



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

BRAUNER DE SOUZA CAVALCANTI

**APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA EM CRIANÇAS MENORES DE DOIS  
ANOS COM MICROCEFALIA DEVIDO AO ZIKA VÍRUS**

RECIFE  
2020

BRAUNER DE SOUZA CAVALCANTI



**APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA EM CRIANÇAS MENORES DE DOIS ANOS COM MICROCEFALIA DEVIDO AO ZIKA VÍRUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

**Área de concentração:** Cirurgia Clínica e Experimental

**Orientador:** Prof. Dr. Eptácio Leite Rolim Filho.

RECIFE  
2020

Catálogo na fonte:  
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4: 1895

C377a Cavalcanti, Brauner de Souza.  
Aplicação de toxina botulínica em crianças menores de dois anos com microcefalia devido ao zika vírus / Brauner de Souza Cavalcanti – 2021.  
41 p.

Orientador: Eptácio Leite Rolim Filho  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2021.  
Inclui referências e anexos.

1. Microcefalia. 2. Toxina butolínica. 3. Espasticidade. 4. Qualidade de vida. Rolim Filho, Eptácio Leite (orientador). II. Título.

617 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2023 - 236)

BRAUNER DE SOUZA CAVALCANTI

**APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA EM CRIANÇAS MENORES DE DOIS ANOS COM MICROCEFALIA DEVIDO AO ZIKA VÍRUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Aprovado em: 11/08/2021.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Epitácio Leite Rolim Filho (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Esdras Marques Lins (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Josemberg Marins Campos (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Epitácio Leite Rolim Filho**, que foi o médico que me incentivou e apoiou ao longo deste trabalho.

**Vicente Júlio Barbosa de Lima e Roberta Paes Barreto Gomes**, que acompanharam os pacientes do estudo desde a primeira visita às consultas pré e pós aplicação

**Henrique José Alves Malheiros Júnior**, pelo trabalho essencial de realização de exames e acompanhamento de nossos pacientes antes e depois da aplicação.

## RESUMO

Microcefalia é um sinal neurológico onde haverá diminuição do volume do cérebro, associado a alterações no desenvolvimento neuropsicomotor, nas de causas primárias, observa-se perímetro cefálico inferior a dois desvios-padrão (DP) da média específica para o sexo e idade gestacional. Os pacientes normalmente apresentam sinais, como espasticidade motora causando efeitos debilitantes funcionais, além de dor e diminuição em sua qualidade de vida. Neste sentido, na última década a toxina botulínica tem sido utilizada e comprovada como segura e eficaz no tratamento da espasticidade, entretanto não existem na literatura estudos que descrevam seus efeitos em crianças com microcefalia. Por esta razão, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia do tratamento com toxina botulínica em crianças com microcefalia menores de dois anos devido ao Zika vírus, que apresentam espasticidade. Foram incluídas 32 crianças com microcefalia, as quais foram tratadas com administração local de toxina botulínica para reduzir a contração muscular da área tratada. Foi utilizada uma dose adequada conforme o peso da criança (8-10U/Kg). O número de pontos de aplicação e o local eram definidos pelo grau de espasticidade e o volume muscular o qual seria tratado. Após tratamento os resultados eram medidos conforme evolução clínica, angulação de mobilidade muscular e diminuição da contratilidade motora, além da melhora funcional. Os dados coletados foram expressos estatisticamente. Os pacientes apresentaram melhora clínica significativa em mais de 90% dos casos, com diminuição do grau de espasticidade no local tratado e melhora nas deformidades. Todos esses fatores tiveram impacto relevante e positivo na qualidade de vida dos pacientes. A aplicação de toxina botulínica diminuiu significativamente a espasticidade em crianças com microcefalia, teve repercussão positiva tanto em aspectos clínicos como na qualidade de vida dos pacientes, sendo indicado para esta patologia.

**Palavras-chave:** Microcefalia. Toxina Botulínica. Espasticidade. Qualidade de vida.

## ABSTRACT

Microcephaly is a neurological problem in which the child has reduced cephalic mass and skull, whereas in the primary causes, head circumference is lower than two standard deviations (SD) of the mean specific for sex and gestational age. Patients usually present with motor symptoms such as spasticity, causing functional debilitating effects, as well as pain and decreased quality of life. In this sense, in the last decade, botulinum toxin has been used and proven to be safe and effective in the treatment of spasticity. However, there are no studies in the literature that describe its effects in children with microcephaly. Objective: The aim of the present study was to evaluate the efficacy of botulinum toxin treatment in children with microcephaly under two years of age who presented with spasticity. Materials and Methods: We included 32 children with microcephaly who were treated with local administration of botulinum toxin to reduce muscle hyperactivity in the treated area. A suitable dose was used according to the child's weight (8-10U / kg). The number of application points and the site were defined by the degree of spasticity and the muscular volume that would be treated. After treatment, the results were measured according to clinical evolution, angulation of muscle contraction and decrease of motor contractility, in addition to functional improvement. The data collected were statistically expressed. Results: Patients presented significant clinical improvement in more than 90% of the cases, with a decrease in the degree of spasticity at the treated site and improvement in deformity. All these factors had a relevant and positive impact on patients' quality of life. Conclusion: The application of botulinum toxin significantly decreased spasticity in children with microcephaly, had positive repercussion both in clinical aspects and in patients' quality of life, being indicated for this pathology.

**Keywords:** Microcephaly. Botulinum Toxin. Spasticity. Quality of life.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	O local de ação da toxina botulínica na placa motora	19
Gráfico 1 –	Representação gráfica das variáveis qualitativa, conforme sua medida	26
Figura 2 –	A) Abdução em flexão de quadril pré-aplicação. B) Abdução de quadril após aplicação. C) Abdução de quadril com extensão, após aplicação	27
Figura 3 –	A) Flexão dos dedos pré-aplicação. B) Liberação dos dedos após-aplicação.	27
Gráfico 2 –	Representação gráfica da ADM da abdução do quadril de forma rápida e lenta	28
Gráfico 3 –	Variação da pontuação dos pacientes avaliados em função dos domínios compostos no SF-36, avaliados no pós-aplicação da toxina botulínica, representados pelas médias e desvio padrão	29
Gráfico 4 –	Variação da pontuação dos grupos avaliados em função do momento de aplicação da toxina, representados pelas médias e desvio padrão com $p < 0,05$ significativo (*), através de t Student	30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição das variáveis qualitativas dos casos avaliados	23
Tabela 2 – Representação da comparação pré e pós-aplicação em MMII-ABBQF (Graus).	26
Tabela 3 – Representação da comparação pré e pós-aplicação em MMII-ABLQF (Graus)	27
Tabela 4 – Descrição dos resultados encontrados nos 8 domínios avaliados no questionário SF-36 no pós-aplicação, sendo 0=pior valor e 100=melhor, para cada domínio.	28
Tabela 5 – Descrição dos resultados encontrados nos 8 domínios avaliados no questionário SF-36, sendo 0=pior valor e 100= melhor para cada domínio	29
Tabela 6 – Descrição dos resultados obtidos entre as médias dos domínios nos tempos de pós-aplicação	29

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLA

AACD	Associação de Assistência à Criança Deficiente
ADM	amplitude de movimento
DP	desvios-padrão
GMFCS	Sistema de Classificação da Função Motora Grossa
HGV	Hospital Vargas-PE
HML	Hospital Maria Lucinda
PC	perímetro cefálico
SCZ	síndrome congênita do Zika vírus
SINASC	sistema de informações sobre nascidos vivos
SNC	sistema nervoso central
STORCH	sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes
TBA	toxina botulínica

