



**Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde**

PORTARIA Nº 376, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2009

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre as distonias focais e espasmo hemifacial no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas são resultados de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS Nº 3, de 13 de setembro de 2007;

Considerando a Portaria SAS/MS Nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação da Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Atenção Especializada, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – DISTONIAS FOCAIS E ESPASMO HEMIFACIAL.

§ 1º O Protocolo, objeto deste Artigo, que contém o conceito geral de distonias focais e espasmo hemifacial, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes;

§ 2º É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação do medicamento nele previsto;

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado para o tratamento da Espasticidade, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º Fica revogada a Portaria SAS/MS Nº 1.014, de 20 de dezembro de 2002, publicada no Diário Oficial da União Nº 218, de 21 de dezembro de 2002, seção 1, pág. 240.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO
PROTOSCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DISTONIAS FOCAIS E ESPASMO HEMIFACIAL

TOXINA BOTULÍNICA

1. METODOLOGIA DE BUSCA DE LITERATURA

Para a elaboração do presente Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento das distonias com toxina botulínica, foi pesquisada a literatura médica com relação a dados de eficácia e segurança das diferentes apresentações da toxina botulínica disponíveis no país.

A revisão de literatura obedeceu a uma estratégia de busca que foi realizada no PubMed/Medline até a data de 01 de outubro de 2009. As palavras-chave utilizadas na busca foram: "dystonia, torticollis, cervical dystonia, blepharospasm, hemifacial spasm, writer`s cramp, Meige syndrome, essencial tremor, laryngeal dystonia, spasmodic dysphonia, orofacial dystonia". As buscas foram realizadas combinando cada uma das palavras-chave com o termo "botulinum toxin". Não foi determinado limite no período no tempo abrangido pela busca, porém foi estabelecido um filtro para ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas/metanálises.

Entre os 90 artigos identificados na busca, foram excluídos os estudos metodologicamente inadequados ou com tamanho amostral muito reduzido, sendo selecionados 5 revisões sistemáticas/ metanálises e 18 ensaios clínicos.

2. INTRODUÇÃO

Distonia é uma disfunção neurológica caracterizada pela contração involuntária e sustentada de um músculo isolado ou um grupo muscular (1), podendo ser primária (idiopática) ou secundária a outras doenças. As distonias podem causar movimentos e posturas anormais, que podem ser incapacitantes e, freqüentemente, são dolorosos (1). Entretanto, nem toda contração muscular involuntária constitui uma distonia. Câibras, tremor, espasticidade, e outros movimentos involuntários, como coréia, não são considerados distonias.

A incidência das formas focais de distonia é estimada em 2 novos casos por milhão de habitantes por ano, resultando em uma prevalência de 29,5 casos por 100.000 habitantes (1,2). Estes dados são maiores do que outras doenças neurológicas bem conhecidas, tais como doença do neurônio motor, miastenia gravis ou doença de Huntington.

As distonias são um grupo heterogêneo de desordens, podendo ser assim classificadas:

- Pela idade de início (precoces e tardias);
- Pela etiologia (primárias ou secundárias);
- Pela distribuição corporal de comprometimento.

De acordo com a distribuição corporal de seu acometimento, as distonias podem ser classificadas em (1, 2):

- Focal: envolve músculos de uma região limitada do corpo (por exemplo, a face);
- Segmentar: envolve grupos musculares contíguos (por exemplo, no membro superior e ombro);

- Hemidistonia: afeta os membros do mesmo lado do corpo;
- Multifocal: envolve segmentos corporais não-contíguos;
- Generalizada: envolvimento de uma perna e o tronco ou ambas as pernas e qualquer outro segmento do corpo.

O tratamento das distonias é essencialmente sintomático e se baseia no alívio das contrações musculares, revertendo os movimentos e as posturas anormais e a dor associada, além de prevenir contraturas e deformidades. A toxina botulínica tipo A (TBA) representa uma opção reconhecida para este tratamento, sendo considerada o tratamento de escolha para a maioria das distonias focais e segmentares.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DAS DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

G 24.0 - distonia induzida por drogas

G 24.1 - distonia familiar idiopática

G 24.2 - distonia não-familiar idiopática

G 24.3 - torcicolo espasmódico

G 24.4 - distonia orofacial idiopática

G 24.5 - blefaroespasma

G 24.8 - outras distonias

G 51.8 - espasmo hemifacial

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das distonias focais é um diagnóstico sindrômico e, portanto, baseado nos achados clínicos, não havendo exame laboratorial ou de imagem específicos. Pode ser manifestação de outras doenças neurológicas, sendo a identificação de possíveis causas secundárias uma rotina na assistência a estes pacientes. As características clínicas que constituem os critérios diagnósticos para as distonias focais passíveis de tratamento com toxina botulínica são descritas abaixo.

