

Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre uso da toxina botulínica

Rodrigo Almeida Paroniⁱ, Ranon Aurélio dos Santos Freitas^j, Rachel Riera^l

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências, Escola Paulista de Medicina —
Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp)

RESUMO

Contexto: A toxina botulínica tem sido utilizada no tratamento de várias situações clínicas (de modo regulamentado ou não). Assim, é importante mapear a efetividade e a segurança de cada indicação, fornecendo evidências para a tomada de decisão. **Objetivo:** Mapear evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre o uso da toxina botulínica. **Métodos:** Revisão narrativa com busca sistematizada da literatura (overview) que incluiu revisões sistemáticas Cochrane. **Resultados:** Entre as 82 revisões sistemáticas da busca inicial, 24 preencheram os critérios de inclusão. As revisões sistemáticas concluíram que: (a) a toxina botulínica é eficaz para: bexiga hiperativa, dor no ombro, distonia cervical, lombalgia e cialgia, sialorreia na doença do neurônio motor/esclerose lateral amiotrófica, espasmos hemifaciais, esclerose múltipla, espasticidade de membros superiores na paralisia cerebral, blefaroespasm; (b) as evidências atuais são insuficientes para apoiar o uso da toxina botulínica para: hipertrofia do masseter, dor miofascial, sialorreia na paralisia cerebral, disfonia espasmódica, estrabismo, disfunção de esfíncter esofágico superior e distúrbios neurológicos de deglutição; (c) há evidências de que a toxina botulínica não é eficaz para cervicalgia subaguda e crônica, pé cavo, espasticidade de membros inferiores na paralisia cerebral, acalasia primária, síndrome do desfiladeiro torácico e fissura anal. **Conclusão:** Nas situações clínicas para as quais há ensaios clínicos randomizados, eles possuem qualidade metodológica limitada, aumentando o risco de viés e reduzindo a confiança nos resultados. São necessários ensaios clínicos de qualidade para embasar o uso da toxina botulínica em situações clínicas nas quais ela já é utilizada, mesmo sem aprovação por órgão regulamentador nacional.

PALAVRAS-CHAVE: Revisão, antitoxina botulínica, toxinas botulínicas tipo A, medicina baseada em evidências, literatura de revisão como assunto

ⁱAluno de graduação em Medicina, Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

^jReumatologista, professora adjunta, Disciplina de Medicina Baseada em Evidências, Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Diretora assistente do Centro Cochrane do Brasil.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe das Disciplinas de Medicina de Urgência e Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Diretor fundador do Centro Cochrane do Brasil e Diretor da Associação Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência:

Ranon Aurélio dos Santos Freitas

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências

Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp)

Rua Botucatu, 740 — 3º andar

Vila Clementino — São Paulo (SP)

CEP 04023-900

Tel. (11) 5576-4203

E-mail: ranonfreitas@hotmail.com

Fontes de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesses: nenhum declarado

Entrada: 17 de novembro de 2015 — Última modificação: 9 de dezembro de 2015 — Aceite: 9 de dezembro de 2015

INTRODUÇÃO

A toxina botulínica causa paralisia flácida por interferir na liberação de neurotransmissores em neurônios.¹ No entanto, quando aplicada localmente, a sua toxicidade é limitada à área exposta e não se espalha para o neurônio central ou, se isso acontece, ocorre muito lentamente.²⁻⁴ A ação da toxina botulínica pode durar até seis meses, e, portanto, aplicações mais frequentes não são necessárias. Essas características contribuem para a transformação dessa toxina em uma opção terapêutica para muitas doenças neuromusculares.⁵

Desde 1989, a toxina botulínica A tem sido aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de estrabismo, blefarospasmo e espasmo hemifacial e, em seguida, de distonia cervical, linhas faciais glabellares, hiperidrose axilar, enxaqueca crônica e para uso cosmético. Atualmente, além das condições acima, a toxina botulínica vem sendo usada (de modo regulamentado ou não, “*off-label*”) em pacientes com sialorreia, hiperatividade do detrusor (bexiga neurogênica), espasticidade, disfonia espasmódica, distúrbios temporomandibulares, dor musculoesquelética crônica, vaginismo, cicatrização de feridas, neuropatia diabética, algumas doenças do trato gastrointestinal e do trato urinário inferior.⁶

Considerando a multiplicidade de indicações, regulamentadas ou não, para o uso da toxina botulínica, é importante mapear a efetividade e a segurança de cada uma destas indicações.

OBJETIVOS

Mapear as evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre a efetividade e a segurança do uso da toxina botulínica na prevenção e tratamento de doenças em adultos e crianças.

MÉTODOS

Esta foi uma revisão sistematizada da literatura (*overview* de revisões sistemáticas Cochrane) que realizou busca na Biblioteca Cochrane em 15 de novembro de 2015 e incluiu revisões sistemáticas Cochrane que avaliaram a efetividade e a segurança do uso da toxina botulínica em diversas situações clínicas ou doenças, tanto para prevenção quanto para o tratamento.

A estratégia de busca eletrônica está apresentada no **Quadro 1**.

