

Uso da toxina botulínica tipo A no tratamento da espasticidade em crianças com paralisia cerebral: revisão sistemática

Use of botulinum toxin type A in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy: systematic review

Karine Rocha Borges¹; Carla de Azevedo Vital²; Karen Rocha Borges³; Evandro Everson Silva Souza⁴; Alfredo Oliveira-Filho⁵; Eliane Aparecida Campesatto⁶; Gerson Santos Jr.⁷

RESUMO

Há pouco mais de duas décadas, a toxina botulínica tipo A (TBA) vem sendo utilizada como parte do tratamento multimodal para a redução do tônus muscular em crianças com paralisia cerebral (PC) espástica.

Objetivos: determinar a eficácia e segurança, avaliar as doses utilizadas em cada faixa etária e comparar os custos entre as TBA's para tratamento da espasticidade em crianças portadoras de PC.

Métodos: foi realizada uma revisão sistemática de estudos publicados nos últimos 6 anos, de 2017 a abril de 2022, através das bases de dados do PubMed, SciELO, Science Direct, Google Acadêmico e Periódicos CAPES, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: (1) termos de busca: toxina botulínica, espasticidade e paralisia cerebral; (2) idioma: português, inglês e espanhol; (3) desenho: ensaios clínicos randomizados e duplo-cego, revisões sistemáticas e metanálises; (4) população: crianças e adolescentes com PC espástica; (5) intervenção: TBA; (6) grupo controle com outro tratamento para PC ou sem intervenção; (7) desfecho: alteração na Escala de Ashworth Modificada, efeitos adversos e qualidade de vida.

Resultados: foram incluídos 10 artigos nesta revisão, que apresentaram dose mínima terapêutica, o impacto de injeções únicas e repetidas, seleção de músculos e pontos a serem aplicados.

Conclusão: a 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, e a análise econômica da saúde demonstra que essa intervenção possui excelente relação custo-benefício.

Palavras-chave: Toxina Botulínica Tipo A; Espasticidade Muscular; Paralisia Cerebral.

ABSTRACT

For just over two decades, botulinum toxin type A (BoNT-A) has been used as part of a multimodal treatment to reduce muscle tone in children with spastic cerebral palsy (CP).

Objectives: to determine the efficacy and safety, to evaluate the doses used in each age group and to compare the costs between the BoNT-A's for the treatment of spasticity in children with CP.

Methods: a systematic review of studies published in the last 6 years, from 2017 to april 2022, was carried out through the PubMed, SciELO, Science Direct, Google Scholar and CAPES Periodicals databases, according to the following inclusion criteria: (1) search terms: botulinum toxin, spasticity and cerebral palsy; (2) language: portuguese, english and epanish; (3) design: trials randomized and double-blind clinical trials, systematic reviews and meta-analyses; (4) population: children and adolescents with spastic CP; (5) intervention: BoNT-A; (6) control group with other treatment for CP or without intervention; (7) outcome: change in Modified Ashworth Scale, adverse effects and quality of life.

Results: 10 articles were included in this review, which presented the minimum therapeutic dose, the impact of single and repeated injections, selection of muscles and points to be applied.

Conclusion: BoNT-A provided a significant improvement in spasticity and functionality in 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, and the economic analysis of health demonstrates that this intervention has an excellent cost-benefit ratio.

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

¹Farmacêutica, Graduada pela Universidade Federal de Alagoas, Maceió- AL, Brasil

²Farmacêutica, Graduada pela Universidade Federal de Alagoas, Maceió- AL, Brasil

³Enfermeira, Graduada pela Universidade Federal de Alagoas, Maceió- AL, Brasil

⁴Enfermeiro, Graduado pela Universidade Federal de Alagoas, Maceió- AL, Brasil

⁵Farmacêutico, pós-doutor em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju- SE, Brasil

⁶Farmacêutica, doutora em Biologia Celular, Universidade Estadual de Maringá, Maringá-PR, Brasil

⁷Farmacêutico, doutor em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife- PE, Brasil

Declaração de conflito de interesses: NÃO POSSUIMOS conflito de interesse de ordem financeira, comercial, político, acadêmico e pessoal

Financiamento: Não há financiamento.

