

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL DE SÃO PAULO

**TOXINA BOTULÍNICA PARA O FENÔMENO DE RAYNAUD:
EXPERIÊNCIA BRASILEIRA**

VANESSA ROCHA DE MOURA MOREIRA

**São Paulo
2019**

VANESSA ROCHA DE MOURA MOREIRA

**TOXINA BOTULÍNICA PARA O FENÔMENO DE RAYNAUD :
EXPERIÊNCIA BRASILEIRA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, para obter o título de Residência Médica.

Área: Dermatologia.

Orientadora: Dra. Elisa Raquel Martins da Costa Marques

Co-orientadoras: Dra. Maria Victoria Suarez Restrepo e Dra. Ada Regina Trindade de Almeida

**São Paulo
2019**

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

São Paulo, 31 de agosto de 2019

Assinatura do autor:

FICHA CATALOGRÁFICA

Moreira, Vanessa Rocha de Moura

Toxina Botulínica para o Fenômeno de Raynaud: Experiência Brasileira/ Vanessa Rocha de Moura Moreira. São Paulo: HSPM, 2018.

20 f.: il.

Orientadora: Dra. Elisa Raquel Martins da Costa Marques

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, para obter o título de Residência Médica. Área: Dermatologia.

1.Fenômeno de Raynaud. 2.Toxina Botulínica. 3. HDSS. I. Hospital do Servidor Público Municipal. II.Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: VANESSA ROCHA DE MOURA MOREIRA

Título: TOXINA BOTULÍNICA PARA O FENÔMENO DE RAYNAUD: EXPERIÊNCIA BRASILEIRA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, para obter o título de Residência Médica.

Área: Dermatologia.

Orientadora: Dra. Elisa Raquel Martins da Costa Marques

Co-orientadoras: Dra. Maria Victoria Suarez Restrepo

Ada Regina Trindade de Almeida

Avaliadores:

Avaliador 1

Avaliador 2

Avaliador 3

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, José de Ribamar da Rocha Moreira e Maria de Lourdes Saraiva de Moura Moreira, por todo o amor incondicional a mim dedicado.

À Doutora Dra. Elisa Raquel Martins da Costa Marques pelas valiosas orientações e pelo apoio e incentivo prestados. Agradeço à confiança a mim depositada.

Às Doutoradas Maria Victoria Suarez Restrepo e Ada Regina Trindade de Almeida pelas orientações, ajuda e disponibilidade durante execução deste estudo.

Aos pacientes que participaram deste projeto, por acreditarem no que lhes foi proposto.

RESUMO

O Fenômeno de Raynaud (FR) é uma resposta fisiológica exagerada dos vasos das extremidades, principalmente, ao frio e ao estresse emocional. Pacientes refratários ao tratamento clínico, ou que não conseguem tolerar seus efeitos colaterais, podem ser tratados com injeção local de toxina botulínica (BTX). Este estudo observacional, descritivo e retrospectivo de série de casos, teve como objetivo descrever a experiência com o uso de BTX(A) em oito pacientes com FR grave, do ambulatório de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM), no período de Junho de 2011 a julho de 2015. Os participantes que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido tiveram seus prontuários solicitados ao banco de dados do HSPM para coleta de informações, que foram transcritas na Tabela de Coleta de Dados. Houve melhora total da dor em 71,4% dos casos, e parcial em 28,6%. A dormência desapareceu em 57,1% dos casos e melhorou em 42,9%. Houve regressão total da rigidez em 57,1% dos casos e melhora parcial 28,6%. A cor foi completamente revertida em 57,1% dos pacientes. Houve fechamento completo das ulcerações, no único caso em que estavam presentes. Não houve redução da frequência dos ataques isquêmicos em apenas 14,2% dos casos. Não foram descritas complicações precoces ou tardias. Este estudo brasileiro sugere que o uso da BTX(A) em pacientes com FR grave é uma opção terapêutica promissora para esta condição.

Descritores: fenômeno de Raynaud, toxina botulínica

ABSTRACT

Raynaud's phenomenon (RF) is an exaggerated physiological response of the vessels of the extremities, mainly the cold and emotional stress. Patients who did not respond to medical treatment, or who cannot tolerate its side effects, can be treated with local injection of botulinum toxin (BTX). This observational study, descriptive and retrospective case series aimed to describe the experience with the use of BTZ(A) in eight patients with serious RF of Dermatology of the Municipal Public Servant's Hospital (MPSH) period of June 2011 to July 2015. Participants who signed an Informed Consent had their medical records requested the MPSH database for gathering information, which were transcribed in the data collection. There was improvement in pain total 71.4% of cases, and partial in 28.6%. The numbness disappeared in 57.1% of cases, and improved by 42.9%. There was total regression of rigidity in 57.1% of cases and partial 28.6% improvement. The color was completely reversed in 57.1% of patients. There was complete closure of ulcerations in the only case in which were present. There was no reduction in the frequency of ischemic attacks in just 14.2% of cases. No early or late complications have been described. This Brazilian study suggests that the use of BTX in patients with serious FR is a promising therapeutic option for this condition.