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	12
1.2	OBJETIVOS	14
<b>1.2.1</b>	<b>Objetivo Geral</b>	<b>14</b>
<b>1.2.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>15</b>
2.1	MICROCEFALIA	15
2.1.1	Definição em fetos de grávidas com Zika	15
2.2	SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS	16
<b>2.2.1</b>	<b>Definição, etiologia e incidência</b>	<b>16</b>
2.3	TOXINA BOTULÍNICA: ESPASTICIDADE MUSCULAR EM CRIANÇAS COM PARALISIA CEREBRAL	18
2.4	TOXINA BOTULÍNICA EM ORTOPEDIA	19
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>21</b>
3.1	CASUÍSTICA	21
3.2	TIPO DE ESTUDO	21
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	21
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	22
3.5	PROCEDIMENTOS TÉCNICOS	22
3.6	AVALIAÇÃO CLÍNICA	23
3.7	AVALIAÇÃO FUNCIONAL	23
3.8	ANÁLISE DOS DADOS	23
3.9	PROCEDIMENTOS ÉTICOS	24
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>25</b>
4.1	DADOS QUALITATIVOS DOS PACIENTES	25
4.2	AVALIAÇÃO CLÍNICA	25
4.3	ANÁLISE CLÍNICA	27
4.4	AVALIAÇÃO FUNCIONAL: SF-36	28
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>31</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>33</b>

<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>34</b>
<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA</b>	<b>39</b>

## 1 INTRODUÇÃO<sup>1</sup>

### 1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

As anomalias congênitas, incluindo as microcefalias, têm etiologia complexa e multifatorial, e podem ser causadas por anomalias cromossômicas, exposições a teratógenos ambientais, doenças metabólicas, bem como por doenças maternas durante a gravidez. Podem ser primárias, se presentes ao nascimento, ou secundárias, quando se desenvolvem após o nascimento<sup>(1-3)</sup>. No âmbito do sistema de informações sobre nascidos vivos (SINASC), a microcefalia primária é definida pelo perímetro cefálico abaixo de 2 DP das curvas de desenvolvimento para idade gestacional e sexo. Essa definição corresponde a um perímetro cefálico (PC) de 28,85 a 30,99cm para recém-nascidos a termo do sexo feminino (idade gestacional de 259 a 293 dias, ou aproximadamente 37 a 41 semanas) e de 29,12 a 31,52cm para o sexo masculino a termo<sup>(3,4)</sup>.

Em Pernambuco, no segundo semestre de 2015, houve um aumento significativo no número de casos de microcefalia congênita, em que foram identificados e notificados ao Estado através da Secretária de Saúde e Ministério da Saúde, diminuindo gradualmente ao longo do ano de 2016, mas espalhando-se por todo o Brasil. Os estudos de imagem desses casos revelaram achados sugestivos de infecção congênita, mas frequentemente não é típica do Storch (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes). Algumas muitas hipóteses foram propostas em relação à fator causal para esta epidemia de microcefalia congênita, mas um crescente número de evidências começaram a ser reunidas relacionando com a epidemia do Zika vírus. Em novembro de 2015, o Zika vírus foi isolado do cérebro e o líquido cefalorraquidiano de crianças com microcefalia congênita e identificada no fluido amniótico de mães que apresentaram sintomas da infecção durante sua gravidez. No momento atual, a relação entre o Zika vírus e microcefalia é bem estabelecida, bem como os achados característicos da síndrome congênita da Zika vírus (SCZ) (microcefalia, artrogripose, anormalidades oftalmológicas e auditivas). Os pacientes normalmente apresentam sintomas motores como espasticidade, causando

---

<sup>1</sup>Dissertação formatada conforme orientação da Biblioteca Central e Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da UFPE: ABNT NBR 14724:2011.

efeitos debilitantes funcionais, além de dor e diminuição em sua qualidade de vida<sup>(3,4-7)</sup>.

Neste sentido, na última década a toxina botulínica (TBA) tem sido utilizada e comprovada como segura e eficaz no tratamento da espasticidade, independentemente da sua causa<sup>(3,4)</sup>. Algumas das vantagens da TBA com relação a outras substâncias utilizadas é: a técnica de inoculação que é, relativamente, simples, não há necessidade de anestesia sistêmica, local ou inalatória e ter poucos efeitos adversos. Entretanto, a dose ideal da TBA no tratamento da hipertonia muscular não será completamente elucidada, bem como, os resultados funcionais obtidos, que ainda são objeto de estudo<sup>(2-5)</sup>. Todavia não existem na literatura estudos que descrevem seus efeitos em crianças com microcefalia.

A espasticidade é uma hiperação involuntária da musculatura, que ocorre após uma lesão no neurônio motor superior e traduz, junto com outras manifestações clínicas, o comprometimento da via córtico – espinhal<sup>(5,6)</sup>. Caracteriza-se, clinicamente, pelo aumento do tônus muscular velocidade dependente e reflexos tendíneos exaltados. Pode ser vista como uma síndrome não limitada ao aumento dependente da velocidade dos reflexos tônicos, mas inclui hipertonia muscular focal com complicações distônicas<sup>(7)</sup>. Ela pode ser uma manifestação clínica de diversas doenças que comprometem o sistema nervoso central (SNC) com envolvimento do primeiro neurônio motor, como a paralisia cerebral, lesão encefálica adquirida e lesão medular de diversas etiologias.

Apesar das variações no conhecimento da regulação do tônus muscular, os mecanismos que geram a espasticidade ainda não estão totalmente esclarecidos e isto explica a dificuldade de defini-la com precisão. Várias hipóteses foram expostas sobre os possíveis mecanismos geradores da espasticidade, porém até o momento, nenhum deles resume as evidências necessárias que a expliquem e a comprovem integralmente<sup>(5-11)</sup>.

Dentre as doenças que geram espasticidade no paciente, a microcefalia não é um agravo novo. Trata-se de uma malformação congênita, em que o cérebro não se desenvolve de maneira adequada. Essa alteração pode provocar diversos impactos clínicos ortopédicos, como a espasticidade. Na literatura atual, não existem relatos publicados sobre o tratamento de crianças com microcefalia tratadas com TBA e sua implicação na qualidade de vida dos pacientes.

A TBA já é uma terapia empregada com sucesso em pacientes com paralisia cerebral com espasticidade. Por esta razão, o objetivo deste estudo será avaliar o impacto da aplicação da toxina botulínica nas atividades de vida diária em pacientes menores de dois anos com microcefalia devido ao Zika vírus.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo Geral

Avaliar o impacto da aplicação da toxina botulínica nas atividades de vida diária em pacientes menores de dois anos com microcefalia.

### 1.2.1 Objetivos Específicos

- ◆ Avaliar a ADM (amplitude de movimento) dos músculos dos membros superiores e inferiores;
- ◆ Avaliar através do relato dos pais das crianças a modificação dos aspectos funcionais nas atividades de vida diária como: sentar, levantar, se equilibrar, pegar objetos e interação social.

## 2 LITERATURA

### 2.1 MICROCEFALIA

#### 2.1.1 Definição em fetos de grávidas com Zika

A microcefalia é caracterizada quando o recém-nascido apresenta uma anomalia em que o perímetro cefálico é menor que dois ou mais desvios-padrão do que a referência para o sexo, idade ou tempo de gestação. Ainda que sua definição não esteja de modo padronizado, sendo conhecida pelo perímetro cefálico estar abaixo do padrão das curvas necessárias, tanto para a idade quanto para o gênero. A microcefalia é considerada em primária ou secundária, a primária ocorre por volta de 32 semanas de gestação, e a secundária, ocorre após o nascimento. A grande maioria dos neurônios é gerada na 21<sup>a</sup> semana de vida fetal, mas a conexão dendrítica e a mielinização ocorrem predominantemente após o nascimento. Portanto, é provável que a microcefalia primária seja devida a uma produção reduzida de neurônios, enquanto a microcefalia secundária é provavelmente causada pela diminuição da conexão da atividade dendrítica de um número quase normal de neurônios<sup>(12,13)</sup>.