Endereço para correspondência: Karine Rocha Borges – karine.krb@gmail.com

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 redução da mobilidade e sua independência.¹ Trata-se de seqüela de algumas doenças de características neurológicas como a Paralisia Cerebral (PC).²

A PC é considerada uma das principais causas de incapacidade física em idade pediátrica, 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, paraparesia que compromete em maior proporção os membros inferiores e a hemiparesia, essa acometendo um hemisfério. Além disso, é classificada quanto à fenomenologia em: espástico, discinético, atáxico ou misto. O mais recorrente é o espástico caracterizado pela hipertonía.³

Os tratamentos farmacológicos têm o propósito de atenuar o tônus muscular e podem agir diretamente no músculo ou no Sistema Nervoso Central (SNC).⁴ 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 PC 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.⁵

As duas toxinas mais utilizadas são a Onabotulínica e a Abobotulínica. 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 condição no cenário nacional.¹ 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.

De modo geral para os profissionais da área, o uso da TBA gerou um impacto positivo, tornando as crianças mais independentes e autossuficientes nas atividades rotineiras, dentro das limitações impostas pelo quadro neurológico.⁸ 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 sistemática consiga estabelecer a eficácia e a segurança da TBA no tratamento da espasticidade em crianças portadoras de PC. Além de avaliar as doses utilizadas em cada faixa etária e comparar os custos entre as duas toxinas mais utilizadas no SUS, a Onabotulínica e a Abobotulínica.

MÉTODOS

Revisão sistemática elaborada e redigida conforme adaptações da metodologia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)⁹.

Pergunta de pesquisa

Para a elaboração da pergunta de pesquisa, utilizou-se a estratégia PICO (Tabela 1). A estratégia PICO é um acrônimo utilizado para representar Paciente, Intervenção, Controle/ Comparação e Desfecho.

Baseado na estratégia PICO, a questão de pesquisa foi definida como: "A Toxina Botulínica do tipo A (TBA) é eficaz e segura para o tratamento da espasticidade em crianças com paralisia cerebral?"

Tabela 1. Descrição dos componentes da estratégia PICO.

Critérios	Definições
População	Crianças (0 a 18 anos) com paralisia cerebral diagnosticada com espasticidade
Intervenção	Toxina botulínica tipo A
Controle	Placebo ou fisioterapia/terapia padrão
Desfechos	Alteração na Escala de Ashworth Modificada, efeitos adversos e melhora da qualidade de vida.

Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis estudos: a) 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.

Critérios de exclusão

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).

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.

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 materiais e medicamentos utilizados no procedimento de aplicação da TBA e seus custos baseando-se nos valores em reais (R\$). Os preços foram pesquisados diretamente no portal de compras do governo federal por meio de pregão eletrônico, a consulta foi realizada no mês de abril de 2022.

Análise dos dados

Os estudos incluídos nesta revisão avaliaram a gravidade da espasticidade através de teste padronizados, como a EAM (Escala de Ashworth Modificada) e ETM (Escala de Tardieu Modificada), uma escala ordinal com 5 categorias (de 0: sem espasticidade, a 4: espasticidade severa).^{17,18,19}

O intervalo de doses administradas foi determinado pelas doses máximas injetadas nos músculos esquerdo e direito.^{10,11,14,15,17,18,19} Uma vez determinada a dose, esta foi dividida pelo peso do paciente, obtendo-se assim a dosagem por quilo (U/kg).

A análise de custo foi realizada na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando apenas os custos diretos: custos farmacológicos (preço de venda do fabricante) e custos dos correlatos em 2022. Os custos farmacológicos anuais totais para cada TBA de acordo com as doses reais utilizadas na prática clínica foram obtidos multiplicando as doses médias por quilo pelo custo unitário mensal das respectivas formulações de TBA, considerando sua diluição com soro fisiológico de acordo com o tratamento. A soma resultante do custo mensal foi multiplicada pelo peso médio do paciente hipotético (peso médio: 14 kg) e dividido pelo ponto da Escala de Ashworth Modificada (EAM). Os cenários são explicados em detalhes na próxima seção.