4.1 DISTONIAS CRANIOFACIAIS E ESPASMO HEMIFACIAL

4.1.1 BLEFAROESPASMO

Blefaroespasma é a contração espasmódica involuntária e bilateral do músculo orbicular dos olhos que causa fechamento ocular forçado, intermitente ou sustentado. Contrações da musculatura frontal e músculos médios e inferiores da face podem ocorrer concomitantemente, na chamada Síndrome de Meige (3). Os primeiros sintomas costumam ser sensação de irritação ocular ou hipersensibilidade à luz, ocasionando aumento da frequência do piscamento, cuja intensidade vai aumentando gradualmente até tornar-se uma contratura espasmódica, dificultando a abertura ocular. Em alguns casos, pode haver grande dificuldade de visão (cegueira funcional) devido aos espasmos, sendo necessária ajuda para a realização das atividades habituais (4, 5).

4.1.2 ESPASMO HEMIFACIAL

Espasmo hemifacial é um dos mais comuns distúrbios do movimento craniofaciais e consiste em movimentos involuntários tônicos ou clônicos, irregulares, dos músculos de um só lado da face (orbicular dos olhos, frontal, risório, zigomático maior), além do platisma. O espasmo hemifacial caracteriza-se por espasmos musculares freqüentemente associados à compressão do nervo facial por estruturas vasculares, na saída do tronco cerebral (6).

4.1.3 DISTONIA OROMANDIBULAR

Caracteriza-se por contrações espasmódicas da musculatura mastigatória (temporal e masseter), facial inferior (orbicular da boca, complexo submentoniano, pterigóideos lateral e media), lingual, labial e, esporadicamente, cervical (platisma). Os espasmos causam dificuldade para abrir ou fechar a boca devido ao desvio lateral da mandíbula, trismo ou bruxismo e desvio lateral ou superior ou protrusão da língua (2,7). Desta forma, dificultam a mastigação, deglutição e articulação das palavras e causam limitação funcional e embaraço social para muitos pacientes (8).

4.2 DISTONIA LARÍNGEA OU DISFONIA ESPASMÓDICA

A distonia laríngea é uma forma de distonia focal que compromete os músculos da prega vocal, da laringe e da faringe envolvidos no processo de vocalização, podendo estar associada a distonia de outros músculos faciais. Existem duas formas de distonia laríngea: distonia adutora e abduutora.

Na distonia adutora, ocorre adução exagerada e irregular da prega vocal, que determina um padrão de voz cansado, com timbre metálico, áspero, tenso-estrangulado, do tipo sufocado, com início e término abruptos (voz entrecortada), devido a quebras curtas na fonação. A fala tem redução da maciez e se torna menos compreensível, embora o canto seja usualmente menos afetado do que a fala propriamente dita, exceto nos casos severos.

Na distonia abduutora (forma menos freqüente), ocorre contração sustentada dos músculos cricoaritenóideos posteriores, com abdução exagerada da prega vocal. A voz fica reduzida em volume, assoprada ou sussurrada, de esforço, resultando em segmentos afônicos e dificultando a compreensão (9, 10).

4.3 DISTONIA CERVICAL OU TORCICOLO ESPASMÓDICO

É o tipo mais comum de distonia focal; caracteriza-se por contração involuntária de músculos da região cervical, de forma assimétrica, ocasionando alterações da postura cefálica tais como desvio lateral, para frente, para trás, rotação ou ainda uma combinação desses movimentos. Além disso, é comum a variação na intensidade dos espasmos, que costumam piorar durante períodos de estresse e de cansaço e melhorar com o repouso ou quando em decúbito. Dor é uma manifestação comum das distonias cervicais, estando presente em cerca de dois terços dos pacientes (2, 11, 12).

A distonia cervical classifica-se em:

- Tipo I: cabeça rotada para um lado, com elevação do ombro ipsilateral
- Tipo II: cabeça rotada para um lado
- Tipo III: cabeça inclinada para um lado, com elevação do ombro ipsilateral
- Tipo IV: cabeça inclinada para trás

4.4 DISTONIA DE MEMBRO

4.4.1 CÃIBRA DO ESCRIVÃO

Neste tipo de distonia focal, também conhecido como câibra ocupacional ou de tarefa, ocorre uma excessiva contração muscular simultânea de músculos antagonistas do antebraço apenas durante um ato específico, em geral o de escrever. Normalmente, costuma permanecer restrita ao membro que está sendo utilizado, afetando mais frequentemente o grupo de músculos flexores do antebraço (13), mas o compartimento extensor também pode estar envolvido. Evolução do quadro pode ocorrer, com as contrações musculares sendo desencadeadas pela realização de outros movimentos ou surgindo mesmo durante o repouso. É possível que este distúrbio seja consequência da atividade repetitiva do membro em indivíduos geneticamente predispostos (14).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos no Protocolo de tratamento com toxina botulínica os pacientes que apresentarem uma das formas abaixo, de acordo com os critérios diagnósticos:

- blefaroespasma
- distonia laríngea
- espasmo hemifacial
- distonia cervical
- distonia oromandibular
- câibra do escrivão

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do Protocolo os pacientes que apresentarem pelo menos um dos itens abaixo:

- gestantes ou mulheres amamentando;
- hipersensibilidade à toxina botulínica ou a um de seus componentes;
- doença neuromuscular associada (p. ex: doenças do neurônio motor, miastenia gravis);
- uso concomitante de potencializadores do bloqueio neuromuscular (p. ex: aminoglicosídeos);
- presença provável de anticorpos contra a toxina botulínica, definida por perda de resposta terapêutica, após um determinado número de aplicações, em paciente com melhora inicial;
- perda definitiva de amplitude articular por anquilose ou retração tendínea.