Key words: Raynaud's phenomenon, botulinum toxin

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	09
OBJETIVOS.....	11
METODOLOGIA.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSSÃO.....	16
CONCLUSÃO.....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
ANEXOS.....	25
ANEXO I - Termo de consentimento	
ANEXO II - Formulário para a coleta de dados	
ANEXO III - Parecer consubstanciado do CEP	

INTRODUÇÃO

O Fenômeno de Raynaud (FR) é uma resposta fisiológica exagerada dos vasos das extremidades, principalmente, ao frio e ao estresse emocional.¹ Tradicionalmente, caracteriza-se por 3 fases: palidez (vasoconstrição), cianose (isquemia devido à estase sanguínea) e vermelhidão (hiperemia reativa).²

A maioria dos casos de FR são classificados como primários ou idiopáticos e não estão associados a outras afecções. Menos frequentemente, o FR é classificado como secundário, estando associado a doenças, como as do tecido conjuntivo, principalmente a Esclerodermia Sistêmica (ES).^{3,4}

A patogênese do FR primário está relacionada ao estímulo exacerbado dos receptores alfa-adrenérgicos presentes na musculatura lisa vascular, causando sua vasoconstrição. O FR primário pode ser controlado com medidas preventivas, afastando o paciente de fatores desencadeantes, tais como exposição ao frio, estresse, cafeína, medicações vasoconstrictoras e tabagismo.^{1,4}

Por sua vez, no FR secundário, a presença de vasculopatias estruturais características das doenças associadas potencializam a redução do calibre dos vasos e tornam tais pacientes mais propensos a desenvolver dor, dormência e complicações isquêmicas, como limitação funcional, úlceras digitais e amputações parciais dos dígitos, promovendo forte impacto na qualidade de vida.⁴

Na presença dos sinais e sintomas do FR, a despeito da adoção de medidas preventivas, opta-se pelo tratamento farmacológico, que é necessário para regulação da vasodilatação/vasoconstrição. Várias classes medicamentosas estão disponíveis, dentre elas: anti-plaquetários, cilostazol, sarpogrelate, prostanoides orais e intravenosos, inibidores da 5-fosfodiesterase, antagonistas do receptor da endotelina e bosentana. No entanto, os bloqueadores dos canais de cálcio mantêm-se como terapia de escolha no tratamento desta condição.⁵ Quando os pacientes são refratários ao tratamento clínico ou quando não conseguem tolerar os efeitos colaterais, existem poucas terapias alternativas, incluindo o tratamento cirúrgico (simpatectomia peri-arterial) e, mais recentemente, o uso da injeção local de toxina botulínica (BTX)⁶.

A toxina botulínica é um polipeptídeo composto por uma cadeia leve (50 kDa) e uma cadeia pesada (100 kDa) unidas por ligação dissulfeto. É produzida pela bactéria gram-negativa *Clostridium botulinum* e foi descoberta em 1897, por Emile

van Ermengen, na Bélgica. A primeira elucidação do seu mecanismo de ação como um inibidor da liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares foi descrita em 1949, por Arnold Burgen.⁷

Dos sete tipos de BTX existentes (A-G), dois (BTX-A e BTX-B) são utilizados com sucesso tanto na terapêutica dermatológica como na cosmética e, nos últimos anos, têm sido citados como opção terapêutica para casos de FR sintomáticos e refratários ao tratamento clínico. Isso porque atuam nos vários ramos da patogênese da doença, inibindo a vasoconstrição simpática adrenérgica ou colinérgica e agindo sobre vários neurotransmissores relacionados à dor, como norepinefrina, substância P, glutamato e proteínas relacionadas ao gene da calcitonina.^{2/8/9/10/11}

Tal uso foi reportado, pela primeira vez, em 2004, por Sycha e colaboradores, em uma série de casos de dois pacientes com fenômeno de Raynaud severo e intratável. Estes pacientes demonstraram uma melhora do quadro de rigidez e dormência, bem como um aumento na perfusão digital, com 3 dias e 1 semana, respectivamente.¹²

Em 2007, Vanbeek e colaboradores descreveram uma série de 11 casos de pacientes com fenômeno de Raynaud secundário a doenças do tecido conjuntivo. Nesse trabalho, as injeções foram realizadas apenas nos dedos acometidos, com uma recorrência precoce nos dedos não injetados, o que justificou uma mudança no protocolo de tratamento para aplicação em todos os dedos. Todos os pacientes receberam uma dose total de 100U/mão e demonstraram alívio da dor em 1-2 dias (queda do escore de dor de 9-10 para 0-2) e alguns foram submetidos a reaplicação em 3-8 meses. Nove, de onze pacientes, obtiveram cura das ulcerações; e os outros dois foram submetidos a enxertos com sucesso.³

Em seguida, Fregene e colaboradores procuraram definir um padrão uniforme para técnica de injeção em uma série de 26 pacientes. No entanto, a avaliação estatística não definiu um local de injeção específico com resultados superiores.¹

A maioria das publicações de toxina botulínica no FR mostram as experiências de países da América do Norte (USA e Canadá), da Europa (França, Áustria e Inglaterra), da Ásia (Japão e China) e América do Sul (representada apenas pela Colômbia). No entanto, até o momento, pesquisas nacionais sobre o assunto não foram encontradas, devendo, portanto, ser incentivadas.

Assim, o objetivo deste trabalho é descrever a experiência de um serviço de dermatologia brasileiro, no tratamento do FR com toxina botulínica.

OBJETIVO

1) Descrever a experiência com o uso da toxina botulínica tipo A em oito pacientes portadores de Fenômeno de Raynaud grave, do ambulatório de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM), no período de Junho de 2011 a julho de 2015.

METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo de série de casos, conduzido de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinki, o documento das Américas, obedecendo as diretrizes das Boas Práticas Clínicas (GCP) e leis locais do Brasil onde foi desenvolvido. Foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) no dia 02 de agosto de 2019, tendo sido aprovado no Parecer Consubstanciado do CEP número 3.510.407, no dia 15 de agosto de 2019.