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.*¹⁰, Farag *et al.*¹¹, Fonseca *et al.*¹², Mathevon *et al.*¹³ e Picelli *et al.*¹⁴), duas metanálises (Guyot *et al.*¹⁵ e Milne, Miao e Beattie¹⁶) e três ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos (Delgado *et al.*¹⁷, Dimitrova *et al.*¹⁸ e Tilton *et al.*¹⁹), totalizando 10 artigos selecionados para a síntese qualitativa. Um fluxograma retratando o processo de seleção dos estudos em cada etapa é fornecido na Figura 1.

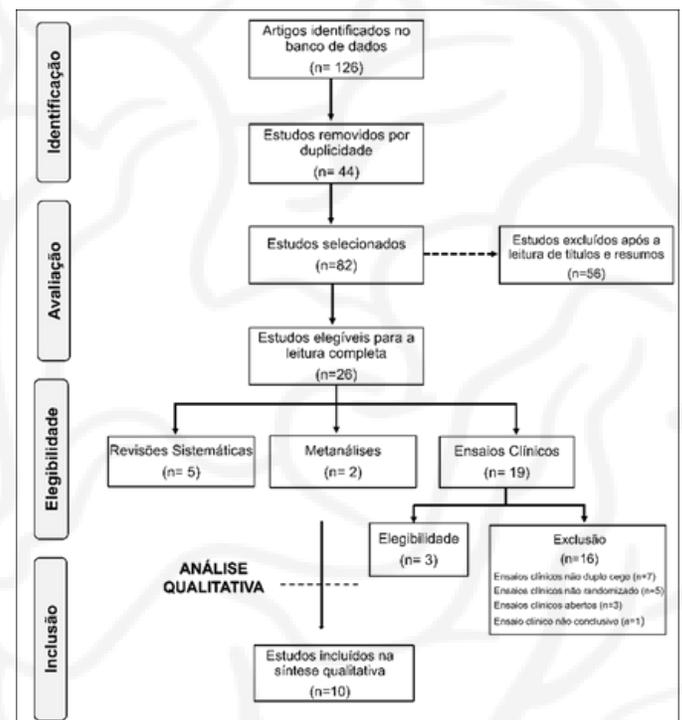


Figura 1. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos.

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática foram organizados na Tabela 2, para futura análise. Dentre os estudos selecionados, os ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos utilizaram EAM (Escala de Ashworth Modificada) e ETM (Escala de Tardieu Modificada) para avaliação do tônus muscular e para a análise da função motora o GMFCS E&R (Sistema de Classificação da Função Motora Grossa Ampliado e Revisto) e GAS (Escala de Objetivos Atingidos). O GAS foi utilizado com o objetivo de avaliar individualmente os resultados da intervenção, de acordo com metas específicas previamente definidos.^{17,18,19}