7. TRATAMENTO

7.1 FÁRMACO

A TB é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. Seu principal mecanismo de ação é o bloqueio da liberação de acetilcolina, que é o principal neurotransmissor da placa motora. Ocorre interrupção da transmissão neuronal com consequente bloqueio neuromuscular e, por este motivo, é usada em condições que se caracterizam por atividade muscular exagerada, como é o caso das distonias. Após a injeção

local, a TBA difunde-se pelos músculos e outros tecidos. Seu efeito concentra-se próximo ao ponto de aplicação e diminui com o aumento da distância com relação a este ponto. Difusão para músculos vizinhos é possível, especialmente quando volumes elevados são utilizados, podendo ocasionar eventos adversos (15).

O uso clínico da TBA começou no início da década de 80 e, desde então, vários estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados e controlados e metanálises, têm demonstrado sua eficácia e segurança no tratamento das distonias focais. Este protocolo inclui apresentações comerciais da TBA que, individualmente, tiveram sua eficácia clínica demonstrada no tratamento das distonias focais.

Estão registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), atualmente, três apresentações comerciais de TBA, comercializadas por 3 diferentes laboratórios. Neste protocolo, estas apresentações serão denominadas, respectivamente: TBA-1, TBA-2 e TBA-3.

As apresentações comerciais de TBA têm formas de armazenamento, diluição e doses de administração diferentes. São produtos biológicos que apresentam o mesmo mecanismo de ação, mas diferem em seu comportamento farmacocinético. O médico deverá conhecer suas similaridades e diferenças, pois não há uma razão fixa de equipotência entre elas. Não existem unidades-padrão internacionais as unidades de uma preparação não são intercambiáveis com as de outra, ou seja, as unidades de uma formulação de toxina são exclusivas para aquele produto. As formulações existentes no mercado devem ser tratadas como produtos biológicos em relação à equivalência de doses e estas devem ser definidas conforme as características individuais de cada produto.

Enquanto as doses e pontos de aplicação são semelhantes entre as formulações de TBA-1 e TBA3 (16,17), a TBA-2 não pode ser administrada de forma semelhante (18). Até o momento, apesar da dificuldade em estabelecer um consenso sobre a proporção mais adequada, a literatura internacional aceita uma proporção de 1:3 ou 1:4 entre a TBA-1 e a TBA-2 (19, 20, 21, 22).

Um ensaio clínico randomizado e cruzado, realizado no Brasil, avaliando a eficácia e tolerabilidade da TBA-3 em comparação à TBA-1 no tratamento do blefaroespasma e do espasmo hemifacial, demonstrou terem ambas eficácia e segurança equivalentes: quando administradas em doses e pontos de aplicação idênticos, apresentaram os mesmos resultados quanto à melhora subjetiva global, ao tempo para início de resposta, à duração da eficácia e a incidência e gravidade dos efeitos adversos (17).

As características das apresentações de TBA são apresentadas na tabela a seguir:

	TBA-1	TBA-2	TBA-3
Forma farmacêutica	Pó seco a vácuo	Pó liofilizado injetável	Pó liofilizado injetável
Número de Unidades por frasco	100 U	500 U	100 U
Composição	0,5mg de albumina humana e 0,9mg de NaCl	0,125mg de albumina humana e 2,5mg de lactose	5 mg de gelatina, 25 mg de dextrano e 25 mg de sacarose
Armazenagem pré-reconstituição	<-5°C em freezer ou 2 - 8°C em geladeira	2 - 8 °C	2 - 8°C
Armazenagem pós-	2 - 8 °C	2 - 8 °C	2 - 8 °C

reconstituição			
Tempo de validade pós-reconstituição	24 horas	8 horas	4 horas

TBA: toxina botulínica do tipo A.

7.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Para a aplicação da TBA as seguintes normas técnicas são recomendadas:

a aplicação deve ser realizada por médico capacitado;

utilizar sempre soro fisiológico 0,9%, sem conservantes, para diluição;

evitar o borbulhamento ou a agitação do conteúdo do frasco durante a diluição e a aspiração do medicamento para a seringa de injeção;

indicar e modificar as injeções (doses e pontos de aplicação) de acordo com o resultado terapêutico obtido após cada aplicação;

aplicar as injeções em múltiplos pontos em cada músculo (pelo menos 2 pontos, podendo ser mais, nos músculos grandes);

em adultos recomenda-se uma dose máxima por aplicação de: TBA-1= 360U, TBA-2= 1.000U e TBA-3= 360U, independentemente do número de músculos envolvidos e do número de pontos de aplicação nos quais será dividida;