Foram selecionados sete (7) pacientes do sexo feminino, maiores de 18 anos, atendidos no ambulatório de Colagenoses da Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM), no período de Junho de 2011 a julho de 2015, com os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico prévio de Fenômeno de Raynaud clinicamente evidente e refratário ao tratamento clínico; aplicação da Toxina Botulínica para tratamento de FR no período citado; acompanhamento por no mínimo 4 meses pós-aplicação; assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Todas as informações foram coletadas dos prontuários do HSPM e foram transcritas em uma Tabela de Coleta de dados (TCD), confeccionada pelo pesquisador (Anexo I). Foram avaliados dados como sexo; idade do paciente; doença associada e seus respectivos tratamentos; tipo de toxina, dose e modo de aplicação; bem como qual a mão tratada. Foram transcritas as pontuações de dor, dormência, cor e rigidez avaliadas através da Escala Visual Analógica (EVA) feita pelos aplicadores no período citado, antes e após o tratamento. Os números de crises/semana, regressão das ulcerações, tempo de seguimento e efeitos colaterais da BTX (como fraqueza muscular) também foram registrados.

RESULTADOS

No presente estudo, dos oito pacientes avaliados, um não pode ser incluído por perda de seguimento, totalizando sete pacientes ao final. Destes sete, todos foram do sexo feminino (100%), com **idade** média de 45 anos, sendo que 3 estavam na terceira década de vida (42,9%) e, os outros 4 (57,1%), na quinta década de vida. Todos (100%) haviam sido tratados com aplicações de Toxina Botulínica tipo A nas faces laterais e mediais das bases de todos os dedos de ambas as mãos, conforme demonstrado na figura 1.

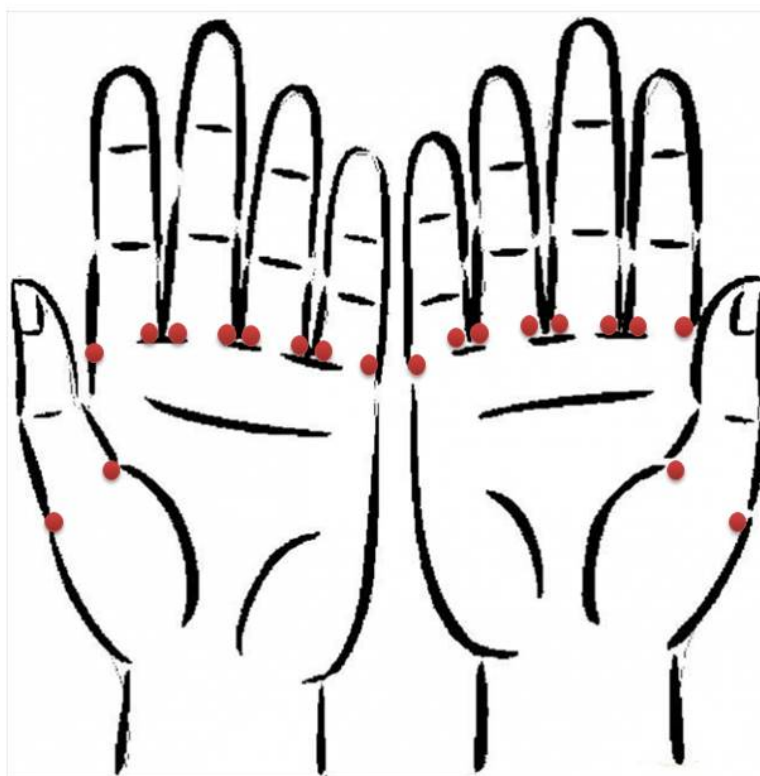


Fig. 1 – Pontos de aplicação da BTX-A

As doses aplicadas foram de 10UI/dedo em um caso (14,3%) e 5UI/ dedo em 6 casos (85,7%). Todos os sete pacientes possuíam FR secundário a colagenoses (100%), sendo um caso de Dermatomiosite (14,3%), um de Lupus Eritematoso Sistêmico (14,3%), dois de Esclerodermia Sistêmica (28,55%), dois de Doença mista do tecido conectivo (28,55%) e um de Síndrome de Sjogreen (14,3%). Os dados demográficos são apresentados na tabela 1.

Caso	Sexo/ Idade (anos)	Doença Sistêmica Associada	Toxina Botulínica utilizada	Dose de BTX aplicada	Forma de Aplicação da BTX	Mão tratada	Dor (0-10 pts)	Dormência (0-10pts)	Nº Crises/ semana	Coloração (normal/ pálida/ vermelha/ roxa)	Rigidez (0-10 pts)	Úlcera (Sim/Não)	Tempo Seguimento	Complicações	Medicações em uso
1 ABM	F 51	DM	BTX-A	5U/ Dedo 50U/ mão	Interdigital	Ambas	A 8	D 0 A 6 D 0	A Diária	D A Roxa ni	A 4 0 N N	A D A N N	18 meses	Ausente	MTX DC AAS Nifedipino Clostazol
2 SMS	F 56	ES	BTX-A	5U/ Dedo 50U/ Mão	Interdigital	Ambas	7	0 10 0	Diária 2x	Roxa ni	4 4 N N	N N	13 meses	Ausente	Colchicina Diltiazem Simvastatina
3 ABS	F 50	SJ	BTX-A	5U/ Dedo 50U/ Mão	Interdigital	Ambas	10	0 8 2	3x	Roxa ni	7 0 N N	N N	13 meses	Ausente	Prednisona MTX AINH
4 LSS	F 32	DMTC	BTX-A	5U/ Dedo 50U/ Mão	Interdigital	Ambas	5	0 10 3	Diária 3x	Roxa Roxa	2 0 N N	N N	11 meses	Ausente	DC MTX Pentoxifilina
5 LBLC	F 39	DMTC	BTX-A	5U/ Dedo 50U/ Mão	Interdigital	Ambas	9	2 10 2	Diária 3x	Roxa Roxa	10 3 N N	N N	10 meses	Ausente	Prednisona MTX Pentoxifilina
6 LGA	F 31	LES	BTX-A	5U/ Dedo 50U/ Mão	Interdigital	Ambas	7	0 8 0	Diária 1x	Roxa ni	9 0 N N	N N	11 meses	Ausente	HCQ AINH
7 CPC	F 54	ES	BTX-A	10U/ Dedo 100U/ Mão	Interdigital	Ambas	7	2 4 0	3x	Roxa Roxa	9 4 S N	N N	4 meses	Ausente	Bosentan Omeprazol Pentoxifilina Sildenafil