Tabela 2. Características gerais dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Autores (ano)	Amostra Total (n)	Idade (média)	Sexo		Formulação da Toxina	Dose Utilizada (média ± desvio padrão) Total	Membro Acometido (músculos)	Metodologia	Resultados
			F	M					
Ayala et al. (2021)	194	4,05 ± 1,96 anos	-	-	ONA e ABO	ONA PBO: 8,3 U/kg d: 100U/mL, Outros: 7,3 U/kg d: 100U/mL ABO PBO: 15 U/kg d: 200U/mL, Outros: 19,5 U/kg d: 200U/mL	Superior (AP, FRC, FUC, FCP, PR) Inferior (AL, AM, Grac, 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 et al. (2020)	210	2 a 17 anos	84	126	ABO	2 U/kg (controle) 8 e 16 U/kg d: 1,0mL	Superior (AP, BB, BR, FRC, FUC, FCP, PR)	Estudo clínico duplo cego e randomizado de ciclo repetido (2 e 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 16 U/kg reduziu significativamente a espasticidade do membro superior versus a dose de controle 2 U/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 et al. (2022)	381	2 a 17 anos (± 9 anos 58%)	175	206	ONA	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 escore ≥ 2). Os pacientes participavam de fisioterapia padronizada (1h/semana).	As pontuações médias de EAM nas semanas 4 e 8 foram significativamente reduzidas com ambas as doses (4 e 8 U/kg) versus placebo. Na semana 12, a dose de 8 U/kg demonstrou atividade significativamente maior: houve redução de 6 pontos no escore de EAM. A maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados.
Faraq et al. (2020)	499	2,6 a 10,7 anos	162	282	ONA e ABO	ONA Min: 2,11 U/kg ± 1,31 Máx: 8,15 U/kg ± 3,44 ABO 8-90U/kg d: 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 2 pontos no escore de EAM (ONA 4U/kg) e de 3,2 pontos no escore de EAM (ABO 8 U/kg). Os resultados com relação aos ganhos funcionais e qualidade de vida foram conflitantes ou não significativos.
Fonseca et al. (2016)	111	4 a 11,7 anos	-	-	ONA	Min: 4 U/kg Máx: 6 U/kg d: 50U/mL	Inferior (AL, AM, GL, GM, IT, Físis, 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 et al. (2019)	130	1,7 a 7,4 anos	20% 80%		ONA e ABO	ONA 3 U/kg ABO 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 ABO foram comparáveis à ONA. Além disso, as doses de TBA foram significativamente mais eficazes do que o placebo para todos resultados de eficácia (EAM e ETM).
Mathevon et al. (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=18) e estudo prospectivo (n= 4).	O efeito de TBA só é relevante se utilizado concomitantemente com terapias auxiliares (reabilitação, fundição ou órtese).
Milne, Miao, 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 et al. (2021)	223	<18 anos	-	-	ONA	-	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 et al. (2017)	235	2 a 9 anos (85%) 10 a 17 anos (15%)	94	141	ABO	10 e 15 U/kg/perna	Inferior (GL, GM)	Estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, de dose única. Os pacientes deviam ser ambulatoriais (GMFCS Nível I-III), pontuação de 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 escore 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: 4,85 [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.

Legenda: ABO= Abobotulínica / AL= Adutor Longo/ AM= Adutor Magno/ AP= Adutor do Polegar/ BB= Biceps Braquial/ BR= Braquiocrural/ BF= Biceps Femoral/ d= diluição/ ECRs= Ensaios Clínicos Randomizados/ 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/ Min= Mínimo/ ONA= Onabotulínica/ PBO= Paralisia Braquial Obstétrica/ PR= Pronador Redondo/ p= probabilidade de significância/ RF= Reto Femoral/ SF= soro fisiológico/ SM= Semimembranosos/ ST= Semitendinoso/ TP= Tibial Posterior/ TBA= Toxina Botulínica Tipo A/ TS= Triceps Sural.

O perfil epidemiológico de crianças com PC atendidas em ambulatório foi observado nos estudos e revelaram uma maior frequência do sexo masculino (63%) e do tipo espástico.^{11,15,17,18,19}

Ayala et al. (2021) 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.¹⁰

Em consonância, Delgado et al. (2020) e Dimitrova et al. (2022) relataram eventos adversos em sua maioria de leve a moderado e, principalmente, infecção do trato respiratório superior. Fraqueza muscular foi o efeito adverso mais recorrente sendo localizado e com duração de um a quatro dias. Entretanto, algumas crianças apresentaram sinais e sintomas, como: vômito, convulsão, fadiga, dor no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, hematoma no local da injeção, hiperidrose, artralgia¹⁷, infecções do trato respiratório superior, seguidos de pirexia e tosse¹⁸. Na Figura 2, 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.

