

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
CURSO DE MEDICINA

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de
Curso**

Declaro que o trabalho intitulado Uso de toxina botulínica e o tratamento
padrão para tremores

realizado pelo(s) aluno(s) Giovana Freitas Barbosa e Vinicius Pessolato Marchesin

está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Rildo Yamaguti Lima

Assinatura do Orientador do Trabalho

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
Curso de Medicina

Giovanna Freitas Barbosa
Vinicius Pessolato Marchesin

Uso de toxina botulínica e o tratamento padrão para tremores

São Paulo
2024

Giovanna Freitas Barbosa
Vinicius Pessolato Marchesin

Uso de toxina botulínica e o tratamento padrão para tremores

Projeto de Pesquisa para Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como
requisito parcial para obtenção do título Bacharel
em Medicina. Orientador(a) Prof. Rildo Yamaguti
Lima

São Paulo
2024

B195u Barbosa, Giovanna Freitas
Uso de toxina botulínica e o tratamento padrão para tremores / Giovanna
Freitas Barbosa, Vinicius Pessolato Marchesin. - 2024.

30 p. : il.,color.

Orientador: Prof. Ms. Rildo Yamaguti Lima.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo
Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Tremores. 2. Tratamento. 3. Toxina botulínica. I. Marchesin, Vinicius Pessolato. II. Lima, Rildo Yamaguti. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 616.5606

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

Giovanna Freitas Barbosa
Vinicius Pessolato Marchesin

**USO DE TOXINA BOTULÍNICA E O TRATAMENTO PADRÃO PARA
TREMORES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Rildo Yamaguti Lima

São Paulo, 12 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Rildo Yamaguti Lima
Orientador

Prof. Dr. Jonas Moraes Filho
Avaliador

Prof. Ma. Erika Magalhães Suzigan
Avaliador

Conceito Final

Giovanna Freitas Barbosa, Vinicius Pessolato Marchesin, Rildo Yamaguti Lima. *Uso de toxina botulínica e o tratamento padrão para tremores*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: A Toxina Botulínica é uma potente neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, uma bactéria estritamente anaeróbia gram-positiva. Seu uso terapêutico é regulamentado e aprovado pela ANVISA desde 1992. A Toxina Botulínica tipo A (TBA) deve ser injetada e apresenta mecanismo de ação basicamente inibindo a liberação de acetilcolina, quando se liga aos receptores terminais dos nervos motores. Ela possui indicações cosméticas, além de amplas aplicações terapêuticas, sendo em maioria relacionada a desordens do movimento com manifestações anormais, excessivas ou inapropriadas. Sua eficácia e a segurança foram comprovadas no tratamento de distonia e outras desordens neurológicas e de movimento, todavia apresenta efeitos adversos como fraqueza reversível, e, em casos extremamente raros, paralisia respiratória letal associada à overdose da toxina botulínica. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma pesquisa em bases de dados acadêmicos, como Scielo, Elsevier, PubMed e Google Acadêmico, selecionando artigos científicos que abrangeram estudos sobre o uso da toxina botulínica em pacientes humanos, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A pesquisa busca compreender quais tipos de tremores podem ser tratados com a toxina botulínica, comparando seus benefícios com outras abordagens terapêuticas e analisando a relação entre os benefícios e potenciais efeitos colaterais. **CONCLUSÃO:** Este artigo contribuiu para a atualização e compreensão das aplicações terapêuticas da toxina botulínica, especificamente no tratamento de tremores, fornecendo informações sobre sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: Toxina botulínica. Tremor. Tratamento tremor. Tremor Refratário.

ABSTRACT

BACKGROUND: Botulinum Toxin is a potent neurotoxin produced by *Clostridium botulinum*, a strictly anaerobic, gram-positive bacterium. Its therapeutic use has been regulated and approved by ANVISA since 1992. Botulinum toxin type A (BT-A) must be administered via injection and primarily works by inhibiting the release of acetylcholine through binding to motor nerve terminals. Its applications include cosmetic indications as well as therapeutic uses, primarily for movement disorders characterized by abnormal, excessive, or inappropriate manifestations. Its efficacy and safety have been demonstrated in the treatment of dystonia and other neurological and movement disorders. However, adverse effects may occur, including reversible weakness and, in rare cases, life-threatening respiratory paralysis associated with botulinum toxin overdose. The primary objective of this study was to evaluate the benefits of using botulinum toxin to treat tremors in the hands, head, and other parts of the body. **METHODOLOGY:** A literature review was conducted using academic databases such as Scielo, Elsevier, PubMed, and Google Scholar, selecting scientific articles encompassing studies on the use of botulinum toxin in human patients, including clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses. This study is relevant because botulinum toxin has shown promise as a treatment option for tremors. The hypothesis was that botulinum toxin provides significant benefits in treating tremors. **RESULTS AND DISCUSSION:** The research aimed to understand which types of tremors can be treated with botulinum toxin, comparing its benefits to other therapeutic approaches and analyzing the relationship between its benefits and potential side effects. **CONCLUSION:** This article contributes to the updated understanding of the therapeutic applications of botulinum toxin, specifically in the treatment of tremors.

Keywords: Botulinum toxin. Tremor. Tremor treatment. Refractory Tremor.

SUMÁRIO

1. <i>INTRODUÇÃO</i>	10
1.1. Mecanismo de Ação da Contração Muscular	12
1.2. Mecanismo de Ação da Toxina Botulínica (BoNT).....	13
2. <i>METODOLOGIA</i>	17
3. <i>RESULTADO E DISCUSSÃO</i>	18
<i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:</i>	24

USO DE TOXINA BOTULÍNICA E O TRATAMENTO PADRÃO PARA TREMORES

USE OF BOTULINUM TOXIN AND STANDARD TREATMENT FOR TREMORS

BARBOSA, Giovanna Freitas¹

MARCHESIN, Vinicius Pessolato²

LIMA, Rildo Yamaguti³

RESUMO

A Toxina Botulínica é uma potente neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, uma bactéria estritamente anaeróbia gram-positiva. Seu uso terapêutico é regulamentado e aprovado pela ANVISA desde 1992. A Toxina Botulínica tipo A (TBA) deve ser injetada e apresenta mecanismo de ação basicamente inibindo a liberação de acetilcolina, quando se liga aos receptores terminais dos nervos motores. Ela possui indicações cosméticas, além de amplas aplicações terapêuticas, sendo em maioria relacionada a desordens do movimento com manifestações anormais, excessivas ou inapropriadas. Sua eficácia e a segurança foram comprovadas no tratamento de distonia e outras desordens neurológicas e de movimento, todavia apresenta efeitos adversos como fraqueza reversível, e, em casos extremamente raros, paralisia respiratória letal associada à overdose da toxina botulínica. Foi realizada uma pesquisa em bases de dados acadêmicos, como Scielo, Elsevier, PubMed e Google Acadêmico, selecionando artigos científicos que abrangeram estudos sobre o uso da toxina botulínica em pacientes humanos, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises.