Quadro 1. Estratégia de busca para a Biblioteca Cochrane (realizada em 15/11/2015)

#1 “botulinum toxin” (search all text)
#2 “botulinum toxin A” (search all text)
#3 “botulinum toxin type A” (search all text)
#4 “botulinum toxin type B” (search all text)
#5 “botulinum toxins” (search all text)
#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (Filter: “Cochrane Reviews”)

RESULTADOS

A busca inicial resultou em 82 revisões sistemáticas Cochrane. Estas foram selecionadas e avaliadas quanto à adequação ao objetivo deste estudo. Assim, apenas 24 avaliaram a pergunta desta *overview*, e foram resumidas e apresentadas a seguir. Não foram incluídos protocolos de revisões sistemáticas e revisões excluídas da Biblioteca Cochrane.

HIPERATIVIDADE VESICAL

1. Toxina botulínica para bexiga hiperativa

A toxina botulínica intravesical é cada vez mais utilizada no tratamento da síndrome bexiga hiperativa (grave e refratária), caracterizada pela urgência com ou sem incontinência e noctúria, com impacto negativo significativo na qualidade de vida. Esta revisão sistemática Cochrane⁷ comparou a toxina botulínica intravesical com outros tratamentos para bexiga hiperativa (neurogênica e idiopática) em adultos.

Foram identificados 19 ensaios clínicos randomizados (ECRs) que preencheram os critérios de inclusão. A maioria dos pacientes avaliados apresentava a forma neurogênica, enquanto apenas poucos tinham hiperatividade idiopática. Todos os estudos demonstraram a superioridade da toxina botulínica sobre o placebo. Doses mais baixas de toxina botulínica (100 a 150 U) mostraram efeitos benéficos. Doses mais elevadas (300 U) parecem ter sido mais eficazes e duradouras, porém com mais eventos adversos. A injeção suburotelial teve eficácia comparável à injeção intradetrusor. O efeito da toxina botulínica pode durar vários meses e foi dependente da dose e do tipo de toxina usado. Os pacientes que receberam doses repetidas não parecem se tornar refratários à toxina botulínica.

A toxina botulínica pareceu ter efeitos benéficos na hiperatividade vesical que quantitativamente ultrapassaram os efeitos da resiniferatoxina intravesical. Além disso, a toxina botulínica intravesical se mostrou razoavelmente segura. Porém, um estudo foi interrompido devido a uma taxa inaceitável de retenção urinária. Os autores concluíram que a toxina botulínica intravesical parece ser uma terapia eficaz para os sintomas refratários de bexiga hiperativa, mas essas conclusões são baseadas em ensaios clínicos pequenos. Dados mais robustos ainda são necessários sobre os resultados no longo prazo, a segurança e a dose ideal de toxina botulínica.

DOENÇAS MUSCULOESQUELÉTICAS

2. Toxina botulínica para dor no ombro

A revisão sistemática Cochrane⁸ se propôs a avaliar a eficácia e a segurança da toxina botulínica em comparação com

placebo ou outras opções de tratamento para a dor no ombro. Seis ECRs com 164 pacientes foram incluídos:

- Cinco ECRs sobre dor no ombro pós-acidente vascular cerebral (AVC) indicaram que uma única injeção intramuscular de toxina botulínica A reduz significativamente a dor aos três e seis meses após a aplicação em comparação com placebo (diferença de média [DM] = -1,2 pontos; intervalo de confiança de 95%, IC 95% = -2,4 a -0,07; escala de pontos de 0 a 10), mas não logo após um mês (DM = -1,1 pontos, IC 95% = -2,9 a 0,7). A rotação externa do ombro melhorou após um mês (DM = 9,8; IC 95% = 0,2 a 19,4), mas não após três e seis meses;
- Um ECR sobre dor no ombro relacionada com artrite indicou que a toxina botulínica reduziu a intensidade da dor (DM = -2,0; IC 95% = -3,7 a -0,3; escala de 10 pontos) e a deficiência funcional do ombro (Ferramenta: Disability Index; DM = -13,4; IC 95% = -24,9 a -1,9; escala de 100 pontos) quando comparada com placebo.

Nesta revisão, os eventos adversos graves não diferiram entre os grupos (risco relativo, RR = 0,35; IC 95% = 0,11 a 1,12). Os autores concluíram que os resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que alguns estudos possuem amostras pequenas e alto risco de viés. A injeção de toxina botulínica A parece reduzir a intensidade da dor e melhorar a função e a amplitude de movimento do ombro, quando comparada com placebo em pacientes com dor no ombro devido a hemiplegia ou artrite espástica. Não está claro se o benefício do alívio da dor no ombro pós-AVC em três a seis meses, mas não em um mês, é devido às limitações metodológicas, como pequeno tamanho amostral com estimativas imprecisas, ou a um atraso no início da intervenção. São necessários mais estudos com dados sobre segurança.

3. Toxina botulínica-A para distonia cervical

A revisão sistemática Cochrane⁹ se propôs a avaliar a eficácia e a segurança da toxina botulínica A (TBA) para o tratamento da distonia cervical. Foram encontrados 13 estudos, todos com alta qualidade metodológica e de curto prazo (de 6 a 16 semanas). Oito estudos, incluindo 361 pacientes, usaram Botox e cinco estudos, com 319 pacientes, usaram Dysport. A dose e a técnica da administração variaram significativamente entre os estudos. As metanálises mostraram melhoras, clínica e estatisticamente significativas, nas escalas objetivas (*odds ratio*, OR = 4,31; IC 95% = 2,68 a 6,94) subjetivas (Peto OR 6,58; IC 95% 4,55 a 9,54) de avaliação clínica com o uso da toxina. Quanto ao alívio da dor, houve melhora nas escalas subjetivas (OR = 11,92; IC 95% = 6,32 a 22,5).