Um grande número de enfermidades está relacionado à microcefalia, dentre elas, ganho de peso gestacional inadequado, causas pré e pós-natais tais como: infecções congênicas (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose, dentre outras), teratogênicas (álcool, cigarro, drogas abortivas) e genéticas<sup>(14)</sup>. Destes, os fatores de risco para perda de neurônios após a exposição fetal ao álcool podem ter um componente genético significativo envolvendo a atividade do óxido nítrico síntase neural. A capacidade potencial de identificar mulheres cujas gestações apresentam risco significativo de síndrome do álcool fetal, com o retardo mental e microcefalia resultantes, teria implicações significativas para a saúde pública<sup>(15)</sup>. O resultado da gestação e o risco de recorrência variam largamente na dependência da etiologia responsável pelo quadro e das anomalias fetais evidenciadas concomitantemente, as consequências são graves: além de potencialmente provocar complicações cognitivas, motoras, neurológicas e respiratórias, enseja retardo mental em 90% dos casos.

A microcefalia é uma condição de neurodesenvolvimento rara, mas devastadora, causada por insultos genéticos ou ambientais, como a infecção pelo Zika vírus. Entre os genes de microcefalia hereditários conhecidos, uma proporção significativa é anotada com ontologias relacionadas ao centróssoma. Centróssomas são centros organizadores de microtúbulos e desempenham papéis fundamentais na proliferação dos progenitores neuronais, as células-tronco neural (NSC), que passam por repetidas sequências de divisão celular assimétrica para conduzir a neurogênese e o desenvolvimento do cérebro<sup>(16)</sup>.

## 2.2 SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS

### 2.2.1 Definição, etiologia e incidência

A síndrome congênita do Zika vírus (SCZ) é um vírus neurotrópico que se destina particularmente às células progenitoras neurais, mas também, em menor grau, às células neuronais em todos os estádios de maturidade. *Cerebritis* viral pode interromper a embriogênese cerebral e resultar em microcefalia e outras anormalidades neurológicas. Esse vírus foi isolado do cérebro e líquido cefalorraquidiano de neonatos nascidos com microcefalia congênita e identificados no tecido placentário de mães que tiveram sintomas clínicos consistentes com a infecção pelo Zika vírus durante a gravidez. A associação espaço-temporal de casos de microcefalia com o surto do Zika vírus e as evidências emergentes de relatos de casos e estudos epidemiológicos, considerou a um forte consenso científico de que o Zika vírus está implicado em anomalias congênitas<sup>(17)</sup>. Esse vírus foi isolado pela primeira vez em 1947, a partir de um macaco *Rhesus*, em Uganda, sendo identificado um Vírus RNA de cadeia simples pertencente à família *Flaviviridae* e gênero *Flavivirus*<sup>(18)</sup>.

Estima-se que 80% dos pacientes com infecção por Zika vírus sejam assintomáticos ou oligossintomáticos. Finalmente, a infecção por Zika vírus ocorre em áreas demográficas nas quais *A aegypti* é endêmica e onde o mosquito é o vetor biológico das três doenças virais distintas, e a co-infecção com esses vírus não é incomum<sup>(19)</sup>. A primeira infecção humana pelo Zika vírus foi confirmada em 1953, na Nigéria<sup>(20)</sup>, apresentando de forma esporádica na região até 2007, quando ocorreu o primeiro surto da doença em YAP, uma ilha no Estado Federado da Micronésia<sup>(21,22)</sup>. Entre 2013 e 2014, surgiu uma epidemia na Polinésia Francesa e em outras ilhas do

Pacífico Sul<sup>(23)</sup>. O Zika vírus se espalhou para mais de 70 países das Américas e do Caribe infectando mais de 2 milhões de pessoas<sup>(24,25)</sup>. Há informações muito limitadas sobre esta emergente ameaça à saúde global.

No Brasil, o vírus foi detectado pela primeira vez em 2015, o Zika vírus se espalhou para outros estados brasileiros e rapidamente se tornou uma epidemia, especialmente na região nordeste<sup>(26,27)</sup>. Após o surto brasileiro de Zika vírus, mais especificamente em Pernambuco foi identificado um aumento inesperado no número de recém-nascidos com microcefalia, segundo o relatório do Ministério da Saúde, foram registrados nesse período mais de 4.100 casos suspeitos de microcefalia, que acarretaram pelo menos 68 óbitos. Esses pacientes tiveram estudos de imagem sugestivos de infecção congênita, caracterizados pela identificação de calcificações, ventriculomegalia e desordem no desenvolvimento do córtex cerebral<sup>(28,29)</sup>. O laboratório de *Flavivirus* do Instituto Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro, declarou que o genoma do vírus Zika foi detectado através de RT-PCR em amostras de líquido amniótico de duas gestantes da Paraíba, cujos fetos foram diagnosticados com microcefalia por meio de exame ultrassonográfico pré-natal<sup>(30)</sup>. Ainda nesse ano, o Ministério da Saúde declarou estado de Emergência Sanitária Nacional devido a um surto, no estado de Pernambuco, de 268 casos de neonatos com microcefalia<sup>(31)</sup>. Devido as características epidemiológicas da região, os antecedentes gestacionais foram sugeridos pelos especialistas da região uma possível associação com os *arbovirus*, em especial com o Zika vírus<sup>(32)</sup>.

O resultado da gestação e o risco de recorrência variam largamente na dependência da etiologia responsável pelo quadro e das anomalias fetais evidenciadas concomitantemente, as consequências são graves: além de potencialmente provocar complicações cognitivas, motoras, neurológicas e respiratórias, enseja retardo mental em 90% dos casos<sup>(31)</sup>. A OMS sugere, embora o nexo de causalidade ainda não esteja estabelecido, que uma ligação causal é forte o suficiente para justificar as ações de saúde pública<sup>(32)</sup>.

### 2.3 TOXINA BOTULÍNICA: ESPASTICIDADE MUSCULAR EM CRIANÇAS COM PARALISIA CEREBRAL

Durante os últimos 25 anos, a toxina botulínica (TBA) tornou-se a intervenção médica mais amplamente utilizada em crianças com paralisia cerebral<sup>(33-35)</sup>. Desde então, o uso da TBA se tornou um 'padrão de cuidado' para crianças com PC em muitos países, levando ao uso clínico generalizado e à publicação e disseminação de declarações de consenso. A TBA é uma exotoxina produzida pela bactéria formadora de esporos de crescimento anaeróbio *Clostridium botulinum*. A ingestão de uma grande quantidade de bactérias por meio de alimentos estragados pode levar ao botulismo mortal com paralisia dos músculos. *Clostridium botulinum* produz uma mistura complexa de proteínas contendo neurotoxina botulínica e várias proteínas não tóxicas, como a hemaglutinina<sup>(36,37)</sup>. A TBA, que bloqueia a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, tem sido amplamente usada no tratamento de distonia e espasticidade em uma variedade de doenças, em especial na PC, que ocorre devido a um grupo de distúrbios do desenvolvimento do movimento e da postura atribuídos a distúrbios neurológicos não progressivos provocados por danos ao cérebro fetal ou infantil, afetando o desenvolvimento da postura e do movimento, assim, resultando em deficiências físicas crônicas e frequentemente deficiências sensoriais que causal limitações nas atividades da vida diária e a participação social<sup>(38)</sup>.