A pesquisa busca compreender quais tipos de tremores podem ser tratados com a toxina botulínica, comparando seus benefícios com outras abordagens terapêuticas e analisando a relação entre os benefícios e potenciais efeitos colaterais. Este artigo contribuiu para a atualização e compreensão das aplicações terapêuticas da toxina botulínica, especificamente no tratamento de tremores, fornecendo informações sobre sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: Toxina botulínica. Tremor. Tratamento tremor. Tremor Refratário

ABSTRACT

Botulinum Toxin is a potent neurotoxin produced by *Clostridium botulinum*, a strictly anaerobic, gram-positive bacterium. Its therapeutic use has been regulated and approved by ANVISA since 1992. Botulinum toxin type A (BT-A) must be administered via injection and primarily works by inhibiting the release of acetylcholine through binding to motor nerve terminals. Its applications include cosmetic indications as well as therapeutic uses, primarily for movement disorders characterized by abnormal, excessive, or inappropriate manifestations. Its efficacy and safety have been demonstrated in the treatment of dystonia and other neurological and movement

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. giovanna.freitas0@hotmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. vipessolato@hotmail.com

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – ryamaguti@prof.unisa.br

disorders. However, adverse effects may occur, including reversible weakness and, in rare cases, life-threatening respiratory paralysis associated with botulinum toxin overdose. The primary objective of this study was to evaluate the benefits of using botulinum toxin to treat tremors in the hands, head, and other parts of the body. A literature review was conducted using academic databases such as Scielo, Elsevier, PubMed, and Google Scholar, selecting scientific articles encompassing studies on the use of botulinum toxin in human patients, including clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses. This study is relevant because botulinum toxin has shown promise as a treatment option for tremors. The hypothesis was that botulinum toxin provides significant benefits in treating tremors. The research aimed to understand which types of tremors can be treated with botulinum toxin, comparing its benefits to other therapeutic approaches and analyzing the relationship between its benefits and potential side effects. This article contributes to the updated understanding of the therapeutic applications of botulinum toxin, specifically in the treatment of tremors.

Keywords: Botulinum toxin. Tremor. Tremor treatment. Refractory Tremor

1. INTRODUÇÃO

A Toxina Botulínica (BoNT) é uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, bacilo bactérias flageladas que formam esporos, são estritamente anaeróbia gram-positiva e produzem uma neurotoxina considerada uma das toxinas mais potentes conhecidas, encontradas no solo e em ambientes marinhos no mundo^{1,2}. Em 1817, Justinus Kerner, realizou a primeira publicação descrevendo a intoxicação, que resultava em óbitos de pessoas que ingeriram um veneno encontrado em salsichas defumadas na Alemanha^{1,3,4,5}. Essa toxina descoberta por Kerner foi chamada primeiramente de “veneno da gordura”, “veneno da salsicha” e “ácido da gordura”³, sendo mais tarde ele nomeou esta substância em “botulismo”, do latim *botulus* significa salsicha^{1,3,4}. Kerner nesta mesma publicação concluiu que sua a BoNT interferia na excitabilidade do sistema nervoso motor e no sistema autonômico^{1,3,4}. Kerner também propôs o uso da BoNT para uso terapêutico, principalmente em desordens do sistema nervoso central^{1,4}. Em 1895, Emilie Van Ermengem, descobre o agente bacteriano e o mecanismo de ação do botulismo e da BoNT, sendo realizada a publicação em 1897^{1,3,4}.

A BoNT é a substância responsável por causar o botulismo, uma doença pouco frequente, adquirida normalmente por ingestão de alimentos contaminados que possui um potencial de ser fatal^{1,2}. Por apresentar um mecanismo de ação extremamente específico e alta toxicidade possibilitou sua aplicação em armas de

caça por populações nativas e mais tarde foi utilizada, a até com o intuito de aumentar o potencial de letalidade, como armamentos biológicos, como ocorrido durante a segunda guerra mundial². Existem descritos 7 tipos de sorotipos de BoNT do A – G^{1,2,4,6,7,8}, tendo um oitavo tipo citado por Coelho, o sorotipo C2, porém não sendo este uma neurotoxina¹.

A aplicação da BoNT na área médica estende-se da parte terapêutica à estética. Por apresentar capacidade de reduzir a contração muscular levantou-se a ideia de que a injeção local da toxina poderia ser útil no tratamento de condições musculares hiperativas^{1,2,4,9}. No final da década de 1970, a toxina botulínica tipo A (BoNT/A) foi testada em pacientes humanos para tratamento de pacientes com estrabismo^{2,10}. Em 1989 o FDA (Food and Drugs Administration) aprovou o uso do Botox[®], uma BoNT do tipo B, para tratamento de estrabismo, blefaroespasma, espasmo facial e outras desordens do nervo facial^{1,2,9}. Em 2000 o FDA aprovou o seu uso para finalidades cosméticas e de distonia^{1,2}. No Brasil, desde 1992, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou o uso da toxina botulínica para fins terapêuticos, porém, a toxina só se tornou popular quando a comercialização da marca BOTOX[®] foi regulamentada⁴. Hoje, na ANVISA, existem sete diferentes marcas de BoNT, de diferentes laboratórios, aprovadas para serem comercializadas e utilizadas por profissionais capacitados, todas elas são BoNT do tipo A. Os princípios ativos e nomes comerciais disponíveis são: Onabotulinum - BOTOX[®], Abobotulinum - Dysport[®], Incobotulinum - Xeomin[®], Iabotulinum - Prosigne[®], Prabotulinu - Nabota[®], Botulift[®], Botulim[®], sendo que estas duas últimas apresentam como princípio ativo somente Toxina Botulínica do Tipo A¹¹.

As aplicações clínicas da BoNT são inúmeras, como em distonias: oromandibular, cervical, faríngea, de membros e outras distonias^{1,2,4,9,10,12,13}, sendo indicada como a primeira linha de tratamento para a distonia cervical¹⁴, em contrações musculares como: estrabismo, nistagmo, espasmos lombares, dor de cabeça tensional, síndromes temporomandibulares, rigidez dolorosa, bruxismo e outras contrações musculares inapropriadas, em movimentos involuntários como: espasmos faciais, tics motores e vocais, tremores de membros, cabeça, voz, queixo e essencial, em hipersecreções como hiper lacrimação, sialorréia e rinorreia, além da parte cosmética como em rugas, linhas plasmiais, assimetrias e remodelamento de contornos^{1,2,4,9,10,15}.