Tabela1. TABELA DE RELATO DE CASOS

Escala: 0-sem sintoma; 10- o máximo do sintoma

Abreviações:

-A - Antes da Toxina Botulínica

*S - presença de úlceras

-D - Depois da Toxina Botulínica

-N - ausência de úlceras

BTX- Toxina Botulínica; DM- Dermatossite; DMTC - Doença Mista do Tecido Conjuntivo; ES- Esclerodermia Sistêmica; F- Feminino; LES- Lupus Eritematoso Sistêmico; MTX- Metotrexato; HCQ- Hidroxicloroquina DC- Difosfato de cloroquina; AAS-Ácido Acetil Salicílico; ni: Normal

O **seguimento** médio para os pacientes do estudo foi de 11,4 meses, variando entre 4 e 18 meses. Houve melhora de 100% da **dor** em 5 dos 7 casos (71,4%). Nos 2 restantes (28,6%), essa melhora foi superior a 70% . Quanto à **dormência**, esta desapareceu após tratamento em 4 de 7 casos (57,1%), e melhorou 70% ou mais em 3 casos (42,9%). Com relação à **rigidez** dos dedos, houve regressão total em 4 de 7 pacientes (57,1%), melhora parcial maior que 50% em 2 casos (28,6%) e não se alterou em uma paciente (14,3%). A **cor**, que estava relacionada à perfusão, foi completamente revertida de roxo para normal em 4 de 7 casos (57,1%) e em 3 (42,9%) não houve mudança.

No único caso em que as **ulcerações** estavam presentes, houve fechamento completo das lesões dentro de 90 dias pós-toxina. Com relação à **frequência dos ataques isquêmicos**, em 6 mulheres (85,7%) a redução variou de 50 a 100% e, apenas um caso (14,3%) não se alterou. Não foram descritas **complicações** precoces ou tardias após procedimento em nenhum dos 7 pacientes.

DISCUSSÃO

Desde a primeira descrição em 2004 por Sycha et al., vários autores vem descrevendo resultados promissores no uso da toxina botulínica para casos refratários de fenômeno de Raynaud (FR).^{1/3/5/8/11}

Em nosso estudo, utilizamos a BTX-A para tratamento do FR em 100% dos pacientes, seguindo a tendência literária, por suas indicações já validadas. O sorotipo B foi utilizado em apenas um único estudo.^{2/14} Segundo Kranz et al., em 2010, não haveria diferença na eficácia entre esses sorotipos, e somente a farmacocinética deles seria diferente. A BTX-A teria a vantagem de ter uma duração de ação mais longa (> 1 ano), diminuindo a frequência de injeções.¹⁵

A toxina botulínica é descrita em vários estudos que, em sua maioria, utilizam populações de pacientes heterogêneas, incluindo pacientes com FR primário (que, por definição, não se associa a uma doença subjacente do tecido conjuntivo) ou com FR secundário a outras doenças do tecido conjuntivo.^{1/3/4/7/8/12/16/17/18} Apenas cinco estudos focam especificamente no FR secundário à esclerodermia^{2/14/19/20/21}, limitando a interpretação das evidências para essa população de pacientes.²⁰

Em nosso estudo, utilizamos um grupo heterogêneo de pacientes com FR secundário a cinco tipos diferentes de colagenoses. Apenas um desses pacientes, que possuía esclerose mais severa, respondeu menos ao tratamento, a semelhança de uma única série de casos que sugere que indivíduos com esclerodermia possam ser menos responsivos a injeções de Btx-A em comparação com outros pacientes com FR.⁸ Talvez isso se deva ao fato de na esclerodermia haver associação do vasoespasmó ao componente mecânico esclerótico da parede arterial que, teoricamente, poderia tornar este grupo mais propenso a sintomas graves, isquemias frequentes e complicações, bem como reduzir sua resposta à toxina.^{4/22/23}

Todos os demais pacientes do nosso trabalho, incluindo o caso menos severo de esclerodermia, obtiveram boa resposta à BTX, sugerindo que este tratamento também é eficaz na síndrome de Raynaud secundária à esclerodermia^{2/14/19/20/21} e às demais colagenoses^{1/3/4/12/13/17/18}

Quanto à aplicação da toxina, não existe consenso sobre diluições, locais de injeção e doses, que variam de acordo com os autores.^{1/2/3/5} As doses utilizadas no nosso estudo seguem a tendência literária de 50 a 100 U de BTX-A por mão

descritas por Van Beek e Neumeister ³⁸, mas foram substancialmente maiores que os 6 U por dedo relatados por Sycha et al. ¹²