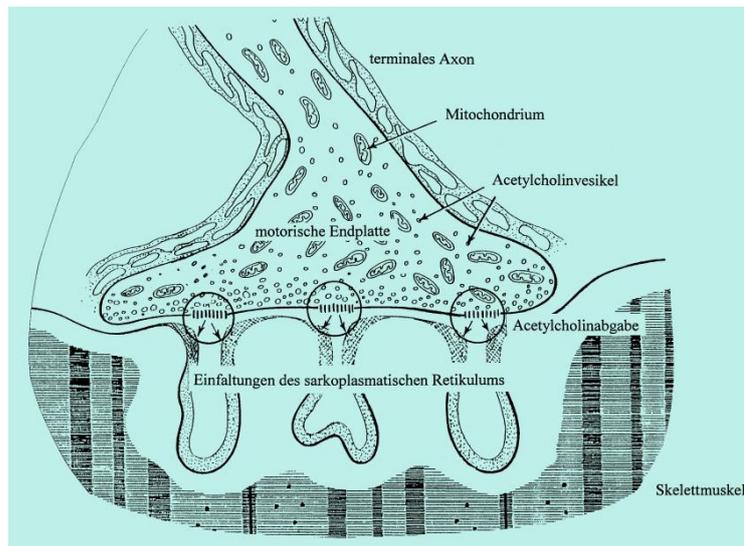
A TBA é indicada para condições neurológicas em que a espasticidade afeta um músculo ou grupo de músculos e o paciente não responde à farmacoterapia ou à fisioterapia convencional. O resultado é um aumento da resistência dependente da frequência contra os movimentos passivos, relacionado ao desenvolvimento de reflexos hiperativos após lesões do neurônio motor superior. As características incluem aumento do tônus muscular, espasmos do tendão e reflexos hiperativos. Diminuição da coordenação, força e resistência também pode ser observada, junto com aumento da fadigabilidade muscular e perda do controle motor fino e destreza<sup>(39-41)</sup>.

A terapia com toxina botulínica, entretanto, tornou-se uma parte indispensável do arsenal de tratamento de distúrbios funcionais do sistema musculoesquelético causados principalmente por neurologia. Há alguns anos, essa forma de terapia começa a se estabelecer gradativamente na ortopedia, preferencialmente em crianças e adolescentes.

## 2.4 TOXINA BOTULÍNICA EM ORTOPEDIA

O primeiro relato publicado do uso ortopédico de TBA para tratar espasticidade em crianças com paralisia cerebral foi publicado em 1993<sup>(33)</sup>. A toxina botulínica desempenha um papel importante no tratamento conservador dos problemas do sistema musculoesquelético. A indicação da terapia com injeção de TBO no campo ortopédico deve ser verificada para todas as doenças musculoesqueléticas em que um aumento relativo ou absoluto do tônus muscular provoque distúrbios funcionais ou sintomáticos. No exame clínico, é importante distinguir entre a resistência por espasticidade e aquela por alterações reológicas, pois a distinção tem implicações terapêuticas<sup>(4)</sup>. O tratamento por injeção dos músculos esqueléticos é denominado terapia com toxina botulínica, que corresponde a uma desnervação temporária ao bloquear a transmissão da excitação para a placa terminal do motor. Isso significa que a TBA bloqueia a liberação de acetilcolina dependente de cálcio da placa motora e de outras terminações nervosas colinérgicas, sendo o sorotipo mais amplamente estudados em termos de aplicação terapêutica, apresentando assim maior duração de ação<sup>(42,43)</sup>.

Figura 1 – O local de ação da toxina botulínica na placa motora



Fonte: Rosales et al<sup>(42)</sup>., 2006

Isso significa que a TBA ao prevenir a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, a TBA reduz a atividade muscular de maneira dose-dependente. Em quatro semanas, a restauração do turnover do complexo de proteínas SNARE permite

que a exocitose da acetilcolina seja retomada. O bloqueio na placa terminal afeta a função motora. As placas terminais atrofiam. A função da placa terminal é restaurada pelo surgimento de novas terminações nervosas do axônio distal. Após um longo período de tempo, as placas terminais originais se recuperam e as germinadas atrofiam<sup>(42-44)</sup>. A condução nervosa também é restabelecida, inicialmente por novos brotos axonais e alongamento da placa terminal e, eventualmente, pela retração dos novos brotos axonais<sup>(45)</sup>.

O tratamento de distúrbios funcionais do sistema musculoesquelético com toxina botulínica é uma nova adição importante à gama conservadora de terapias do cirurgião ortopédico. Embora a principal área de aplicação até agora inclua distúrbios dos músculos espásticos e distônicos de movimentos de várias causas, outras indicações que levam a distúrbios musculares estão cada vez mais sendo adicionados. Essa forma de tratamento não se limita mais aos problemas neurológicos. Somente através do conhecimento preciso do mecanismo de ação e da técnica de injeção esse método terá um lugar firme na ortopedia<sup>(4)</sup>. A identificação dos músculos espásticos que contribuem para a deformidade em uma articulação permite que a denervação terapêutica seja implementada com a máxima probabilidade de sucesso. Identificar os músculos responsáveis pode ser complexo, uma vez que muitos músculos podem cruzar a articulação envolvida e nem todos os músculos com potencial para causar deformidade serão espásticos<sup>(1)</sup>.

As injeções de toxina botulínica reduz o tônus dos músculos hiperativos para restaurar o equilíbrio apropriado entre agonistas e antagonistas. As formas purificadas de exotoxinas de *Clostridium botulinum*, são injetados diretamente no músculo, onde clivam uma ou mais proteínas de fusão da vesícula, bloqueando assim a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular. Em média, a toxina botulínica tem início de ação clínico aproximadamente 12 a 72 horas após a injeção, com efeito máximo em uma a três semanas.

As injeções intramusculares podem ser realizadas nos músculos espásticos; a eficácia ocorre uma ou duas semanas depois, com duração média de três meses. A ação clínica está relacionada à denervação química dos nervos motores pré-sinápticos pela toxina botulínica<sup>(46)</sup>. Os parâmetros cinemáticos da marcha são melhorados na espasticidade dos membros inferiores, especialmente em crianças com distúrbios de paralisia cerebral. Não houve relatos de efeitos colaterais graves.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 CASUÍSTICA

Foram avaliados 32 pacientes no período de julho de 2016 a agosto de 2017, na Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD), Recife – PE. Os pacientes foram avaliados quanto à melhora clínica e o impacto na qualidade de vida, através do questionário SF-36.

#### 3.2 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo prospectivo, analítico, de uma série de pacientes diagnosticados com microcefalia, motivada pela febre da Zika nas mães durante a gestação.

O principal sintoma avaliado foi a espasticidade em membro inferior e superior. Os pacientes foram tratados com aplicação de TBA nos principais músculos acometidos e seu resultado foi avaliado com a resposta motora com medida da ADM em avaliação clínica e via questionário de impacto da patologia na qualidade de vida do paciente (SF-36), na avaliação funcional, que avalia 08 domínios: Capacidade funcional, limitação física, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, limitação aspectos emocionais e saúde mental respondido pelos pais.

#### 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- ◆ Serão incluídos ao estudo crianças até 2 anos com diagnóstico de microcefalia devido ao Zika vírus, com alteração motora com espasticidade de membro inferior e superior;
- ◆ Os pais dos pacientes teriam que assinar o termo de consentimento livre e esclarecido;
- ◆ Pacientes que são acompanhados na AACD.

### 3.4 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO

- ◆ Pacientes com idade superior ao corte determinado;
- ◆ Paciente com microcefalia devido a outras doenças que não seja pela infecção pelo vírus da zika;
- ◆ Paciente com outro tipo patologia não associada a infecção pelo vírus zika.
- ◆ Sem indicação para aplicação da toxina botulínica;
- ◆ Cujo os pais não quisessem assinar o TCLE.

### 3.5 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS

As toxinas utilizadas foram o Dysport® e Botox®. Antes da aplicação estas medicações foram armazenadas num refrigerador, numa temperatura de 2 a 8°C.