Apesar da inferência da população sobre o uso exclusivamente cosmético/estético, a maior indicação terapêutica do uso da BoNT é para as distonias do movimento com manifestações anormais, excessivas ou inapropriadas. Desde sua aprovação para utilização, a eficácia e a segurança a longo prazo da toxina botulínica no tratamento de distonia e outras distonias neurológicas e de movimento foram comprovadas. Como efeitos adversos conhecidos devemos dar destaque à fraqueza muscular reversível e ao mais grave, porém extremamente raro, a paralisia respiratória letal relacionada à overdose de toxina botulínica⁹.

1.1. Mecanismo de Ação da Contração Muscular

O mecanismo de contração muscular, envolve uma série de eventos intracelulares coordenados, representada na Fig. 1. Inicialmente, um impulso nervoso viaja ao longo da fibra nervosa até a junção neuromuscular. Nesse ponto, ocorre a liberação do neurotransmissor acetilcolina, que se liga aos receptores na membrana celular da fibra muscular¹⁶.

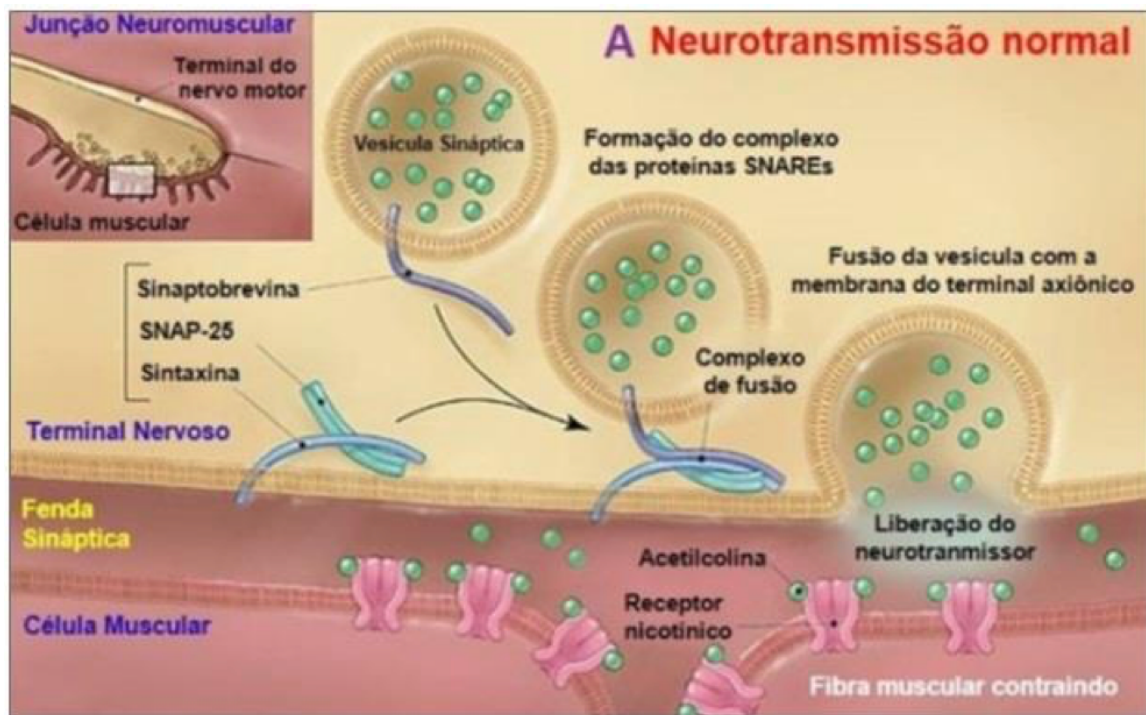
A ligação da acetilcolina nos receptores desencadeia a abertura de canais iônicos específicos na membrana da fibra muscular, resultando em uma rápida entrada de íons de sódio. Esse influxo de sódio provoca uma mudança no potencial de membrana, gerando um potencial de ação ao longo da fibra muscular¹⁶.

O potencial de ação se propaga ao longo da membrana da fibra muscular e penetra nos túbulos T, estruturas que se estendem na fibra¹⁶. Essa penetração do potencial de ação nos túbulos T estimula a liberação de íons de cálcio armazenados no retículo sarcoplasmático, uma estrutura intracelular¹⁶.

O cálcio liberado se combina com a troponina, uma proteína presente na actina, uma das proteínas contráteis do músculo¹⁶. Essa interação remove a tropomiosina, permitindo que os locais de ligação à actina fiquem acessíveis para a miosina. A miosina, por sua vez, utiliza a energia liberada na hidrólise de ATP para realizar um movimento em direção à actina, formando pontes cruzadas¹⁶.

Essas pontes cruzadas entre a miosina e a actina resultam no encurtamento da fibra muscular, que é a contração propriamente dita. A continuidade desse processo depende da presença contínua de cálcio, que é regulado por mecanismos de bombeamento ativo de volta para o retículo sarcoplasmático¹⁶

Figura 1 - Liberação normal do neurotransmissor



Fonte: (Lima, 2018)

1.2. Mecanismo de Ação da Toxina Botulínica (BoNT)

A BoNT é uma molécula polipeptídica pesada (~150 kDa) composta de 1295 aminoácidos, formada de duas porções, a cadeia leve e a pesada, sendo ligadas entre si por uma ponte dissulfeto^{1,2,4,5,6,7,8,18}). A cadeia leve é uma zinco-protease com porção catalítica e proteolítica^{2,6} e seu sítio ativo é uma cavidade que pode acomodar pelo menos 16 aminoácidos^{1,2,8}. A cadeia pesada possui duas porções, uma estrutura helicoidal associada com a fusão de membrana e envolvida com a formação de canais iônicos seletivo transmembrânicos, voltagem dependentes (Hn) e a porção beta-proteica (Hc) que apresenta dois domínios: Hc-N e Hc-C. Esta região está envolvida com a ligação específica aos receptores neuronais existentes em superfície externa dos neurônios colinérgicos periféricos^{2,6}. Em resumo, a cadeia pesada é responsável pela ligação aos receptores extracelulares e internalização na célula nervosa, além de ajudar a translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurônio^{1,2,6}.

O mecanismo de ação da BoNT sobre músculos estriados é pela inibição da liberação de acetilcolina no terminal nervoso periférico (Fig. 2)^{1,2,4,5,6,7,8,18}.