No entanto, para muitos desfechos, foi possível usar dados de apenas alguns estudos. Apenas os eventos adversos

claramente associados com o mecanismo de ação da TBA foram mais frequentes no grupo de tratamento. Estes incluíram fraqueza no pescoço, disfagia, boca seca/dor de garganta e modificações da voz/rouquidão. As análises de sensibilidade e de subgrupo mostraram uma clara relação dose-resposta para os benefícios subjetivos e objetivos, e para a frequência e gravidade dos eventos adversos. Comparações indiretas entre ECRs que utilizaram Dysport (R) contra placebo e ensaios que usaram Botox contra placebo não mostraram diferenças significativas entre as duas formulações comerciais em termos de eficácia ou eventos adversos. Os autores da revisão concluíram que uma única injeção de TBA é eficaz e segura para o tratamento da distonia cervical.

4. Toxina botulínica-B para distonia cervical

Alguns pacientes com distonia cervical se tornam resistentes ao tratamento com TBA. Assim, a revisão sistemática Cochrane¹⁰ se propôs a avaliar se a toxina botulínica B (TBB) é um tratamento eficaz e seguro para a distonia cervical.

Foram incluídos três ensaios clínicos randomizados, com duração de 16 semanas após uma única aplicação da toxina (308 participantes que já haviam recebido TBA, sendo respondedores ou não). A dose variou significativamente entre os estudos embora todos tenham utilizado 10.000 U de TBB em um dos grupos. As metanálises mostraram melhoras estatística e clinicamente significativas com melhora na pontuação total do TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) na semana 4 (OR = 4,69; IC 95% = 2,06 a 10,69) no grupo que recebeu a TBB em comparação com o grupo placebo. Escalas de avaliação subjetiva (avaliação global feita pelo paciente e pelo investigador e Escala Visual Analógica) também forma melhores com a TBB. Os eventos adversos claramente associados com o mecanismo de ação da toxina botulínica foram mais frequentes no grupo de tratamento e incluíram disfagia e boca seca. O número de pacientes com qualquer evento adverso foi mais frequente no grupo tratado com TBB.

Análises de subgrupos mostraram uma relação dose-resposta clara para benefícios subjetivos e objetivos, e para a frequência e gravidade dos eventos adversos. Análises de subgrupos mostraram também um maior benefício para os pacientes resistentes à TBA que respondedores à toxina A na pontuação do TWSTRS. A duração do efeito foi de cerca de 16 semanas. Esses três estudos não mediram qualidade de vida, nem estabeleceram a duração do efeito no longo prazo ou a imunogenicidade. Os autores concluíram que uma única injeção de TBB foi eficaz e segura para o tratamento da distonia cervical em um período de avaliação de 16 semanas.

5. *Toxina botulínica-A versus toxina botulínica-B para distonia cervical*

Apesar de ser considerada a terapia de primeira linha em pacientes com distonia cervical hoje, 5 a 10% dos pacientes são resistentes à TBA. A TBB é uma alternativa que poderia ser útil para aqueles que não respondem à TBA. No momento, não há nenhuma razão teórica convincente por que a TBB não deva ser tão eficaz quanto, ou até mais eficaz do que a TBA.

A revisão sistemática Cochrane¹¹ se propôs a comparar a eficácia clínica e a segurança da TBA versus a TBB na distonia cervical. No entanto, foram identificados apenas dois ECRs que ainda estavam em andamento, e que ainda não haviam disponibilizado resultados preliminares ou análises interinas na época da realização da revisão. Portanto, não foi possível fazer comparações definitivas entre os dois tipos de toxina botulínica.

6. *Toxina botulínica-A versus anticolinérgicos para distonia cervical*

Antes da TBA, os anticolinérgicos eram o tratamento mais amplamente aceito para distonia cervical. A revisão sistemática Cochrane¹² se propôs a comparar a eficácia clínica e a segurança da TBA versus medicamentos anticolinérgicos no tratamento da distonia cervical. Foi encontrado apenas um ensaio clínico adequado para a inclusão e, consequentemente, nenhuma metanálise foi realizada. Este estudo mostrou superioridade estatisticamente significativa da TBA quando comparada com o trihexifenidil em 66 pacientes com distonia cervical. Embora este tenha sido um ECR relativamente pequeno e com curta duração, os resultados podem provavelmente ser generalizados para a população, uma vez que o julgamento parece ser imparcial e produziu resultados claros e clinicamente significativos.

A diferença encontrada foi semelhante em tamanho àquela observada em uma revisão sistemática que comparou TBA com placebo. Os autores concluíram que a evidência disponível sugere que as injeções de TBA forneceram mais benefícios (objetivos e subjetivos) do que o trihexifenidil para pacientes com distonia cervical. Não foi possível fazer qualquer conclusão sobre outros medicamentos anticolinérgicos. Estudos futuros devem explorar o papel dos anticolinérgicos em pacientes que não respondem à TBA.

7. *Toxina botulínica para hipertrofia do masseter*

A hipertrofia benigna do músculo masseter é um fenômeno clínico incomum de etiologia desconhecida, que é caracterizado por leve edema perto do ângulo da mandíbula. O edema pode ocasionalmente ser associado a dor facial e pode ser pronunciado o suficiente para ser considerado cosmeticamente desfigurante.