nas crianças, a dose máxima, por sessão de aplicação, deve ser de 6U/kg ou no máximo 360U de TBA-1 ou TBA-3. A TBA-2 não foi registrada para tratamento das distonias em crianças;

administrar a TBA em todos os músculos desejados na mesma sessão de aplicação;

respeitar um intervalo mínimo de 3 meses entre as aplicações de TBA (para diminuir o risco de formação de anticorpos contra a toxina), mesmo que sejam em músculos diferentes;

uso de eletromiografia (EMG) para as aplicações de TBA: segundo a literatura (23), as taxas de melhora são semelhantes entre as aplicações guiadas ou não por EMG, concluindo que seu uso não é necessário na maioria dos pacientes. Mesmo assim, para casos especiais, quando determinados músculos não podem ser adequadamente palpados ou quando o paciente é refratário à abordagem convencional, pode-se utilizar EMG ou eletroestimulação para otimizar a administração da toxina, a critério do Centro de Referência.

7.3 TRATAMENTO DOS TIPOS ESPECÍFICOS DE DISTONIA

A. Blefaroespasma

Existem vários estudos avaliando a eficácia da toxina botulínica no tratamento do blefaroespasma. Uma revisão que analisou 55 estudos, com mais de 2.500 pacientes no total (24) concluiu ser a TBA altamente efetiva no tratamento desta condição, com uma taxa de sucesso de aproximadamente 90% e duração média de efeito entre 2 e 3,5 meses. Posteriormente, uma metanálise da literatura gerou uma recomendação com nível de evidência B (dois estudos Classe II) para o tratamento do blefaroespasma com toxina botulínica (19, 51).

Usualmente administra-se a TBA em 3 a 5 pontos do músculo orbicularis oculi, bilateralmente (25). Deve-se evitar a porção central da pálpebra superior, para que não ocorra a indesejada difusão para o músculo elevador da pálpebra superior, com risco de ptose palpebral. Injeções centrais na pálpebra inferior também devem ser evitadas, sendo que quanto mais próximo da borda palpebral for injetada a toxina, maior o risco de efeitos adversos oculares (20). As doses recomendadas para aplicação no músculo orbicularis oculi encontram-se a seguir (15):

	TBA-1 e TBA-3	TBA-2
Dose por ponto	2,5 - 5 U	20 U
Dose total por olho	10 - 30 U	40 - 140 U

Se a resposta clínica inicial for inadequada, as doses podem ser aumentadas em cerca de 2 a 4 vezes. Doses maiores que 5U de TBA-1 ou TBA-3 por sítio não trazem benefício adicional e não deveriam ser utilizadas (26,27). Em pacientes com contração concomitante da região da sobrancelha ou dos demais músculos faciais (síndrome de Meige) pontos adicionais de injeção podem ser aplicados nos músculos corrugador, frontal, zigomático, rizório ou platísmo (28, 29), em doses semelhantes.

B. Espasmo Hemifacial

Existem poucos ensaios clínicos randomizados e controlados que avaliaram o uso de TBA para este tratamento. No entanto, há evidências de que o tratamento com TBA melhora cerca de 88% dos casos de espasmo hemifacial (24). É uma das condições clínicas mais frequentes em ambulatório de distúrbios do movimento que ocasiona desconforto e perda funcional da visão decorrente da contração da musculatura orbicular dos olhos. De acordo com Assessment Subcommittee da Academia Americana de Neurologia, há uma recomendação de grau C para o tratamento do espasmo hemifacial com toxina botulínica (1 estudo classe II e 1 estudo Classe III) (51).

As injeções podem ser administradas tanto por via subcutânea quanto intramuscular. A literatura não é conclusiva quanto aos sítios de aplicação e as doses padrão utilizadas, mas, usualmente, doses similares às utilizadas no blefaroespasmo são aplicadas no músculo orbicularis oculi (28) e doses adicionais de 2,5 - 5U são administradas nos demais músculos faciais, usualmente ao nível do malar e da musculatura zigomática (30). A resposta clínica começa a ser observada cerca de 2 a 4 dias após as injeções e atinge um pico de ação ao fim da primeira semana (31), e o efeito persiste por aproximadamente 16 semanas (29, 31, 32). A dose total utilizada é 17,5 - 50U de TBA-1/ TBA-3 ou 50 - 200U de TBA-2.

C. Distonia Oromandibular

O tratamento desta condição com TBA requer um detalhado conhecimento da anatomia local. Nos casos em que existe abertura da boca, os principais músculos envolvidos são aqueles do complexo submentoniano e pterigóideo lateral. Quando o espasmo é de fechamento da boca, os principais músculos são o masseter, o pterigóideo medial (ou interno) e o temporal.

O tratamento com TBA, em estudos não controlados, promoveu melhoria em até dois terços dos pacientes (33). As doses recomendadas para este tratamento estão a seguir (26, 33).

