelo uso intramuscular da TBA nos músculos dos olhos para correção de estrabismo. Em 1989, após exaustivos testes clínicos e laboratoriais, a TBA (BOTOX[®], Allergan, EUA), foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento do estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial. Apenas em 1992, que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou o seu uso no Brasil como o agente terapêutico em pacientes com estrabismo e distonia (JANKOVIC, 2004).

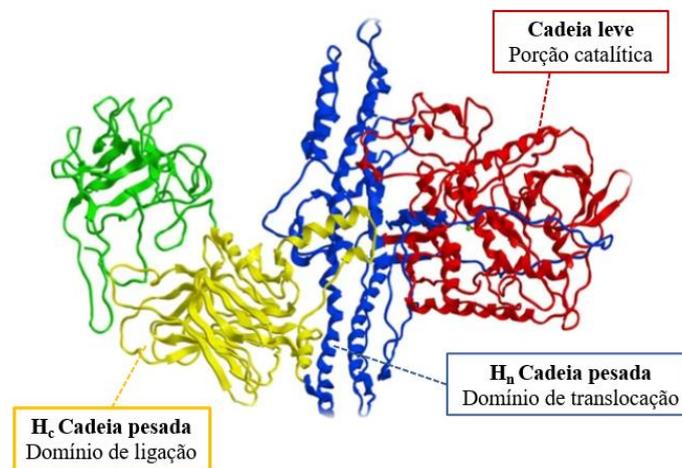
Em 1993, Koman e colaboradores descreveram, pela primeira vez, o uso de TBA em pacientes com PC para diminuição da espasticidade e desde então, inúmeros estudos têm sido publicados (Ayala *et al.*, 2021; Delgado *et al.*, 2020; Dimitrova *et al.*, 2022; Farag *et al.*, 2020; Fonseca *et al.*, 2018; Guyot *et al.*, 2019; Mathevon *et al.*, 2019; Milne, Miao e Beattie, 2020; Picelli *et al.*, 2021; Tilton *et al.*, 2017) mostrando que seu uso contribui para o sucesso na reabilitação de crianças com PC.

4.3.1 Toxina Botulínica tipo A

A Toxina Botulínica tipo A é um potente bloqueador neuromuscular seletivo, injeções locais de TBA purificada, em doses adequadas, quando administradas em músculos individualizados, aliviam espasmos musculares oriundos de atividade neural excessiva (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005). Esse agente biológico é produzido em laboratório como sendo uma substância cristalina estável (em pH 4,2 e a 4°C), liofilizada em albumina humana e apresentada em frasco a vácuo estéril, para ser diluída em solução salina (SPOSITO, 2004).

Apresenta em sua estrutura uma única cadeia polipeptídica constituído por 1295 aminoácidos (aa), sendo subdividida em cadeia leve (peso= 50kDa; 447 aa) e cadeia pesada (peso=100 kDa; 848 aa), unidas por uma ponte dissulfídica, originando a massa molecular da estrutura com, aproximadamente, 150 kDa. A cadeia leve é a porção catalítica que exerce ação competitiva com a acetilcolina, responsável por causar tensão muscular, inibindo sua contração (VASCONSELOS *et al.*, 2017). A cadeia pesada apresenta dois domínios: o de ligação com o neurônio motor (H_c , que possui duas subcadeias a H_{cn} e a H_{cc}) e o de translocação da membrana da célula nervosa (H_n) (DRESSLER; BENECKE, 2007), conforme ilustra a Figura 6.

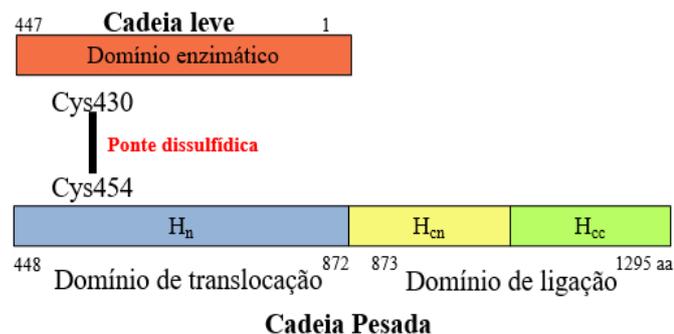
Figura 6. Representação tridimensional da Toxina Botulínica tipo A (TBA).



Fonte: Adaptado de SPOSITO, 2009.

É importante ressaltar que a ponte dissulfídica é necessária para a manutenção da integridade da atividade biológica da molécula, sendo esta localizada entre os aminoácidos Cys430 e Cys454 (SPOSITO, 2009), como apresentado na Figura 7.

Figura 7. Estrutura da dupla cadeia da neurotoxina botulínica.



Fonte: Adaptado de SPOSITO, 2009.

A TBA em preparação terapêutica para uso medicinal, deve conter as seguintes características: não apresentar outros efeitos conhecidos a não ser a paralisia da musculatura estriada, a difusão, quando existir, deve ser feita de modo lento para os músculos adjacentes aos injetados, os efeitos devem se prolongar durante várias semanas, a intensidade da paralisia deve ser dose dependente e não apresentar efeitos sistêmicos (SPOSITO, 2004).

4.3.1.1 Mecanismo de ação

A Toxina Botulínica, ao entrar na corrente sanguínea, atinge os terminais nervosos, estabelecendo uma ligação com a membrana neuronal (1 na Figura 8), ao nível da junção neuromuscular, a partir do terminal C da cadeia pesada. O próximo passo envolve a internalização através de uma endocitose por invaginação da membrana mediada pelo receptor específico, Sinaptotagmina (2 na Figura 8) (TIGHE; SCHIAVO, 2013).

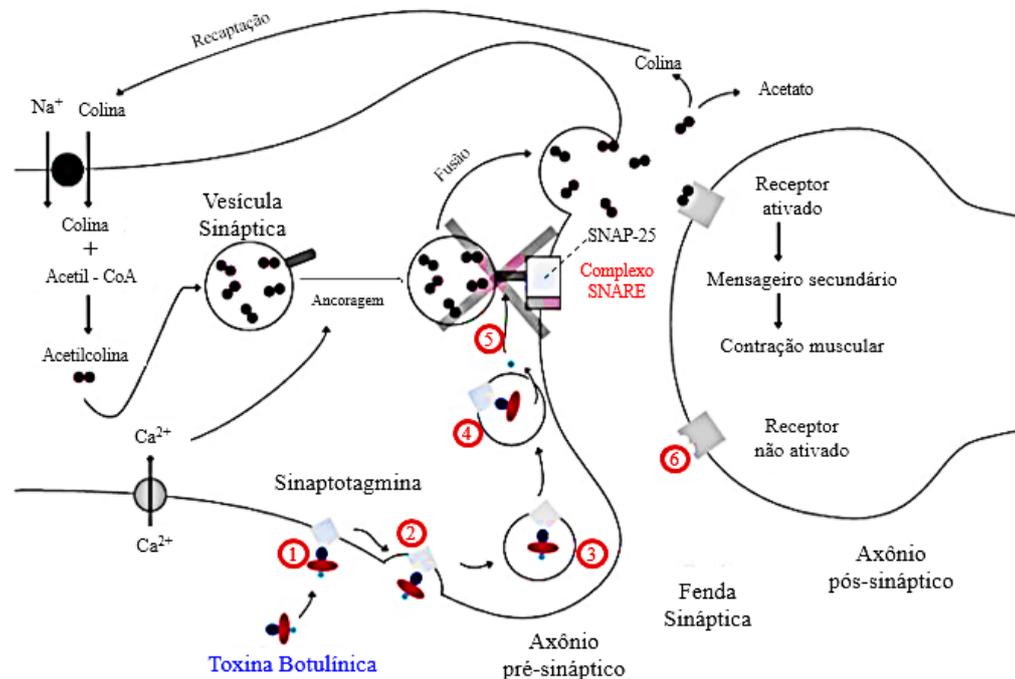
A internalização é seguida de endocitose dentro de vesículas, esse processo independente do cálcio e parcialmente dependente da estimulação nervosa (3 na Figura 8). A cadeia pesada (Figura 8) é inserida na membrana das vesículas formando um canal iônico transmembranar condutor de proteínas (TIGHE; SCHIAVO, 2013).

Sob condições ácidas ($\text{pH} \leq 5,5$), ocorre o processo de redução (clivagem proteolítica), e a ponte dissulfídica entre as cadeias leve e pesada é então clivada, libertando a cadeia leve da molécula que se transloca para o citoplasma neuronal, onde atua (4 e 5 da Figura 8) (TIGHE; SCHIAVO, 2013). Uma vez no citoplasma da célula, a cadeia leve faz a quebra das proteínas de fusão (complexo SNARE), impedindo assim a liberação da acetilcolina para a fenda sináptica. Esse processo produz uma denervação química funcional, reduzindo a contração muscular de forma seletiva (SPOSITO, 2004).

Todavia, se a ponte dissulfídica for quebrada, antes da cadeia leve adentrar a célula, esta não conseguirá penetrar no terminal do axônio da membrana sináptica, perdendo-se totalmente o efeito esperado da toxina. Sendo assim, é importante destacar que a ponte dissulfídica se caracteriza como condicionante de todo o processo referido, visto que proporciona a penetração na célula, através do mecanismo de redução (COLHADO; BOEING, 2009).

Como já mencionado, existem sete sorotipos (A-G) de neurotoxina botulínica. Todos eles têm seus alvos em neurônios colinérgicos periféricos, onde seletivamente promovem a proteólise de proteínas pré-sinápticas. O complexo SNARE (Receptor de Proteínas Solúveis de Associação ao NSF), é o local de ação dessa toxina. As SNARE medeiam a fusão das vesículas sinápticas, na membrana pré-sináptica, liberando acetilcolina na pré-sinapse das terminações nervosas (Figura 8) (SPOSITO, 2004).

Figura 8. Inibição da transmissão neuromuscular pela Toxina Botulínica.



Fonte: Adaptado de HUANG; FOSTER; ROGACHEFSKY, 2000.

Assim, dependendo da toxina em questão, as proteínas de fusão afetadas podem não ser as mesmas. A neurotoxina do tipo A está associada a uma proteólise seletiva da proteína SNAP-25 (proteína de 25 kDa associada a sinaptossomas), agindo como uma protease zinco dependente. A SNAP-25 é um resíduo proteico, ligado a superfície da membrana e é requerida no crescimento do axônio tendo função de auxiliar no duplo reconhecimento dos substratos (AOKI, 2001).