A revisão sistemática Cochrane¹³ se propôs a avaliar a eficácia e segurança da TBA, em comparação com placebo ou

nenhum tratamento, para o tratamento da hipertrofia benigna bilateral do masseter. No entanto, entre as 683 referências obtidas na busca sistematizada, nenhuma preencheu os critérios de elegibilidade desta revisão. Os autores concluíram que a ausência de evidência de alto nível sobre a eficácia dessa intervenção enfatiza a necessidade de ECRs bem desenhados e bem conduzidos.

8. *Toxina botulínica para dor miofascial*

Síndrome miofascial (SM) é uma síndrome de dor muscular regional, caracterizada pela presença de pontos-gatilho, isto é, pontos dolorosos em um ou mais músculos, com dores no local do ponto de gatilho ou quando o músculo é pressionado (dor referida). A revisão sistemática Cochrane¹⁴ se propôs a avaliar a eficácia e segurança da TBA no tratamento da SM, exceto SM em músculos do pescoço e da cabeça.

Quatro estudos, com um total de 233 participantes, comparando TBA com placebo, preencheram os critérios de inclusão. Em um estudo, com 145 participantes, foi observada melhora significativa dos escores de intensidade de dor e duração da dor com o uso de TBA. No entanto, os outros três estudos mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre TBA e placebo na intensidade da dor. Assim, os autores concluíram que as evidências são inconclusivas para apoiar o uso da toxina botulínica no tratamento da síndrome miofascial com base em dados de quatro estudos com um total de 233 participantes. As metanálises não foram possíveis devido à heterogeneidade entre os estudos.

9. *Toxina botulínica para cervicalgia subaguda e crônica*

Injeções intramusculares de toxina botulínica são muitas vezes utilizadas para tratar a cervicalgia, condição comum, incapacitante e custosa para a rede de saúde. A revisão sistemática¹⁵ se propôs a avaliar sistematicamente a literatura sobre a eficácia da toxina botulínica para cervicalgia. Foram incluídos nove ensaios clínicos randomizados (ECRs) com 503 participantes (TBA).

Cervicalgia crônica

Não houve diferença quanto à dor entre as injeções de TBA e de solução salina em quatro semanas (cinco ECRs; 252 participantes; diferença de média [DM] = -0,07; IC 95% = -0,36 a 0,21; evidência de alta qualidade) e seis meses. Não houve diferença quanto à dor entre as injeções de TBA e de solução salina, ambas combinadas com exercício fisioterápico e analgésicos, em quatro semanas (dois ECRs; 95 participantes; DM = 0,09; IC 95% = -0,55 a 0,73; evidência de qualidade muito baixa) e seis meses (um ECR; 24 participantes; DM = 0,56; IC 95% = -1,39 a 0,27; evidência de qualidade muito baixa). O efeito global foi estatisticamente superior com a TBA

quando comparada com o placebo em quatro semanas (um ECR; 31 participantes; DM = -1,12; IC 95% = -1,89 a -0,36).

Cervicalgia crônica associada à cefaleia

Não houve diferença quanto à dor entre a TBA e o placebo em quatro semanas (um ECR; 32 participantes; DM = 0,16; IC 95% = -0,53 a 0,86; evidência de qualidade muito baixa) e seis meses (DM = 0,00; IC 95% = -0,69 a 0,69). Os autores concluíram que as evidências atuais não confirmam benefício estatisticamente significativo ou clinicamente importante com o uso de injeções intramusculares de TBA para o tratamento da cervicalgia crônica associada ou não à cefaleia.

10. Toxina botulínica para lombalgia e ciatalgia

Algumas evidências sugerem o uso da toxina botulínica no tratamento de distúrbios da dor devido à sua provável ação na redução dos espasmos musculares, da isquemia e dos marcadores inflamatórios. A revisão sistemática¹⁶ se propôs a determinar os efeitos de injeções de toxina botulínica em adultos com lombalgia.

Foram incluídos três ECRs, com 123 pacientes. Apenas um ECR incluiu pacientes com lombalgia crônica não específica; os outros dois estudos avaliaram subpopulações específicas. Apenas um deles teve baixo risco de viés, e demonstrou que injeções de TB reduziram a dor em três e oito semanas e melhoraram a função em oito semanas quando comparadas com injeções de solução salina. O segundo estudo mostrou que as injeções de toxina botulínica foram superiores às injeções de corticoides e lidocaína ou placebo em pacientes com ciatalgia devido à síndrome do piriforme. O terceiro ECR concluiu que injeções de toxina botulínica foram melhores do que a acupuntura tradicional em pacientes com síndrome processo transversa da terceira vértebra lombar. Estes dois últimos estudos apresentaram várias limitações importantes.

A heterogeneidade entre os estudos impediu a realização de metanálises. Há evidências de baixa qualidade mostrando que as injeções de toxina botulínica melhoram mais a dor, a função, ou ambos do que as injeções de solução salina. Há evidências de qualidade muito baixa mostrando que as injeções de TB foram superiores à acupuntura ou às injeções de corticoides.

11. Toxina botulínica para pé cavo

Pacientes portadores de pés cavos frequentemente sofrem dor no pé, que eventualmente evolui para incapacidade do membro. A revisão sistemática¹⁷ se propôs a determinar os efeitos de intervenções para a prevenção e tratamento de pés cavos. Dos quatro estudos incluídos nesta revisão, dois (heterogêneos) utilizaram a toxina botulínica, mas avaliaram apenas desfechos secundários. Não foi observada melhora nos

desfechos biomecânicos radiográficos com o uso das injeções intramusculares de toxina botulínica.