Antes da aplicação da toxina foi utilizado um anestésico local, EMLA® nos pontos determinados. Após um tempo médio de 30 a 60 minutos os pacientes foram submetidos à aplicação da TBA. Para a identificação dos pontos utilizou-se o atlas de anatomia de superfície descrito por Botelho e Granero. A técnica para aplicação seguiu os pontos determinando o músculo alvo através da palpação, pela observação de sua contração. A toxina foi injetada no ventre muscular distribuída em um, dois ou, mais pontos, de preferência próxima ao ponto motor e de acordo com o volume da massa muscular. Realizou-se, no máximo, 80UI da toxina em cada grupo muscular. A dose utilizada para cada músculo seguiu as doses do intervalo padronizadas internacionalmente. Cada frasco ampola de Dysport® (500 UI) foi diluída em 2,5 ml de solução salina a 0,9% de forma suave, de tal forma que, para cada 0,1 ml desta solução haveria 20 UI de TBA- Toxina Botulínica A. Cada frasco ampola de Botox® (100 UI) foi diluída em 2,0 ml de solução salina a 0,9% de forma suave, de tal forma que, para cada 0,1 ml desta solução haveria 05 UI de TBA. Os músculos mais frequentemente injetados foram: peitoral maior, redondo menor, flexor profundo dos dedos, flexor superficial dos dedos, adutor do polegar, pronador redondo, adutores do quadril, grácil, oponente do polegar, flexor radial do carpo, flexor curto do polegar, flexor ulnar do carpo, bíceps, subescapular, gastrocnêmio.

A aplicação e indicação foram realizadas pelo mesmo profissional habilitado, médico do corpo clínico da AACD.

Para os pacientes menores de 02 anos foram utilizados a quantidade máxima de 08 a 10 UI/ kg, com variáveis dependendo do grau de contratura e volume da massa muscular avaliados no momento do procedimento.

### 3.6 AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação clínica foi realizada por meio de mobilidade do membro tratado e amplitude de movimento.

### 3.7 AVALIAÇÃO FUNCIONAL

A avaliação funcional será realizada através dos dados obtidos pelos quesitos do questionário SF-36, que será respondido pelos pais dos pacientes.

O SF-36 (*Medical Outcomes Study 36–Item Short –Form Health Survey*) é um instrumento genérico de avaliação da qualidade de vida, de fácil administração e compreensão. Consiste em um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em 8 escalas ou domínios, que são: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Apresenta um escore final de 0 (zero) á 100 (obtido por meio de cálculo do *Raw Scale*), onde o zero corresponde ao pior estado geral de saúde e o 100 corresponde ao melhor estado de saúde. É um questionário bem desenhado que pode ser utilizado na avaliação de diversas patologias.

### 3.8 ANÁLISE DE DADOS

Para avaliar os dados coletados, quando a variável apresentava indicações de distribuição normal, segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov, serão empregados análise quantitativa e qualitativa. Os dados foram expressos em média, desvio padrão e porcentagem (SPSS Statistical software). Já o valor médio para cada uma das subcategorias da escala foi calculado e o intervalo das pontuações gravado. Foram registradas as incidências de pontuação máxima (teto) e mínima (piso). Os coeficientes de correlação de Spearman serão calculados entre os dados qualitativos e pontuações para cada uma das subescalas do SF-36. A diferença entre as médias foi avaliada pelo teste t de student, com valor significativo com  $p < 0,05$ .

### 3.9 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O projeto foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco, parecer número 2.467.595 CAAE: 81873517.0.0000.5200 (ANEXO A).

Todos pais e cuidadores dos pacientes incluídos no estudo, que foram entrevistados e informados sobre os procedimentos de pesquisa os quais seriam submetidos, explicados implicações éticas e benefícios da pesquisa. Somente participaram do estudo aqueles que previamente consentiram sua inclusão na pesquisa, a estes pais e genitores, foi solicitado que assinassem um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), estes foram armazenados de forma segura em um local privado.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 DADOS QUALITATIVOS DOS PACIENTES

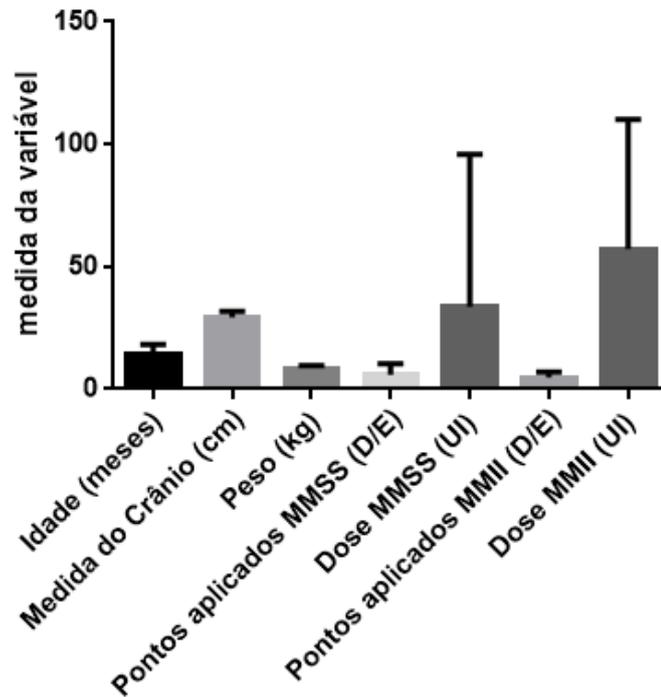
Os pacientes apresentaram melhora clínica significativa em mais de 90% dos casos, com diminuição do grau de espasticidade no local tratado, melhora na deformidade e boa adequação muscular. Todos esses fatores tiveram impacto relevante e positivo na qualidade de vida dos pacientes. Os dados de medida qualitativa estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 – Descrição das variáveis qualitativas dos casos avaliados

Variáveis	Idade (meses)	Medida do crânio (cm)	Peso (Kg)	Pontos aplicados MMSS (D/E)	Dose MMSS (UI)	Pontos aplicados MMII (D/E)	Dose MMII (UI)
Mínimo	7,0	24,0	6,8	0,0	5,0	4,0	20,0
Máximo	21,0	33,0	10,45	12,0	375	6,0	300,0
Média	14,32	29,31	8,43	4,95	63	4,41	57
Desvio Padrão	3,92	2,50	1,11	4,30	80	0,88	52,55
Desvio do Erro	0,78	0,44	0,26	0,803	16,85	0,36	10,01
Lower 95% CI da média	12,70	28,41	7,86	4,28	28,10	4,06	36,58
Upper 95% CI da média	15,93	30,21	9,01	7,57	97,98	5,54	77,69

Fonte: Autor

Gráfico 1 – Representação gráfica das variáveis qualitativa, conforme sua medida



Fonte: Autor

#### 4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os pacientes tratados com aplicação da toxina botulínica apresentaram melhora significativa da amplitude de movimento do membro superior e inferior, quando comparada as medidas pré e pós aplicação (Tabela 1; Figura 1 e 2).

Figura 2 – A) Abdução em flexão de quadril pré-aplicação. B) Abdução de quadril após aplicação. C) Abdução de quadril com extensão, após aplicação.



Fonte: Autor

Figura 3 – A) Flexão dos dedos pré-aplicação. B) Liberação dos dedos após aplicação.



### 4.3 ANÁLISE CLÍNICA

Foi observado melhora da ADM, quando comparado o momento pré e pós-aplicação. Tanto em membro inferior (MMII) ( $P < 0,05$ ), como membro superior (MMSS) em que a avaliação foi qualitativa e demonstrou melhora funcional e cosmética (Tabela 2 e 3; Gráfico 2).

Tabela 2 – Representação da comparação pré e pós-aplicação em MMII-ABBQF (Graus).