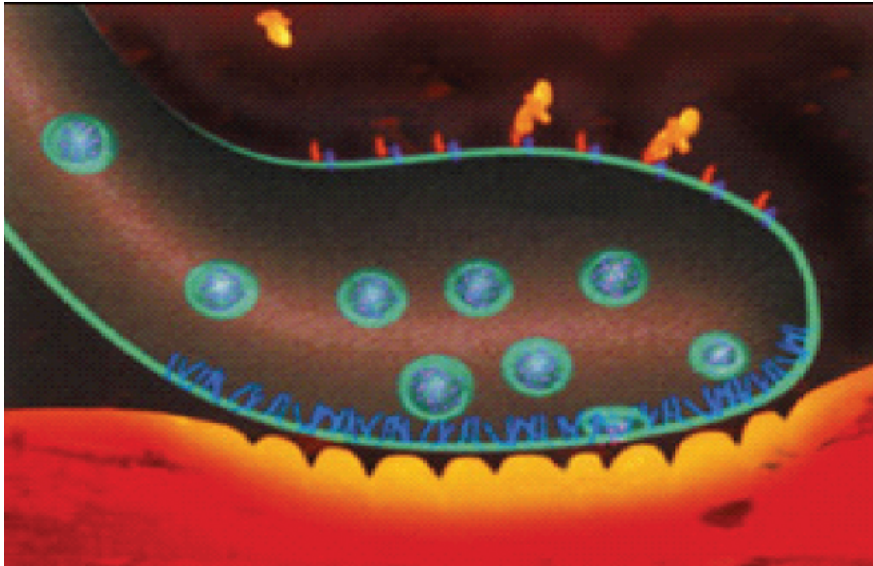
Este mecanismo se faz em três etapas: (a) a BoNT se liga a um receptor de alta afinidade predominantemente encontrado nos neurônios colinérgicos dos nervos

motores através do domínio de ligação da cadeia pesada. (b) Ao se ligar com a célula neuronal, a BoNT inicia o processo de internalização presumivelmente intermediado por um receptor de endocitose. Estes receptores estão localizados na porção amielinizada da junção neuromuscular. É necessário um meio com pH ácido para que ocorra a entrada da cadeia leve no citoplasma do neurônio é facilitada pela cadeia pesada^{2,18}; (c) a inibição da exocitose da acetilcolina, se dá através de uma atividade proteolítica zinco da cadeia leve, que quebra seletivamente as ligações peptídicas de uma proteína SNARE (Soluble N-ethylmaleimidesensitive factor attachment protein-Receptor) essencial para fusão da vesícula de acetilcolina na membrana celular do axônio (Fig. 3)^{1,2,4,5,6,7,8,18}. Cada tipo de BoNT liga-se a um tipo de ligação peptídica e rompe um SNARE específico^{2,18}.

A ruptura do SNARE não impede a formação do complexo SNARE de fusão, entretanto resulta na formação de um complexo não funcional no qual a acoplagem do influxo de cálcio (Ca²⁺) no momento da fusão é interrompida (Fig. 4). Com o tempo, o aumento da concentração de cálcio no terminal sináptico reverte parcialmente o efeito da toxina botulínica^{2,18}.

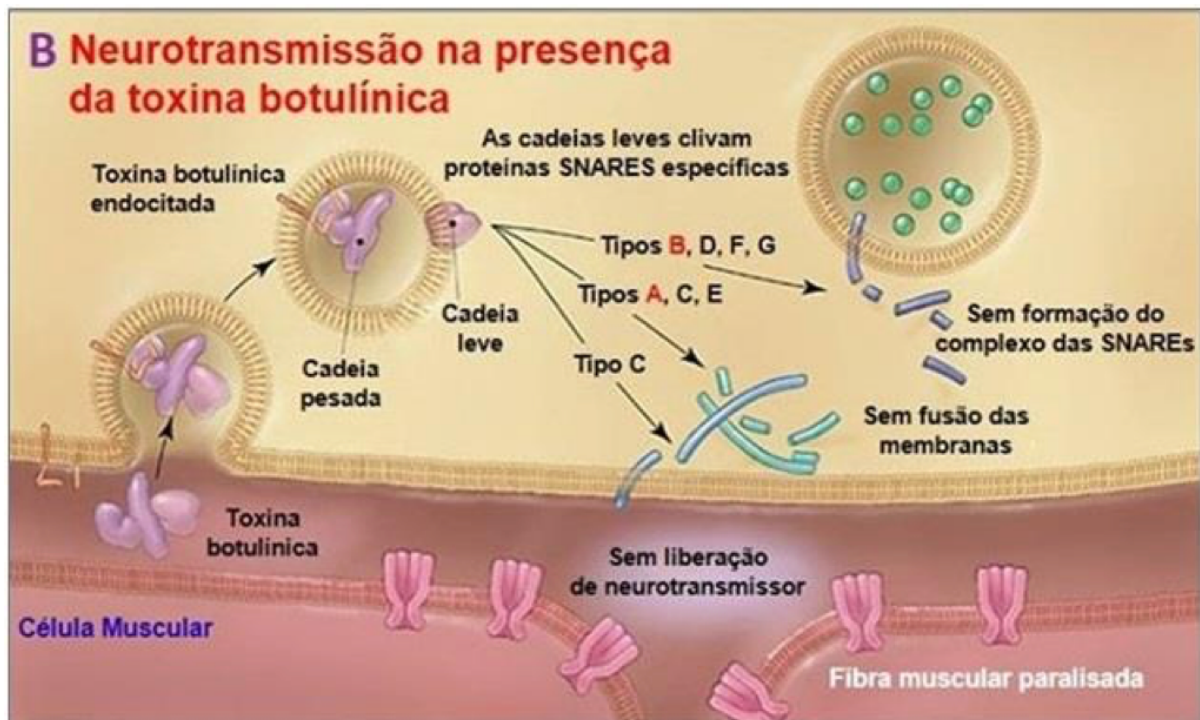
O terminal nervoso inicia a sua expansão por meio de brotamentos (Fig. 5), aproximadamente dois meses após a ação da BoNT, estendendo-se através da superfície do músculo. A unidade motora nervosa se restabelece quando os brotamentos formam uma conexão sináptica física com a junção neuromuscular. No primeiro momento, estes brotamentos produzem uma reinervação temporária da recuperação pós bloqueio. Tardiamente, ocorre a recuperação da atividade excitatória da junção neuromuscular e estes brotamentos regridem devolvendo à terminação sua forma original e completamente funcional, em média 4 meses após o início da ação da BoNT^{1,2,4,18}.