DOENÇAS NEUROLÓGICAS

12. Toxina botulínica B para sialorreia em pessoas com doença do neurônio motor/esclerose lateral amiotrófica

A doença do neurônio motor, também conhecida como esclerose lateral amiotrófica (ELA), é uma condição neurodegenerativa, progressiva, que pode causar disfagia, fraqueza dos membros, disartria, labilidade emocional e insuficiência respiratória. Como a produção normal de saliva é de 0,5 a 1,5 litros por dia, a perda de apuramento salivar devido a disfagia pode levar ao acúmulo de saliva e sialorreia, muitas vezes resultando em dificuldades e inconvenientes para os pacientes. A revisão sistemática Cochrane¹⁸ se propôs a rever sistematicamente as evidências sobre o tratamento da sialorreia em pacientes com ELA, incluindo medicamentos, radioterapia e cirurgia.

Foi identificado apenas um ensaio clínico randomizado, que avaliou a injeção de TBB nas glândulas parótidas e submandibulares de 20 pacientes, que mostraram “resultados positivos” por quatro semanas. Houve baixo risco de viés no estudo e não houve eventos adversos significativos relatados. Os autores da revisão concluíram que há alguma evidência para o uso local de TBB para o tratamento da sialorreia associada à ELA, mas estudos adicionais, utilizando a opinião do paciente e ferramentas objetivas para avaliação dos desfechos, ainda são necessários.

13. Toxina botulínica para espasmos hemifaciais

O espasmo hemifacial é caracterizado por contrações involuntárias unilaterais dos músculos inervados pelo nervo facial. A causa mais comum é o contato de um vaso com o nervo facial próximo à sua origem a partir do tronco cerebral e pode causar resultados cosméticos indesejáveis além de incapacidade funcional. É uma doença benigna, crônica e a sua recuperação espontânea é muito rara. Os dois tratamentos atualmente disponíveis são a descompressão microvascular e a injeção intramuscular de TBA. A revisão sistemática Cochrane¹⁹ se propôs a determinar se a TBA é um tratamento eficaz e seguro para o espasmo hemifacial.

Foi encontrado apenas um pequeno ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, do tipo *crossover*, envolvendo 11 pessoas. Os pacientes foram submetidos a quatro conjuntos de injeções, incluindo placebo e três doses diferentes de TBA (Botox), com dose baixa com metade da dose intermediária, dose intermediária e dose elevada com o dobro da dose intermediária. No ensaio clínico, a TBA se mostrou superior ao placebo. Os autores da revisão concluíram que os achados deste

pequeno ECR são concordantes com os resultados de grandes estudos de caso-controle que mostraram uma taxa de benefício entre 76% e 100%. Este tamanho do efeito provavelmente torna muito difícil a realização de novos grandes estudos controlados com placebo para o espasmo hemifacial. Apesar da escassez de dados de boa qualidade, todos os estudos disponíveis sugerem que a TBA é eficaz e segura para o tratamento do espasmo hemifacial. Estudos futuros devem comparar a TBA com a cirurgia de descompressão microvascular.

14. *Toxina botulínica para esclerose múltipla*

A espasticidade é uma intercorrência comum na esclerose múltipla (EM), causando dor, espasmos, perda de função e dificuldades no cuidado de enfermagem. A revisão sistemática Cochrane²⁰ se propôs a avaliar a eficácia absoluta e comparativa e a tolerabilidade de agentes antiespasmódicos em pacientes com EM.

Foram incluídos 26 ensaios clínicos randomizados controlados com placebo (usando baclofen, dantrolene, tizanidina, toxina botulínica, vigabatrina, prazepam, treonina e canabinoides) e 13 estudos comparativos preencheram os critérios de inclusão da revisão. Espasmos, outros sintomas e impressões gerais só foram avaliados por meio de ferramentas não validadas e os resultados das avaliações funcionais foram inconclusivos. Os autores concluíram que a eficácia absoluta e comparativa e a tolerabilidade de agentes anti-espásticos na esclerose múltipla são mal documentadas e não há recomendações que possam ser feitas para orientar a prescrição.

PARALISIA CEREBRAL

15. *Toxina botulínica para a espasticidade de membros superiores na paralisia cerebral*

A paralisia cerebral (PC) compreende um grupo de alterações permanentes do desenvolvimento de movimento e de postura que causam limitações das atividades e que são atribuídos a distúrbios não progressivos ocorridos no cérebro fetal ou infantil em desenvolvimento. O tipo motor espástico é o mais comum e a conduta terapêutica pode incluir talas ou órteses, alongamento passivo, facilitação da postura e do movimento, medicação para redução da espasticidade e cirurgia. A TBA tem sido usada como um adjuvante para estas técnicas na tentativa de reduzir a espasticidade, melhorar a amplitude de movimento e a função. A revisão sistemática Cochrane²¹ se propôs a avaliar a eficácia das injeções de TBA ou TBA associada à terapia ocupacional (TO) no tratamento do membro superior em crianças com PC. Dez estudos preencheram os critérios de inclusão e utilizaram uma concentração de TBA que variou de 50 U/ml a 200 U/ml de solução salina com doses de 16 U a 0,5 U/kg de peso corporal, e doses

totais de 220-410 U (Botox). A combinação de TBA e TO foi mais eficaz do que a TO sozinha em minimizar os déficits, melhorar o nível de atividade e realização do objetivo, mas não para melhorar a qualidade de vida. Quando comparada com placebo ou nenhum tratamento, há evidência moderada de que a TBA por si só não é eficaz. Os autores concluíram que há evidências de alto nível de que a toxina botulínica é um tratamento adjuvante eficaz para os cuidados com membros superiores em crianças com paralisia cerebral espástica. No entanto, ela não deve ser utilizada isoladamente, devendo ser acompanhada de terapia ocupacional planejada.