	Pre	Post
Number of values	28	28
Minimum	10,00	30,00
Maximum	40,00	60,00
Mean	24,11	47,14
Std. Deviation	7,335	8,325
Std. Error of Mean	1,386	1,573
Lower 95% CI of mean	21,26	43,91
Upper 95% CI of mean	26,95	50,37

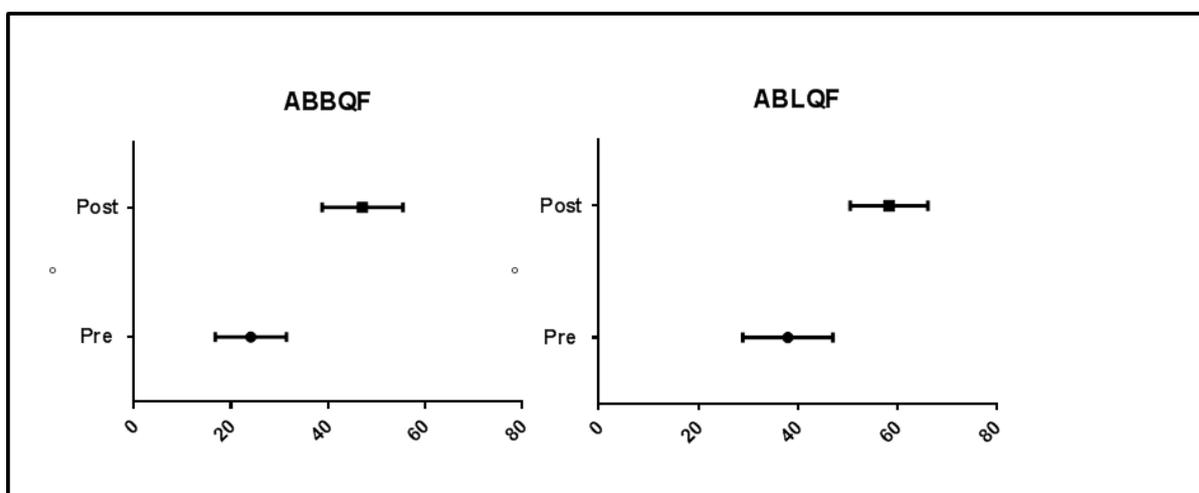
Fonte: Autor

Tabela 3 – Representação da comparação pré e pós-aplicação em MMII-ABLQF (Graus)

	Pre	Post
Number of values	28	28
Minimum	20,00	40,00
Maximum	55,00	70,00
Mean	38,04	58,39
Std. Deviation	9,061	7,824
Std. Error of Mean	1,712	1,479
Lower 95% CI of mean	34,52	55,36
Upper 95% CI of mean	41,55	61,43

Fonte: Autor

Gráfico 2 – Representação gráfica da ADM da abdução do quadril de forma rápida e lenta.



Fonte: Autor

#### 4.4 AVALIAÇÃO FUNCIONAL: SF-36

Os pacientes apresentaram resultados altamente satisfatórios no momento de pós-aplicação em vários quesitos funcionais avaliados com o questionário SF-36, confirmando os achados métricos avaliados quanto ao ganho de mobilidade articular (Tabelas 4, 5 e 6).

Nas tabelas 4 e 5, é possível observar que houve uma evolução positiva dos pacientes, em relação aos aspectos de bem-estar geral, relacionados através dos domínios aferidos no SF-36.

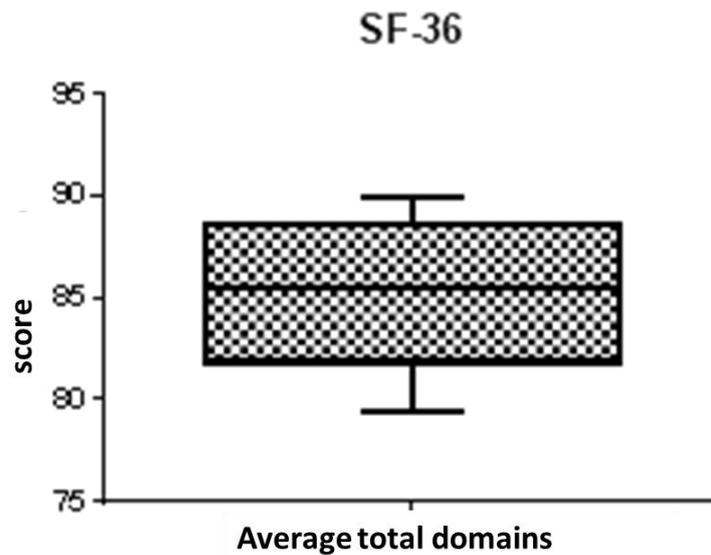
Tabela 4 – Descrição dos resultados encontrados nos 8 domínios avaliados no questionário SF-36 no pós-aplicação, sendo 0=pior valor e 100=melhor, para cada domínio.

Domínios	Máximo	Mínimo	Média	Desvio Padrão
Capacidade funcional	100	65	79,34	20,03
Limitação física	100	76	88,34	21,5
Dor	97	84	82,43	14,89
Estado Geral de saúde	95	88	86,56	8,37
Vitalidade	100	79	81,66	19,79
Aspectos sociais	100	72	88,75	19,75
Limitação aspectos emocionais	94	79	84,4	15,83
Saúde Mental	100	92	89,99	6,44

Resultados expressos em média e desvio padrão (Dp)

Fonte: Autor

Gráfico 3 – Variação da pontuação dos pacientes avaliados em função dos domínios compostos no SF-36, avaliados no pós-aplicação da toxina botulínica, representados pelas médias e desvio padrão.



Fonte: Autor

Tabela 5 – Descrição dos resultados encontrados nos 8 domínios avaliados no questionário SF-36, sendo 0=pior valor e 100= melhor para cada domínio

Domínio	Pré	Pós	Valor p
Capacidade funcional	41±6,48	79,34±20,03	0,001*
Limitação física	67±8	88,34±21,5	0,08
Dor	44,36±14,52	82,43±14,89	0,004*
Estado Geral de saúde	77,33±13,11	86,56±8,37	0,672
Vitalidade	85±0	81,66±19,79	0,864
Aspectos sociais	59,58±19,34	88,75±19,75	0,042*
Limitação aspectos emocionais	39,9 ±15	84,4±15,83	0,001*
Saúde Mental	72,66±8,98	89,99±6,44	0,069

Resultados expressos em média e desvio padrão (Dp), com  $p < 0,05$  significativo (\*), através de t student.  
Fonte: Autor

Gráfico 4 – Variação da pontuação dos grupos avaliados em função do momento de aplicação da toxina, representados pelas médias e desvio padrão com  $p < 0,05$  significativo (\*), através de t student

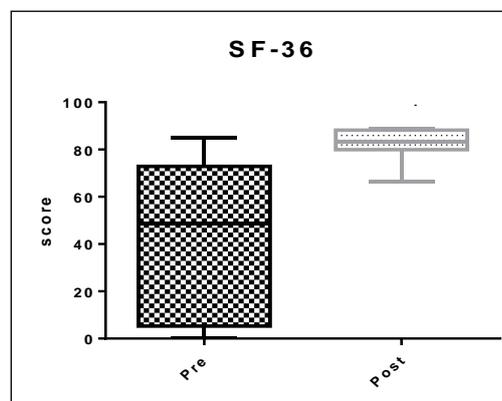


Tabela 6 – Descrição dos resultados obtidos entre as médias dos domínios nos tempos de pós-aplicação

Variáveis	Pré	Pós
Média e Desvio padrão	42,49 ± 11,57	82,41 ± 2,568
IC 95%	14,51 to 65,33	
Fator de risco	0,4477	
Valor p	0,0046	

## 5 DISCUSSÃO

No presente estudo ficou evidenciado que o tratamento com toxina botulínica foi eficaz na redução da espasticidade de membro superior e inferior em crianças com microcefalia, com idade inferior a dois anos.

Atualmente, não existem outros estudos na literatura disponível sobre o uso de toxina botulínica em crianças com microcefalia, porém, seu padrão de contratura muscular e espasticidade se assemelham com a encontrada em crianças com PC. Neste sentido foi possível se basear em metodologias empregadas nesta patologia.

Conforme descrito para o tratamento da espasticidade na PC, a conduta no acometimento muscular deve ser baseada nas condições particulares de cada caso e na experiência dos profissionais envolvidos. As opções de tratamento são amplas, tais como: a reabilitação, medidas farmacológicas e/ou cirúrgicas. Todas com o objetivo comum de melhorar ou manter a função do membro acometido, o que tem impacto direto ou indireto na qualidade de vida e nas atividades de vida diária<sup>(7-11)</sup>.