Músculos/doses totais	TBA-1 e TBA-3	TBA-2
Complexo submentoniano	12,5 - 50 U	40 - 200 U
Masseter	25 - 75 U	75 - 300 U

D. Distonia Laríngea ou Disfonia Espasmódica

Antes de um paciente ser considerado candidato para injeções com TBA, o diagnóstico de distonia laríngea deve ser confirmado por avaliação neurológica e otorrinolaringológica. Os achados clínicos devem ser documentados por videolaringoscopia e a administração da TBA deve ser executada pelo ou com acompanhamento do Otorrinolaringologista.

Na disfonia espasmódica adutora (forma mais comum) o músculo tireoaritrnóideo deve ser localizado e injeções percutâneas de TBA devem ser realizadas através da membrana cricotireodéia, com uma dosagem recomendada de TBA-1 entre 4 e 10U, de acordo com a severidade da distonia (34).

Os benefícios do tratamento com TBA verificados envolvem melhora significativa da severidade dos sintomas sob vários aspectos, conforme demonstrado por vários estudos, incluindo metanálises (35, 36) e estudos de coorte (37). A melhora nos parâmetros fisiológicos, acústicos e autoperceptuais foi estatisticamente significativa, variando a porcentagem de melhora em cada medida entre 74 a 91%, embora nenhuma diferença tenha sido encontrada entre injeções uni ou bilaterais. A melhora da voz observada com TBA começa após 24 a 72 horas da aplicação e dura por 4 meses (38). O tratamento da distonia laríngea com toxina botulínica possui recomendação de grau B (1 estudo classe I) (51).

E. Distonia Cervical

O tratamento da distonia cervical com TBA possui recomendação de grau A (sete estudos Classe I) (51). Ocasionalmente melhora significativa da posição anormal da cabeça e da dor, quando comparado contra placebo (39, 40). Cerca de 80% dos pacientes apresenta melhora do desvio postural e 76% a 93% têm melhora da dor. A melhora clínica tende a ser observada em torno de 7 dias após a aplicação, porém, em alguns casos, pode levar até 4 a 8 semanas para aparecer (41). O pico de resposta se dá em 4 a 6 semanas e a duração de efeito é de cerca de 3 meses (42, 43). A correta seleção dos músculos envolvidos, de acordo com o tipo de distonia cervical, é o fator mais importante para a adequada resposta ao tratamento. As doses e músculos são sumarizados na tabela a seguir (15):

Tipo de Distonia Cervical	Músculos Envolvidos	Pontos de Aplicação	Dose de Toxina Botulínica A (unidades)	
			TBA-1 / TBA-3	TBA-2
Tipo I: Cabeça girando para o lado e elevação do Ombro	Esternocleido-mastoideo	mínimo 2	50 - 100	150 - 400U
	Elevador da escápula	1 -2	50	200
	Escaleno mínimo	2	25 - 50	75 - 200
	Esplênio	1 -3	25 - 75	75 - 300
	Trapézio	1 -8	25 -100	75 - 400
Tipo II: Apenas rotação Da Cabeça	Esternocleido-mastoideo	mínimo 2 se dose > 25U	25 -100	75 - 400
Tipo III: Cabeça	Esternocleido-mastoideo	mínimo 2	25 - 100	75 - 400

inclinada para um lado com elevação do ombro	Elevador da escápula	mínimo 2	25 -100	75 - 400	-
	Escaleno	mínimo 2	25 -75	75 - 300	-
	Trapézio	1 -8	25 -100	75 - 400	-
Tipo IV: Espasmo muscular bilateral posterior com elevação da face	Esplênio bilateral	2 -8	50 - 200	150 - 800	-
	Trapézio	1 -8	25 -100	75 - 400	-

F. Câibra do Escrivão

Três ensaios clínicos demonstram uma melhora significativa da postura ou da dor associada em pelo menos uma das aplicações (44, 45, 46), determinando uma recomendação de grau B para o uso da TBA no tratamento desta condição (1 estudo Classe I e 3 estudos Classe III) (51). A resposta clínica inicia-se, aproximadamente, uma semana após a injeção, com efeito máximo em duas semanas e duração em torno de 3 meses. No entanto, apesar do benefício inicial, somente um terço dos pacientes permanecem em tratamento continuado por mais de 2 anos (47). Pacientes do sexo feminino e aqueles com punho em flexão têm melhor prognóstico, enquanto os com tremor distônico associado apresentam pobre resposta (13). Não há estudos comparativos entre a TBA-1 e TBA-2 para esta distonia. As doses recomendadas para o tratamento desta doença estão descritas na tabela abaixo (15):

Músculos	Dose de toxina botulínica A	
	(Unidades)	
	TBA-1/ TBA-3	TBA-2
Flexor profundo dos dedos	20 -40	60 -120
Flexor ulnar do carpo		
Flexor superficial dos dedos	25 - 50	75 - 150
Flexor radial do carpo		
Flexor longo do polegar	10 - 20	30 - 50
Extensor longo do polegar		
Pronador redondo	20 - 30	60 - 100
Lumbricais/ extensor do dedo índice	5 - 10	15 - 30
Extensor comum dos dedos	15 - 25	50 - 75

7.4 TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO)

O tempo de tratamento é indeterminado e o mesmo deve ser mantido enquanto o paciente apresentar resposta terapêutica e não houver nenhum dos critérios de exclusão. As aplicações devem ocorrer em intervalos de pelo menos três meses. Será considerada "falha terapêutica" se os pacientes não obtiverem os benefícios esperados com o tratamento ou se apresentarem efeitos adversos graves ou que interfiram com as suas atividades habituais.

