

Tratamento do espasmo facial unilateral com toxina botulínica tipo A

Management of hemifacial spasm with botulinum A toxin

Marcos Carvalho da Cunha⁽¹⁾
Omar Paredes Aguirre⁽²⁾
Carlos R. Souza Dias⁽³⁾

RESUMO

Este estudo retrospectivo apresenta a experiência no tratamento do espasmo facial unilateral com toxina botulínica tipo A. Dezenove pacientes receberam 71 aplicações. O índice de sucesso foi de 94,4%. A duração média do efeito foi de 17,7 ($\pm 7,2$) semanas. A incidência de complicações foi de 35,2% e dose dependente, todas elas locais, transitórias e de grau leve a moderado.

Palavras-chave: Espasmo facial unilateral; Toxina botulínica tipo A

INTRODUÇÃO

O espasmo facial unilateral se caracteriza por contrações tônicas paroxísticas limitadas aos músculos de um lado do rosto, innervado pelo sétimo nervo craniano (Fig. 1). Geralmente tem início no músculo orbicular do olho e progressivamente se espalha, comprometendo todos os músculos do lado da face acometida. São raros os casos bilaterais. As contrações são involuntárias, persistem durante o sono, podem ser desencadeadas pelos movimentos faciais e exacerbadas por tensão psíquica^{2,7}.

O fator etiológico mais freqüente é a compressão mecânica da raiz do nervo facial no ângulo ponto-cerebelar por uma das artérias cerebelares inferiores^{4,11}. Causas mais graves de espasmo facial, embora pouco freqüentes, incluem: compressão do nervo por tumores do ângulo ponto-cerebelar; colesteatoma, neurinoma do acústico, carcinoma metastático e tumores da glândula parótida. Aracnoidite, malformações vasculares e doença de Paget são causas raras da doença^{7,11}.

A compressão do nervo facial causa desmielinização focal, com formação de um foco ectópico de excitação. O potencial de ação gerado nesse foco se transmitiria, em forma epi-háptica, diretamente às fibras motoras do nervo ou, em forma retrógrada, até o núcleo motor do nervo facial, causando manifestação epileptiforme focal^{2,7}.

O tratamento farmacológico sistêmico do espasmo facial não tem apresentado sucesso, além de causar efeitos colaterais indesejáveis⁷. Dentre os procedimentos cirúrgicos, a descompressão do nervo facial através da craniotomia occipital (Cirurgia de Janetta) é o tratamento mais eficaz^{2,7,11}. O percentual de recidivas é próximo de 10; porém, o número de complicações, que vai desde paralisia facial permanente até hemorragia intracraniana e morte, faz com que os pacientes freqüentemente recusem o procedimento^{4,11}.

Alan Scott, em 1977, introduziu a toxina botulínica tipo A como alternativa de tratamento à cirurgia de estrabismo. Posteriormente, seu uso foi estendido para tratar diversos distúrbios neuro-musculares, como dis-

Trabalho realizado no departamento de oftalmologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - Fac. Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

⁽¹⁾ Chefe da Secção de Cirurgia Plástica Ocular. Mestre em Oftalmologia, Univ. Fed. de São Paulo - Escola Paulista de Medicina

⁽²⁾ Ex-residente 3º Ano - Serviço do Prof. Dr. Ralph Cohen.

⁽³⁾ Professor Titular do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Endereço para Correspondência: Rua Prof. Artur Ramos, 96 - 10º Andar - Conj. 102 - Jd. Europa - São Paulo - SP / CEP 01454-010 - Fone/Fax: (011) 212-3846/870-3703 E-Mail: eye2020@oiginet.com.br



Fig. 1 - Paciente portadora de espasmo unilateral lado direito. Note oclusão do olho direito e desvio da rima labial para o mesmo lado.

tonias cervico-faciais, blefaroespasmo essencial, espasmo facial unilateral, regeneração aberrante do III nervo e torcicolo espasmódico, entre outros.