Fregene e colaboradores se esforçaram para definir um padrão uniforme para locais de injeção, colocando os pacientes em três categorias de aplicação, baseadas nos seus sintomas: feixes neurovasculares interdigitais; arco palmar superficial distal; ou mão proximal, adjacente às artérias radial e ulnar no punho. No entanto, a avaliação estatística foi incapaz de encontrar um padrão de injeção melhor sucedido, apesar de, na teoria, uma vasodilatação proximal de 10% ter mais impacto do que a mesma alteração a nível distal.¹⁵

Assim, como as injeções digitais distais podem ser igualmente eficazes, existe uma tendência atual em evitar a aplicação da toxina na região palmar, uma vez que se sabe que ela está associada à grande maioria dos casos de fraqueza muscular, mesmo que sem significância estatística. As descrições desta complicação, encontradas na literatura, estão relacionadas à difusão das grandes doses palmares do neuromodulador à musculatura intrínseca da mão.^{12/5} No nosso estudo, as injeções limitaram-se às faces laterais e mediais dos dígitos. Desta forma, a fraqueza muscular não foi observada em nossos casos.

A aplicação da toxina na base de todos os dedos (afetados ou não) de ambas as mãos, no nosso estudo, é justificada por um estudo prévio que registrou casos de recorrência precoce nos dedos que não foram tratados quando as injeções restringiram-se apenas aos dígitos afetados.³⁵

Com relação ao quadro clínico do FR, as injeções de BTX-A mostraram resultados promissores na melhora da dor, da dormência, da rigidez, do número de crises, das ulcerações e da sensibilidade ao frio.^{13/5/8/12}

A redução do sintoma da rigidez pode ser explicada pela diminuição da contração muscular. Ao ser endocitada pelo terminal nervoso pré-sináptico, a toxina se liga à proteína 25 associada ao sinaptossomo (snap-25 do complexo SNARE), inibindo-a e impedindo a mobilização e a exocitose das vesículas de acetilcolina na membrana nervosa terminal. Sem o estímulo colinérgico, as células musculares não se contraem, contribuindo para o tratamento da rigidez observada nos pacientes.^{2/13/11} Nossos resultados mostraram melhora deste sintoma, com regressão total em 57,1% dos pacientes e parcial em 28,6%, e foram coincidentes com a literatura.^{2/11/12/13/18}

Quanto à diminuição da dor e da dormência, estas também podem ser explicadas pela ação neuromuscular colinérgica, uma vez que as células musculares lisas vasculares também são inibidas, promovendo vasodilatação e reperfusão. No entanto, alguns autores questionam se haveria outros mecanismos envolvidos. Isto porque o efeito da toxina na modulação da dor e da dormência é imediato e não poderia ser explicado somente pela ação anticolinérgica, que necessitaria de um tempo maior para causar paralisia muscular e, conseqüentemente, restauração do fluxo. Assim, postula-se que a BTX-A atue também bloqueando vários neurotransmissores relacionados à despolarização das fibras C, que propagam a dor crônica, como norepinefrina, substância P, glutamato e proteínas relacionadas ao gene da calcitonina.²¹¹¹¹³

Outro possível mecanismo de ação é a inibição da expressão dos receptores alfa-2 adrenérgicos tanto nas paredes dos nervos periféricos cronicamente irritados por isquemia ou trauma, quanto nas paredes dos vasos, suprimindo a vasoconstrição noradrenérgica induzida pelo frio. Além disso, foi relatado que, *in vitro*, essa toxina reduziria o acúmulo intracelular de espécies reativas de oxigênio (ROS) produzidas em resposta ao resfriamento, que são responsáveis por reforçar a expressão superficial dos receptores adrenérgicos. Por fim, a BTX-A poderia, ainda, reduzir a dor ao inibir os canais de sódio ectópicos expressos cronicamente nos nervos irritados ou lesados por isquemia crônica em pacientes com Fenômeno de Raynaud.²¹

A melhoria da dor e da dormência com o uso de BTX-A foi relatada em duas séries de casos, que descreveram diminuição de ambos os sintomas em todos os pacientes avaliados¹²¹⁸. Outros dezesseis estudos demonstraram redução da dor em 75% a 100% dos casos, mas sem avaliação da dormência¹²¹³¹⁶¹⁷¹⁸¹¹¹¹¹³¹⁴¹¹⁷¹¹⁹²⁰²¹²²²⁴²⁵. Nossos resultados corroboram os da literatura. Encontramos regressão total da dor em 71,4% dos casos e melhora parcial nos 28,6% restantes. Já a dormência desapareceu em 57,1% dos pacientes e diminuiu parcialmente em 42,9%.

A normalização da cor dor dígitos com o uso da BTX-A também é descrita por alguns autores¹¹¹²¹²⁴. A vasodilatação proporcionada pela toxina leva à restauração do fluxo sanguíneo e à reperfusão dos dedos. Assim, os dígitos reassumem sua coloração rosada. No nosso estudo, 57,1% dos pacientes tiveram modificação completa da cor roxa para rósea.