7.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Não existe um tratamento que promova a cura definitiva das distonias. Mesmo com sucesso no tratamento com TBA, apenas é possível promover-se um alívio sintomático. Os principais benefícios esperados do tratamento com TBA são:

- diminuição da frequência e severidade dos espasmos;
- diminuição da dor ou desconforto ocasionados pelos espasmos;
- melhoria da atividade funcional e qualidade de vida dos pacientes.

8. MONITORIZAÇÃO

8.1 EFEITOS ADVERSOS

As injeções de TBA são geralmente bem toleradas, não havendo diferenças significativas entre as apresentações comerciais de TBA com relação a seus efeitos adversos. Os mais comuns estão relacionados aos sítios de injeção ou à fraqueza excessiva dos músculos injetados, a qual, em geral, é transitória, porém pode ter variados graus de intensidade (27, 32). Seu uso repetido pode levar à fraqueza e atrofia dos músculos estriados (27, 48).

Efeitos adversos sistêmicos são raros e consistem de um quadro semelhante ao viral, que é transitório, mas pode persistir por algumas semanas. Injeções intravasculares acidentais podem ocasionar fraqueza muscular generalizada (43). Abaixo estão relacionados alguns dos principais efeitos adversos da TBA de acordo com o local de aplicação:

Relacionados aos sítios de injeção: sensação dolorosa e equimoses ou hematomas locais;

Músculos periorbitais: mais comuns são lacrimejamento, fotofobia e irritação ocular. Pode ocorrer fraqueza muscular excessiva, que impossibilita o fechamento ou a abertura dos olhos. Cerca de 10% dos pacientes desenvolvem ptose palpebral, a qual melhora espontaneamente em menos de 2 semanas (32). Outras complicações incluem visão turva, equimoses locais, exotropia ou endotropia (estrabismo) e diplopia. Alguns pacientes relatam redução acentuada do piscamento, levando a olho seco e queratite;

Músculos cervicais: disfagia é o efeito adverso mais comum (49). Parece haver relação entre o surgimento de disfagia e a difusão de TBA, seja pela aplicação de altas doses, ou pelos músculos injetados. Boca seca, paralisia da prega vocal e fraqueza da musculatura cervical também podem ocorrer. Comprometimento respiratório é um evento adverso grave que pode ocorrer com injeções na região cervical, em torno da boca e nas cordas vocais. Pneumotórax é uma complicação rara, potencialmente grave, que pode ocorrer por penetração pleural, ao serem realizadas injeções cervicais baixas ou na região dorsal.

8.2 CONTRA-INDICAÇÕES

Entre as contra-indicações à toxina, incluem-se a hipersensibilidade a ela ou um de seus componentes, o diagnóstico de miastenia gravis ou doenças do neurônio motor. Deve-se evitar a utilização em pacientes gestantes ou que estejam amamentando, assim como em pacientes em uso de aminoglicosídeos e outros potencializadores do bloqueio neuromuscular. Não se deve administrar toxina botulínica a pacientes com infecção local sobre a área a ser injetada. Cuidados especiais devem ser tomados nos pacientes portadores de coagulopatia ou em uso de anticoagulantes.

8.3 DESENVOLVIMENTO DE ANTICORPOS CONTRA TBA

Embora a maioria dos pacientes continue a responder às injeções de TBA, alguns se tornam menos responsivos ao longo do tempo, ou até mesmo refratários ao tratamento. Ainda que problemas técnicos, tais como local de aplicação ou dose insuficiente possam justificar a perda do benefício de resposta, é freqüente, entre os médicos aplicadores, atribuir-se o fracasso terapêutico ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes para a TBA. Não existem dados comparando a probabilidade de desenvolver anticorpos anti-TBA entre as diferentes preparações de TBA comercialmente disponíveis.

Desta forma, a melhor estratégia ainda para evitar a formação de anticorpos neutralizantes da TBA é buscar sempre a menor dose e o maior intervalo interdoses possível, independentemente da apresentação comercial que estiver em uso.

9. COMITÊ DE ESPECIALISTAS

O Comitê de Especialistas tem o objetivo de assessorar o Gestor Estadual avaliando os casos especiais relacionadas ao tratamento com TBA. Deve ser constituído por, no mínimo, dois médicos especialistas em Neurologia/Neurocirurgia, e estar inserido no Centro de Referência em Distonias. Quando não for possível ou a critério do gestor, deve contar com profissionais vinculados a instituições de excelência no ensino médico, credenciadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

10. CENTROS DE REFERÊNCIA

Recomenda-se a organização de Centros de Referência, a serem habilitados e cadastrados pelo Gestor Estadual. Estes centros devem ser constituídos por médicos com experiência no tratamento das distonias com toxina botulínica. Os Centros de Referência permitirão viabilizar uma estrutura de apoio para o sistema de saúde através do atendimento de rotina para pacientes com distonia (aplicações da toxina, reavaliações, etc) e da avaliação de pacientes que já estão em tratamento externo e que forem considerados "casos complexos" (quer seja por dificuldades diagnósticas, por prescrição de doses altas da TBA ou por periodicidade menor do que a recomendada, ou ainda por falha terapêutica ou ocorrência de efeitos adversos).