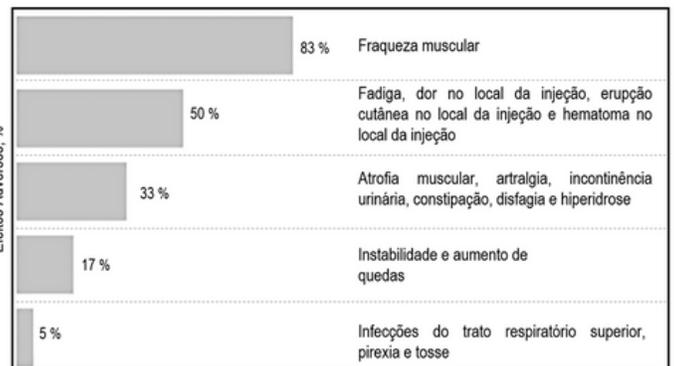


Figura 2. Efeitos adversos pós-tratamento com toxina botulínica.

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.¹⁹ 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, para isso é necessário respeitar os prazos de aplicação de cada dose. As diretrizes indicam que a frequência das injeções não deve ser superior a uma sessão de injeções a cada três meses. Ao aplicar a abordagem integrada na qual as injeções de TBA são combinadas com tratamento ortopédico e fisioterapia, a duração do efeito de TBA é aumentada.^{10, 14,17,18}

Os estudos sugerem que existem intervalos de 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 U/kg 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.^{10,11,14,15,17,18,19} Efeitos significativos são observados após 3 meses da sua aplicação.^{14,17,18,19} As doses sugeridas estão resumidas na Tabela 3.

Tabela 3. 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 Flexor ulnar do carpo Pronador redondo Baquioradial Bíceps braquial Adutor do polegar Flexor curto do polegar	2,11-12	8-16
Grácil	7,3	19,5
Adductor longo/magno	4-7,3	
Psoas Reto femoral Bíceps femoral	4-6	-
Semimembranoso Semitendinoso	7,3	19,5
Tibial posterior	4-6	-
Sóleo		10-15
Gastrocnêmio medial Gastrocnêmio lateral	3-17,5	10-19,5
Isquiotibiais	4-17,5	-

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.^{10,11,12,17} O impacto de taxa da diluição não é conhecido.

Além disso, as formulações de TBA demonstraram diferenças na duração dos resultados e efeitos adversos. Permitindo implicação não só nos perfis de eficácia e segurança, mas também infere na farmacoeconomia.^{10,15} Até então não foram realizados estudos no Brasil que comparem os custos das diferentes formulações de TBA. Outro ponto, é que as doses usadas para TBA na prática clínica no Brasil são desconhecidas. Portanto, pensando nisso, foi realizada uma relação de custo e eficácia da Onabotulínica e Abobotulínica, sendo apresentada na Tabela 4.

Para a elaboração da Tabela 4, que analisa os gastos com medicamentos, foram selecionados os materiais e medicamentos que seriam usados para o procedimento: TBA (Onabotulínica ou Abobotulínica), 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, disponíveis no portal transparência, sendo: R\$ 412,25 (100U de Onabotulínica); R\$ 1.134,33 (500U de Abobotulínica); 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 Onabotulínica membro superior 4 U/kg e inferior 8 U/kg e para Abobotulínica membro superior 8 U/kg e inferior 10 U/kg).

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 4, que os custos são maiores para os pacientes que utilizam a toxina Abobotulínica para membro superior, enquanto que para membro inferior seu custo é reduzido quando comparada a toxina Onabotulínica.

Tabela 4. Custo 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)	R\$ 412,25	MS:R\$ 230,86 * MI:R\$ 461,72 *	MS:R\$ 692,58 MI:R\$ 1.385,16	MS: 76,95 * MI: 76,95 *
SF 0,9% (10 mL)	R\$ 0,19	R\$ 0,019 ^b	R\$ 0,057	
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)	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	
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).

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, 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.^{10,12,13,14,15,16,18,19} Já em membros superiores houve melhora na amplitude de movimento e melhora da função, além da melhora na aparência em relação à “mão fechada” característica da paralisia cerebral, favorecendo habilidades funcionais de autocuidado.^{10,11,17,13,14} 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, facilitando os movimentos e proporcionando uma melhora da mobilidade articular do

membro afetado.⁸ Deve-se notar, porém, que o tratamento com toxina botulínica em crianças tem sua época certa, antes que as deformidades se estruturarem na evolução da paralisia cerebral.¹

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.^{10,12,13,14,16,17,18}

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 em 2014.²⁰ De acordo com van 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.²¹