Clivando uma das isoformas do complexo SNARE não vai haver libertação do neurotransmissor, assim o receptor não será ativado, ocorrerá o bloqueio da contração muscular, advinda da impossibilidade de despolarização do terminal pós-sináptico, como está representado no número 6 da Figura 8. Outros contatos sinápticos, com o tempo, causam a recuperação dos terminais nervosos (BRATZ; MALLET, 2015).

A TBA não interfere diretamente na síntese ou no armazenamento da acetilcolina ou na condução de sinais elétricos ao longo da fibra nervosa. Há evidências de que a desnervação química induzida pela toxina promove o crescimento de brotamentos axonais laterais. Por meio destes brotamentos nervosos o tônus muscular é parcialmente restaurado. Com o tempo há o restabelecimento das proteínas de fusão e a involução dos brotamentos de modo que a junção neuromuscular se recupera. Sendo assim, trata-se de um medicamento de bloqueio reversível

em alguns meses (3 a 6 meses) após a aplicação (PORTELLA *et al.*, 2004). Esta propriedade a torna útil, clínica e terapêuticamente, em uma série de condições onde existe excesso de contração muscular.

4.3.1.2 Formulações da Toxina Botulínica tipo A

Atualmente, existem duas formulações (Figura 9) de TBA aprovadas no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de muitas condições, incluindo a espasticidade: Onabotulínica, BOTOX[®] (Allergan, EUA) e Abobotulínica, DYSPORT[®] (Panton, Reino Unido). Esses produtos apresentam similaridades no mecanismo de ação, porém diferem em sua composição e, conseqüentemente, em seu comportamento farmacocinético. As formulações não possuem a mesma potência e as unidades não são unidades-padrão internacionais, podendo ter 100U ou 500U (BRASIL, 2017).

Figura 9. Formulações da toxina botulínica tipo A, aprovadas pelo SUS, para a espasticidade.



Fonte: Adaptado de SIEW, 2017.

Além disso, as formulações de TBA demonstram diferenças na duração dos resultados e efeitos adversos. Permitindo implicação não só nos perfis de eficácia e segurança, mas também infere na farmacoeconomia (SPOSITO, 2004). Na tabela 6, é fornecida informações aprovadas em bula das formulações discutidas.

Tabela 6. Dados da bula dos produtos BOTOX® (Allergan, EUA) e DYSPORT® (Ponton, Reino Unido).

Nome comercial	BOTOX®	DYSPORT®
Nome diferencial	Onabotulínica	Abobotulínica
País de origem	Estados Unidos	Reino Unido
Ano de lançamento	1989	1991
Unidades por frasco	100–200	300–500
Apresentação	Secado a vácuo	Liofilizado
Prazo de validade	3 anos	2 anos
Composição	Albumina humana 0,5 mg NaCl 0,9 mg	Albumina humana 20% 0,125 mg Lactose 2,5 mg
1U = DL₅₀	0,04 ng	0,025 ng
Complexo molecular (kD)	900	400
Cepa	Hall Allergan – seleção constante	Ipsen strain NCTC 2916 – renovação a cada 3 anos
pH	7,4	7,4
Qtd. de neurotoxina por frasco (ng)	4,8	4,35
Armazenamento	Freezer em temperatura de – 5°C ou inferior, ou em geladeira entre 2° e 8°C	Freezer em temperatura de – 2° a 8° C
Pós-diluição	2 a 8°C por 3 dias	2 a 8°C por 8 horas
Uso no Brasil (ano)	Adulto e pediátrico (1992)	Adulto e pediátrico (2000)
Indicações aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) = Brasil (indicação de bula)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tratamento de estrabismo e blefarospasmo associado com distonia, incluindo blefarospasmo ✓ Tratamento de distonia cervical ✓ Tratamento de espasmo hemifacial ✓ Tratamento de espasticidade muscular ✓ Tratamento de linhas faciais hiperfuncionais ✓ Tratamento de hiperidrose focal palmar e axilar ✓ Tratamento da bexiga hiperativa neurogênica ✓ Profilaxia em adultos de migrânea crônica 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Distonia cervical / torcicolo espasmódico, Blefaroespasmo e Espasmo hemifacial ✓ Hiperidrose axilar e palmar em adultos ✓ Linhas faciais hiperfuncionais ✓ Espasticidade de membros superiores e/ou inferiores, em pacientes adultos pós-AVC ✓ Deformidade em pé equino espástico, em pacientes adultos com espasticidade pós-AVC ✓ Deformidade em pé equino dinâmico, em pacientes pediátricos portadores de paralisia cerebral, com capacidade de deambulação (e idade superior a dois anos)
Contraindicações específicas de cada formulação	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Alergia aos componentes da fórmula ✓ Processo infeccioso no local da injeção ✓ Tratamento concomitante com aminoglicosídeo ou estreptomicina ou agentes bloqueadores neuromusculares (potencializa os efeitos) ✓ Distúrbios generalizados da atividade muscular ✓ Distúrbios do sangramento e uso de anticoagulantes ✓ Gravidez e lactação (risco C) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Alergia aos componentes da fórmula, alergia à lactose ✓ Processo infeccioso no local da injeção ✓ Tratamento concomitante com agentes bloqueadores neuromusculares (potencializa os efeitos) ✓ Distúrbios generalizados da atividade muscular ✓ Distúrbios do sangramento e uso de anticoagulantes ✓ Gravidez e lactação (risco C)

mg= miligrama; mcg= micrograma; DL₅₀=Dose Letal Média; kD= complexo molecular; ng= nanograma.

Fonte: Adaptado de ANVISA, 2011 e FDA, 2018.

4.3.1.3 Utilização no tratamento da espasticidade

A administração da TBA está limitada a músculos específicos em doses controladas a fim de evitar efeitos adversos sistêmicos. É indicada para o tratamento focal, ou seja, de determinados seguimentos afetados (membro superior ou inferior, hemicorpo ou grupos musculares específicos). Além disso, nos casos de espasticidade generalizada, que acomete o tronco e os quatro membros, pode fazer parte do arsenal terapêutico para determinados grupos musculares, entretanto, não configura uma terapêutica isolada. Recomenda-se a injeção intramuscular em cada músculo comprometido com a espasticidade (BRASIL, 2017).

A TBA traz efeitos benéficos ao paciente com espasticidade, como: melhora da capacidade funcional (locomoção, transferências – mobilidade do paciente, atividades da vida diária); prevenção de contraturas e deformidades osteomusculoarticulares; diminuição da dor; facilitação no uso de órteses e na realização dos cuidados de higiene do paciente; redução da taxa de uso de outros medicamentos; diminuição da frequência e gravidade dos espasmos; redução do número de procedimentos de reabilitação (BRASIL, 2017).

A portaria 1.318 do Ministério da Saúde, de 23 de julho de 2002, garante o direito ao uso terapêutico do TBA aos usuários do SUS, entretanto, como está classificado como medicamento excepcional, para sua utilização é necessário passar por um processo burocrático que inclui um laudo médico com a solicitação para medicação excepcional (WARD, 2008). O SUS oferece, gratuitamente, desde que o indivíduo responda aos critérios de inclusão definidos pela diretriz desenvolvida pelo governo (BRASIL,2017), que são:

- Apresentar diagnóstico de acordo com a codificação da CID (ANEXO);
- Possuir comprometimento funcional, dor ou risco de estabelecimento de deformidades osteomusculares, devidamente informados por laudo médico;
- Estar inserido em um programa de reabilitação, no qual o paciente, familiar ou cuidador seja capaz de assegurar o seguimento do tratamento, monitorização de efeitos adversos e adesão às medidas instituídas;
- E também os fatores de exacerbação do tônus muscular como infecções, úlceras por pressão ou complicações clínicas devem ser afastadas ou manejadas concomitantemente.

A determinação da dose que será aplicada depende de alguns fatores como mostra na Tabela 7. Cada aplicação deve utilizar a menor dose eficaz estimada (BRASIL, 2017). Como a TBA tem sido utilizada no tratamento de condições crônicas nas quais é necessário realizar

repetição de administrações por longos períodos, deve-se respeitar o intervalo mínimo de 3 a 4 meses entre as aplicações. Nestas condições, tais medidas são indispensáveis para evitar falha terapêutica pela formação de anticorpos neutralizantes pelo sistema imune (TORRES, 2014).

Quando a toxina botulínica é injetada no músculo, os efeitos podem ser sentidos entre 3 a 5 dias com um tempo de duração de eficácia média entre 3 a 6 meses, dependendo do metabolismo de cada paciente. Seu efeito concentra-se próximo ao ponto de aplicação e diminui ao se afastar dele. Pode ocorrer difusão para músculos vizinhos, principalmente quando são utilizadas doses ou volumes elevados promovendo fraqueza da musculatura adjacente (MOORE, P.; NAUMANN, M., 2003).

Tabela 7. Modificadores de dose.

SITUAÇÃO CLÍNICA	DOSE POR MÚSCULO	
	Uma diminuição na dose pode ser indicada se:	Um aumento na dose pode ser indicado se:
Peso do paciente	Baixo	Alto
Duração provável da terapia	Crônica	Aguda
Massa muscular	Muito pequena	Muito grande
Número de injeções	Muitos	Poucos
Escore de <i>Ashworth</i>	Baixo	Muito alta
Preocupação de que o tratamento possa resultar em relaxamento excessivo	Alta	Baixa
Resultados da terapia anterior	Relaxamento excessivo	Resposta inadequada

Fonte: Adaptado de BORGES, 2018.

Com relação ao preparo e a aplicação, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade (2017) recomenda as seguintes normas técnicas:

- I. Para reconstituição, usar solução salina sem conservantes (soro fisiológico a 0,9%). Além disso, deve-se evitar o borbulhamento ou a agitação do conteúdo do frasco durante a manipulação.
- II. Para a localização correta dos músculos, é utilizado eletroestimulação ou eletromiografia, de modo a posicionar com precisão a agulha.
- III. Doses e pontos de aplicação devem ser selecionados de acordo com a severidade e extensão da espasticidade. Ajustes devem ser feitos nas aplicações subsequentes, baseados na resposta clínica.

IV. Em músculos grandes ou distais, sugere-se injetar em pelo menos dois pontos.

Embora várias pesquisas discutam os efeitos da toxina, deve-se lembrar que como os diversos produtos farmacêuticos da TBA apresentam características absolutamente diferentes e particulares a cada formulação, as contraindicações estão sujeitas de modo específico ao produto utilizado. E, por serem produtos biológicos, não poderão ser considerados genéricos, pois existem contraindicações específicas para cada produto. Entretanto, de forma geral, podemos dividir as contraindicações, conforme a Tabela 8, sendo a relativa analisada a critério médico frente ao quadro clínico do paciente (SPOSITO, 2004).

Tabela 8. Contraindicações para uso da toxina botulínica tipo A.

