



RBO

REVISTA BRASILEIRA DE ORTOPEDIA

www.rbo.org.br



Artigo Original

Tratamento focal da espasticidade com toxina botulínica A na paralisia cerebral GMFCS nível V – Avaliação de efeitos adversos[☆]

Ana Paula Tedesco*, Juliana Saccol Martins e Renata D'Agostini Nicolini-Panisson

Instituto de Neuro-Ortopedia, Caxias do Sul, RS, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 7 de fevereiro de 2013

Aceito em 1 de agosto de 2013

On-line em 14 de março de 2014

Palavras-chave:

Paralisia cerebral

Espasticidade muscular

Toxinas botulínicas

RESUMO

Objetivo: relatar a experiência da aplicação de toxina botulínica A (TBA) em uma série de pacientes com paralisia cerebral (PC) GMFCS nível V.

Métodos: estudo retrospectivo de série de casos, 33 pacientes com PC GMFCS nível V que receberam 89 sessões para aplicação de TBA (84 Botox® e cinco outras apresentações), em busca basicamente de efeitos adversos.

Resultados: o número médio de sessões para aplicação por paciente foi três e a idade média em cada injeção foi 4+6 anos (1,6-13 anos). Os músculos mais frequentemente injetados foram gastrocnêmios, isquiotibiais, adutores do quadril, bíceps braquial e flexores dos dedos. A dose média total foi 193 U e a dose média por peso foi 12,5 U/kg. Somente um paciente recebeu anestesia para as injeções e sedação não foi usada em qualquer caso. Não foram observados efeitos adversos locais ou sistêmicos dentro de seguimento mínimo de um mês. **Conclusão:** a ausência de efeitos adversos em nossa série está provavelmente relacionada ao uso de doses baixas e ao não emprego de sedação ou anestesia. De acordo com nossos dados, a TBA pode ser usada de forma segura em pacientes com PC GMFCS nível V, em doses baixas e preferencialmente sem sedação ou anestesia.

© 2014 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Focal treatment of spasticity using botulinum toxin A in cerebral palsy cases of GMFCS level V: evaluation of adverse effects

ABSTRACT

Objective: to report on the experience of injections of botulinum toxin A (BTA) in a series of patients with cerebral palsy of Gross Motor Function Classification System (GMFCS) level V. **Methods:** this was a retrospective case series study on 33 patients with cerebral palsy of GMFCS level V who received 89 sessions of BTA application (of which 84 were Botox® and five were other presentations), in which the basic aim was to look for adverse effects.

Results: the mean number of application sessions per patient was three, and the mean age at the time of each injection was 4+6 years (range: 1.6 to 13 years). The muscles that most frequently received injections were the gastrocnemius, hamstrings, hip adductors, biceps

Keywords:

Cerebral palsy

Muscle spasticity

Botulinum toxin

[☆] Trabalho realizado no Instituto de Neuro-Ortopedia, Caxias do Sul, RS, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: contato@anapaulatedesco.med.br (A.P. Tedesco).

brachii and finger flexors. The mean total dose was 193 U and the mean dose per weight was 12.5 U/kg. Only one patient received anesthesia for the injections and no sedation was used in any case. No local or systemic adverse effects were observed within the minimum follow-up of one month.

Conclusion: the absence of adverse effects in our series was probably related to the use of low doses and absence of sedation or anesthesia. According to our data, BTA can be safely used for patients with cerebral palsy of GMFCS level V, using low doses and preferably without sedation or anesthesia.