Mecanismo de ação semelhante justifica os efeitos benéficos da BTX-A na cicatrização das úlceras digitais secundárias ao FR.⁵ Ao agir impedindo a desregulação entre vasoconstrição e vasodilatação existente no FR, a toxina interrompe o ciclo vicioso de isquemia-reperfusão (I / R). A reperfusão sanguínea levaria à infiltração de células inflamatórias e à produção de citocinas pró-inflamatórias no tecido previamente isquêmico, resultando em danos ao endotélio vascular, edema, estreitamento capilar, apoptose e necrose dos tecidos.^{21'26'27}

Estudo experimental mostrou que a injeção da BTX-A preveniu a formação de úlceras cutâneas, após indução do fenômeno de I / R em modelo murino. A toxina reduziu a área de tecido hipóxico e o protegeu contra o estresse oxidativo e a apoptose celular.²⁸ Outras dez publicações relataram casos humanos de cicatrização das úlceras digitais secundárias ao FR com BTX-A.^{2'3'8'13'14'17'18'19'20'21'22'25} No único caso do nosso estudo em que as ulcerações estavam presentes, houve fechamento completo das lesões dentro de 90 dias pós-toxina, seguindo os achados da literatura.

Com relação à frequência dos ataques isquêmicos, nossos resultados mostraram redução no número das crises e foram semelhantes aos encontrados em outros três trabalhos que avaliaram essa variável^{3'19'21}. O mecanismo de ação da BTX-A na diminuição dessa periodicidade não é bem estabelecido. No entanto, acredita-se que a toxina atuaria reduzindo a expressão dos receptores alfa-2-adrenérgicos na superfície dos vasos. Assim, os pacientes se tornariam menos responsivos às descargas simpáticas desencadeadas pelo frio e pelo estresse⁷. Estes estímulos seriam os principais provocadores da vasoconstrição e dos ataques isquêmicos no FR¹.

Em resumo, novas pesquisas ainda são necessárias para criação de um consenso sobre doses, diluições e locais de injeção da BTX-A. No entanto a toxina botulínica mostra-se uma opção terapêutica segura e eficaz e apesar de já existirem estudos em outros países, este é o primeiro a descrever a experiência em um serviço brasileiro com o uso da toxina botulínica tipo A em pacientes portadores de Fenômeno de Raynaud refratário a outros tratamentos.

CONCLUSÃO

Este estudo em um serviço brasileiro sugere que o uso da toxina botulínica tipo A em pacientes portadores de Fenômeno de Raynaud grave, assim como em outros países, é uma opção terapêutica promissora no armamentarium dos dermatologistas que tratam esta condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Fregene, A., Ditmars, D., & Siddiqui, A. (2009). *Botulinum Toxin Type A: A Treatment Option for Digital Ischemia in Patients with Raynaud's Phenomenon.* The Journal of Hand Surgery, 34 (3), 446-452. doi: 10.1016 / j.jhsa.2008.11.026
- 2) Serri, J., Legré, R., Veit, V., Guardia, C., & Gay, A.-M. (2013). *Intérêt de la toxine botulinique de type A dans le traitement des syndromes de Raynaud sévères secondaires à la sclérodermie systémique.* Annales de Chirurgie Plastique Esthétique, 58(6), 658–662. doi:10.1016/j.anplas.2011.11.001
- 3) Van Beek, AL, Lim, PK, Engrenagem, AJL, & Pritzker, MR (2007). *Vasospastic Disorders Management with Botulinum Toxin A.* Plastic and Reconstructive Surgery, 119 (1), 217–226. doi: 10.1097 / 01.prs.0000244860.00674.57
- 4) Żebryk, P., & Puszczewicz, MJ (2016). *Botulinum Toxin A in the Treatment of Raynaud's Phenomenon: a Systematic Review.* Archives of Medical Science, 4, 864-870. doi: 10.5114 / aoms.2015.48152
- 5) Iorio, ML, Masden, DL, & Higgins, JP (2012). *Botulinum toxin A Treatment of Raynaud's Phenomenon: a Review.* Seminars in Arthritis and Rheumatism, 41 (4), 599-603. doi: 10.1016 / j.semarthrit.2011.07.006
- 6) Devulder, J., van Suijlekom, H., van Dongen, R., Diwan, S., Mekhail, N., van Kleef, M., & Huygen, F. (2011). 25. *Ischemic Pain in the Extremities and Raynaud's Phenomenon.* Pain Practice, 11 (5), 483-491. doi: 10.1111 / j.1533-2500.2011.00460.x
- 7) Neumeister, MW (2015). *The Role of Botulinum Toxin in Vasospastic Disorders of the Hand.* Hand Clinics, 31 (1), 23-37. doi: 10.1016 / j.hcl.2014.09.003

- 8) Neumeister, MW (2010). *Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Raynaud's Phenomenon*. The Journal of Hand Surgery, 35 (12), 2085-2092. doi: 10.1016 / j.jhsa.2010.09.019
- 9) VaWigley FM, Flavahan NA. *Raynaud's Phenomenon*. New England Journal of Medicine. 2016;375(6):556-65
- 10) Flavahan NA. *A Vascular Mechanistic Approach to Understanding Raynaud Phenomenon*. Nature reviews Rheumatology. 2015;11(3):146-58.
- 11) Zhou, Y., Liu, Y., Hao, Y., Feng, Y., Pan, L., Liu, W., ... Nie, Z. (2018). *The Mechanism of Botulinum to Raynaud's Syndrome*. Drug Design, Development and Therapy, Volume 12, 1905-1915. doi: 10.2147 / dddt.s161113
- 12) Sycha, T., Graninger, M., Auff, E., & Schnider, P. (2004). *Toxina botulínica no tratamento do fenômeno de Raynaud: um estudo piloto*. European Journal of Clinical Investigation, 34 (4), 312-313. doi: 10.1111 / j.1365-2362.2004.01324.x
- 13) Neumeister, MW, Chambers, CB e Herron, MS (2010). *Botox Therapy for Ischemic Digits*. Journal of Vascular Surgery, 51 (2), 522. doi: 10.1016 / j.jvs.2009.12.053
- 14) Motegi, S., Sekiguchi, A., Saito, S., Ishibuchi, H., Kishi, C., Yasuda, M., & Ishikawa, O. (2017). *Successful Treatment of Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers in Patients with Systemic Sclerosis with Botulinum Toxin Injection (B): Evaluation of the Peripheral vascular Disorder by Angiography and Dermatoscópica Image of Capillary Nail Fold*. The Journal of Dermatology, 45 (3), 349-352. doi: 10.1111 / 1346-8138.14140
- 15) Kranz, G., Paul, A., Voller, B., Posch, M., Windischberger, C., Auff, E., e Sycha, T. (2010). *Long-Term Effectiveness and their Powers of Botulinum*