Figura 2 - Ligação da BoNT/A aos receptores da junção neuromuscular de neurônios colinérgicos de nervos motores periféricos



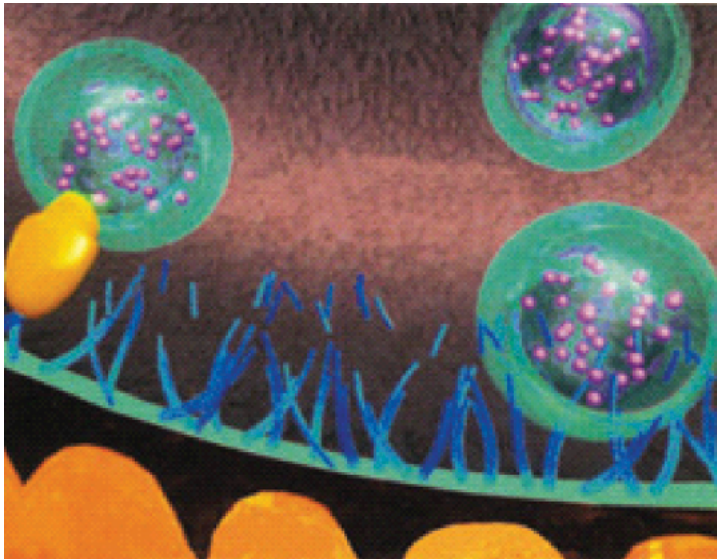
Fonte: (Sposito, 2004)

Figura 3 - Bloqueio da liberação do neurotransmissor sob a ação da toxina botulínica



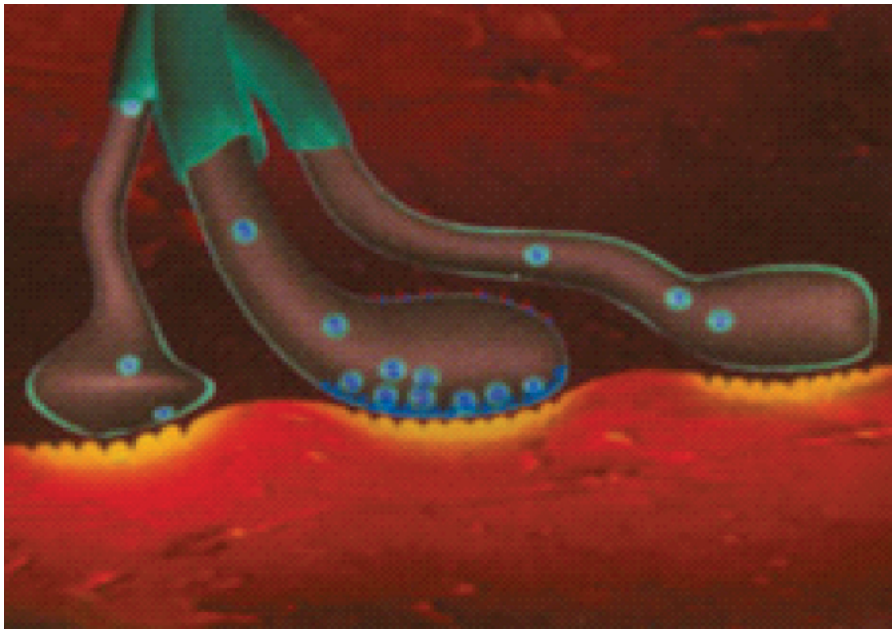
Fonte: (Lima, 2018)

Figura 4 - Inibição cálcio dependente da exocitose do neurotransmissor



Fonte: (Sposito, 2004)

Figura 5 - Brotamentos axonais e restabelecimento da sinapse com a junção neuromuscular



Fonte: (Sposito, 2004)

2. METODOLOGIA

A pesquisa foi desenvolvida como revisão bibliográfica sistemática, realizada a partir de uma ampla busca de livros, artigos de periódicos, artigos de revistas eletrônicas de farmacologia, teses, dissertações e relatórios governamentais. Essas fontes foram predominantemente obtidas através das plataformas científicas como PubMed, ScienceDirect e Google Acadêmico, utilizando os descritores relacionados a toxina botulínica: “toxina botulínica”, “tratamento com toxina botulínica”, relacionados a tremores: “tremor”, “tremor essencial”, “tremor primário”, “distúrbios do movimento”, “movimentos involuntários”, relacionados a tratamento: “tratamento de tremores”, “intervenções para tremores”, “abordagens terapêuticas para tremores”, “manejo de tremores”. A partir dos resultados de busca usando a combinação de descritores todos os artigos encontrados foram salvos em dados, no formato de tabela, usando o instrumento Microsoft Excel. A avaliação subjetiva dos resultados dos estudos, buscando por tendências, regularidades e inconsistências em suas conclusões. A seleção dos artigos científicos que posteriormente foram analisados foi baseada em critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nas plataformas científicas PubMed, ScienceDirect e Google Acadêmico, que investigaram o uso da toxina botulínica no tratamento de tremores em seres humanos, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises, estudos publicados em inglês e português, estudos com pacientes de todas as idades e estudos publicados nos últimos 20 anos, a partir de 2003. Os critérios de exclusão foram: estudos que não se relacionam com o uso da toxina botulínica no tratamento de tremores, estudos que não estiverem disponíveis em texto completo e estudos em animais. Foram selecionados 7 artigos, que foram analisados por meio dos seguintes elementos textuais que os compõem: introdução, materiais e métodos e resultados/discussão, sendo esse último o de maior relevância para composição de dados do presente trabalho. Os artigos foram organizados, a partir do preenchimento de uma tabela bibliométrica com os seguintes dados: autor(es), título do artigo, ano de publicação, número de pacientes, tipo de tremor tratado e principais achados.

3. RESULTADO E DISCUSSÃO

Foi realizada pesquisa nos sites de artigos científicos PubMed, Scielo e ScienceDirect em janeiro de 2024 utilizando os seguintes descritores “Botulinum Toxin” e “Tremor”, representada no fluxograma de triagem e seleções de artigos (Fig. 6), com artigos publicados ao máximo de 20 anos. Foram encontrados 651 artigos, quando aplicamos a seleção por tipo de estudo, utilizando artigos randomizados duplo cego e controlado de artigos foram excluídos 419 artigos, 123 artigos foram excluídos por serem repetidos entre as bases de pesquisa e 102 artigos foram excluídos pois não se referiam ao uso da toxina botulínica para tratamento de tremores, três focavam em tratar distonia, outros três envolviam outro tratamento concomitante e dois focaram no tremor ortostático. Os 7 artigos selecionados que foram incluídos em análise quantitativa investigaram os efeitos da terapia com BoNT em pacientes com tremores, especificamente tremor essencial ou tremores resultantes de várias doenças neurológicas.

Os sete artigos selecionados (Tabela 1) utilizaram a BoNT para: 3 manejo de tremores essenciais, 1 artigo investigou seu uso em tremores vocais de origem de tremores essenciais, 1 para o tratamento de tremores oriundos do Parkinson, 1 no tratamento de tremores em pacientes com esclerose múltipla e 1 tratamentos de tremores de forma mais abrangente.