© 2014 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A toxina botulínica do tipo A (TBA) tem sido empregada há mais de duas décadas no tratamento da espasticidade na paralisia cerebral (PC), principalmente na faixa etária dos dois aos oito anos e em casos de deformidades dinâmicas focais, com o principal objetivo de, por meio do controle da deformidade, postergar procedimentos cirúrgicos. Guardadas as doses totais, as doses por peso e a técnica de aplicação, a segurança de seu emprego já foi demonstrada em inúmeros trabalhos e são praticamente ausentes os efeitos adversos.¹

Esparcos casos de efeitos adversos sérios, entretanto, foram relatados nos últimos anos, relacionados a pacientes de GMFCS nível V, ou seja, pacientes gravemente envolvidos, não deambuladores, com mínimo ou ausente controle da posição da cabeça e frequentemente com disfunções respiratórias de vários graus. Os relatos concluem pela relação com disfunções respiratórias preexistentes, como a paralisia pseudobulbar, o que sugere que outras modalidades terapêuticas sejam empregadas no tratamento desses pacientes.²⁻⁶

Apesar do padrão generalizado da espasticidade, nos pacientes GMFCS nível V a TBA pode ser indicada na tentativa de melhorar a postura e o posicionamento, aliviar desconfortos e facilitar o cuidado e o uso de órteses.⁶

Em nossa experiência a TBA tem se mostrado completamente segura, independentemente do nível de GMFCS. O objetivo deste trabalho é relatar a experiência da aplicação de TBA em uma série de pacientes com paralisia cerebral GMFCS nível V.

Materiais e métodos

Entre 2000 e 2010, 188 pacientes portadores de PC receberam 412 sessões para aplicação de TBA, pela primeira autora. Desses, 33 pacientes pertenciam ao nível V do GMFCS. Eles receberam TBA em 89 sessões e são o alvo de análise deste estudo. Um termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os pacientes para aplicação da medicação e para uso dos dados relativos ao tratamento, com resguardo da identidade. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Círculo (Fundação da Serra Gaúcha).

Resultados

Dos pacientes, 25 eram do sexo masculino e oito do feminino. A idade média nas aplicações foi de quatro anos e seis

meses (idade mínima de um ano e seis meses e máxima de 13 anos). Cerca de 50% dos pacientes apresentavam relato clínico de dificuldades de deglutição e três usavam gastrostomia como via exclusiva de alimentação. Vários pacientes tinham história de complicações pulmonares e 12 já haviam necessitado de tratamento hospitalar. Na ocasião das injeções, todos os pacientes apresentavam-se em boas condições de saúde, sem uso de antibióticos. As sessões para aplicação ocorreram sem sedação ou anestesia, com exceção de um caso em que anestesia por máscara foi administrada.

Os pacientes apresentavam-se para as sessões após avaliação ortopédica, na qual havia sido feito planejamento dos músculos a serem aplicados, bem como cálculo da dosagem total e por ponto. Foram anotados dose total e por peso, os músculos injetados e a dose por ponto e no seguimento, além dos resultados, a ocorrência de efeitos adversos.

Botox® foi a apresentação de TBA usada em 84 injeções e em cinco outras apresentações foram usadas – duas aplicações foram feitas com Dysport® e três com Prosigne®. A dose média total para Botox® foi de 193 U, com variação de 100 a 300 U. A dose total de Dysport® foi de 500 U nas duas aplicações, com dose média de 45 U/k em uma aplicação e 50 U/k na outra. A dose total de Prosigne® foi de 200 U nas três aplicações e a dose por peso foi de 14, 12,5 e 16 U/k. Em 62 injeções, a dose média foi de 12,5 U/k para a apresentação Botox®, variação entre 6 e 22 U/k; em 27 injeções a dose por peso não foi identificada na revisão de prontuário.

A média do número de sessões por paciente foi 2,7, 13 (40%) tiveram apenas uma sessão e oito (24%), duas. Dois (6%) tiveram nove sessões. O intervalo mínimo entre as aplicações foi de seis meses.

Os músculos mais frequentemente injetados foram gastrocnêmio (61 injeções), isquiotibiais (54), adutores dos quadris (30), bíceps braquial (28) e flexores longos dos dedos das mãos (26). Outros músculos injetados foram: flexores do punho, adutor do polegar e pronador redondo. A média de grupos musculares injetados foi de três por sessão. Em 31 sessões, três grupos musculares foram injetados, em 23, dois grupos musculares e em 11, apenas um grupo muscular recebeu a medicação. Em quase todas as sessões a aplicação foi bilateral.