O *Clostridium botulinum*, bacilo gram (+) anaeróbio, produz 8 tipos de exotoxinas imunologicamente diferentes (A, B, C₁, C₂, D, E, F e G). Três delas têm apresentado toxicidade em seres humanos (A, B e E). A toxina tipo A é facilmente produzida em culturas e foi a primeira a ser obtida na forma cristalina, pura e estável. É uma proteína de alto peso molecular (900.000 daltons), formada por 2 sub-unidades de 450.000 daltons. Cada sub-unidade tem 3 cadeias peptídicas de 150.000 daltons e somente uma delas é responsável pela toxicidade. A cadeia peptídica tóxica tem uma unidade pesada (H) de 100.000 daltons e uma leve (L) de 50.000 daltons, unidas por enlaces de disulfuro.

Depois de injetada, a toxina botulínica se liga em forma rápida e firme a receptores nos terminais dos axônios colinérgicos. A ligação é mediada pela unidade H da cadeia tóxica. Por mecanismo de endocitose, a toxina penetra na célula, ligando-se à proteína das vesículas que contêm a acetil colina, impedindo a sua liberação e causando, conseqüentemente, paralisia muscular^{7, 9, 14}. Histopatologicamente, o músculo apresenta denervação e a recuperação ocorre por reinervação, com formação de novas terminações nervosas. A recuperação total do músculo pode demorar de 6 a 9 meses^{7, 14}.

Este trabalho tem, como objetivo avaliar, em estudo retrospectivo, o tratamento do espasmo facial com toxina botulínica tipo A, em nosso meio.

MATERIAL E MÉTODO

Foram revisados os prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de espasmo facial, submetidos a tratamento com toxina botulínica tipo A, no período de outubro de 1991 a

outubro de 1996. Foram feitas perguntas aos pacientes para complementar, quando necessário, os dados da história clínica. Somente um paciente não foi localizado para responder ao questionário, porém, neste caso, foram considerados os dados da ficha clínica.

Considerou-se o período de latência, isto é, o intervalo de tempo transcorrido entre a aplicação do tratamento e o início da ação do medicamento; duração do efeito, determinada pelo tempo decorrido entre a aplicação da toxina e a recidiva do espasmo e incidência de complicações. Foi considerado insucesso do tratamento quando, após a aplicação da toxina, não houve nenhum efeito ou o efeito durou menos de 2 semanas. As aplicações foram agrupadas segundo a dose total de toxina empregada e as variáveis entre os grupos foram comparadas pelo teste t, para comparação de médias de amostras independentes, e o X² para comparação de frequências⁸.

No período em estudo, 19 pacientes receberam, no total, 71 aplicações de toxina botulínica tipo A, 10 pacientes do sexo feminino (52,7%) e 09 do sexo masculino (47,3%). A idade dos pacientes no início da doença variou entre 3 e 79 anos ($X = 49,7 \pm 16,2$). Na época de início do tratamento, a idade variou entre 26 e 83 anos ($X = 57,8 \pm 13,1$) e o tempo de evolução da doença variou entre 1 e 18 anos ($X = 8,4 \pm 5,4$).

A um frasco de toxina contendo 100 unidades (Botox® Laboratórios Allergan-Lok, Produtos Farmacêuticos Ltda.), foram adicionados 4 ml de soro fisiológico sem conservante, para obtenção de concentração de 2,5 U / 0,1 ml. A solução foi colocada em seringa de insulina e injetada nos pacientes com agulha 12,7 x 0,33 mm, no tecido celular subcutâneo, após limpeza da pele com álcool etílico.

Cada paciente recebeu de 1 a 10 aplicações ($X = 3,7 \pm 1,3$) e em cada aplicação a toxina foi distribuída entre 3 e 17 pontos ($X = 8,3 \pm 1,9$). A injeção da toxina em cada ponto foi de 1,0 a 2,5 unidades ($X = 2,3 \pm 0,3$). A dose total de toxina em cada aplicação variou de 4 a 42,5 unidades ($X = 19,5 \pm 5,5$).