ABSOLUTAS	RELATIVAS
Alergia ao medicamento e aos componentes	Doença neuromuscular associada (miastenia gravis, esclerose lateral amiotrófica, etc)
Infecção no sítio do bloqueio	Pessoas que necessitam da expressão facial
Gravidez e aleitamento (categoria C)	Coagulopatia associada e/ou descompensada
Expectativa irreal do paciente	Doença autoimune em atividade
Instabilidade emocional	Falta de colaboração do paciente
	Uso de potencializadores como aminoglicosídeos em até 4 semanas antes do procedimento.
	Uso de aspirina ou anti-inflamatórios não esteróides em até 4 semanas antes do procedimento

Fonte: Adaptado de MATARASSO, 1998.

A TBA representa a terapia padrão-ouro para espasticidade focal em pacientes com PC, geralmente é bem tolerada apresentando baixa prevalência de complicações. As complicações possíveis com o tratamento podem ser divididas entre relativas, raras e descritas, de acordo com a Tabela 9 (SPOSITO, 2004). Sendo as complicações relativas aquelas que podem ser evitadas ou facilmente resolvidas; as raras têm baixa incidência, porém a formação de anticorpos é um efeito altamente indesejável e carece de cuidados especiais por parte do médico (HATHEWAY; FERREIRA, 1996). Enquanto que as complicações descritas normalmente se devem a erros na

avaliação clínica e funcional do paciente, erro de técnica, erro de dose ou diluição (KEEN *et al.*, 1994).

Tabela 9. Complicações possíveis da aplicação da Toxina Botulínica tipo A.

Relativas	Raras	Descritas
Dor	Alergia – erupção de pele difusa	Ptose de pálpebra e de sobrancelhas
Hematoma	Atrofia focal	Disfagia
Sensação de perda da força	Diplopia, dificuldade de acomodação visual	Alteração de expressão ou face paralisada
Edema discreto	Formação de anticorpos (3-5%)	Assimetria
Sintomas gripais e gastrointestinais	Sudoração alterada	Alteração funcional
Infecção local		Fraqueza muscular intensa ou generalizada

Fonte: Adaptada de SPOSITO, 2004.

5 METODOLOGIA

5.1 Seleção dos estudos

Foram pesquisadas as bases de dados eletrônicas do PubMed, SciELO, Science Direct, Google Acadêmico e Periódicos CAPES onde foram selecionados estudos publicados nos últimos 6 anos, sendo assim, buscou-se fazer uma síntese das evidências acumuladas ao longo desse período. Utilizou-se os termos toxina botulínica, espasticidade e paralisia cerebral, utilizando o operador booleano “E” (“Botulinum Toxin Type A” [Mesh] AND “Muscle Spasticity” [Mesh] AND “Cerebral Palsy” [Mesh]) e limitando para Ensaios Clínicos Randomizados e Duplo-Cego, Revisões Sistemáticas e Metanálises que analisaram o efeito da Toxina Botulínica Tipo A no tratamento da espasticidade em crianças com paralisia cerebral e sua influência sobre a funcionalidade dos mesmos.

5.2 Critérios de inclusão dos estudos

Como critérios de inclusão foram considerados: a) estudos com pacientes de 0 a 18 anos com paralisia cerebral espástica que foram submetidos à toxina botulínica tipo A no membro superior ou membro inferior; b) idioma: inglês, espanhol ou português; d) Ano de publicação: de 2017 a abril de 2022.

5.3 Critérios de exclusão dos estudos

Como critérios de exclusão dos estudos, foram elencados: a) pacientes com mais de 18 anos de idade; b) a espasticidade em crianças e estudos buscando efeito da toxina botulínica na espasticidade decorrente de outras patologias; c) estudos que não se use TBA para manejo da espasticidade em PC crianças e adolescentes (de 0 a 18 anos).

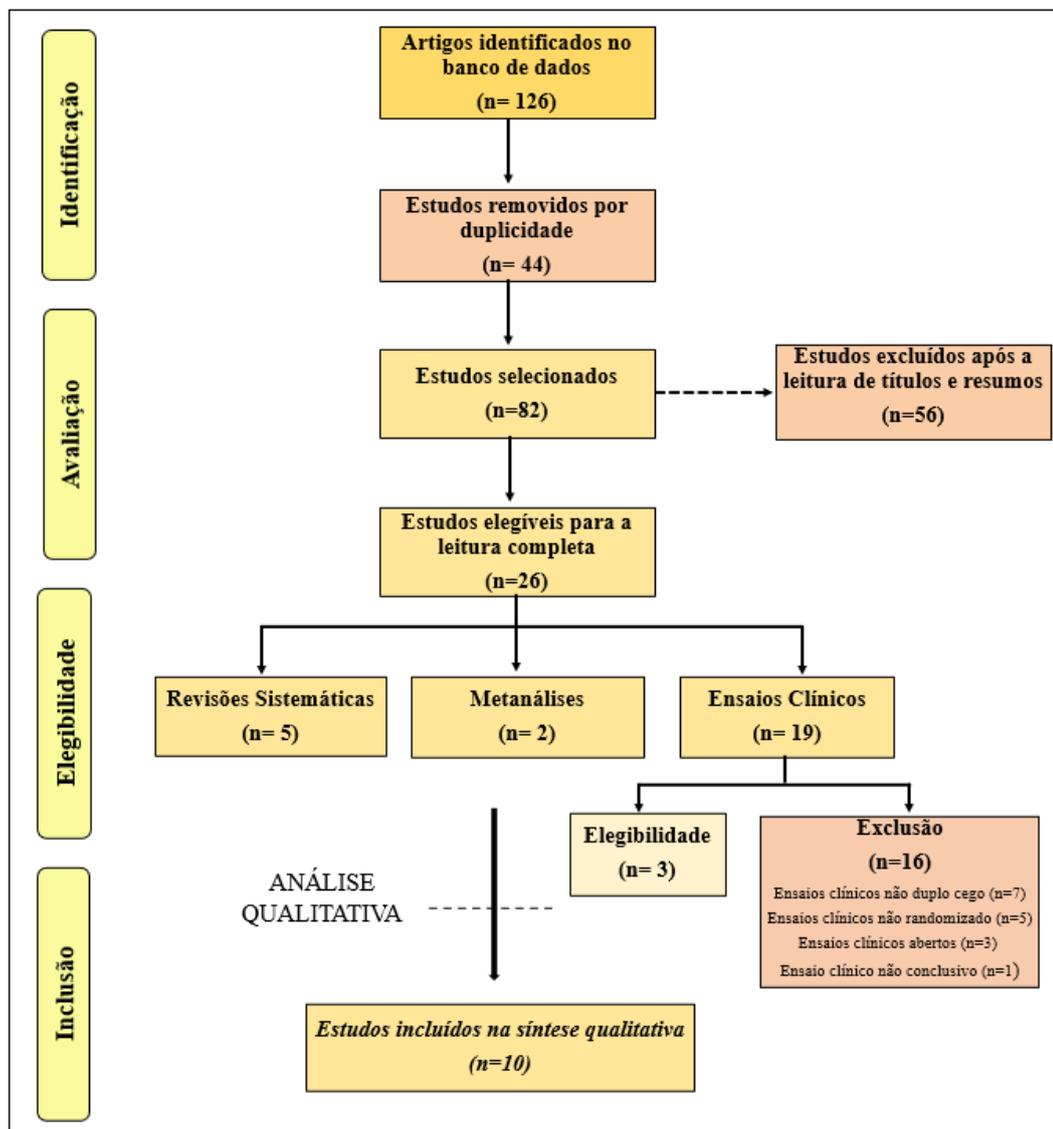
5.4 Extração dos dados

As seguintes informações foram obtidas de cada estudo incluído nessa revisão: autores; ano de publicação; número de participantes; sexo; idade; grau de espasticidade; formulação da toxina; membro acometido (superior ou inferior); dose da toxina utilizada; funcionalidade e possíveis efeitos adversos. Também foi feito um levantamento dos custos baseando-se nos valores em reais (R\$) pesquisados no mês de abril de 2022.

6 RESULTADOS

A busca nas bases de dados recuperou 126 estudos. Destes, após a remoção dos registros duplicados, 82 permaneceram para análise de títulos e resumos, sendo excluídos 56. Com isso, 26 foram selecionados para leitura na íntegra sendo que destes, 16 não abordavam os desfechos considerados. Dentre os estudos selecionados, cinco foram revisões sistemáticas (Ayala *et al.*, Farag *et al.*, Fonseca *et al.*, Mathevon *et al.* e Picelli *et al.*), duas metanálises (Guyot *et al.* e Milne, Miao e Beattie) e três ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos (Delgado *et al.*, Dimitrova *et al.* e Tilton *et al.*), totalizando 10 artigos selecionados para a síntese qualitativa. Um fluxograma retratando o processo de seleção dos estudos em cada etapa é fornecido na Figura 10.

Figura 10. Fluxograma de seleção de estudos para revisão da literatura.

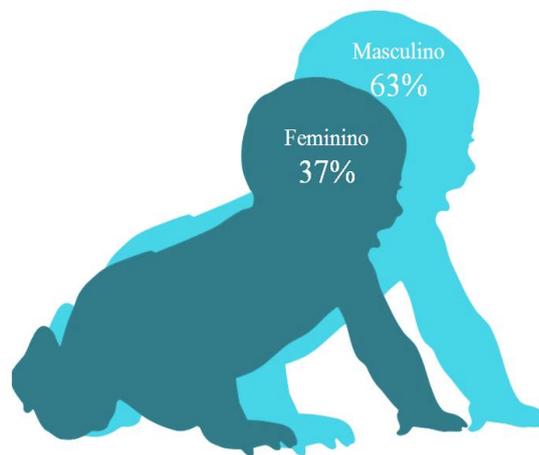


Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Os estudos incluídos na revisão foram organizados na Tabela 10, para futura análise. Dentre os estudos selecionados, os ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos (Delgado *et al.*; Dimitrova *et al.* e Tilton *et al.*) utilizaram EAM e ETM para avaliação do tônus muscular e para a análise da função motora, o GMFCS E&R e GAS. O GAS foi utilizado com o objetivo de avaliar individualmente os resultados da intervenção, de acordo com metas específicas previamente definidos.

O perfil epidemiológico de crianças com PC atendidas em ambulatório foi observado nos estudos (Delgado *et al.*, 2020; Dimitrova *et al.*, 2022; Farag *et al.*, 2020; Guyot *et al.*, 2019; Tilton *et al.*, 2017) e revelaram uma maior frequência do sexo masculino (63%) e do tipo espástico (Figura 11).