Discussão

A contribuição da TBA no manejo da espasticidade na PC é inquestionável. A grande maioria dos trabalhos da literatura demonstra baixo índice de complicações e efeitos adversos. Um estudo de 2009 revisou os trabalhos de 1990 a 2008 (20

estudos de metanálise – 882 participantes) e apontou somente 35 eventos adversos, leves, que incluíram infecções respiratórias, bronquite, faringite, asma, fraqueza muscular, incontinência urinária, quedas, convulsões e dor inespecífica, mas concluiu como seguro o uso de TBA na PC.¹ Cotéet al.⁷ revisaram o sistema de relatórios da FDA (Food and Drug Administration, dos EUA) de 1989 a 2003, em busca de efeitos adversos da toxina botulínica tipo A (Botox®) para uso estético ou cosmético. Eles identificaram 1.437 relatos de efeitos adversos, 1.031 em uso cosmético e 406, terapêutico. Em ambas as indicações a maioria dos pacientes que tiveram efeitos adversos era mulher com idade média de 50 anos. Dos 406 casos de eventos adversos para o uso terapêutico, 217 foram classificados como sérios, incluindo 28 óbitos (por parada respiratória, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, pneumonia, incluindo de aspiração), e 26 deles tinham doenças subjacentes. A idade média dos pacientes que foram ao óbito era de 44 anos. É importante salientar que esse estudo não cita os diagnósticos dos pacientes tratados e não faz distinção de idade para pacientes menores de 20 anos. Portanto, não se pode traçar um paralelo com nossos dados.⁷

Os pacientes GMFCS nível V apresentam espasticidade com deformidades em múltiplos níveis que, muitas vezes, requerem uma abordagem mais ampla, com uso de medicações orais ou intratecais. Existem, entretanto, indicações do manejo focal da espasticidade, com vistas à melhoria do posicionamento e à facilitação do uso de órteses e dos cuidados diários.

Recentemente foram publicados relatos de casos em que ocorreram complicações graves, inclusive óbito, com a administração de TBA na PC e vinculação com os níveis mais severos de acometimento funcional do paciente (GMFCS nível V). Os efeitos adversos mais frequentemente relatados foram dificuldades respiratórias e incontinência urinária, quase sempre explicadas por disseminação local e/ou hematogênica da droga e denervação autonômica via migração retrógrada. Efeitos adversos da TBA (fraqueza generalizada) no tratamento da espasticidade e da distonia foram descritos também e igualmente explicados pela disseminação sistêmica com inibição pré-sináptica. Um estudo em que uma biópsia muscular foi feita em músculo distante do local de aplicação demonstrou denervação. O transporte axonal retrógrado não pode, porém, ser descartado.^{2,3,8-10}

Quadros clínicos de botulismo já foram descritos após administração de TBA, quase sempre relacionados a doses excessivamente altas, como 40 U/Kg. Outros autores relatam caso semelhante, em um paciente GMFCS nível V pela descrição, que usava gastrostomia. Não foi citado o uso de anestesia ou sedação. O quadro de dificuldade respiratória grave, ptose, impação fecal, retenção urinária e febre foi interpretado como botulismo iatrogênico.^{11,12}

A literatura parece apontar a relação entre doses totais altas com a ocorrência de efeitos adversos, não necessariamente com GMFCS nível V. Em 2001 Bakheit et al.¹³ examinaram os dados de 758 pacientes (94% portadores de PC espástica – 29% quadriplégicos) que receberam 1.594 tratamentos com TBA (Dysport®). Sedação ou anestesia foi usada em 31% dos casos. Os pacientes não foram classificados de acordo com o GMFCS, citou-se apenas que 13% deles