Os efeitos da injeção podem ser sentidos nas primeiras semanas após a aplicação e em torno de 3 meses apresenta o seu efeito máximo,¹⁹ 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.^{14,17,18}

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.⁸ 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 serem tratados existem parâmetros de doses mínimas e máximas aceitáveis e número de injeções por músculo para distribuição dessas dosagens. A dose de eficácia para uso pediátrico varia de 2 a 19,5 U/kg dependendo do músculo-alvo e da formulação utilizada.^{10,11,14,15,17,18,19}

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.²²

A prática atual é guiada por pesquisas científicas disponíveis em diretrizes do Ministério da Saúde (Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS n. 2 de 29 de maio de 2017)¹ 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.¹ Além disso, os tratamentos com altas doses de TBA podem ser mais custosos; portanto, estratégias terapêuticas para estabelecer protocolos clínicos mais específicos e padronizados são indispensáveis, apontando para a necessidade de um tratamento seguro e eficaz. Desse modo, o 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 adversos 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.²³ 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, Onabotulínica e Abobotulínica, que apresentam particularidades com relação ao seu comportamento farmacocinético.¹ Em relação a potência dos produtos, os estudos mostram que Abobotulínica

apresenta uma potência na proporção de três a cinco vezes menor em relação a Onabotulínica, sendo necessárias mais unidades de Abobotulínica para o tratamento da espasticidade, o que gera grande implicação na eficácia e segurança da toxina.^{10,15} Dentre as peculiaridades, a Abobotulínica contém lactose em sua composição que é sabidamente uma substância alergênica e aumenta a possibilidade de reações adversas, especialmente em crianças.^{24,25} Além disso, com relação ao custo do tratamento, deve-se considerar que as unidades de Onabotulínica são mais econômicas para o tratamento de membros superiores, porém mais custosa para membros inferiores.

De acordo com o estudo de custo-efetividade, a toxina Onabotulínica 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. 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.²⁶

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.¹ 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.²⁰ 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.

Contribuições e implicações para a prática clínica

A revisão sistemática 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,^{10,16,18,19} 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.

CONCLUSÃO

De acordo com a revisão sistemática realizada, a aplicação da TBA é considerada uma opção de tratamento segura e eficaz para as crianças com PC 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, em um período de até 3 meses após sua aplicação.

A análise de custos para o tratamento da espasticidade com a TBA demonstrou que o procedimento tem custo elevado, principalmente devido ao preço da toxina e, também, a depender da formulação utilizada. Entretanto fica evidente que essa intervenção possui excelente custo-benefício.

Salientamos a necessidade de realização de estudos com um tempo de seguimento maior. Por fim, vale ressaltar o carência 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.