Figura 11. Prevalência de paralisia cerebral espástica em crianças (0 a 17 anos) de acordo com o sexo acometido.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Seis estudos (Ayala *et al.*, 2021; Delgado *et al.*, 2020; Dimitrova *et al.*, 2022; Fonseca *et al.*, 2018; Mathevon *et al.*, 2019; Milne, Miao e Beattie, 2020) verificaram que a injeção de TBA por si só não é suficiente para atingir os objetivos funcionais durante o crescimento de uma criança. Sendo necessário, portanto, terapias auxiliares (reabilitação, fundição ou órtese) que podem melhorar os resultados de espasticidade em crianças quando usado após a injeção de TBA. Além disso, observaram que crianças mais velhas obtinham um desempenho maior em metas funcionais e uma alteração na Medida da Função Motora Grossa (GMFCS E&R), porém as crianças mais jovens demonstraram uma mudança maior na velocidade da marcha na partida e no tempo de realização no teste de levantar e sentar.

Tabela 10. Características gerais dos estudos incluídos nesta revisão de literatura.

Autores (ano)	Amostra Total (n)	Idade (média)	Sexo		Formulação da Toxina	Dose Utilizada (média ± desvio padrão)	Membro Acometido (músculos)	Metodologia	Resultados
			F	M					
Ayala <i>et al.</i> (2021)	194	4,05 ± 1,96 anos	-	-	BOTOX e DYSPOORT	BOTOX PBO: 6,3 U/kg <i>d:</i> 100U/mL Outros: 7,3 U/kg <i>d:</i> 100U/mL DYSPOORT PBO: 15 U/kg <i>d:</i> 200U/mL Outros: 19,5 U/kg <i>d:</i> 200U/mL	Superior (AP, FRC, FUC, FCP, PR) Inferior (AL, AM, Grácil, GL, GM, SM, ST)	Revisão sistemática com 5 estudos incluídos, sendo ECRs (n=2), estudo prospectivo (n=2) e retrospectivo (n=1).	Houve evidência de baixa qualidade para o uso de TBA para melhorar os resultados de curto prazo em crianças < 2 anos. Efeitos a longo prazo surgem quando associada à fisioterapia. Além disso, não houve evento adverso sistêmico, apenas efeitos adversos locais leves foram observados.
Delgado <i>et al.</i> (2020)	210	2 a 17 anos	84	126	DYSPOORT	2 U/kg (controle) 8 e 16 U/kg <i>d:</i> 1,6mL	Superior (AP, BB, BR, FRC, FUC, FCP, PR)	Estudo clínico duplo cego e randomizado de ciclo repetido (2 a 4 ciclos). Os pacientes recebiam as injeções de TBA e participavam do HEPT (mín. de 5 sessões de 15min/ semana).	O tratamento com 8 ou 16U/kg reduziu significativamente a espasticidade do membro superior versus a dose de controle 2U/kg. Benefícios terapêuticos de TBA + HEPT foram mantidos com ciclos de tratamentos repetidos. Fraqueza muscular foi o evento adverso mais recorrente sendo transitório e localizado.
Dimitrova <i>et al.</i> (2022)	381	2 a 17 anos (≤ 6 anos 58%)	175	206	BOTOX	Placebo SF 0,9% (controle) 4 e 8 U/kg (dose total: ≤ 300 U)	Inferior (GL, GM, Sóleo, TP)	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com crianças com paralisia cerebral e espasticidade do tornozelo (EAM score ≥ 2). Os pacientes participavam de fisioterapia padronizada (1h/semana).	As pontuações médias de EAM nas semanas 4 e 6 foram significativamente reduzidas com ambas as doses (4 e 8 U/kg) versus placebo. Na semana 12, a dose de 8U/kg demonstrou atividade significativamente maior, houve redução de 6 pontos no escore de EAM. A maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados.

(continua)

Autores (ano)	Amostra Total (n)	Idade (média)	Sexo		Formulação da Toxina	Dose Utilizada (média ± desvio padrão)	Membro Acometido (músculos)	Metodologia	Resultados
			F	M					
Farag <i>et al.</i> (2020)	499	2,6 a 10,7 anos	162	262	BOTOX e DYSPOORT	BOTOX Mín. 2,11 U/kg ± 1,31 Máx. 8,15 U/kg ± 3,44 <i>d</i> :100U/ 1-2mL DYSPOORT 8-9U/kg <i>d</i> :500U/ 2,5mL	Superior (AP, BB, BR, FRC, FUC, FCP, PR)	Revisão sistemática com 15 estudos incluídos, sendo todos ECRs.	A TBA apresentou um efeito positivo no grau de espasticidade e na aparência cosmética do membro superior injetado. Houve redução de 3 pontos no escore de EAM (BOTOX 4 U/kg) e de 3,2 pontos no escore de EAM (DYSPOORT 8U/kg). Os resultados com relação aos ganhos funcionais e qualidade de vida foram conflitantes ou não significativos.
Fonseca <i>et al.</i> (2018)	111	4 a 11,7 anos	-	-	BOTOX	Mín. 4 U/kg Máx. 6 U/kg <i>d</i> : 50U/mL	Inferior (AL, AM, GL, GM, IT, Psoas, Sóleo, BF, TP, RF)	Revisão sistemática com 4 estudos incluídos, sendo todos ECRs.	O tratamento combinado de TBA + fisioterapia aumenta a eficácia terapêutica, melhorando a mobilidade.
Guyot <i>et al.</i> (2019)	130	1,7 a 7,4 anos	20%	80%	BOTOX e DYSPOORT	BOTOX 3 U/kg DYSPOORT 10 e 15 U/kg/perna	Inferior (GL, GM e Sóleo)	Metanálise foi conduzida para identificar ECRs (n=10), sendo a base de evidências sintetizada por rede bayesiana durante 12 semanas após a aplicação da TBA.	No grau de espasticidade da ETM, ambas as doses de DYSPOORT foram comparáveis à BOTOX. Além disso, as doses de TBA foram significativamente mais eficazes do que o placebo para todos resultados de eficácia (EAM e ETM).
Mathevon <i>et al.</i> (2019)	662	3,3 a 13,5 anos	-	-	-	-	Superior (AP, BB, BR, FRC, FUC, FCP, PR) Inferior (GL, GM, TP, TS)	Revisão sistemática com 20 estudos incluídos, sendo ECRs (n=16) e estudo prospectivo (n= 4).	O efeito da TBA só é relevante se utilizado concomitantemente com terapias auxiliares (reabilitação, fundição ou órtese).

(continua)

Autores (ano)	Amostra Total (n)	Idade (média)	Sexo		Formulação da Toxina	Dose Utilizada (média ± desvio padrão)	Membro Acometido (músculos)	Metodologia	Resultados
			F	M		Total			
Milne, Miao e Beattie (2020)	22	2 a 7 anos	-	-	-	-	Inferior (GL, GM)	Metanálise com estudos de ECRs (n=13) para avaliar os efeitos adquiridos da fundição em série associada à TBA.	Foi observado um pequeno, mas significativo efeito a curto prazo quando as injeções de TBA para os gastrocnêmios foram incluídas no protocolo, no entanto, isso não foi mantido a longo prazo.
Picelli <i>et al.</i> (2021)	223	<18 anos	-	-	BOTOX	Superior Até 12 U/kg Inferior 10-17,5 U/kg	Superior (AP, BB, BR, FRC, FUC, FCP, PR) Inferior (GL, GM, Sóleo, IT)	Revisão sistemática com 7 estudos incluídos: ECRs (n=5) e estudos caso-controle (n= 2).	O tratamento combinado de TBA + EE (30-60 min), após a aplicação da TBA, potencializa o efeito da TBA contribuindo para o tratamento da espasticidade.
Tilton <i>et al.</i> (2017)	235	2 a 9 anos (85%) 10 a 17 anos (15%)	94	141	DYSPORT	10 e 15 U/kg/perna	Inferior (GL, GM)	Estudo duplo- cego, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, de dose única. Os pacientes deveriam ser ambulatoriais (GMFCS Nível I-III), pontuação da EAM ≥ 2, grau de espasticidade da ETM de 2 a 4 e ângulo ≥10.	A pontuação média de GAS T após 4 semanas foram maiores para ambos os grupos de TBA versus placebo. Ponto do score de EAM, diferença de tratamento vs placebo: 10 U/kg/perna: 5.32 [2.31, 8.32], $p= 0,0006$, e 15 U/ kg/perna: 4,65 [1,59, 7,71], $p= 0,0031$. A superioridade de ambas as doses de TBA versus o placebo foi mantida após 12 semanas, sendo também observando um efeito a médio prazo.

AL= Adutor Longo/ AM= Adutor Magno/ AP= Adutor do Polegar/ BB= Bíceps Braquial/ BR= Braquiorradial/ BF= Bíceps Femoral/
d= diluição/ ECRs= Ensaio Clínico Randomizado/ EAM= Escala de Ashworth Modificada/ EE= Estimulação Elétrica/ ETM= Escala
de Tardieu Modificada/ F= Feminino/ FRC= Flexor Radial do Carpo/ FCP= Flexor Curto do Polegar/ FUC= Flexor Ulnar do Carpo/
GAS = Escala de Objetivos Atingidos/ GL= Gastrocnêmio Lateral / GM= Gastrocnêmio Medial/ GMFCS= Sistema de Classificação
da Função Motora Grossa/ HEPT= Programa de Terapia de Exercícios em Casa/ IT= Isquiotibiais/ M= Masculino/ Máx.= Máximo/
Mín.= Mínimo/ PBO= Paralisia Braquial Obstétrica/ PR= Pronador Redondo/ p = probabilidade de significância/ RF= Reto Femoral/
SF= soro fisiológico/ SM= Semimembranoso/ ST= Semitendinoso/ TP= Tibial Posterior/ TBA= Toxina Botulínica Tipo A/ TS= Tríceps
Sural.