- Toxin A and B: a randomized, Double-Blind.* British Journal of Dermatology, 164 (1), 176-181. doi: 10.1111 / j.1365-2133.2010.10085.x
- 16) Roguedas, A.-M., & Misery, L. (2014). *Rémission d'un phénomène de Raynaud idiopathique après injection de toxine botulique.* Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 141(6-7), 462–463. doi:10.1016/j.annder.2014.03.003
- 17) Navarro, EP, Cañas, CA e Tobón, GJ (2016). *Digital Ulcer Management of Raynaud's with Interdigital Injection of Botulinum Toxin A.* Rheumatology, 55 (7), 1216-1216. doi: 10.1093 / reumatologia / kew225
- 18) Zhang, X., Hu, Y., Nie, Z., Song, Y., Pan, Y., Liu, Y., & Jin, L. (2015). *Treatment of Raynaud's phenomenon with botulinum toxin type A.* Neurological Sciences, 36(7), 1225–1231. doi:10.1007/s10072-015-2084-6
- 19) Uppal, L., Dhaliwal, K. e Butler, PE (2013). *A Prospective Study of the Use of Botulinum Toxin Injections in the Treatment of Raynaud's Syndrome Associated with Scleroderma.* Journal of Hand Surgery (European Volume), 39 (8), 876-880. doi: 10.1177 / 1753193413516242
- 20) Bello, R. J., Cooney, C. M., Melamed, E., Follmar, K., Yenokyan, G., Leatherman, G., ... Lifchez, S. D. (2017). *The Therapeutic Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.* Arthritis & Rheumatology, 69(8), 1661–1669. doi:10.1002/art.40123
- 21) Motegi, S., Yamada, K., Toki, S., Uchiyama, A., Kubota, Y., Nakamura, T., & Ishikawa, O. (2015). *Beneficial Effect of Botulinum Toxin A in Raynaud's Phenomenon in Japanese Patients with Systemic Sclerosis: a Prospective Study of Case Series.* The Journal of Dermatology, 43 (1), 56-62. doi: 10.1111 / 1346-8138.13030

- 22) Cappelli L, Wigley FM. *Management of Raynaud Phenomenon and Digital Ulcers in Scleroderma*. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2015;41(3):419-38.
- 23) Wigley FM, Flavahan NA. *Raynaud's Phenomenon*. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(6):556-65.
- 24) Kossintseva, I., & Barankin, B. (2008). *Improvement in Both Raynaud Disease and Hyperhidrosis in Response to Botulinum Toxin Type a Treatment*. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 12(4), 189–193.doi:10.2310/7750.2008.07044
- 25) Polsky, D. (2012). *Botulinum Toxin-A for the Treatment of Raynaud Syndrome*. *Archives of Dermatology*, 148(4), 426.doi:10.1001/archdermatol.2011.1144
- 26) Carroll WR, Esclamado RM. Ischemia/reperfusion injury in microvascular surgery. *Head Neck* 2000; 22: 700–713.
- 27) Kasuya A, Sakabe J, Tokura Y. *Potential Application of in Vivo Imaging of Impaired Lymphatic Duct to Evaluate the Severity of Pressure Ulcer in Mouse Model*. *Sci Rep* 2014; 4: 4173.
- 28) Uchiyama A, Yamada K, Perera B et al. *Protective Effect of Botulinum Toxin A After Cutaneous Ischemia-Reperfusion Injury*. *Sci Rep* 2015; 5: 9072.

ANEXOS

Anexo I

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Iniciais do participante: __ __ __

Numero do participante:

Titulo do protocolo:

TOXINA BOTULÍNICA PARA O FENÔMENO DE RAYNAUD : EXPERIÊNCIA BRASILEIRA

Investigador Principal: Dra. Vanessa Rocha de Moura Moreira

Co-investigadores: Dra. Ada Regina Trindade de Almeida, Elisa Raquel Martins da Costa Marques e Dra. Maria Victoria Suarez

Centro de Pesquisa: Clinica de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

Introdução

Você está sendo convidado a participar, como voluntário, do projeto de pesquisa mencionado acima. Antes de se decidir pela participação neste estudo, você deve conhecer os objetivos, possíveis riscos e benefícios do mesmo e o que é esperado de você durante a participação. Este Termo de Consentimento lhe dará essas informações e por isto deverá lê-lo cuidadosamente. Um membro da equipe do estudo discutirá todas as informações com você e responderá a todas suas dúvidas. Somente depois dessas explicações é que você deve tomar a sua decisão.

Justificativa

O Fenômeno de Raynaud (FR) é uma resposta exagerada dos vasos das mãos (afinamento dos vasos), principalmente, ao frio e ao estresse emocional. Caracteriza-se por 3 fases de mudança da cor da pele dos dedos: branca, azul e vermelha. Em certas situações, esse estreitamento dos vasos pode levar a

complicações, como dor, dormência, dificuldade de movimentação, feridas e perda dos dedos, o que interfere na sua qualidade de vida.