eram deambuladores domiciliares e os demais, deambuladores comunitários. A dose média usada foi 22,9 U/k e a dose máxima total foi 2.360 U. Foram encontrados 7% de efeitos adversos, o mais frequente fraqueza muscular localizada (explicada como decorrente da disseminação local da droga) e incontinência urinária (explicada como uma disfunção autonômica), os quais foram relacionados principalmente a doses totais elevadas (maiores de 1.000 U), mas não houve correlação com o nível funcional ou com a dosagem por peso. A ocorrência de fraqueza em músculos distantes ocorrida em um percentual pequeno de casos pode ser por causa, segundo eles, da denervação química. Eles concluíram que a TBA é segura no tratamento da espasticidade em crianças quando usada em doses menores de 1.000 U (para Dysport®) e doses mais baixas podem ser usadas sem prejuízo da obtenção dos resultados desejados.¹³ Deve-se levar em consideração que não há correlação precisa entre as doses de Botox® e Dysport®.

A relação entre complicações e o nível V do GMFCS foi demonstrada em 2007 por Howell et al.,⁵ que publicaram um relato de caso de reação adversa à aplicação de 400 U de toxina botulínica tipo A (Botox®) – 20 a 25 U/Kg – em um paciente de nove anos, PC espástica quadriplégica GMFCS nível V, sob anestesia geral. O paciente tinha gastrostomia. Ele desenvolveu dificuldade respiratória após a primeira injeção, que se repetiu após a segunda, terceira e quarta injeções, e nas três últimas houve necessidade de internação hospitalar. Eles explicam as complicações respiratórias com base na presença de paralisia pseudobulbar, que altera a função laríngea e faríngea, a qual tem controle neural mediado por terminais colinérgicos, sujeitos, portanto, ao bloqueio pela ação da TBA. Eles afirmam que a TBA eventualmente pode disseminar-se além dos pontos motores musculares em determinadas circunstâncias e especulam que não podem ser excluídas reações alérgicas como causa dos efeitos adversos ocorridos. Eles concluem que pacientes GMFCS nível V, frequentemente portadores de fatores de risco, como paralisia pseudobulbar, dificuldades respiratórias e de deglutição, devem receber doses muito menores de TBA – entre 4 e 6 U/Kg.⁵

Naidu et al.¹⁴ em 2010 publicaram os resultados de 1.980 injeções de TBA em membros inferiores, sob anestesia por máscara, com 250 pacientes GMFCS nível V.¹⁴ Houve baixo índice de complicações na amostra geral (1% incontinência e 1,3%, alterações respiratórias) e elas foram relacionadas ao uso de altas doses de TBA. A dose média usada foi de 252 U total (13,4 U/Kg) e o número médio de grupos musculares injetado foi três, com os gastrocnêmios e isquiotibiais os mais frequentemente injetados. Houve um óbito, relacionado a complicações respiratórias decorrentes de epilepsia. O risco de complicações respiratórias foi relacionado ao GMFCS nível V e à presença de paralisia pseudobulbar, história de doença respiratória e uso de anestesia inalatória. Dos 71 pacientes da amostra geral que demonstraram efeitos adversos, 24 receberam uma segunda dose de TBA e dois desenvolveram novos efeitos adversos. Os autores recomendam que pacientes GMFCS nível V não sejam tratados com TBA e os de nível IV recebam a dose máxima de 18 U/k. Em nosso estudo, reaplicações foram feitas, sem aparecimento de efeitos adversos, mesmo nos pacientes que apresentavam algum

grau de disfunção respiratória ou dificuldade de deglutição e gastrostomia. Chama atenção que em nossa casuística não foi usada anestesia ou sedação e as doses empregadas foram menores.

O consenso publicado em 2010 aconselha que a dose total e por peso seja calculada com mais critério em pacientes do GMFCS nível V e que apresentem disfunções respiratórias e/ou disfagia e que um intervalo não menor de seis meses seja dado entre as aplicações.⁶

Por outro lado, mesmo com doses maiores Unlu et al.¹⁰ em 2010 publicaram os resultados da administração de TBA em 71 pacientes, 33% pertencentes ao nível V do GMFCS, sob sedação (midazolam). Não houve menção de complicações ou efeitos adversos, com as doses 15-20 U/k de Botox® ou 30 U/k de Dysport®, e as doses máximas foram, respectivamente, 300 U e 500 U. A ausência de complicações poderia ser relacionada ao não uso de anestesia.