O resultado já é bem recomentado quando a espasticidade é focal<sup>(47-52)</sup>. Entretanto, nesta pesquisa ficou evidenciado que mesmo o tratamento em membro superior e inferior concomitantemente teve um grau de satisfação elevado, tanto pela melhora da ADM como na qualidade de vida, avaliada com o questionário de qualidade de vida SF-36.

Atualmente, existe consenso sobre a necessidade de sistemas padronizados de avaliação de critérios clínico-funcionais e de qualidade de vida, permitindo a comparação de resultados de diferentes métodos de tratamento em pacientes com o mesmo problema, analisando com maior fidedignidade a efetividade de uma modalidade de tratamento<sup>(52)</sup>. É necessário não apenas saber se determinado tratamento ou técnica obteve resultados positivos ou negativos, mas também averiguar o impacto deste tratamento na qualidade de vida do paciente, com relação ao que ele está sentindo e como realiza suas atividades cotidianas<sup>(48-50)</sup>.

Este estudo se baseou nos dados fornecidos pelo SF-36, que é o instrumento genérico de qualidade de vida mais utilizado na literatura ortopédica, e a resposta clínica e de exame de imagem. Diversos estudos descreveram a correlação entre escalas subjetivas com dados clínicos, e não se discute a eficácia das mesmas para avaliar de maneira concreta os preâmbulos envolvidos na capacidade funcional e os sintomas que possam limitar as atividades diárias dos pacientes submetidos as mais

diversas técnicas<sup>(48-50)</sup>. Nossos resultados funcionais tiveram uma resposta muito positiva no pós-aplicação, como nossa amostra era composta por crianças de até 2 anos, os pais ou representantes legais foram os responsáveis à responder as questões quanto sua percepção na melhoria geral, tanto para redução da dor como melhora na qualidade de vida destes pacientes.

Em nossa experiência clínica com pacientes com microcefalia observamos que a intervenção precoce teve boa repercussão motora. Padrão semelhante foi observado em estudo de Druschel et al<sup>(51)</sup>, descreveram o uso de toxina botulínica em crianças com menos de dois anos em revisão sistemática. Em sua conclusão ficou evidente a dificuldade real em inviabilizar a técnica, pois, os casos devem ser avaliados separadamente, assim como sua indicação e custo benefício. Não sendo uma contraindicação absoluta.

Outras pesquisas também analisam os efeitos colaterais do tratamento em tais crianças pequenas, todos os estudos disponíveis relatam efeitos adversos e complicações com diferentes graus de gravidade<sup>(52,53)</sup>. Em particular, o estudo de Tedroff et al.<sup>(52)</sup>, que incluiu crianças menores de dois anos de idade, documentou apenas complicações leves. Além disso, todos os estudos demonstraram um efeito leve e auto limitante dessas reações adversas. Seus resultados foram promissores e o ganho da ADM foi importante, corroborando com nossos achados, em que não foi observado complicação nos casos avaliados. Todos os pacientes foram criteriosamente avaliados antes e após a aplicação de TBA no MMSS e MMII, pelos mesmos médicos evitando-se, desta forma, interferências com resultado final das medidas, conforme descrito amplamente na literatura.

Outros estudos consistentemente demonstram uma diminuição estatisticamente significativa do tônus muscular quando se compara tratamento dos participantes da toxina botulínica com o placebo, em nosso estudo estes resultados foram confirmados comparando a angulação antes e após a aplicação, com resultados significantes tanto para grupos musculares do MMSS quanto MMII<sup>(11,47)</sup>.

Efeitos adversos são raros, podendo ser classificados como local (eritema, rash e edema), que tem sido referido no local da aplicação. Migração para tecidos adjacentes é conhecido por ocorrer e pode levar a fraqueza muscular. E efeitos adversos sistêmicos, como fraqueza, quadro clínico semelhante ao da influenza ou botulismo. Nenhum paciente do trabalho relatou ou foi verificado tais efeitos<sup>(8,47-49)</sup>.

## 6 CONCLUSÃO

Por estas razões, o tratamento através da aplicação local da toxina botulínica das complicações motoras na criança (idade <2 anos) com microcefalia, como espasticidade e contratura muscular, demonstrou ser eficaz e significativo. Melhorando aspectos motores e funcionais, impactando diretamente na qualidade de vida destes pacientes e seus familiares, sendo indicado para este público alvo.

## REFERÊNCIAS

1. Barkheit AMO, Pittock S, Moore AP, Wuker M, Otto S, Erbguth F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of toxin botulinum type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol*. 2001;8(6):559-65.
2. Bohannon WR, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987;67(1):206-7.
3. Aragão MFVV. Zika in focus: Postnatal clinical, laboratorial and radiological aspects. Spain: Springer; 2017.
4. Das TK, Park DM. Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgrad Med* 1989;65(762):208-10.
5. Lisa S, Helen R. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(3):1371-9.
6. Abdel MB, Benjamin Z, Pascal M, et al. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with toxin botulinum type A: an international survey. *Int J Rehabil Research* 2010;00:1-6.
7. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996;46(5):1306-10.
8. Mayer NH, Esquenazi A, Childers MK. Common patterns of clinical motor dysfunction. *Muscle Nerve*. 1997;6(1):21-35.
9. Allbright AL, Barron WB, Fasick MP, et al. Continuous Intrathecal baclofen infusion for spasticity of cerebral origin. *JAMA* 1993;270(20):2475-7.
10. Ashworth B. Preliminary trial of carisprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964;192(1):540-2.
11. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy and Association of Chartered Physiotherapists Interested in Neurology. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. Royal College of Physicians, London, UK; 2009.
12. Woods CG. Human microcephaly. 2004;14(1):112-7.
13. Passemar S, Kaindl AM, Verloes A. Microcephaly. 2013; 111(1):129-41.
14. Krauss MJ, Morrissey AE, Winn HN, Amon E, Leet TL. Microcephaly: an epidemiologic analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):1484-90.

15. Bonthius DJ, Tzouras G, Karacay B, Mahoney J, Hutton A, McKim R, et al. Deficiency of neural nitric oxide synthase (nNOS) worsens alcohol-induced microencephaly and neural loss in developing mice. *Dev Brain Res.* 2002; 138(1):45-59.
16. Robinson BV, Faundez V, Lerit D. Understanding microcephaly through the study of centrosome regulation in *Drosophila* neural stem cells. *Biochem Soc Trans.* 2020; 48(5): 2101-15.
17. Heukelbach J, Alencar CH, Kelvin AA, de Oliveira WK. Pamplona de Góes Cavalcanti LJ. Zika virus outbreak in Brazil. *Infect Dev Ctries.* 2016;2(1):116–20.
18. Buathong, R. Detection of Zika Virus Infection in Thailand, 2012–2014. *Am. J Trop Med Hyg.* 2015;93(2):380-3.
19. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daurès M, John M, Grangeon P, et al. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(2):381-382.
20. Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1954;48(2): 139-45.
21. Besnard M. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Eurosurveillance.* 2014; 19(13):20751.
22. Iosifidis S, Mallet H-P, Goffart IL, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014;44:302-7
23. Zanluca C, de Melo VC, Mosimann AL, Dos Santos GI, Dos Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110(4):569-572.
24. Zammarchi L. Zika vírus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, March 2015. *Eurosurveillance.* 2015;20(23):21153.
25. World Health Organization. Epidemiological alert: neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection: implications for public health in the Americas. [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en). Access in: 27 Jan, 2021.
26. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21 (10):1885-6.