16. *Toxina botulínica para espasticidade de membros inferiores na paralisia cerebral (PC)*

A revisão sistemática Cochrane²² se propôs a determinar se a toxina botulínica (é um tratamento eficaz e seguro para a espasticidade dos membros inferiores em crianças com PC. Três estudos elegíveis foram encontrados, cada um com um pequeno número de indivíduos, de curta duração, usaram uma única injeção de TB e tiveram seguimento de 4 a 26 semanas. Um estudo (n = 12), com crianças deambulantes, não observou diferença na marcha entre crianças dos grupos placebo e TB. Dois estudos, comparando a TB com o uso de órteses e incluindo 20 crianças deambulantes, mostrou melhora na marcha, amplitude de movimento do tornozelo e do tônus muscular em ambos os grupos, mas sem diferenças significativas entre eles. Um desses também avaliou a função motora usando a medida bruta da função motora (GMFM) e encontrou melhora significativa nos dois grupos em relação à função basal, mas não entre os grupos. O outro ECR analisou a marcha em 3D em crianças capazes de cooperar e mostrou que a flexão plantar máxima e a flexão dorsal máxima durante a caminhada foram significativamente maiores no grupo TB quando comparada com a órtese. Em todas as outras dimensões não houve diferenças significativas entre os grupos. Os autores concluíram que não há evidências fortes para recomendar ou refutar o uso de toxina botulínica para o tratamento de espasticidade de membros inferiores em crianças com PC.

17. *Toxina botulínica para sialorreia em crianças com paralisia cerebral*

A sialorreia é um problema comum entre crianças com PC, cujas consequências incluem irritação cutânea, infecções orais, desidratação, interferência com a fala, rejeição social e risco de isolamento social. A revisão sistemática Cochrane²³ se propôs a avaliar a eficácia e segurança das intervenções destinadas a reduzir ou eliminar a sialorreia em crianças com PC. Entre os seis ensaios clínicos incluídos, quatro utilizaram TBA e dois utilizaram intervenções farmacológicas (benzotropina e glicopirrolato). Houve considerável heterogeneidade

entre os estudos relacionados às intervenções e por isso não foi possível realizar metanálises. Todos os estudos mostraram alguma melhora estatisticamente significativa para os grupos de tratamento até um mês após a intervenção. No entanto, houve falhas metodológicas associadas a todos os seis estudos. Os autores concluíram que não foi possível chegar a uma conclusão sobre a eficácia e a segurança da TBA na sialorreia em crianças com PC e, portanto, não há evidências suficientes para respaldar a prática clínica.

DISFONIA

18. Toxina botulínica para disfonia espasmódica

A toxina botulínica é atualmente o tratamento de escolha para a disfonia espasmódica, utilizada para as formas adutora e abduutora. A revisão sistemática²⁴ se propôs a avaliar a eficácia da toxina botulínica para o tratamento da disfonia espasmódica, mas apenas um estudo na literatura preencheu os critérios de inclusão. O estudo mostrou efeitos benéficos significativos com o uso da toxina botulínica (quando comparada com nenhuma intervenção) quanto à frequência fundamental (Fo) de voz, faixa de Fo, análise espectrográfica, avaliações independentes de gravidade da voz e avaliação da melhora da voz pelo paciente. Os autores concluíram que as evidências existentes não permitem conclusões definitivas sobre a eficácia da toxina botulínica para qualquer tipo de disfonia espasmódica, ou para pacientes com diferentes características comportamentais ou clínicas.

DOENÇAS OCULARES

19. Toxina botulínica para estrabismo

A revisão sistemática Cochrane²⁵ se propôs a avaliar a eficácia da toxina botulínica no tratamento do estrabismo em comparação com tratamentos alternativos, investigando a dose, o efeito e as taxas de complicação. Foram encontrados quatro ECRs. Dois estudos mostraram que não houve diferença entre o uso da toxina botulínica e a cirurgia para pacientes que necessitam de retratamento para esotropia adquirida ou esotropia infantil. Não foi encontrada nenhuma evidência de efeito profilático da toxina botulínica em um ECR incluindo estrabismo devido à paralisia aguda do sexto nervo. A toxina botulínica foi menos eficaz do que a cirurgia em um ECR com pacientes com estrabismo horizontal sem visão binocular. As complicações relatadas incluíram ptose e desvio vertical e variaram de 24%, em um ECR usando Dysport, a 52,17% e 55,54% nos ECRs utilizando Botox. Os autores verificaram que a maioria dos estudos sobre o uso da toxina botulínica no tratamento de estrabismo são retrospectivos, estudos de coorte ou revisão de casos.

Quatro ECRs sobre o uso terapêutico da toxina botulínica no estrabismo mostraram respostas variadas, que vão desde

a falta de evidências para o efeito profilático da toxina botulínica em paralisia aguda do sexto par até a resposta inadequada em pacientes com estrabismo horizontal sem visão binocular, ou nenhuma diferença em resposta em pacientes que precisavam de novo tratamento para esotropia adquirida ou infantil. Não foi possível avaliar os efeitos de diferentes doses. A taxa de complicação para o uso de Botox ou Dysport variou de 24% a 55,54%, respectivamente.