A relação com a ausência do uso de anestesia, entretanto, não pôde ser comprovada em um outro estudo, que demonstra efeitos adversos em 76 pacientes GMFCS nível V e que receberam TBA sob sedação ou anestesia por máscara. Dos pacientes, 72% apresentavam histórico de disfagia e quase metade tinha gastrostomia. Os autores monitoraram o surgimento de eventos sentinela – pioria da disfagia, fraqueza generalizada e eventos infecciosos das vias aéreas inferiores. Eventos adversos ocorreram em mais de 20% do total dos casos. Para o nível V, três pacientes tiveram pioria da disfagia e quatro um evento infeccioso de via aérea inferior – todos tinham histórico de disfagia. Não houve óbitos. Nenhum paciente que mostrou eventos-sentinela havia recebido TBA sob anestesia geral.⁹

A maioria dos artigos que versam sobre efeitos adversos da TBA aponta a disseminação para longe dos locais de aplicação, como a musculatura da deglutição e/ou respiratória como a causa possível das complicações. Não está claro na literatura, entretanto, se as complicações sérias, como disfunção respiratória grave e óbito, não poderiam ser relacionadas ao quadro basal, já em estado limítrofe, que esses pacientes geralmente apresentam ou a efeitos adversos diretamente relacionados à TBA. Essa população de pacientes frequentemente é dependente de gastrostomia para alimentação, pois apresenta aspiração de alimentos para a via aérea muitas vezes documentada. Assim, são situações em que sedação profunda ou a anestesia poderiam ser incriminadas como causadora de maior falta de proteção da via aérea e favorecer aspirações e retenção de secreções, quadros que, nesses pacientes podem ser letais.¹⁴ Olney et al.¹⁵ investigaram com eletroneuromiografia efeitos neuromusculares a distância (bíceps braquial) após a aplicação de 280 U de TBA nos músculos do pescoço. Eles não encontraram sinais eletrofisiológicos de bloqueio pré-sináptico e concluíram que doses mais altas podem ser usadas se necessário. Assim, pode-se supor que somente a incontinência pode ser atribuída exclusivamente ao uso de TBA, uma vez que as complicações respiratórias são bastante comuns nesses pacientes, mesmo sem qualquer intervenção, e pode-se ainda questionar se o procedimento de sedação e/ou anestesia, por si só, poderia ser incriminado. Eles sugerem outras opções à anestesia com máscara e a adequação de doses é desejável em pacientes GMFCS níveis IV e V. A ocorrência de incontinência urinária e/ou fecal é

muitas vezes difícil de registrar nos pacientes GMFCS nível V, que geralmente não têm controle esfíncteriano.

Em nosso estudo não tivemos efeitos adversos, possivelmente porque as doses usadas foram baixas, em média 193 U-12, 5 U/k. Em somente 15 aplicações os pacientes receberam mais de 15 U/k e em somente dois casos essa foi maior do que 20 U/k e não foi usada sedação ou anestesia. Essa dose média foi inferior às doses médias usadas nos estudos que mostraram complicações.^{5,13,14} A correlação com patologias respiratórias preexistentes, em nossa casuística, não parece ser possível, já que não tivemos complicações mesmo com cerca de 50% dos pacientes com relato clínico de dificuldades de deglutição/aspiração (três pacientes usavam gastrostomia como via exclusiva de alimentação), vários pacientes tinham história de complicações pulmonares e 12 requereram tratamento hospitalar.