27. European Centre for Disease Prevention and Control. Zika Virus Epidemic in the Americas: a potential Association with Microcephaly and Guillain-Barré Syndrome. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015.
28. Brasil. Dados do Ministério da Saúde disponíveis em: <<http://goo.gl/I0hhtX>>. Acesso em: 21 dez 2020.
29. WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance: a manual for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2014.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
31. Reis RP. Aumento dos casos de microcefalia no Brasil. Rev Med. 2015;25(6): S88-S91.
32. OMS. Assessment of infants with microcephaly in the context of Zika virus – Interim Guidance. Genebra, 2016. Available from: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO\\_ZIKV\\_MOC\\_16.3\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO_ZIKV_MOC_16.3_eng.pdf?ua=1)> Acesso em: 2 Jan. 2021.
33. Koman LA, Mooney JF, Smith B, Goodman A, Mulvaney T. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. J Pediatr Orthop. 1993;13(4):489-95. 2.
34. Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 1994;36(5):386-96.
35. Multani I, Manji J, Hastings-Ison T, Khot A, Graham K. Botulinum Toxin in the Management of Children with Cerebral Palsy. Paediatr Drugs; 2019 08; 21(4):261-281.
36. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, van Campenhout A, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of botulinum toxin for children with cerebral palsy. Eur J Paediatr Neurol. 2010;14(1):45–66. 6.
37. Love SC, Novak I, Kentish M, Desloovere K, Heinen F, Molenaers G, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. Eur J Neurol. 2010;17(Suppl. 2):9-37.

38. Michelsen SJ; Normann G; Wong C. Analgesic Effects of Botulinum Toxin in Children with CP. *Toxins (Basel)*; 2018 04; 10(4):162-5.
39. Leitão AV, Musse CA, Granero LH, Rossetto R, Pavan K, Lianza S. Espasticidade: avaliação Clínica. Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação. 2006. p.8.
40. Kahraman A, Seyhan K, Deger U, Kutlutürk S, Mutlu A. Should botulinum toxin A injections be repeated in children with cerebral palsy? A systematic review. *Dev Med Child Neurol*; 2016 09; 58(9):910-7.
41. Doederlein L. Botulinum toxin therapy in orthopaedics. *Orthopade*; 2006 Jan; 35(1):107-17.
42. Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle nerve*. 1996;19(4):488-96.
43. Dressler D, Fsaberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:180-5.
44. Aoki K, Guyer B. Botulinumtoxin type A and other botulinumtoxin serotypes: a compative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol*. 2001; 8(1):21-9.
45. Ramachandran D, Eastwood DM. Botulinum toxin and its orthopaedic applications. *The Bone & Joint Journal*. 2006;88(8):981-7.
46. Tilton AH. Injectable neuromuscular blockade in the treatment of spasticity and movement disorders. *J Child Neurol*. 2003;18 Suppl 1: S50-66.
47. Bakheit AM, Zakine B, Maisonobe P, Aymard C, Fhedoroff K, Hefter H, et al. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with toxin botulinum type A: an international survey. *Int J Rehabil Research* 2010;33(3):199-204.
48. Beaton DE, Richards RR. Measuring function of the shoulder. *JBJS*. 1996; 78(A):882-90.
49. Engleberg R, Martin DP, Agel J, Obremsky W, Coronado G, Swiontkowski MF: Musculoskeletal Function Assessment Instrument: Criterion and construct validity. *J Ortho Res*. 1996;14(1):182-92.
50. Bessette L, Sangha O, Kuntz KM, Keller RB, Lew RA, Fossel AH, et al. Comparative responsiveness of generic vs. disease-specific and weighted vs.

- unweighted health status measures in carpal tunnel syndrome. *Med Care.* 1998;36(1):491-502.
51. Druschel C, Althuzes HC, Funk JF, Placzek R. Off label use of botulinum toxin in children under two years of age: a systematic review. *Toxins.* 2013;5(1):60-72.
52. Tedroff K, Lowing K, Haglund-Akerlind Y, Gutierrez-Farewik E, Forssberg H. Toxina botulínica tratamento em crianças com paralisia cerebral. *Acta Paediatr.* 2010; 99(1):1156-62.
53. Olesch CA, Greaves S, Imms C, Reid SM, Graham HK. Repeat botulinum toxin-A injections in the upper limb of children with hemiplegia: A randomized controlled trial. *Dev. Med. Child Neurol.* 2010;52(1):79-86.
54. Graham HK, Boyd R, Carlin JB, Dobson F, Lowe K, Nattrass G, et al. Does botulinum toxin a combined with bracing prevent hip displacement in children with cerebral palsy and “hips at risk”? A randomized, controlled trial. *J. Bone Joint Surg.* 2008;90(1):23-33.

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL OTÁVIO DE  
FREITAS/ SES



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Aplicação da toxina botulínica em crianças menores de 2 anos com microcefalia devido ao zika vírus

**Pesquisador:** Brauner de Souza Cavalcanti

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 81873517.0.0000.5200

**Instituição Proponente:** SECRETARIA DE SAUDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio  
SECRETARIA DE SAUDE

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.467.595

#### Apresentação do Projeto:

Aplicação da toxina botulínica em crianças menores de 2 anos com microcefalia devido ao zika vírus.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o impacto da aplicação da toxina botulínica nas atividades de vida diária em pacientes menores de dois anos com microcefalia.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos referem-se aos efeitos adversos mais frequentes, como: reações alérgicas, dor local, Hematoma, infecção local e fraqueza muscular.

risco de exposição de dados.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pacientes poderão desenvolver suas atividades de maneira mais fácil, menos dolorosa, diminuindo a incapacidade motora.

Os pais terão mais facilidade no manejo desses pacientes, com facilitação do asseio e melhora na colocação de órteses e vestimentas. A

continuidade do tratamento após a pesquisa é baseada na portaria número 377, conforme avaliação médica sobre a necessidade e indicação. O

**Endereço:** Rua Aprígio Guimarães S/N  
**Bairro:** Tejipió **CEP:** 50.920-640  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)3182-8578 **Fax:** (81)3182-8632 **E-mail:** cephof@yahoo.com.br

## HOSPITAL OTÁVIO DE FREITAS/ SES



Continuação do Parecer: 2.467.595

fornecimento da medicação será via SUS.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Encontram-se dentro dos critérios aceitos por este comitê.

**Recomendações:**

Que a pesquisa em tela seja desenvolvida de acordo com o que prediz a mesma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

sem restrições.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1057128.pdf	08/01/2018 17:04:16		Aceito
Outros	curriculoorientador.pdf	08/01/2018 17:00:29	Brauner de Souza Cavalcanti	Aceito
Outros	curriculobrauner.pdf	08/01/2018 16:59:02	Brauner de Souza Cavalcanti	Aceito
Outros	TALEbrauner.pdf	08/01/2018 16:56:31	Brauner de Souza Cavalcanti	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostobrauner.pdf	08/01/2018 16:54:20	Brauner de Souza Cavalcanti	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	29/12/2017 12:49:51	Brauner de Souza Cavalcanti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoabraunerplataforma.docx	29/12/2017 12:44:55	Brauner de Souza Cavalcanti	Aceito
Declaração de Pesquisadores	confidencialidadebrauner.jpg	29/12/2017 02:04:28	Brauner de Souza Cavalcanti	Aceito
Outros	instrumentodepesquisabrauner.docx	29/12/2017 01:58:08	Brauner de Souza Cavalcanti	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartadeanuenciabrauner.jpg	29/12/2017 01:44:37	Brauner de Souza Cavalcanti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclenovonovo.docx	29/12/2017 01:42:43	Brauner de Souza Cavalcanti	Aceito

**Endereço:** Rua Aprígio Guimarães S/N

**Bairro:** Tejipió

**CEP:** 50.920-640

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)3182-8578

**Fax:** (81)3182-8632

**E-mail:** cephof@yahoo.com.br

HOSPITAL OTÁVIO DE  
FREITAS/ SES



Continuação do Parecer: 2.467.595

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RECIFE, 16 de Janeiro de 2018

---

**Assinado por:**  
**José Alexandre de Andrade Ferreira**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Aprígio Guimarães S/N

**Bairro:** Tejupió

**CEP:** 50.920-640

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)3182-8578

**Fax:** (81)3182-8632

**E-mail:** cephof@yahoo.com.br