A injeção de toxina botulínica nas mãos leva à inibição dessa resposta exagerada dos vasos, evitando o aparecimento dessas complicações.

O objetivo desta pesquisa é descrever a experiência com o uso da toxina botulínica tipo A em oito pacientes portadores de Fenômeno de Raynaud grave, no ambulatório de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, no período de Junho de 2011 a julho de 2015.

Descrição e Metodologia do estudo:

Este estudo se realizará na Clínica de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo e reunirá pacientes do sexo feminino que, como você, procuraram um dermatologista para tratar o Fenômeno de Raynaud, não responderam aos tratamentos anteriores com remédios por boca e iniciaram o tratamento com toxina botulínica. Sua participação no estudo iniciará depois de assinado este termo de consentimento. Este termo de consentimento livre e esclarecido possui duas vias, uma para você e outra para o investigador.

Neste estudo você realizará uma única visita. Nela, seu médico verificará se você cumpre os critérios para ser incluído e o explicará detalhadamente. Se você concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o médico coletará alguns dados do seu prontuário: sexo, idade, doença associada e tratamento utilizado; qual toxina utilizada, dose e modo de aplicação; qual a mão tratada; avaliação da melhoria da qualidade de vida com o tratamento através das pontuações do antes e depois da dor, dormência, cor, rigidez números de crises/semana; e tempo de seguimento. Todas as suas informações coletadas serão escritas na tabela de coleta de dados (TCD).

Não haverá custos em relação a medicação.

RISCOS e/ou DESCONFORTOS

Considerando que o estudo é só de observação e que haverá apenas a avaliação dos dados do prontuário, não haverá riscos para sua saúde.

Confidencialidade

Todas as informações coletadas serão tratadas com a maior confidencialidade possível e sua identidade será preservada. Somente serão conhecidas pela equipe de investigadores, as autoridades Brasileiras e o CEP (Comitê de Ética em Pesquisa).

Esses dados coletados serão mantidos pela equipe de investigadores e permanecerá disponível por 5 anos, quando serão destruídos. Garantimos que os resultados desta pesquisa serão analisados e publicados segundo rigor técnico, científico e ético exigidos atualmente e, se você quiser poderá conhecer estes resultados no fim do estudo.

Benefícios potenciais desta pesquisa

Se concordar em participar do estudo, você estará contribuindo para aumentar o conhecimento sobre o uso de toxina botulínica para tratamento de Fenômeno de Raynaud e com certeza outras pessoas como você se beneficiarão no futuro.

Pagamentos e compensações.

Caso você decida participar, será realizado ressarcimento dos custos de transporte para participação na pesquisa (uma única visita). Este estudo não gerará custos para o paciente.

Quem não poderá participar

Todos os pacientes que não concordarem em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido(TCLE).

O que acontece se você decidir não participar ou retirar seu consentimento.

Caso você não deseje participar no estudo, você poderá continuar o acompanhamento médico com seu médico de confiança e não perderá nenhum direito de cuidado ou atenção. Lembre-se que sua participação é inteiramente voluntária. Se você decidir participar, terá liberdade para retirar seu consentimento a qualquer momento.

Razões pelas quais você poderá ser excluído do estudo sem seu consentimento.

-O estudo parou ou foi cancelado.

-Você não pode comparecer à consulta programada.

Dúvidas

Se você tiver qualquer dúvida a respeito deste estudo, poderá entrar em contato com a Dra. Vanesa Rocha de Moura Moreira, endereço Rua Castro Alves 60 quinto andar sala 52 telefone (86) 99862290 ou (11)32413665 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa (11) 3397-7823.

Autorização:

Os investigadores me explicaram a importância e o significado deste estudo. Tive a possibilidade de fazer todo tipo de perguntas e foram resolvidas todas minhas dúvidas sobre a pesquisa. Qualquer informação pessoal será confidencial. Se for do meu desejo poderei solicitar os resultados do estudo quando finalizado ao pesquisador ou ao CEP.

Considerando que aceitei participar do estudo, segundo minhas possibilidades, me comprometo a seguir as instruções e comparecer à visita. Dou minha aprovação para fazer parte desta pesquisa.

ASSINATURA
DATA

NOME

RG

Paciente

Investigador Principal

Testemunha 1

Testemunha 2



Anexo II
Tabela para coleta de dados

Caso	Sexo/ Idade (anos)	Doença Sistêmica Associada	Toxina Botulínica utilizada	Dose de BTX aplicada	Forma de Aplicação da BTX	Mão tratada	Dor (0-10 pts)		Dormência (0-10pts)		Nº Crises/ semana		Coloração (normal / pálida / vermelha / roxa)		Rigidez (0-10 pts)		Úlceras (Sim/Não)		Tempo Seguimento	Complicações	Medicações em uso	
							A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D				
Iniciais do paciente																						

Escala: 0-sem sintoma; 10- o máximo do sintoma

Abreviações:

A- Antes da Toxina Botulínica
D- Depois da Toxina Botulínica

S – presença de úlceras
N – ausência de úlceras

BTX- Toxina Botulínica; DM- Dermatomiosite; DMTC – Doença Mista do Tecido Conjuntivo; ES- Esclerodermia Sistêmica; F- Feminino; LES- Lupus Eritematoso Sistêmico; MTX- Metotrexato; HCQ: Hidroxicloroquina DC- Difosfato de cloroquina; AAS-Ácido Acetil Salicílico; nl: Normal

Assinatura do investigador