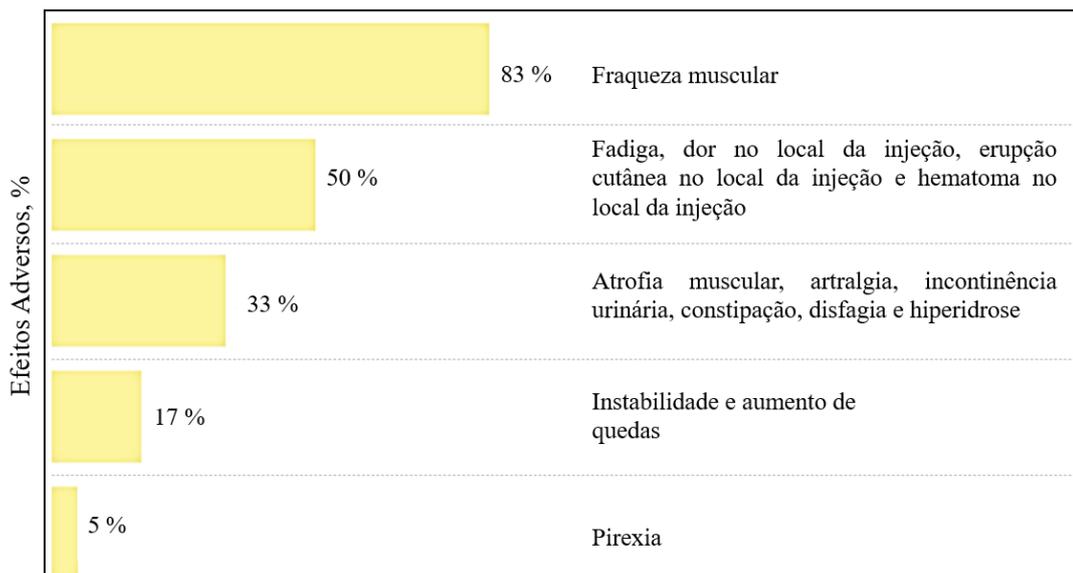
Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Ayala *et al.* (2020) verificaram a segurança e a eficácia da toxina botulínica tipo A associada a um intensivo programa de fisioterapia de cinco meses e uso de órteses, apresentando poucos efeitos colaterais. O único efeito adverso a curto prazo relatado foi fraqueza focal ou generalizada que durou de um a quatro dias.

No estudo clínico de fase 3, realizado por Dimitrova *et al.* (2022) foi observado que 43,8% e 42,9% dos pacientes apresentaram um ou mais eventos adversos (EAs) após o tratamento com 8 U/kg e 4 U/kg de toxina botulínica A, respectivamente, e 49,2% com placebo. A maioria dos EAs observados com a toxina Onabotulínica - BOTOX® (Allergan, EUA), foi leve ou moderado. Os EAs mais frequentes foram infecções do trato respiratório superior, seguidos de pirexia e tosse. Embora os EAs avaliados como relacionados ao tratamento pelo médico foram relatados em 3,1% e 2,4% dos pacientes tratados com 8 U/kg e 4 U/kg de TBA, respectivamente, e 1,6% dos pacientes tratados com placebo. Além disso, nenhum paciente descontinuou o estudo devido a EAs e não houve óbitos.

Em consonância, Delgado e colaboradores (2020) relataram eventos adversos em sua maioria de leve a moderado e incluiu doenças comuns da infância. Destes, fraqueza muscular foi o efeito adverso mais recorrente sendo transitório e localizado. Entretanto, uma criança apresentou sinais e sintomas, como: vômito, convulsão, fadiga, dor no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, hematoma no local da injeção, hiperidrose e artralgia. Na Figura 12, é apresentado um gráfico com os efeitos adversos pós-tratamento com toxina botulínica encontrados nos artigos revisados. Geralmente, esses efeitos são de leve a moderada intensidade e, na maioria dos casos, autolimitados.

Figura 12. Efeitos adversos pós-tratamento com toxina botulínica expostos nos artigos revisados.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Delgado *et al.* (2020) fizeram um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego avaliando a aplicação de dosagens diferentes (2, 8 e 16 U/kg) de TBA Abobotulínica - DYSPORT® (Ponton, Reino Unido) - administradas 1,6 mL nos músculos do membro superior acometidos (ou seja, cotovelo, pulso e flexores dos dedos separadamente). Delgado *et al.* (2020) fizeram injeções de ciclo repetido de toxina botulínica (2 a 4 ciclos), sendo a segunda com intervalo de 16 a 34 semanas depois. Além disso, os pacientes participavam da TO por meio de um programa de terapia de exercícios em casa (HETP; mínimo de cinco sessões de 15 min/semana). Neste estudo, as medidas clínicas/farmacodinâmicas de tônus e espástica foram sensíveis o suficiente para demonstrar eficácia diferencial das três doses de TBA Abobotulínica. Uma redução imediata do tônus muscular foi observada após cada injeção. Em suma, foi observado que as doses de 8 U/kg e 16 U/kg em comparação com o controle de baixa dose de 2 U/kg foi significativamente mais eficaz, promovendo redução do tônus muscular e espasticidade.

No entanto, em termos de função geral e cumprimento de metas, e por causa do design do estudo, é impossível distinguir os efeitos da terapia daqueles da toxina. Entretanto, o HETP pode ter aumentado a redução do tônus muscular e da espasticidade em todos os grupos de tratamento a tal ponto que a capacidade de detectar quaisquer diferenças dependente da dose nos resultados funcionais foi limitada. Por outro lado, é possível que os resultados no grupo 2 U/kg reflitam a eficácia de baixas doses de toxina A Abobotulínica associadas à eficácia do HETP. Essas possíveis explicações não são mutuamente exclusivas e ambos podem ter contribuído para essas observações (DELGADO *et al.*, 2020).

Um estudo feito por Tilton *et al.* (2017) mostrou os efeitos da TBA analisando a deambulação de 235 crianças com posicionamento do pé equino durante a fase de apoio da marcha devido a espasmo da PC. Foram divididas aleatoriamente em três grupos: o Grupo I (n=79) recebeu a TBA para uma única injeção de Abobotulínica 10 U/kg/perna; Grupo II (n=79) recebeu uma única injeção de Abobotulínica 15 U/kg/perna e o Grupo III (n=77) recebeu apenas placebo. Além disso, foram estratificados de acordo com a idade (2-9 anos e 10-17 anos). Como resultados, os grupos I e II obtiveram melhoras significativas na hipertonia muscular e na espasticidade, resultando em um melhor resultado clínico global. Isso reforça a ideia da eficácia do uso da toxina botulínica nesses pacientes, uma vez que os estudos são controlados por placebo.

Para a Onobotulínica, BOTOX® (Allergan, EUA), uma compilação de ECRs foi apresentada na revisão sistemática de Picelli e colaboradores em 2021. Segundo os autores,

doses médias de até 10,95 U/kg de TBA foram suficientes para promover mudanças significativas no grau de espasticidade quando associadas à estimulação elétrica com intenção de impulsionar o efeito da injeção. Contudo, Fonseca *et al.* (2018), observaram em seu estudo, doses da toxina Onabotulínica entre 4 a 6 U/kg, mas não encontram uma dose exata aplicada por músculo ou por criança que promovesse um efeito mais duradouro e que não permita a ocorrência de efeitos colaterais concretos.

Um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi realizado por Dimitrova e colaboradores (2022) em crianças com paralisia cerebral e espasticidade do tornozelo. Nesse estudo foi observado o impacto da aplicação de dosagens diferentes (4 e 8 U/kg) de TBA Onabotulínica versus placebo, resultou em melhorias robustas e estatisticamente significativas relacionadas à dose no tônus muscular (escores de EAM) em comparação com placebo, sendo mantidas ao longo do estudo. Além disso, foi utilizada a ETM, outra medida de espasticidade, e ambas as doses apresentaram melhoras significativas em termos do componente dinâmico da medida de espasticidade (M2–M1) na semana 6 (8 U/kg) e nas semanas 2 e 6 (4 U/kg), e na maioria dos pontos de tempo para a medida de amplitude de movimento rápida (M1), mas não na amplitude de movimento lenta (M2).

Vale ressaltar que M1 é uma medida direta de espasticidade, enquanto M2 reflete toda a amplitude de movimento passivo e é influenciado por uma combinação de rigidez muscular e alterações estruturais secundárias de tecidos moles subjacentes. Dessa forma, como M1 apresentou uma mudança mais dramática, responsável pelas mudanças significativas observadas no componente dinâmico, indica que a Onabotulínica reduz efetivamente o tônus muscular, mas não parece alterar as mudanças estruturais subjacentes após um único tratamento (DIMITROVA *et al.*, 2022).

Tilton *et al.* (2017) demonstraram que injeções únicas de Abobotulínica (10 ou 15 U/kg/perna) são suficientes e afirmam que com injeções repetidas de TBA, sua efetividade pode ser perdida, além de haver desenvolvimento de resistência à TBA, em razão da formação de anticorpos contra a toxina. No entanto, outros autores defendem que a aplicação em longo prazo e a dosagem elevada da toxina pode ser considerada uma opção de tratamento segura e estável para as crianças com paralisia cerebral, e que a formação de anticorpos responsável pela não resposta secundária pode ser indiretamente impedida (Ayala *et al.*, 2021; Delgado *et al.*, 2020; Dimitrova *et al.*, 2022; Picelli *et al.*, 2021).

Os estudos sugerem que existe uma dose ideal, de acordo com músculo-alvo, que são comuns na prática clínica para o manejo da espasticidade com a toxina botulínica. Nesse

sentido, é observado que a dose de eficácia para uso pediátrico de Onabotulínica varia de 2,11-12 U/kg para o membro superior e de 3-17,5 para o membro inferior. Enquanto a dose de Abobotulínica para membro superior varia de 8-16 U/kg e para membro inferior 10-19,5 U/kg (Ayala *et al.*, 2021; Delgado *et al.*, 2020; Dimitrova *et al.*, 2022; Farag *et al.*, 2020; Guyot *et al.*, 2019; Picelli *et al.*, 2021; Tilton *et al.*, 2017). Efeitos significativos são observados após 3 meses da sua aplicação (Delgado *et al.*, 2020; Dimitrova *et al.*, 2022; Picelli *et al.*, 2021; Tilton *et al.*, 2017). As doses sugeridas estão resumidas na Tabela 11.

Tabela 11. Síntese dos intervalos de dose recomendados para músculos dos artigos revisados.

Músculo	Faixa de dosagem U/kg de Onabotulínica	Faixa de dosagem U/kg de Abobotulínica
Flexor Radial do Carpo	2,11-12	8-16
Flexor Ulnar do Carpo		
Pronador Redondo		
Braquioradial		
Bíceps Braquial		
Adutor do Polegar		
Flexor Curto do Polegar		
Grácil	7,3	19,5
Adutor Longo	4-7,3	
Adutor Magno		
Psoas	4-6	-
Reto Femoral		
Bíceps Femoral		
Semimembranoso	7,3	19,5
Semitendinoso		
Tibial Posterior	4-6	-
Sóleo	3-17,5	10-15
Gastrocnêmio Medial		10-19,5
Gastrocnêmio Lateral		
Isquiotibiais	4-17,5	-

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

As diluições mais comuns utilizadas nos estudos foram 100U/ 1 mL ou 100U/ 2 mL (intervalo de 1-4 mL de soro fisiológico / frasco) para Onabotulínica e 200U/ 1 mL ou 500 U/ 2,5 mL (intervalo de 1-5 mL de soro fisiológico/ frasco) para Abobotulínica (Ayala *et al.*, 2021; Delgado *et al.*, 2020; Farag *et al.*, 2020; Fonseca *et al.*, 2018). O impacto de taxa da diluição não é conhecido.