Ao todo, os sete autores realizaram análise randomizada de 207 pacientes ao todo, com uma média de 29,57 pacientes por artigo publicado. Os tamanhos das amostras de pacientes variaram de 13 a 38 pacientes analisados nestes sete artigos. Todos os autores referiram melhoras em sintomas dos pacientes que foram submetidos ao tratamento com BoNT. As doses de BoNT administradas variaram de 1,25 UI à 120 UI por músculo aplicado, e de 240 UI por membro aplicado, os tipos de BoNT foram Onabotulínica A, Abobotulínica A, Incobotulínica A. Como efeitos adversos o que foi praticamente unânime em todos os artigos citados foi a presença de fraqueza após a aplicação

Figura 6 – Fluxograma Seleção Artigos

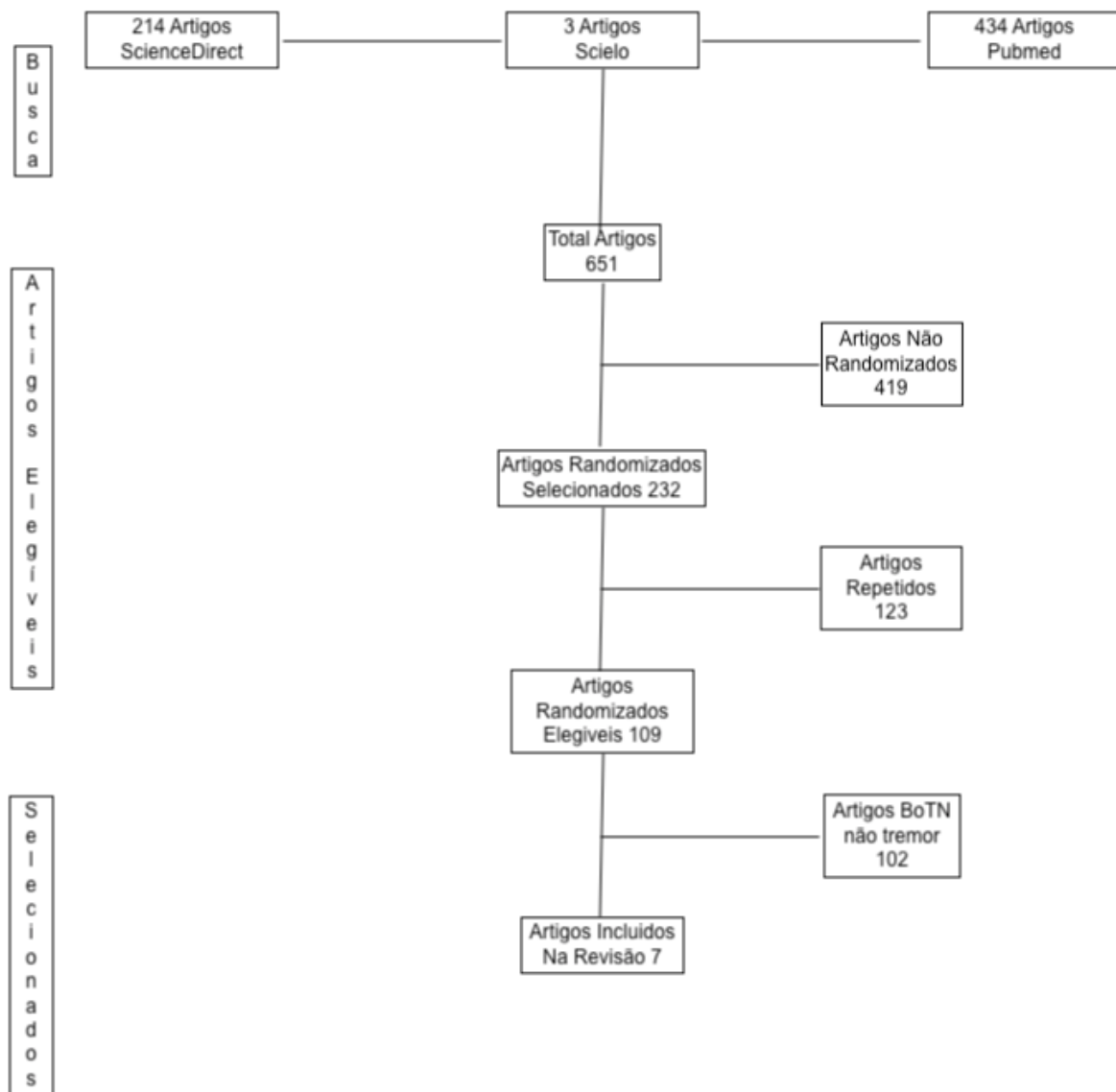


Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na pesquisa

Autor	Tremor Tratado	Número de Paciente	Dose Média e Tipo de BoTN	Deteção	Medições de Resultados	Efeitos adversos
Adler et al. (2004)	Tremor de cordas vocais por tremor essencial	13 Pacientes	1,25 – 3,75 UI por corda vocal Onabotulínica A	Guiado por eletromiografia	modulação percentual transformada em log 2, 4 e 6 semanas	Falta de ar 11/13 Disfagia 3/13
Brin et al. (2001)	Tremor Essencial de mão	33 Pacientes	50 – 100 UI Onabotulínica A	Neurologista treinado + Eletromiografia	Análise subjetiva realizada por investigador nas semanas 6 e 12	Fraqueza, dor local injeção, rigidez muscular, cólicas, hematoma, parestesia
Dreissen et al. (2019)	Tremor funcional	48 Pacientes	240 UI por Membro Abobotulínica A	Polimiografia	Análise subjetiva realizada por investigador num período de 4 meses	Fraqueza muscular, hematoma e dor em local da injeção, cólicas, diarreia
Jog et al. (2020)	Tremor Essencial em membros superiores	30 Pacientes	116 UI incobotulínica A	Análise cinética	Análise de covariância e FTM semanas 4 e 8	Fraqueza, dor muscular, disfonía, boca seca
Mittal et al. (2017)	Tremores Parkinsonianos	34 Pacientes 30 concluíram	85 – 110 UI incobotulínica A	Neurologista treinado + Eletromiografia	Escala UPDRS semanas 4 e 8	Fraqueza (em alguns pacientes)
Mittal et al. (2018)	Tremor Essencial de mão	33 Pacientes 28 Concluíram	80 – 120 UI incobotulínica A	Neurologista treinado + Eletromiografia	Análise realizada nas semanas 4 e 8	Fraqueza nas mãos
Van der Walt et al. (2012)	Tremor por Esclerose Múltipla	25 Pacientes	35 – 100 UI Onabotulínica A	Neurologista treinado + Eletromiografia	Pontuação de tremor composto de Bain semanas 6 e 12	Fraqueza

UPDRS = Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; NIHGC = Pontuação de gravidade do tremor dos Critérios Genéticos Colaborativos do National Institutes of Health; FTM = Tremor Fahn-Tolosa-Marin

Nesta revisão, identificaram-se 7 artigos de estudos randomizados abordando o emprego da toxina botulínica no tratamento de tremores. Dentre esses, 3 estudos exploraram sua eficácia no manejo de tremores essenciais, 1 artigo investigou seu uso em tremores vocais de origem de tremores essenciais, 1 focalizou no tratamento de tremores oriundos do Parkinson, 1 se dedicou no tratamento de tremores em pacientes com esclerose múltipla e um último abordou seu tema de maneira mais abrangente. Em sua maioria, os resultados indicaram a eficácia da toxina botulínica no tratamento de tremores, embora os autores tenham destacado a fraqueza muscular como um efeito adverso relativamente comum à sua aplicação. A presente revisão de literatura fornece evidências do manejo da toxina botulínica em tremores e mostra resultados que diminuem as preocupações em relação aos efeitos adversos, especificamente fraqueza.