Na pálpebra superior, dois pontos de aplicação se localizaram na região pré-tarsal do músculo orbicular, um no terço medial e outro no terço lateral; na pálpebra inferior, um ponto na região pré-tarsal do músculo orbicular, no terço lateral e dois outros pontos na região do tendão cantal lateral. Dependendo da intensidade das contrações, foram feitas aplicações na região dos músculos prócerus e corrugador do supercílio e na região dos músculos zigomático maior e menor. Outros pontos de aplicação no músculo frontal, terço inferior da face e também no pescoço foram utilizados quando o espasmo nesses locais era muito intenso.

RESULTADOS

Os resultados do tratamento do espasmo facial unilateral com toxina botulínica tipo A são mostrados na tabela 1.

Dos 16 pacientes que tiveram sucesso no tratamento, 4 que receberam no total 10 aplicações abandonaram o tratamento. Dois por motivo econômico, 1 por temor às injeções

Tabela 1. Resultado do tratamento do espasmo facial com toxina botulínica tipo A

	Pacientes		Aplicações	
	#	%	#	%
Tratamentos com sucesso	16	84,2	67	94,4
Tratamentos sem sucesso	3	15,8	4	5,6
Total	19	100	71	100

repetidas e 1 por causa não determinada. Nas 67 aplicações com sucesso, o período de latência variou de horas a 10 dias ($X = 3,7 \pm 2,6$ dias) e a duração do efeito da toxina variou de 4 a 40 semanas ($X = 17,7 \pm 7,2$ semanas). Nenhuma dessas variáveis teve relação com a dose total de toxina aplicada.

Em 25 das 71 aplicações (35,2%), houve algum tipo de complicação e, em alguns casos, ocorreu mais de uma complicação no mesmo tratamento. A incidência de complicações, segundo a dose total de toxina botulínica aplicada, é mostrada na tabela 2 e os tipos de complicações são listados na tabela 3.

Comparando a incidência de complicações de cada grupo da tabela 2 com o grupo mais próximo, pelo teste do X^2 , não houve diferença estatisticamente significativa, porém quando somados os grupos I e II (doses de 4,00 a 19,99 U.) e os grupos III e IV (doses de 20,00 a 34,99 U.), a incidência de complicações foi maior no último grupo e a diferença foi estatisticamente significativa ($X^2 = 9,4$ com $p < 0,005$).

Em todos os casos com sintomas de olho seco, o quadro foi leve e melhorou completamente em poucos dias com colírio de lágrima artificial; 10 dos 17 casos ocorreram em 5 tratamentos consecutivos de 2 pacientes na sexta década de vida. Dos 6 casos de blefaroptose, 5 foram de pouca intensidade e melhoraram entre 7 e 14 dias após a aplicação da toxina. Um caso de moderada intensidade melhorou após 20 dias da aplicação. Os 6 casos de lagoftalmo foram todos leves e não houve necessidade de outro tratamento além de lágrima artificial. Os casos de assimetria do terço inferior da face ocorreram por paresia intensa dos músculos dessa região. Quatro dos cinco casos ocorreram em tratamentos em que a toxina foi aplicada em vários pontos da região inferior da face. Ectrópio da pálpebra inferior se apresentou após 3 aplicações consecutivas em um mesmo paciente. Dois casos de equimose de discreta intensidade resolveram em poucos dias e um caso de diplopia horizontal se apresentou em um paciente que recebeu no primeiro tratamento uma dose total de 42,5 unidades de toxina

Tabela 2. Incidência de complicações segundo a dose total de toxina botulínica aplicada no tratamento do espasmo facial unilateral

Grupo	Dose (U)	Aplicações		Complicações	
		#	%	#	%
I	4,00–14,99	9	12,7	1	11,1
II	15,00–19,99	20	28,2	3	15,0
III	20,00–24,99	30	42,3	12	40,0
IV	25,00–34,99	11	15,5	8	72,7
V	35,00–42,50	1	1,3	1	100
TOTAL		71	100	25	35,2

Tabela 3. Incidência de complicações em 71 aplicações de toxina botulínica

Tipo de Complicação	# Pacientes	# Aplicações	%
Sintomas de olho seco	7	17	23,9
Blefaroptose	4	6	8,4
Lagoftalmo	4	6	8,4
Assimetria do terço inferior da face	4	5	7,0
Ectrópio da pálpebra inferior	1	3	4,2
Equimose local	2	2	2,8
Diplopia	1	1	1,4
TOTAL	23	40	56,1

botulínica, melhorando espontaneamente depois de algumas horas. Os casos de blefaroptose, lagoftalmo, assimetria facial, diplopia e 14 dos 17 casos de sintomas de olho seco ocorreram no grupo de aplicações com dose total maior ou igual a 20 unidades.