20. Toxina botulínica para blefaroespasma

A TBA é a terapia de primeira linha atualmente para o blefaroespasma, uma distonia focal caracterizada pelo fechamento involuntário intermitente ou persistente das pálpebras devido a contrações espasmódicas dos músculos orbiculares. A maioria dos casos é idiopática e o blefaroespasma é geralmente uma doença de longa duração. A revisão sistemática²⁶ se propôs a avaliar se a TBA é um tratamento eficaz e seguro para o blefaroespasma.

Foram encontrados poucos estudos controlados, de curta duração e que incluíram poucos pacientes. Devido à pequena validade interna, às características das populações estudadas, e aos tipos de intervenções e desfechos avaliados, nenhum dos ECRs encontrados preencheu os critérios de inclusão nesta revisão.

Todos eles mostraram, entretanto, que a TBA foi superior ao placebo. Assim também foi observado em grandes estudos de caso-controle e de coorte que relataram melhora em cerca de 90% dos pacientes que receberam TBA. Os autores da revisão concluíram que não há evidência de alta qualidade para apoiar o uso de TBA para o blefaroespasma.

Apesar disso, estudos com desenhos menos apropriados sugerem que a TBA é altamente eficaz e segura para o tratamento de blefaroespasma e apoiam a sua utilização. O tamanho do efeito (90% dos pacientes apresentaram melhora) observado em estudos abertos torna muito difícil, e provavelmente antiético, realizar novos ensaios controlados com placebo sobre a eficácia da TBA para o blefaroespasma.

DOENÇAS ESOFÁGICAS

21. Toxina botulínica para disfunção de esfíncter esofágico superior (EES) e desordens neurológicas de deglutição

Ao longo das duas últimas décadas, a TBB tornou-se uma intervenção para disfunção de EES, cujas consequências incluem dificuldade em engolir alimentos, com asfixia e posterior aspiração. Complicações clínicas incluem pneumonia aspirativa, perda de peso, desidratação e desnutrição. A revisão sistemática Cochrane²⁷ se propôs a estabelecer a eficácia e a segurança do uso de TBB com o objetivo de melhorar a disfunção do EES em pessoas com dificuldades de deglutição (disfagia) associados com doença neurológica não progressiva e progressiva. No entanto, não foram encontrados estudos

randomizados e os autores concluíram que não foi possível chegar a uma conclusão sobre a eficácia e a segurança da toxina botulínica para pessoas com disfunção de EES e doenças neurológicas. Não há evidência suficiente para informar a prática clínica.

22. Toxina botulínica para acalasia primária

Acalasia é um distúrbio da motilidade esofágica, de causa desconhecida, que resulta em aumento do tônus do esfíncter esofágico inferior (EEI) e disfagia. Os tratamentos visam reduzir o tônus do EEI e as opções terapêuticas atuais incluem dilatação pneumática e toxina botulínica. A revisão sistemática Cochrane²⁸ se propôs a comparar a eficácia e a segurança dada DP e da injeção intraesfincteriana de toxina botulínica no tratamento da acalasia. Foram incluídos sete estudos envolvendo 178 participantes (dois deles foram excluídos da metanálise de taxas de remissão devido à heterogeneidade clínica dos protocolos endoscópicos iniciais). Não houve diferença significativa entre a dilatação pneumática e a toxina botulínica quanto à taxa de remissão dentro de quatro semanas (RR = 1,11; IC 95% = 0,97 a 1,27). Também não houve diferença significativa nas pressões esofágicas médias entre os grupos de tratamento (diferença de média ponderada [DMP] = -0,77; IC 95% = -2,44 a 0,91; P = 0,37). A taxa de remissão foi superior com a dilatação pneumática aos seis meses, (46/57 *versus* 29/66; RR = 1,57; IC 95% = 1,19 a 2,08; P = 0,0015; três estudos) e aos 12 meses (55/75 *versus* 27/72; RR = 1,88; IC 95% = 1,35 a 2,61; P = 0,0002; quatro estudos). Não houve eventos adversos graves em participantes que recebem a toxina botulínica, enquanto a dilatação pneumática foi complicada por perfuração esofágica em três casos. Os autores concluíram que a dilatação pneumática parece ser o tratamento endoscópico mais eficaz no longo prazo (superior a seis meses) para pacientes com acalasia.

SÍNDROME DO DESFILADEIRO TORÁCICO

23. Toxina botulínica para síndrome do desfiladeiro torácico

Síndrome do desfiladeiro torácico (SDT) é um dos diagnósticos clínicos mais controversos, já que não há uma investigação científica rigorosa sobre esta síndrome que leve a uma conduta baseada em evidências. A revisão sistemática Cochrane²⁹ se propôs a avaliar os efeitos benéficos e adversos das intervenções disponíveis para o tratamento da SDT por um mínimo de seis meses após a intervenção. No entanto, a revisão foi complicada pela falta de critérios amplamente aceitos para o diagnóstico de SDT e teve de considerar o diagnóstico de SDT feito pelos investigadores dos estudos.