O uso da toxina botulínica para tratamento de tremores é datado em artigos desde 1981⁹. Dentre as diversas toxinas botulínicas existentes e disponíveis para o tratamento de tremores, aquelas pertencentes aos tipos A e B demonstraram maior eficácia na sua terapêutica. Atualmente, há 3 variantes da toxina do tipo A disponibilizadas: toxina onabotulínica (Botox[®]), incobotulínica (Xeomin[®]) e toxina abobotulínica (Dysport[®]). Além disso, uma toxina do tipo B, denominada toxina rimabotulínica B também se mostrou eficaz no tratamento de tremores^{9,11}, entretanto no Brasil estão presentes somente as BoNT do tipo A¹¹. A atividade da BoNT durou entre 4-16 semanas^{9,19,20,21,22,23}, sendo que Liao pontuou um pico de ação entre a quarta e sexta semanas após a aplicação.

A primeira linha de tratamento para o tremor essencial é feita com betabloqueador (propranolol), que tem ação agonista não seletiva nos receptores β -adrenérgicos de ação central e nos periféricos no fuso muscular e anticonvulsivante (primidona)^{9,15,24,25,26}, porém, cerca de 50% dos pacientes que realizam tratamento com estas medicações apresentam melhora na amplitude do tremor²⁴. Entretanto, o propranolol não se mostrou eficaz para tratar distonia e nem os tremores vocais²⁷. Outra abordagem terapêutica compreende procedimentos cirúrgicos, como a estimulação cerebral profunda ou a talamotomia por ultrassom focalizado guiada por ressonância magnética⁹. Em 1995 foi publicado um dos primeiros artigos randomizados duplo cego sobre o uso da toxina botulínica para tratamento de tremor essencial^{9,25}. Liao relata que a BoNT tem maior indicação em tremores refratários ao

uso de medicação e para pacientes que não podem ou não querem ser submetidos procedimento cirúrgica

Para uma visão abrangente das aplicações da toxina botulínica (BoNT) no tratamento de diversas condições neurológicas, foram realizados vários estudos. Jog (2020) explorou dosagens personalizadas de incobotulinumtoxina A, variando de 30 a 200 U por paciente, com uma dose máxima de 20 U por músculo injetado e uma dose total máxima de 80 U, no tratamento de tremor essencial em membros superiores. Mittal (2018) estudou 33 pacientes, utilizando incobotulinumtoxina A com uma dose média de 100 U, orientada por neurologistas com auxílio de eletromiografia, no tratamento de tremor essencial de mão. Brin (2001) envolveu 133 pacientes, empregando Botox® com doses entre 15 a 30 U por músculo injetado, determinadas por neurologistas com auxílio de eletromiografia, em tratamento de tremor essencial de mão. Adler (2004) focou em tremores vocais, injetando Botox® em doses variando de 1,25 a 3,75 U por corda vocal. Mittal (2017) examinou 34 pacientes com Parkinson usando incobotulinumtoxina A, guiados por neurologistas com auxílio de eletromiografia, aplicando doses entre 2,5 e 20 U por músculo e uma dose total de IncoA variando de 85 a 110 U por paciente. Van der Walt (2012) tratou 25 pacientes com esclerose múltipla com Botox®, orientados por neurologistas e eletromiografia, com uma injeção máxima de 100 U por paciente. O estudo de Van der Walt está corroborando para um estudo randomizado para tremores por esclerose múltipla, onde Boonstra (2020) vem aplicando 150UI de Botox® e comparando com placebo, neste estudo está sendo demonstrada uma eficácia de 12 semanas comparando com o placebo da BoNT A. Dreissen (2019) administrou BoNT A a 48 pacientes com tremores funcional, com doses variando de 240 a 440 U por braço afetado, guiadas por polimiografia. Esses estudos destacam, de maneira conjunta, abordagens diversas, dosagens e métodos de orientação na utilização terapêutica da BoNT para distúrbios neurológicos.

Apesar de haver um consenso entre os autores sobre a presença comum de fraqueza ou alteração na força de preensão como efeito adverso do uso da BoNT para tratamento de tremores, é importante mencionar que no estudo de Mittal 2017, os pacientes foram submetidos a um exame de preensão em um ergômetro e não foi relatado nenhuma diferença estatística entre o grupo placebo e o BoNT. Outro efeito adverso referido no estudo sobre tremores vocais foi a presença de disfagia e pela percepção de escape de ar durante a fonação.

Um dos autores, em seu estudo realizado com 48 participantes, constatou melhora nos sintomas em um índice clínico de percepções globais, porém a melhora da BoNTn não foi estatisticamente maior que a do placebo e mesmo quando o estudo entrou na fase de open-label, o autor referiu recidiva após 3 meses das infiltrações em todos os pacientes²².

Constatamos uma falta de padronização tanto nas doses aplicadas por músculo quanto nas doses totais aplicadas por pacientes, isso pode influenciar na terapêutica ou na ocorrência de efeitos adversos. Além disso, a falta de padronização na orientação das aplicações é notável, muitas vezes dependendo da experiência dos profissionais. Os estudos randomizados duplo cego do uso da toxina botulínica para tratamento de tremores são escassos e com um número limitado de pacientes envolvidos, o que dificulta uma indicação mais precisa do seu emprego terapêutico.

4. CONCLUSÃO

Em resumo, nossa revisão da literatura revelou que o uso da toxina botulínica (BoNT) para o tratamento de tremores apresenta uma variedade de resultados promissores, especialmente em casos refratários aos medicamentos convencionais. Os estudos analisados abordaram diferentes tipos de tremores, incluindo essenciais, vocais, relacionados ao Parkinson e em pacientes com esclerose múltipla. A eficácia da BoNT foi apontada na maioria dos estudos, destacando seu papel benéfico no manejo dos tremores. No entanto, é importante ressaltar que a fraqueza muscular emergiu como um efeito adverso comum associado à sua aplicação, conforme mencionado por alguns autores.