Os materiais e medicamentos usados para o procedimento da aplicação da TBA são: TBA (BOTOX® ou DYSPORT®), seringa, agulha, álcool, gaze, soro fisiológico e luva de procedimento. Os preços foram pesquisados através do portal de compras do governo federal

por meio de pregão eletrônico, sendo: R\$ 412,25 (100U de BOTOX®); R\$ 1.134,33 (500U de DYSPORT®); R\$ 0,17; R\$ 0,09; R\$ 0,80; R\$ 0,19 e R\$ 0,32, respectivamente. Os cálculos foram feitos para uma única aplicação assim como o cálculo para o tratamento anual, sendo este realizado por três aplicações, no mesmo músculo (superior ou inferior), com intervalos de três meses entre cada aplicação e utilizando a dose de eficácia recomendada pelo estudo (para BOTOX® membro superior 4 U/kg e inferior 8 U/kg e para DYSPORT® membro superior 8 U/kg e inferior 10 U/kg). A Tabela 12 analisa os gastos com medicamentos.

Tabela 12. Custos dos medicamentos em reais (R\$) para o tratamento de espasticidade com a TBA. Considerando que a idade da criança seja de 3 anos com peso médio de 14 kg.

	Custo por unidade	Custo mensal	Custo anual	Custo-efetividade (R\$/ 1 pt escore de Ashworth)
Onabotulínica (100U BOTOX®)	R\$ 412,25	MS:R\$ 230,86 ^a MI:R\$ 461,72 ^a	MS:R\$ 692,58 MI:R\$ 1.385,16	MS: 76,95 ^e MI: 76,95 ^e
SF 0,9% (10 mL)	R\$ 0,19	R\$ 0,019 ^b	R\$ 0,057	0,019 ^b
Total	R\$ 412,44	MS:R\$ 230,88 MI:R\$ 461,74	MS:R\$ 692,64 MI:R\$ 1.385,22	MS: 76,97 MI: 76,97
Abobotulínica (500U DYSPORT®)	R\$ 1.134,33	MS: R\$ 254,09 ^c MI: R\$ 317,61 ^c	MS:R\$ 762,27 MI:R\$ 952,84	MS: 79,40 ^f MI: 59,70 ^f
SF 0,9% (10 mL)	R\$ 0,19	R\$ 0,047 ^d	R\$ 0,141	0,047 ^d
Total	R\$ 1.134,52	MS:R\$ 254,14 MI:R\$ 317,66	MS:R\$ 762,41 MI:R\$ 952,98	MS: 79,45 MI: 59,75

SF= soro fisiológico/MS = Membro Superior/ MI= Membro Inferior/pt= ponto/ ^a = por aplicação é utilizada média de 56U= R\$ 230,86 (MS) e 112U= R\$ 461,72 (MI) e, sabendo-se que um frasco de 100U= R\$ 412,25/ ^b= por aplicação é utilizada média de 1 mL= R\$ 0,019, sabendo-se que uma ampola de 10 mL = R\$ 0,19/ ^c = por aplicação é utilizada média de 112U= R\$ 254,09 (MS) e 140U= R\$ 317,61 (MI), sabendo-se que um frasco de 500U= R\$ 1.134,33; ^d = por aplicação é utilizada média de 2,5 mL= R\$ 0,047, sabendo-se que uma ampola de 10 mL = R\$ 0,19/ ^e= por cada ponto modificado, sabendo-se que o valor de modificação da Escala de Ashworth é 3 pontos (MS) e 6 pontos (MI)/ ^f= por cada ponto modificado, sabendo-se que o valor de modificação da Escala de Ashworth é 3,2 pontos (MS) e 5,32 pontos (MI).

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Na análise de impacto orçamentário comparando as toxinas Onabotulínica e Abobotulínica, sem prejuízo à qualidade do tratamento e estabelecendo a relação custo-efetividade, foi observado, a partir da Tabela 12, que os custos são maiores para os pacientes que utilizam a toxina Abobotulínica (DYSPORT®) para membro superior, enquanto que para membro inferior seu custo é reduzido quando comparada a toxina Onabotulínica (BOTOX®).

7 DISCUSSÃO

Nesta revisão da literatura, os resultados indicam que o bloqueio químico com a toxina botulínica é seguro e provoca diminuição do tônus muscular de pacientes pediátricos com PC espástica. Os resultados referentes à espasticidade de membros inferiores mostraram uma melhora na marcha de crianças portadoras de paralisia cerebral (Ayala *et al.*, 2021; Dimitrova *et al.*, 2022; Fonseca *et al.*, 2018; Guyot *et al.*, 2019; Mathevon *et al.*, 2019; Milne, Miao e Beattie, 2020; Picelli *et al.*, 2021; Tilton *et al.*, 2017). Já em membros superiores houve melhora na amplitude de movimento e melhora da função, além da melhora cosmética em relação à “mão fechada” característica da paralisia cerebral (Ayala *et al.*, 2021; Delgado *et al.*, 2020; Farag *et al.*, 2020; Mathevon *et al.*, 2019; Picelli *et al.*, 2021). Tudo isto nos autoriza afirmar que este tipo de tratamento confere melhor qualidade de vida aos pacientes a ele submetidos.

De acordo com o estudo, foi observado que em pacientes com PC o uso da TBA não tem o poder curativo da lesão cerebral, e sim na modificação da resposta do cérebro aos músculos, induzindo a redução temporária do tônus muscular, facilitando os movimentos e proporcionando uma melhora da mobilidade articular do membro afetado (TEDESCO; MARTINS; PANISSON, 2014). Deve-se notar, porém, que o tratamento com toxina botulínica em crianças tem sua época certa, antes que as deformidades se estruturam na evolução da paralisia cerebral (BRASIL, 2014).

Em geral, existem algumas evidências para propor que, associadas com outras modalidades de tratamento como intervenções de fisioterapia e de terapia ocupacional, as injeções podem ajudar a manter ou melhorar a função em uma idade mais avançada, adiar a idade para a cirurgia, reduzir a incidência de reoperações e diminuir a prevalência de procedimentos cirúrgico. A reabilitação, portanto, faz com que os benefícios da redução da espasticidade após a aplicação da toxina botulínica possam ser potencializados através de exercícios de fortalecimento, alongamento e eletroestimulação, visando a promoção do desempenho funcional (Ayala *et al.*, 2021; Delgado *et al.*, 2020; Dimitrova *et al.*, 2022; Fonseca *et al.*, 2018; Mathevon *et al.*, 2019; Milne, Miao e Beattie, 2020; Picelli *et al.*, 2021).

Neste estudo, maior prevalência de crianças com PC espástica do sexo masculino (63%) em relação ao sexo feminino (37%) foi identificada em todas as faixas etárias analisadas (0-17 anos) corroborando com o levantamento feito pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2014). De acordo com Lieshout *et al.* (2017), fatores específicos podem estar associados ao início da PC, a prematuridade e o baixo peso era um fator predominante para crianças do gênero masculino.

Os efeitos da injeção podem ser sentidos nas primeiras semanas após a aplicação e em torno de 3 meses apresenta o seu efeito máximo (TILTON *et al.*, 2017), ocasião em que o paciente poderá ser avaliado quanto a possibilidade de se recomendar uma nova aplicação em tempo devido. Também é relatada uma maior duração de efeito e aumento do tempo entre duas aplicações, em pacientes que utilizam a TBA por um período mais prolongado (Delgado *et al.*, 2020; Dimitrova *et al.*, 2022; Picelli *et al.*, 2021).

A duração dos efeitos clínicos dependerá de vários fatores, os quais devem ser considerados no processo de tomada de decisão, entre eles: dose total utilizada, gravidade do quadro clínico, presença de outros tipos de terapia associada e fatores individuais como capacidade de regeneração neurológica (SÄTILÄ, 2020). Sabendo-se disso é importante que uma análise clínica detalhada seja realizada incluindo diferenciação de dinâmica e estrutural, componentes da deformidade, bem como a definição de uma meta de tratamento para o paciente específico. Uma vez que abordagem terapêutica com TBA se estende da infância à idade adulta, e o tratamento deve levar em consideração a mudança nas indicações com a idade.

Para cada segmento tratado, e mais especificamente, músculos a ser tratados existem parâmetros de doses mínimas e máximas aceitáveis e número de injeções por músculo para distribuição dessas dosagens (SPOSITO, 2004). A dose de eficácia para uso pediátrico varia de 2 a 19,5 U/kg dependendo do músculo-alvo e da formulação utilizada (Ayala *et al.*, 2021; Delgado *et al.*, 2020; Dimitrova *et al.*, 2022; Farag *et al.*, 2020; Guyot *et al.*, 2019; Picelli *et al.*, 2021; Tilton *et al.*, 2017).

Nesse estudo, apesar de todas as crianças terem o mesmo diagnóstico de PC espástica, observou-se diferenças entre as doses, localização e pouca informação quanto ao número de injeções. Isso se deve ao fato de o diagnóstico de paralisia cerebral ser muito diversificado em termos de deficiências e limitações que uma criança pode experimentar (mesmo dentro dos limites dos critérios de inclusão do estudo) e essas diferenças enfatizam a necessidade de uma medida mais flexível e sensível que avalie o impacto do tratamento para crianças com PC de uma forma mais significativa (VARGUS-ADAMS, 2009).

A prática atual é guiada pelas diretrizes do Ministério da Saúde (Portaria nº 2/SAS/MS, de 29 de maio de 2017) que recomenda TBA para o tratamento de espasticidade focal ou segmentar em membros de crianças com PC, entretanto as decisões clínicas são baseadas na experiência do provedor, peso dos riscos e benefícios, juntamente com evidências para tratamento em faixas etárias semelhantes. Ademais, dependendo da apresentação clínica da espasticidade em alguns pacientes, a dose total e/ou por músculo de TBA pode ser maior.

Nesse cenário vale ressaltar que o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes parece ser favorecido pela terapia de longa duração com altas doses e curtos intervalos entre as injeções do ciclo de tratamento (BRASIL, 2017). Além disso, os tratamentos com altas doses de TBA podem ser mais custosos. Assim, estratégias terapêuticas para estabelecer protocolos clínicos mais específicos e padronizados são indispensáveis, apontando para a necessidade de um tratamento seguro e eficaz. Tal protocolo a ser estabelecido deve levar em consideração a variabilidade clínica dos pacientes com PC, com avaliações bastante detalhadas e voltadas ao desenvolvimento funcional que auxilie na determinação correta da posologia, bem como em um eventual reajuste ou aplicação de regime posológico individualizado. Por isto, antes de recomendar a utilização dessa intervenção e o seu subsídio governamental, é necessário que seja estabelecido um protocolo padronizado.