Contribuições dos autores: Todos os autores estiveram envolvidos na definição do escopo do projeto. Karine Borges, Karen Borges, Carla Vital e Evandro Souza realizaram a revisão sistemática da literatura. Karine Borges e Gerson Santos escreveram o manuscrito. Karine Borges e Oliveira-Filho conduziram a análise de custos. Gerson Santos, Eliane Campesatto, Oliveira-Filho e Karen Borges estiveram envolvidos na revisão crítica e aprovação final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS n. 2, de 29 de maio de 2017. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de espasticidade. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo_Uso/_Portaria_SASSCTIE_2_PCDT_Espasticidade_29_05_2017.pdf.
2. Picelli A, Santamato A, Chemello E, Cinone N, Cisari C, Gandolfi M, et al. Adjuvant treatments associated with botulinum toxin injection for managing spasticity: An overview of the literature. *Ann Phy Rehabil Med*. 2019; 62(4): 291–296.
3. Oliveira AIA, Golin MO, Cunha MCB. Aplicabilidade do Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS) na paralisia cerebral – revisão da literatura. *Arq Bras Ciên Saúde*. 2010; 35(3), 220-224.
4. Vilasbôas IGM, Pinto LMS, Lessa KP, Monteiro L, Ribeiro N, Melo A. Eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento da paraparesia espástica: revisão sistemática. *Rev Bras Neurol*. 2018; 54(2):34-39.
5. Sposito MMM. Bloqueios químicos para o tratamento da espasticidade na paralisia cerebral. *Acta Fisiatr*. 2010; 17(2): 68–83.
6. Lasalvia CGG, Pereira LS, Cunha MC, Kitadai, SPS. Custos e eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento do blefaroespasmto essencial e espasmto hemifacial. *Arq Bras de Oftalmol*. 2006; 69(5):701–705.
7. Silva GF, Teles MC, Santos SA, Ferreira FO, Almeida KM, Camargo ACR. Avaliação de um programa de aplicação de toxina botulínica tipo A em crianças do Vale do Jequitinhonha com paralisia cerebral. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2013;18(7): 2075–2084.
8. Sättilä 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*. 2020; 12(7):440.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. 2009; 6(7), e1000097.
10. Ayala L, Winter S, Byrne R, Fehlings D, Gehred A, Letzkus L, et al. Assessments and Interventions for Spasticity in Infants With or at High Risk for Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Pediatric Neurology*. 2021; 118:72–90.
11. Farag SM, Mohammed MO, El-Sobky TA, ElKadery NA, ElZohiery AK. Botulinum Toxin A Injection in Treatment of Upper Limb Spasticity in Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *JBJS reviews*. 2020; 8(3), e0119.
12. Fonseca PR Jr, Moura RCF, Galli M, Oliveira CS. Effect of physiotherapeutic intervention on the gait after the application of botulinum toxin in children with cerebral palsy: systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018; 54(5):757–765.
13. Mathevon L, Bonan I, Barnais JL, Boyer F, Dinomais M. Adjunct therapies to improve outcomes after botulinum toxin injection in children: A systematic review. *Ann Phy Rehabil Med*. 2019; 62(4):283–290.
14. Picelli A, Filippetti M, Sandrini G, Tassorelli C, De Icco R, Smania N, Tamburin, S. Electrical stimulation of injected muscles to boost botulinum toxin effect on spasticity: rationale, systematic review and state of the art. *Toxins*. 2021; 13(5):303.
15. Guyot P, Kalyvas C, Mamane C, Danchenko, N. Botulinum toxins type a (BoNT-A) in the management of lower limb spasticity in children: a systematic literature review and bayesian network meta-analysis. *J Child Neurol*. 2019; 34(7):371–381.
16. 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*. 2020; 20(1):324.
17. Delgado MR, Tilton A, Carranza-Del Río J, Dursun N, Bonikowski M, Aydin R, et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA for upper limb spasticity in children with cerebral palsy: a randomized repeat-treatment study. *Dev Med Child Neurol*. 2021; 63(5):592–600.
18. Dimitrova R, Kim H, Meilahn J, Chambers HG, Racette BA, Bonikowski M, 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*. 2022, 50(1):33–46.
19. Tilton A, Russman B, Aydin R, Dincer U, Escobar RG, Kutlay S, et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport®) improves function according to goal attainment in children with dynamic equinus due to cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2017; 32(5):482–487.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com paralisia cerebral. 2014; Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_para_lisia_cerebral.pdf.
21. van Lieshout P, Candundo H, Martino R, Shin S, Barakat-Haddad C. Onset factors in cerebral palsy: a systematic review. *Neurotoxicology*. 2017; 61:47–53.
22. Vargus-Adams J. Understanding function and other outcomes in cerebral palsy. *Phys Med Rehab Clin N Am*. 2009; 20(3):567–575.
23. Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, Walker F, Leon JM. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BOTOX Study Group. *J Pediatr Orthop*. 2000;20(1):108-115.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Registro de produtos biológicos. Bases legais e guias: coletânea. 2011; Available from: https://www.abdi.com.br/Estudo/registo_produtos_biologicos_hemoterapicos_FINAL.pdf.
25. Food and Drug Administration - FDA. Therapeutic Biologic Products. 2018; Available from: <https://www.fda.gov/downloads/forindustry/userfees/prescriptiondruguserfee/ucm164641.pdf>.
26. 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. 2022; Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220323_R_PCDT_Espasticidade_Final.