A falta de padronização nas doses aplicadas por músculo, nas doses totais e na orientação das aplicações é uma limitação relevante observada na revisão. Isso pode influenciar tanto na eficácia do tratamento quanto na ocorrência de efeitos adversos, demandando uma abordagem mais personalizada e direcionada.

Os estudos randomizados duplo-cegos sobre o uso da BoNT para tremores são escassos e muitas vezes apresentam um número limitado de participantes, o que dificulta uma indicação mais precisa do seu emprego terapêutico. A heterogeneidade dos métodos utilizados nos estudos também sugere a necessidade de maior padronização e rigor metodológico em pesquisas futuras.

Em conclusão, enquanto a BoNT se mostra uma opção terapêutica promissora para o tratamento de tremores, é imperativo avançar na padronização das práticas

clínicas, bem como na realização de estudos mais robustos e abrangentes para solidificar as evidências e orientar uma utilização mais eficaz e segura dessa abordagem terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. *Revista Brasileira De Anestesiologia* [Internet]. 1 de maio de 2009;59(3):366–81.
2. Sposito MM de M. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. *Acta Fisiátrica* [Internet]. 2009 Mar 9;16(1):25–37.
3. Erbguth FJ. Historical notes on botulism, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Movement Disorders*. 2004;19(S8): S2–6.
4. Carvalho AVC de, Gagliani LH. Toxina botulínica: tratamento de enxaquecas. *UNILUS Ensino e Pesquisa* [Internet]. 17 de fevereiro de 2014;11(22):63–76.
5. Anandan C, Jankovic J. Botulinum Toxin in Movement Disorders: An Update. *Toxins*. 2021 Jan 8;13(1):42.
6. Tighe AP, Schiavo G. Botulinum neurotoxins: Mechanism of action. *Toxicon*. 2013 Jun; 67:87–93.
7. Mittal S, Machado D, Richardson D, Dubey D, Jabbari B. Botulinum Toxin in Restless Legs Syndrome—A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Study. *Toxins*. 2018 Sep 29;10(10):401.
8. Jankovic J. Botulinum toxin: State of the art. *Movement Disorders*. 2017 Jun 22;32(8):1131–8.
9. Liao YH, Hong CT, Huang TW. Botulinum Toxin for Essential Tremor and Hands Tremor in the Neurological Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Toxins*. 2022 Mar 10;14(3):203.
10. Brin M, Maltman J, James C. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics: Targets and Therapy*. 2014 Oct;227.
11. Disner E. 8 Marcas De Toxina Botulínica Vendidas No Brasil Em 2024 (uma Você Não Deve Usar)» Instituto Velasco [Internet]. institutovelasco.com.br. 2024 [cited 2024 Jul 31].
12. Park JE, Shamim EA, Pattamon Panyakaew, Mathew P, Toro C, Sackett J, et al. Botulinum toxin and occupational therapy for Writer’s cramp. *Toxicon* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Feb 27]; 169:12–7.
13. Hu W, Rundle-Gonzalez V, Kulkarni SJ, Martinez-Ramirez D, Almeida L, Okun MS, et al. A randomized study of botulinum toxin versus botulinum toxin plus physical therapy for treatment of cervical dystonia. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019 Jun; 63:195–8.
14. Samotus O, Lee J, Jog M. Personalized botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia based on kinematic guidance. *Journal of Neurology*. 2018 Mar 20;265(6):1269–78.
15. Mittal SO, Lenka A, Jankovic J. Botulinum toxin for the treatment of tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019 Jun; 63:31–41.
16. Guyton, AC; Hall, J. E. *Guyton & Hall, tratado de fisiologia médica*. 14. ed. [s.l.] Barcelona Elsevier España DL, 2021.

17. Lima R de. Análise cinemática do membro superior espástico de pacientes pós acidente vascular cerebral submetidos à terapia com toxina botulínica. *pantheonufrjbr* 2018 Jul 1.
18. Sposito MM de M. Toxina botulínica tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico. *Acta Fisiátrica* [Internet]. 2004 Dec 14;11(Supl.1):S7–44.
19. Mittal SO, Machado D, Richardson D, Dubey D, Jabbari B. Botulinum Toxin in Parkinson Disease Tremor: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a Customized Injection Approach. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017 Sep;92(9):1359–67.
20. Van Der Walt A, Sung S, Spelman T, Marriott M, Kolbe S, Mitchell P, et al. A double-blind, randomized, controlled study of botulinum toxin type A in MS-related tremor. *Neurology*. 2012 Jul 2;79(1):92–9.
21. Brin MF, Lyons KE, J. Ronald Doucette, Adler C, Caviness JN, Comella CL, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology*. 2001 Jun 12;56(11):1523–8.
22. Adler CH, Bansberg SF, Hentz JG, Ramig LO, Buder EH, Witt K, et al. Botulinum Toxin Type A for Treating Voice Tremor. *Archives of Neurology* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2022 May 21];61(9):1416–20.
23. Jog M, Lee J, Scheschonka A, Chen R, Ismail F, Boulias C, et al. Tolerability and Efficacy of Customized IncobotulinumtoxinA Injections for Essential Tremor: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Toxins* [Internet]. 2020 Dec 20 [cited 2022 May 4];12(12):807.
24. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ*. 2019 Aug 5; l4485.
25. Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF, Dubinsky RM, Hubble JP, Gray C, et al. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. *Neurology*. 1995 Apr 1;45(4):822–4.
26. Hopfner F, Deuschl G. Managing Essential Tremor. *Neurotherapeutics*. 2020 Sep 11;17(4).
27. Guglielmino G, Moraes B, Villanova L, Padovani M, Biase N. Comparison of botulinum toxin and propranolol for essential and dystonic vocal tremors. *Clinics*. 2018 Jul 26;73.
28. Mittal SO, Machado D, Richardson D, Dubey D, Jabbari B. Botulinum toxin in essential hand tremor - A randomized double-blind placebo-controlled study with customized injection approach. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2018 Nov; 56:65–9.
29. Boonstra FMC, Evans A, Noffs G, Perera T, Jokubaitis V, Stankovich J, et al. OnabotulinumtoxinA treatment for MS-tremor modifies fMRI tremor response in central sensory-motor integration areas. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020 May; 40:101984.
30. Dreissen YEM, Dijk JM, Gelauff JM, Zoons E, van Poppelen D, Contarino MF, Zutt R, Post B, Munts AG, Speelman JD, Cath DC, de Haan RJ, Koelman JH, Tijssen MAJ. Botulinum neurotoxin treatment in jerky and tremulous functional movement disorders: a double-blind, randomised placebo-controlled trial with an open-label extension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Nov;90(11).