A experiência de criação de Centros de Referência em distonias e implantação dos protocolos clínicos do Ministério da Saúde para o tratamento com TBA demonstrou, ao longo dos anos, uma redução significativa nos gastos públicos com este tratamento, além de permitir uma comunicação ativa e informativa entre a classe médica, contribuindo para o uso racional de medicamentos (50).

11. ACOMPANHAMENTO PÓS TRATAMENTO

Como o tempo de tratamento é indeterminado e o intervalo de aplicação depende do tipo de distonia e da resposta do paciente, o acompanhamento pós tratamento deve ocorrer a cada aplicação, podendo o paciente ter, ou não, a aplicação subsequente, conforme monitorização descrita no item 8.

12. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Casos específicos na qual a dose prescrita é maior do que as recomendadas ou a dose é menor do que o equivalente a um frasco-ampola, os pacientes devem ser encaminhados para avaliação e aplicação no Centro de Referência.

13. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios, efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do TER.

14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jankovic J, Fahn S. Dystonic disorders. In: J Jankovic, E Tolosa (eds), *Parkinson's Disease and Movement Disorders* (2nd ed). Baltimore: Williams & Wilkins, 1993;337
2. Tolosa E, Muñoz E. Idiopathic and symptomatic dystonias. In: E Tolosa, WC Koller, OS Gershanik. *Differential Diagnosis and Treatment of Movement Disorders*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998; 53-66
3. Maurri S, Brogelli S, Alfieri G, Barontini F. Use of botulinum toxin in Meige's disease. *Riv Neurol* 1988;58:245-8
4. Grandas F, Ford J. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:767-72
5. Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol* 1983;13:401-11
6. Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. *Muscle Nerve* 1998;21:1740-47
7. Tolosa ES, Martí MJ. Adult-onset idiopathic torsion dystonias. In: In Watts, R.L. and Koller, W.C. (eds), *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. McGraw-Hill, New York, 1997, 429-41
8. Yébenes JG, Pernaute RS, Tabernerero C. Symptomatic Dystonias. In: Watts, R.L. and Koller, W.C. (eds), *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. McGraw-Hill, New York, 1997, 455-75
9. Blitzer A, Brin MF, Fahn S, Lovelace RE. Clinical and laboratory characteristics of focal laryngeal dystonia: study of 110 cases. *Laryngoscope* 1988;98:636-40.
10. Rosenfield DB. Spasmodic dysphonia. *Adv Neurol* 1988;49:317-28.
11. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord* 1991;6:119-26
12. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology* 1991;1088-91
13. Das CP, Dressler D, Hallett M. Botulinum toxin therapy of writer's cramp. *Eur J Neurol*. 2006;13 Suppl 1:55-9
14. Hallett M. The neurophysiology of dystonia. *Arch Neurol*. 1998;55(5):601-3
15. Moore P, Naumann M. *Handbook of Botulinum Toxin Treatment* (2nd ed). Blackwell Publishing, 2003; 463
16. Tang X, Wan X. Comparison of Botox with a Chinese type A botulinum toxin. *Chin Med*. 2000 Sep;113(9):794-8
17. Rieder CRM, Schestatsky P, Socal, MP, Monte TL, Fricke D, Costa J, Picon PD. A double-blind, randomized, crossover study of prosigne versus botox in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(1):39-42

18. Marchetti A, Magar R, Findley L, Larsen JP, Pirtosek Z, Ruzicka E, Jech R, Slawek J, Ahmed F. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the REAL DOSE study. *Mov Disord*. 2005;20(8):937-44.
19. Nussgens Z, Roggenkamper P. Comparison of two botulinum- toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:197-9.
20. Sampaio C, Ferreira JJ, Simões F, Rosas MJ, Magalhães M, Correia AP, et al. DYSBOT: a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A "Dysport and Botox" assuming a ratio of 4:1. *Mov Disord* 1997;12:1013-8.
21. Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, et al. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:6-12.
22. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, Zuber M. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:459-62.
23. Comella CL, Buchman AS, Tanner CM, Brown-Toms NC, Goetz CG. Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology*. 1992;42(4):878-82
24. Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol*. 2001;248 Suppl 1:21-4
25. Bhidayasiri R, Cardoso F, Truong DD. Botulinum toxin in blepharospasm and oromandibular dystonia: comparing different botulinum toxin preparations. *Eur J Neurol*. 2006;13 Suppl 1:21-9
26. Jankovic J. Blepharospasm and oromandibular-laryngeal cervical dystonia: a controlled trial of botulinum A toxin therapy. *Advances in Neurology* 1988;50:583-91
27. Patrinely JR, Whiting AS, Anderson RL. Local side effects of botulinum toxin injections. facial Dyskinesias. *Advances in Neurology* 1988;49:500.
28. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale HM, Greene PE, et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord* 1987;2:237-54.
29. Kraft SP, Lang AE. Botulinum toxin injections in the treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, and eyelid fasciculations. *Can J Neurol Sci* 1988;15:276-80
30. Tolosa E, Marti MJ, Kulisevsky J. Botulinum toxin injection therapy for hemifacial spasm. Facial Dyskinesias. *Advances in Neurology* 1988;49:479-91
31. Mauriello JA, Coniaris H, Haupt EJ. Use of botulinum toxin in the treatment of one hundred patients with facial dyskinesias. *Ophthalmology* 1987;94:976-79
32. Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology* 1988;95:1529-34
33. Tan E-K, Jankovic J. Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up. *Neurology* 1999;53: 2102-07