A ocorrência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento é baixa, normalmente tratam-se de problemas autolimitados. Um dos efeitos colaterais mais recorrente, após a aplicação da TBA, é a perda funcional, mesmo que temporária. Geralmente é atribuída ao mecanismo de ação da toxina na redução da espasticidade e, como consequência, evidencia a presença de fraqueza muscular, podendo aumentar a frequência de quedas, cansaço e marcha instável, em indivíduos que estão acostumados a deambular com músculos espásticos (KOMAN *et al.*, 2000). Isso porque muitos pacientes utilizam da espasticidade como um fator facilitador para determinados atos motores específicos, que assim poderiam ficar comprometidos.

Outro ponto a ser considerado é a escolha da formulação da TBA, BOTOX[®] (Allergan, EUA) e DYSPORT[®] (Ponton, Reino Unido), que apresentam particularidades com relação ao seu comportamento farmacocinético (BRASIL, 2017). Em relação a potência dos produtos, os estudos mostram que DYSPORT[®] apresenta uma potência na proporção de três a cinco vezes menor em relação ao BOTOX[®], sendo necessárias menos unidades de BOTOX[®] para o tratamento da espasticidade, o que gera grande implicação na eficácia e segurança (Ayala *et al.*, 2021; Guyot *et al.*, 2019). Dentre as peculiaridades, o DYSPORT[®] contém lactose em sua composição que é sabidamente uma substância alergênica e aumenta a possibilidade de reações adversas, especialmente em crianças (ANVISA, 2011; FDA, 2018). Além disso, com relação ao custo do tratamento, deve-se considerar que as unidades de BOTOX[®] são mais econômicas para o tratamento de membros superiores, porém mais custosa para membros inferiores.

Em todos os cenários avaliados no estudo de custo-efetividade, a toxina Onabotulínica (BOTOX[®]) mostrou-se mais vantajosa para o tratamento de espasticidade focal ou multifocal

em membros superiores, uma vez que deve-se levar em conta a dose total utilizada, pois em doses mais altas o seu custo se tornar mais elevado quando comparado ao da toxina Abobotulínica (DYSPORT®). Considerando as evidências analisadas, embora haja eficácia, a dose ideal ainda não foi estabelecida, de forma tal que potencialize os benefícios sem aumentar os riscos, evidenciando a necessidade de uma padronização no regime posológico. Inclusive, em 2022, foi publicado pelo CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS) um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade que aponta a utilização da TBA para o tratamento de crianças com paralisia cerebral espástica, mas não há uma padronização posológica, apenas comprovação de eficácia e segurança da TBA.

Apesar de a literatura sugerir que os efeitos do uso da TBA são maiores do que os observados em outros métodos utilizados para diminuir a espasticidade, a indicação desta terapia medicamentosa deve ser avaliada individualmente a cada paciente. Isso significa que embora muitos estudos tenham documentado atenuação significativa da espasticidade em pacientes com PC, a relevância clínica deste procedimento terapêutico deve ser avaliada com cautela (BRASIL, 2017). Observa-se frequentemente na clínica que alguns pacientes parecem estar adaptados à presença da espasticidade, muitas vezes utilizando a mesma para realizar atividades funcionais relevantes (BRASIL, 2014). Nestes casos, é necessário avaliar cuidadosamente o impacto de se retirar um componente importante na dinâmica utilizada pelo paciente. Dessa maneira, é fundamental que seja feito em serviços especializados em medicina física e reabilitação com profissionais capacitados para a aplicação de TBA para, então, aproveitar dos seus efeitos e estabelecer adequadamente a conduta terapêutica.

A revisão da literatura apresentada atualmente evidencia como ponto positivo a reunião de procedimentos metodológicos bastante adequados para investigações de intervenção, como randomização, cegamento, presença de grupo controle e placebo. Tais procedimentos reforçam a qualidade da evidência científica disponível, bem como é possível perceber a manutenção de efeitos em médio e longo prazo num período de 3 até 12 meses (Ayala *et al.*, 2021; Dimitrova *et al.*, 2022; Milne, Miao e Beattie, 2020; Tilton *et al.*, 2017), entretanto após este período, os efeitos começam a diminuir, podendo retornar à situação de pré-aplicação. Desta forma, é preciso que sejam realizados estudos longitudinais com um tempo de seguimento maior, para que seja possível mensurar a continuidade dos efeitos da TBA.

Dentre as limitações do estudo, destacam-se a quantidade de estudos mais específicos, divergentes doses/locais e número de injeções inconsistentes entre as pesquisas, o que pode influenciar os resultados. Portanto, considerando a falta de consistência entre os dados, não foi

possível descrever protocolos específicos para a aplicação da toxina botulínica tipo A, evidenciando a necessidade de uma padronização posológica. Além disso, estudos com diferentes diluições, até agora, produziram resultados inconclusivos, sendo necessária a condução de outros ensaios com doses constantes associadas a variados volumes para estabelecer a taxa de diluição adequada.

8 CONCLUSÃO

De acordo com a revisão de literatura realizada, a aplicação da toxina botulínica do tipo A é considerada uma opção de tratamento segura e eficaz para as crianças com paralisia cerebral do tipo espástica, mas limitada por apresentar um modo de ação temporário como um tratamento de espasticidade focal e as restrições sobre dose total distribuída por sessão. Constitui-se em uma poderosa ferramenta para melhora da espasticidade, mobilidade articular, alongamento muscular, ganho de amplitude de movimento, melhora do tônus e da funcionalidade, seja na marcha ou uso dos membros, em um período de até 3 meses após sua aplicação. Estes fatores privam os indivíduos acometidos de usufruir das atividades funcionais que normalmente desenvolveriam, podendo levá-los a uma condição de isolamento social, alteração psíquica, evoluindo para diminuição da qualidade de vida.

Salientamos a necessidade de realização de estudos com um tempo de seguimento maior, no sentido de aprofundar os resultados obtidos na aplicação de toxina botulínica no ganho de funcionalidade em crianças com paralisia cerebral. Por fim, vale ressaltar o carecimento de protocolo padronizado para esta intervenção, pautado na posologia terapêutica, com o objetivo de oferecer a melhor informação disponível para a tomada de decisão clínica. A importância desse método não se resume apenas na melhora dos sintomas, ele proporciona uma perspectiva de vida melhor para os pacientes assim como para os seus familiares.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Registro de produtos biológicos**. Bases legais e guias: coletânea. Brasília, DF, 2011. Disponível em: <https://www.abdi.com.br/Estudo/registro_produtos_biologicos_hemoterapicos_FINAL.pdf>

AOKI, K. R. Pharmacology and immunology of botulinium toxin serotypes. **Journal of Neurology**, v. 248, n. 1, p. 3–10, 2001.

ASSIS-MADEIRA, E. A; CARVALHO, S. G. de; Paralisia cerebral e fatores de risco ao desenvolvimento motor: uma revisão teórica. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, v. 9, n. 1, p.142–163, 2009.

AYALA, L. *et al.* Assessments and Interventions for Spasticity in Infants With or at High Risk for Cerebral Palsy: A Systematic Review. **Pediatric Neurology**, v. 118, n. 2, p. 72–90, 2021.

BHIMANI R. e ANDERSON, L. Clinical Understanding of Spasticity: Implications for Practice. **Rehabilitation Research and Practice**, v. 2014, n. 4, p. 1–10, 2014.

BORGES, M. J. *et al.* **Efeito da toxina botulínica tipo a no tratamento de espasticidade de pacientes com sequelas de AVC e sua influência na funcionalidade: meta-análise**. 2018. 73 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde) - Universidade Federal de Goiás, Jataí, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria conjunta nº 2, de 29 de maio de 2017**. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de espasticidade. Brasília, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.318, de 23 de julho de 2002**. Determina os medicamentos, da tabela descritiva do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde - SIA/SUS, que sejam utilizados para dispensação dos Medicamentos Excepcionais estabelecidos pela Secretaria de Assistência à Saúde/SAS. Brasília, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de atenção à pessoa com paralisia cerebral**. Ministério da Saúde, 2014.

BRATZ, P. D. E.; MALLETT, E. K. V. Toxina botulínica tipo A: abordagens em saúde. **Revista Saúde Integrada**, v. 8, n. 15, p. 15–6, 2015.

CHAGAS, P. S. C. *et al.* Comprimento de isquiotibiais, função motora grossa e marcha em crianças e adolescentes com paralisia cerebral. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 26, n. 4, p. 366–372, 2019.

COLHADO, O. C. G.; BOEING, M., ORTEGA, L. B. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 59, n. 3, p. 366–81, 2009.

CONITEC. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade**. Brasília, 2022.

DAN, B. *et al.* **Cerebral Palsy: Science and Clinical practice**. Londres: Mac Keith Press, 2014. 772 p.

DELGADO, M. R. *et al.* Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA for upper limb spasticity in children with cerebral palsy: a randomized repeat-treatment study. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 63, n. 5, p. 592–600, 2020.

DIMITROVA *et al.* Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA with standardized physiotherapy for the treatment of pediatric lower limb spasticity: A randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial. **NeuroRehabilitation**, v. 50, n.1, p. 33–46, 2022.

DOS SANTOS, A. F. Paralisia cerebral: uma revisão da literatura. **Montes Claros**, v. 16, n. 2, p. 67–82, 2014.

DRESSLER, D.; BENECKE, R. Botulinum toxin treatment of axial and cervical dystonia. **Disability and Rehabilitation**, v. 29, n. 23, p. 1769–1777, 2007.

DRESSLER, D.; SABERI, F. A.; BARBOSA, E. R. Botulinum toxin: mechanisms of action. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 63, n. 1, p. 180–185, 2005.

ELIASSON, A. C. *et al.* The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 48, n. 7, p. 549–554, 2006.

ESQUENAZI, A. *et al.* Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of adult spasticity in the upper motor neuron syndrome. **Toxicon**, v. 67, n. 5, p. 115–128, 2013.

FARAG, S. M. *et al.* Botulinum Toxin A Injection in Treatment of Upper Limb Spasticity in Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **JBJS Reviews**, v. 8, n. 3, 2020.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. CDER. **Therapeutic Biologic Products**. 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/forindustry/userfees/prescriptiondruguserfee/ucm164641.pdf>.

FONSECA, Jr P.R. *et al.* Effect of physiotherapeutic intervention on the gait after the application of botulinum toxin in children with cerebral palsy: systematic review. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 54, n. 5, p.757–765, 2018.