A literatura aponta raros efeitos adversos com o uso da TBA para o tratamento da espasticidade na PC, como fraqueza muscular generalizada, incontinência urinária, botulismo e complicações respiratórias, e os correlaciona principalmente às complicações respiratórias ao nível V do GMFCS. É importante ressaltar que os efeitos adversos respiratórios ocorreram em pacientes que receberam doses altas, já portavam disfunções respiratórias subjacentes e foram submetidos a sedação ou anestesia para as aplicações. Os efeitos adversos poderiam estar relacionados à disseminação sistêmica ou a disfunções autonômicas por inibição pré-sináptica retrógrada. Os estudos advogam que esses pacientes, que muitas vezes apresentam fatores de risco, como dificuldades respiratórias e de deglutição subjacentes, e não recebem TBA, sejam tratados com doses baixas, sem sedação ou anestesia, pois existe provável correlação entre esses fatores e as complicações. Em nosso estudo, no qual os pacientes foram tratados com doses intermediárias e sem sedação ou anestesia, não existiram complicações.

Conclusão

De acordo com nossos achados, a TBA pode ser usada no tratamento focal da espasticidade em pacientes com paralisia cerebral GMFCS nível V, desde que se usem doses baixas e sem emprego de sedação ou anestesia.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Albavera-Hernandez C, Rodriguez JM, Idrovo AJ. Safety of botulinum toxin type A among children with spasticity secondary to cerebral palsy: a systematic review of randomized clinical trials. *Clin Rehabil.* 2009;23(5):394-407.
2. Apkon SD, Cassidy D. Safety considerations in the use of botulinum toxins in children with cerebral palsy. *PM R.* 2010;2(4):282-4.
3. Davy M, Robinson K, Taylor E. Botulinum toxin type A (Botox) and distal toxin spread. *Can Adv React News.* 2008;18.(1).

4. Early Communication about an Ongoing Safety Review of Botox and Botox Cosmetic (Botulinum toxin Type A) and Myobloc (Botulinum toxin Type B). Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm070366.htm>
5. Howell K, Selber P, Graham HK, Reddihough D. Botulinum neurotoxin A: an unusual systemic effect. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(6):499-501.
6. Love SC, Novak I, Kentish M, Desloovere K, Heinen F, Molenaers G, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010;17 Suppl 2:9-37.
7. Cote TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Braun MM. Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J Amn Acad Dermatol*. 2005;53(3):407-15.
8. Bhatia KP, Munchau A, Thompson PD, Houser M, Chauhan VS, Hutchinson M, et al. Generalised muscular weakness after botulinum toxin injections for dystonia: a report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(1):90-3.
9. O'Flaherty SJ, Janakan V, Morrow AM, Scheinberg AM, Waugh MC. Adverse events and health status following botulinum toxin type A injections in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(2):125-30.
10. Unlu E, Cevikol A, Bal B, Gonen E, Celik O, Kose G. Multilevel botulinum toxin type A as a treatment for spasticity in children with cerebral palsy: a retrospective study. *Clinics*. 2010;65(6):613-9.
11. Beseler-Soto B, Sanchez-Palomares M, Santos-Serrano L, Landa-Rivera L, Sanantonio-Valdearcos F, Paricio-Talayero JM. Iatrogenic botulism: a complication to be taken into account in the treatment of child spasticity. *Rev Neurol*. 2003;37(5):444-6.
12. Crowner BE, Brunstrom JE, Racette BA. Iatrogenic botulism due to therapeutic botulinum toxin a injection in a pediatric patient. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(5):310-3.
13. Bakheit AM, Severa S, Cosgrove A, Morton R, Roussounis SH, Doderlein L, et al. Safety profile and efficacy of botulinum toxin A (Dysport) in children with muscle spasticity. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(4):234-8.
14. Naidu K, Smith K, Sheedy M, Adair B, Yu X, Graham HK. Systemic adverse events following botulinum toxin A therapy in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(2):139-44.
15. Olney RK, Aminoff MJ, Gelb DJ, Lowenstein DH. Neuromuscular effects distant from the site of botulinum neurotoxin injection. *Neurology*. 1988;38(11):1780-3.