34. Teive HA, Scola RH, Werneck LC, Quadros Ad, Gasparetto EL, Sa DS, et al. Use of botulinum toxin in the treatment of laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia): preliminary study of twelve patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:97-100
35. Boutsen F, Cannito MP, Taylor M, Bender B. Botox treatment in adductor spasmodic dysphonia: a meta-analysis. *J Speech Lang Hear Res* 2002;45(3):469-81
36. Whurr R, Nye C, Lorch M. Meta-analysis of botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia: a review of 22 studies. *Int J Lang Commun Disord* 1998;33 Suppl:327-9
37. Damrose JF, Goldman SN, Groessl EJ, Orloff LA. The impact of long-term botulinum toxin injections on symptom severity in patients with spasmodic dysphonia. *J Voice* 2004 Sep;18(3):415- 22
38. Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. *Laryngoscope* 1998;108:1435- 9
39. Costa J, Espírito-Santo C, Borges A et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* (2005)1:CD003633.
40. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 1990;40:1213-18
41. Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(8):633-9
42. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology* 1990;40:277-80
43. Anderson TJ, Rivest J, Stell R, Steiger MJ, Cohen H, Thompson PD, Marsden CD. Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis. *J Royal Soc Med* 1992;85:524-29
44. Tsui JK, Bhatt M, Calne S. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp: a double blind study. *Neurology* 1993;43:183-5
45. Yoshimura DM, Aminoff MJ, Olney RK. Botulinum toxin therapy for limb dystonias. *Neurology* 1992;42:627-30
46. Cole R, Hallett M, Cohen LG. Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord* 1995;10:466-71
47. Karp BI, Cole RA, Cohen LG, Grill S, Lou JS, Hallett M. Long-term botulinum toxin treatment of focal hand dystonia. *Neurology*. 1994;44(1):70-6
48. Stell R, Thompson PD, Marsden CD. Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:920- 23
49. Moore AP, Blumhardt LD. A double blind trial of botulinum toxin "A" in torticollis, with one year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1991)54(9):813-6
50. Picon, PD, Guarany FC, Socal MP, Leal MP, Laporte EA, Schestatsky P, Dos Reis JG. Implementation of Brazilian Guidelines for Botulinum Toxin: a three-year follow-up of a cost-reduction strategy in the public health system of Rio Grande do Sul, Brazil. Oral presentation,

4th HTAI (Health Technology Assessment International) Annual Meeting, Barcelona - Spain, June, 2007

51 Simpson, D M. MD; Blitzer, A MD, DDS; Brashear, A MD; Comella, C MD; Dubinsky, R MD, MPH; Hallett, M MD; Jankovic, J MD; Karp, B MD; Ludlow, C L. PhD; Miyasaki, J M. MD, MEd; Naumann, M MD; So, Y MD, PhD. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence- based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008;70: 1699-706.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento toxina botulínica tipo A, indicado para o tratamento de distonia focal.

Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____

(nome do médico que prescreve).

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a), de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- diminuição da freqüência e intensidade dos espasmos (contração involuntária do músculo);
- diminuição da dor ou desconforto ocasionados pelas contrações;
- melhoria da atividade funcional e da qualidade de vida.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez, portanto, caso engravidar, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- o principal efeito desagradável é dor no local de aplicação da injeção;
- os efeitos adversos variam de acordo com o local de aplicação; os mais relatados nas distonias cervicais são tontura, fraqueza geral, cansaço, sonolência, mal estar geral, dificuldade para engolir, náuseas, boca seca, dor de cabeça, irritabilidade; no blefaroespasm (espasmo de pálpebra) e espasmo hemifacial são irritação nos olhos, lacrimejamento, relaxamento e inchaço da pálpebra, visão turva e tonturas.

Conforme a marca comercial utilizada, a dose da toxina botulínica pode ser ajustada e devo procurar orientação do médico ou farmacêutico em caso de dúvida.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		

Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:

Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

Observação:

Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE) e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.