FONSECA, L. F. *et al.* Encefalopatia crônica (paralisia cerebral). In: FONSECA, L. F.; XAVIER, C. C.; PIANETTI, G. **Compêndio de neurologia infantil**. 2. ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2011. p. 669-679.

- GRAHAM, H. K. *et al.* Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. **Gait Posture**, v. 11, n. 1, p. 67–79, 2000.
- GUYOT, P. *et al.* Botulinum toxins type A (BONT-A) in the management of lower limb spasticity in children: a systematic literature review and bayesian network meta-analysis. **Journal of Child Neurology**, v. 34, n. 7, p. 371–381, 2019.
- HATHEWAY, C. L.; FERREIRA, J. Detection and Identification of Clostridium botulinum Neurotoxins. In: **Natural Toxins II Plenum Press**, New York: Marcel Decker, 1996. p.481–498.
- HIMPENS, E. *et al.* Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 50, n. 5, p. 334–340, 2008.
- HUANG, W.; FOSTER, J. A.; ROGACHEFSKY, A. S. Pharmacology of botulinum toxin. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 43, n. 2, p. 249–59, 2000.
- JANKOVIC, J. Botulinum Toxin in clinical practice. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 75, n. 7, p. 951–957, 2004.
- KEEN, M. *et al.* Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: results of double blind, placebo controlled study. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 94, n. 1, p. 94–99, 1994.
- KOMAN, L. A. *et al.* Botulinum Toxin Type A neuromuscular blockade in treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. **Journal of Pediatric Orthopaedics**, v. 20, n. 1, p.108–15, 2000.
- KOMAN, L. A. *et al.* Management of cerebral palsy with botulinum A toxin: preliminary investigation. **Journal of Pediatric Orthopaedics**, v.13, n. 4, p. 489–495, 1993.
- LIANZA, S. Consenso Nacional sobre Espasticidade. **Diretrizes para diagnósticos e tratamentos**. São Paulo: SBMFR, 2001. p. 15–38.
- LIESHOUT, Pascal van *et al.* Onset factors in cerebral palsy: a systematic review. **Neurotoxicology**, v. 61, p. 47–53, 2017.
- MATARASSO, S. L. Complications of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. **Dermatologic Surgery**, New York, v. 24, n. 4, p. 1249–1254, 1998.
- MATHEVON, L. *et al.* Adjunct Therapies to improve outcomes after botulinum toxin injection in children: A systematic review. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 62, n. 4, p. 283–290, 2019.
- MILNE, N.; MIAO, M.; BEATTIE, E. The effects of serial casting on lower limb function for children with Cerebral Palsy: a systematic review with meta-analysis. **BMC Pediatrics**, v. 20, n. 1, p. 324, 2020.
- MONTEIRO, C. B. M. **Realidade virtual na paralisia cerebral**. São Paulo: Plêiade, 2011.

- MOORE, P.; NAUMANN, M. **General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin**: Handbook of botulinum toxin treatment. 2. ed. Oxford: Blackwell Science, 2003. p. 28–75.
- MORRIS, C. Definition and classification of cerebral palsy: a historical perspective. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 109, p. 3–7, 2007.
- NOVAK I. *et al.* Clinical Prognostic Messages From a systematic review on cerebral palsy. **Pediatrics**, v.130, n. 5, p. 1285–312, 2012.
- OLIVEIRA, A. I. A. de; GOLIN, M. O; CUNHA, M. C. B. Aplicabilidade do Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS) na paralisia cerebral – revisão da literatura. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 35, n. 3, 2010.
- O'SHEA, T. M. Diagnosis, treatment, and prevention of cerebral palsy in near-term/term infants. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v.51, n. 4, p. 816–28, 2008.
- PALISANO, R. J. *et al.* Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 50, n. 10, p. 744–750, 2008.
- PARK, J. *et al.* The effects of exercise with tens on spasticity, balance, and gait in patients with chronic stroke: a randomized controlled trial. **Medical Science Monitor**, v. 20, p. 1890–1896, 2014.
- PATHAK, M. S. *et al.* Management of spasticity in adults: practical application of botulinum toxin. **European Journal of Neurology**, v. 13, n.1, p. 42–50, 2006.
- PEREIRA, H. V. Paralisia cerebral. **Residência Pediátrica**, v. 8, n. 1, p. 49–55, 2018.
- PICELLI, A. *et al.* Adjuvant treatments associated with botulinum toxin injection for managing spasticity: An overview of the literature. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 62, n. 4, p. 291–296, 2019.
- PICELLI, A. *et al.* Electrical Stimulation of injection muscles boost botulinum toxin effect on spasticity: rationale, systematic review and state of the art. **Toxins**, v. 13, n. 5, p. 303, 2021.
- PIUCCO, E. C. **Efeitos da toxina botulínica na marcha de crianças com paralisia cerebral espástica**. 2010. 124 p. Dissertação (Mestrado em Ciências do Movimento Humano – Área: Estudos Biocomportamentais do Movimento Humano) – Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-graduação em Ciências do Movimento Humano, Florianópolis, 2010.
- PORTELLA, L. V. *et al.* Os efeitos da toxina botulínica no tratamento da espasticidade: uma revisão da literatura. **Revista da Fisioterapia da Universidade de São Paulo**, v. 11, n. 1, p. 47–55, 2004.
- PORTO, C. C. **Semiologia Médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Anthares, 2014. 1335 p.

QUEIROZ, D. T. S. *et al.* Comparação entre GMFCS e CIF na avaliação da funcionalidade na paralisia cerebral. **Revista Neurociências**, v. 28, p. 1–27, 2020.

ROSALES, R.L.; BIGALKE, H.; DRESSLER, D. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. **European Journal of Neurology**, Filipinas, v. 13, n. 1, p. 2–10, 2006.

ROSENBAUM, P. *et al.* Definition and classification of cerebral palsy. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 49, n. 6, p. 108–14, 2007.

RYAN, J. M. *et al.* Exercise interventions for cerebral palsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 6, n. 6, 2017.

SÄTILÄ, H. Over 25 Years of Pediatric Botulinum Toxin Treatments: What Have We Learned from Injection Techniques, Doses, Dilutions, and Recovery of Repeated Injections? Departamento de Neuropediatria. **Toxins**, v. 12, n. 7, p. 440, 2020.

SHAIKH, S. I.; HEGADE, G. Role of Anesthesiologist in the Management of a Child with Cerebral Palsy. **Anesthesia: Essays and Researches**, v. 11, n. 3, p. 544, 2017.

SIEW. **Botox vs Dysport vs Xeomin: Differences Between Botulinum Toxin Type A Formulations**. 2017. Disponível em: <<https://drsiew.com/botox-dysport-xeomin-differences/>>.

SILVA; MOURA; GODOY. A marcha no paciente hemiparético. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 3, n. 2, p. 261–273, 2005.

SPOSITO, M. M. M. Botulinic Toxin Type A: action mechanism. **Acta Fisiátrica**, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 25–37, 2009.

SPOSITO, M. M. M. Toxina botulínica tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico. **Acta Fisiátrica**, São Paulo, v. 11, n.1, p.7–44, 2004.

SPOSITO, M. M. M.; ALBERTINI, S. B. Tratamento farmacológico da espasticidade na paralisia cerebral. **Acta Fisiátrica**, v. 17, n. 2, p. 62–67, 2010.

TEDESCO, A. P.; MARTINS, J.; PANISSON, R. Focal treatment of spasticity using botulinum toxin A in cerebral palsy cases of GMFCS level V: evaluation of adverse effects. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 49, n. 4, p. 359–363, 2014.

THIBAUT, A. *et al.* Spasticity after stroke: Physiology, assessment and treatment. **Brain Injury**, v. 27, n. 10, p. 1093–1105, 2013.

TILTON, A.H.; MARIA, B. L. Consensus statement on pharmacotherapy for spasticity. **Journal of Child Neurology**, v. 16, n. 1, p. 66–67, 2001.

TILTON, A.H. Management of spasticity in children with cerebral palsy. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 11, n. 1, p. 58–65, 2004.

TILTON *et al.* AbobotulinumtoxinA (Dysport®) improves function according to goal attainment in children with dynamic equines due to cerebral palsy. **Journal of Child Neurology**, v. 32, n. 5, p. 482–487, 2017.

TIGHE, A. P.; SCHIAVO, G. Botulinum neurotoxins: Mechanism of action. **Toxicon**, v. 67, p. 87–93, 2013.

TORRES, S. *et al.* Neutralizing antibodies to botulinum neurotoxin type A in aesthetic medicine: five case reports. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 7, n. 7, p. 11–17, 2014.

VARGUS-ADAMS, J. Understanding function and other outcomes in cerebral palsy. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**. v. 20, n. 3, p. 567–575, 2009.

VASCONCELOS, A. F. M. *et al.* Toxina botulínica nos músculos masseter e temporal: considerações farmacológicas, anatômicas e clínicas. **Revista de cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial**, v. 17, p. 50–54, 2017.

VILASBÔAS, Í. G. M. *et al.* Eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento da paraparesia espástica: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 54, n. 2, p. 34–39, 2018.

WARD, A.B. Spasticity treatment with botulinum toxins. **Journal of Neural Transmission**, v. 115, n. 4, p. 607–616, 2008.

YAM, W. K.; LEUNG, M. S. Interrater reliability of Modified Ashworth Scale and Modified Tardieu Scale in children with spastic cerebral palsy. **Journal of Child Neurology**, v. 21, n. 12, p. 1031–1035, 2006.

ZANINI, G.; CEMIN, N. F.; PERALLES, S. N. Paralisia Cerebral: causas e prevalências. **Fisioterapia em Movimento**, v. 22, n. 3, p. 375–381, 2009.

ANEXO – Classificação Estatística Internacional de Doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10). Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria conjunta nº 2, de 29 de maio de 2017**. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de espasticidade. Brasília, 2017.

**CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E
PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)**

- G04.1 Paraplegia espástica tropical
- G80.0 Paralisia cerebral espástica
- G80.1 Diplegia espástica
- G80.2 Hemiplegia infantil
- G81.1 Hemiplegia espástica
- G82.1 Paraplegia espástica
- G82.4 Tetraplegia espástica
- I69.0 Sequelas de hemorragia subaracnóidea
- I69.1 Sequelas de hemorragia intracerebral
- I69.2 Sequelas de outras hemorragias intracranianas não traumáticas
- I69.3 Sequelas de infarto cerebral
- I69.4 Sequelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico
- I69.8 Sequelas de outras doenças cerebrovasculares e das não especificadas
- T90.5 Sequelas de traumatismo intracraniano
- T90.8 Sequelas de outros traumatismos especificados na cabeça