Entre os dois ECRs incluídos, um estudo (37 participantes com SDT; baixo risco de viés) comparou a injeção de toxina

botulínica no músculo escaleno com uma injeção de solução salina (placebo). Este estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa entre as intervenções em termos de alívio da dor ou melhora na incapacidade, mas a TBA melhorou significativamente a parestesia no seguimento de seis meses. Não houve eventos adversos com nenhum dos dois grupos comparados. Os autores da revisão concluíram que há evidências de qualidade moderada que sugerem que a injeção de toxina botulínica não se associou a grandes melhoras quando comparada com placebo.

FISSURA ANAL

24. Toxina botulínica para fissura anal

O risco de incontinência urinária e a incapacidade associada à sua ocorrência têm levado ao surgimento de alternativas clínicas para a abordagem cirurgia da fissura anal. Recentemente, métodos farmacológicos que relaxam a musculatura lisa anal, para alcançar os resultados cirúrgicos, têm sido usados para obter a cura da fissura. A revisão sistemática Cochrane³⁰ se propôs a avaliar a eficácia e a morbidade de vários tratamentos clínicos para fissura anal.

Foram incluídos 75 ECRs, com 5.031 pacientes e 49 comparações diferentes. Foram avaliadas 17 intervenções, incluindo TBA (Botox), que apresentou eficácia semelhante à da nitroglicerina tópica, porém com menos eventos adversos. Nenhum tratamento clínico foi tão eficaz quanto a esfincterotomia cirúrgica, embora nenhum deles tenha sido associado com o risco de incontinência. Os autores concluíram que, para fissura crônica em adultos, todas as opções de tratamento clínico foram muito menos eficazes do que a cirurgia.

CONCLUSÕES

As revisões apresentadas mapearam, resumiram e avaliaram criticamente as evidências sobre o uso da toxina botulínica e diversas situações clínicas, auxiliando na tomada de decisão. Os ensaios clínicos randomizados incluídos nas revisões sistemáticas eram, em sua maioria, de qualidade metodológica limitada, elevando o risco e viés e reduzindo a confiança nos resultados dos estudos individuais.

As revisões sistemáticas incluídas concluíram que:

- Há evidências (de qualidade variada) mostrando que a toxina botulínica é efetiva para: bexiga hiperativa, dor no ombro, distonia cervical, lombalgia e cialgia, sialorreia em pessoas com doença do neurônio motor/esclerose lateral amiotrófica, espasmos hemifaciais, esclerose múltipla, espasticidade de membros superiores na paralisia cerebral, blefaroespasmos;

- b. Há evidências de que o uso da toxina botulínica não é eficaz para cervicálgia subaguda e crônica associada ou não a cefaleia, pé cavo, espasticidade de membros inferiores na paralisia cerebral, acalasia primária, síndrome do desfiladeiro torácico e fissura anal;
- c. As evidências atuais são insuficientes para apoiar o uso rotineiro de toxina botulínica para: hipertrofia do masseter, dor miofascial, sialorreia em crianças com paralisia cerebral, disfonia espasmódica, estrabismo, disfunção de esfíncter esofágico superior e desordens neurológicas de deglutição.

REFERÊNCIAS

1. Schiavo G, Rossetto O, Benfenati F, Poulain B, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins are zinc proteases specific for components of the neuroexocytosis apparatus. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;710:65-75.
2. Atassi MZ, Oshima M. Structure, activity, and immune (T and B cell) recognition of botulinum neurotoxins. *Crit Rev Immunol.* 1999;19(3):219-60.
3. Mahant N, Clouston PD, Lorentz IT. The current use of botulinum toxin. *J Clin Neurosci.* 2000;7(5):389-94.
4. Mahajan ST, Brubaker L. Botulinum toxin: from life-threatening disease to novel medical therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(1):7-15.
5. Thant ZS, Tan EK. Emerging therapeutic applications of botulinum toxin. *Med Sci Monit.* 2003;9(2):RA40-8.
6. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins (Basel).* 2012;4(10):913-39.
7. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD005493.
8. Singh JA, Fitzgerald PM. Botulinum toxin for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD008271.
9. Costa J, Borges AA, Espírito-Santo C, et al. Botulinum toxin type A versus botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004314.
10. Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004315.
11. Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD003633.
12. Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type A versus anticholinergics for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004312.
13. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Schoones J. Botulinum toxin for masseter hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9):CD007510.
14. Soares A, Andriolo RB, Atallah AN, da Silva EM. Botulinum toxin for myofascial pain syndromes in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD007533.
15. Langevin P, Peloso PM, Lowcock J, et al. Botulinum toxin for subacute/chronic neck pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD008626.
16. Waseem Z, Boulias C, Gordon A, et al. Botulinum toxin injections for low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD008257.
17. Burns J, Landorf KB, Ryan MM, Crosbie J, Ouvrier RA. Interventions for the prevention and treatment of pes cavus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD006154.
18. Young CA, Ellis C, Johnson J, Sathasivam S, Pih N. Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(5):CD006981.
19. Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004899.
20. Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD001332.
21. Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, et al. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD003469.
22. Ade-Hall RA, Moore AP. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(1):CD001408.
23. Walshe M, Smith M, Pennington L. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(11):CD008624.
24. Watts CC, Whurr R, Nye C. Botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic dysphonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004327.
25. Rowe FJ, Noonan CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD006499.
26. Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004900.
27. Regan J, Murphy A, Chiang M, et al. Botulinum toxin for upper oesophageal sphincter dysfunction in neurological swallowing disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD009968.
28. Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD005046.
29. Povlsen B, Hansson T, Povlsen SD. Treatment for thoracic outlet syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD007218.
30. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD003431.