DISCUSSÃO

A eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento do espasmo facial e distonias cérvico-faciais tem sido demonstrada em vários estudos clínicos^{10, 15, 17, 18}. A comparação entre esses estudos citados na literatura é dificultada pelas características diferentes que apresentam, seja quanto à quantidade ou quanto ao número e localização dos pontos de injeção da toxina. Diferem, também, no método de avaliação de duração do efeito, embora a maioria dos autores se baseiem, tão somente, na informação do paciente, dado este subjetivo^{1, 2, 5, 6, 12-16, 18}.

Considerando o número total de aplicações, o índice de sucesso (94,4%) foi semelhante ao referido na literatura^{5, 18}. O período de latência não depende da quantidade nem da técnica de aplicação da toxina e varia de 1 a 5 dias^{5, 12, 13, 18}. No presente trabalho, foi em média de 3,7 dias. A duração média do efeito da toxina foi de 17,7 semanas e não esteve relacionada com a dose total de toxina aplicada, como sugerido em alguns estudos^{6, 14}.

A incidência de complicações, neste trabalho, foi (35,2%), apresentando-se, contudo, em conformidade com a citada na literatura (07 a 65%), relacionada com a dose total de toxina aplicada^{5, 6, 17}. A maioria das complicações ocorreram em aplicações em que a dose total de toxina foi maior ou igual a 20 unidades.

Todas as complicações foram locais, transitórias e em sua maioria de pouca intensidade. A complicação mais frequente foi a sensação de olho seco (23,9%). Deve-se, contudo, ter em mente que esse sintoma pode tornar-se importante em indivíduos já portadores dessa anomalia. A causa dessa complicação é o aumento da evaporação do filme lacrimal, devido à diminuição da intensidade e frequência do piscar reflexo².

A difusão da toxina desde o(s) ponto(s) de injeção na pálpebra superior até a aponeurose do músculo levantador da pálpebra é a causa de blefaroptose no tratamento com toxina botulínica e esta complicação é dose dependente^{2, 6, 14}. Estudos sugerem que, com a técnica utilizada no presente trabalho,

essa complicação pode ser diminuída^{3,12}. Embora a incidência de blefaroptose neste estudo tenha sido pequena, sua magnitude, na maioria dos casos, foi leve e de curta duração.

A incidência de lagoftalmo (8,4%) foi semelhante à encontrada em outros estudos^{13,18}. Assimetria do terço inferior da face por paralisia dos músculos dessa região tem sido referida em outros trabalhos, com incidência semelhante, parecendo que esses músculos são mais sensíveis à toxina^{12,14,18}. Neste estudo, os dois primeiros pacientes tratados foram os que apresentaram maior assimetria facial, recebendo dose total de 42,5 e 30 unidades. Existe a necessidade de aprendizado na dosagem ideal para cada paciente. Atualmente, a dose máxima inicial utilizada pelo autor não ultrapassa 17,5 unidades de toxina e no terço inferior da face somente se injeta 1,5 unidades em cada ponto. Ectrópio da pálpebra inferior não é complicação freqüentemente referida na literatura¹³. Ocorreu ectrópio da pálpebra inferior após 3 aplicações consecutivas em um paciente que apresentava flacidez da pálpebra inferior como fator predisponente. Diplopia pode ocorrer no tratamento com toxina botulínica, quando há difusão da droga da pálpebra inferior para o músculo oblíquo inferior e/ou o reto inferior ou, menos freqüentemente, da pálpebra superior para o músculo reto superior^{2,6,13,18}. No único caso de diplopia apresentado nesta série não foi possível determinar o músculo afetado, ocorrendo melhora espontânea em poucas horas.

Nas condições de realização do presente estudo, podemos concluir:

A toxina botulínica tipo A é um tratamento eficaz no controle temporário do espasmo facial e uma boa alternativa ao tratamento cirúrgico.

Embora o tratamento do espasmo facial com toxina botulínica se acompanhe de algumas complicações, todas são locais, de grau leve e transitórias.

A incidência de complicações é diretamente proporcional à dose total de toxina aplicada.

São necessários mais estudos para melhor relacionar dose de toxina, tempo de duração do efeito e incidência de efeitos colaterais.

SUMMARY

This retrospective study presents the author's experience in the treatment of the hemifacial spasm with botulinum toxin type A. Nineteen patients received 71 injections. Success

rate was 94.4%. The mean duration of effect after the treatment was 17.7 (\pm 7.2) weeks. The incidence of complications was 35.2% and dose related. All of them were minor, transitories and restricted to the face.

Key Words: Hemifacial spasm; Botulinum A toxin

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biglan AW, Kim SJ. Management of hemifacial spasm with botulinum A toxin. In: Jankovic, J Hallett M ed. Neurological Disease and Therapy. Therapy with botulinum Toxin. New York: Marcel Dekker 1994;25:353-9.
2. Borodic GE. Hemifacial spasm: Evaluation and management, with emphasis on botulinum toxin therapy. In: Jankovic J & Hallett M ed. Neurological Disease and Therapy. Therapy with Botulinum Toxin. New York: Marcel Dekker 1994;25:331-51.
3. Carruthers J, Carruthers A, Bagaric D. Can ptosis incidence be reduced after lid injections of botulinum A exotoxin for blepharospasm and hemifacial spasm. Can J Ophthalmol 1995;30:147.
4. Carvalho RRD, Oliveira SV, Rodrigues JRC. Espasmo hemifacial: resultado do tratamento cirúrgico em 14 casos. Arq Neuro-Psiquiat 1973; 31:91-5.
5. Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of Botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. Ophthalmol 1988;95:1529-34.
6. Frueh BR, Musch DC. Treatment of facial spasm with Botulinum toxin. Ophthalmol 1986;93:917-23.
7. Gonnering RS. Blepharospasm and hemifacial spasm. In: Dortzbach, R K ed. Ophthalmic Plastic Surgery. Prevention and Management of Complications. New York: Raven Press Ltd.; 1994;8:141-56.
8. Guedes MLS, Guedes JS. Inferência sobre médias III. In Bioestatística para Profissionais de Saúde. Rio de Janeiro: Ao Livro Técnico; 1988;121-36.
9. Hallett M, Glocker FX, Deuschl G. Mechanism of action of Botulinum toxin. Ann Neurol 1994;36:449-50.
10. Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. Neurol 1987;37:616-23.
11. Jannetta PJ, Abbasy M, Maroon JC, Ramos F M, Albin MS. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. J Neurosurg 1977;47:321-8.
12. Laskawi R, Ellies M, Drobik C, Bätz A. Botulinum toxin treatment in patients with hemifacial spasm. Eur Arch Otorhinolaryngol 1994;251:271-4.
13. Mauriello JÁ, Coniari H, Haupt EJ. Use of Botulinum toxin in the treatment of one hundred patients with facial dyskinesias. Ophthalmol 1987;94:976-9.
14. Osako M, Keltner JL. Botulinum A toxin (Oculinum) in ophthalmology. Surv Ophthalmol 1991;31:28-46.
15. Price J, O'Day J. Efficacy and side effects of botulinum toxin treatment for blepharospasm and hemifacial spasm. Aust. Nz J Ophthalmol 1994;22:255-60.
16. Schoenhuber R, Capone L, Pentore R. Benefit of Botulinum toxin A low dosages: Self-estimation by patients suffering from hemifacial spasm and blepharospasm. Neurology., 1995;45:A463.
17. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. Arch Ophthalmol 1985;103:347-50.
18. Taylor JDN; Kraft SP; Kazdan MS; Flanders M Cadera W, Orton RB. Treatment of blepharospasm and hemifacial spasm with botulinum A toxin: a Canadian multicentre study. Can J Ophthalmol 1991;26:133-8.