

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABES"
TIMIȘOARA**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ
DISCIPLINA CHIRURGIE GENERALĂ**

CASTIGLIONE LUCA



TEZĂ DE DOCTORAT

**INVESTIGAȚII EXPERIMENTALE ALE TOXINEI
BOTULINICE ÎN CHIRURGIA GENERALĂ**

Coordonator științific

PROF. UNIV. DR. HABIL. MURARIU MARIUS

Timisoara

2024

CUPRINS

CONTRIBUȚII PERSONALE

LISTA DE ABREVIERI

LISTA DE FIGURI

RECUNOAȘTERI

INTRODUCERE

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1: ISTORICUL ȘI CONTEXTUL TOXINEI BOTULINICE

CAPITOLUL 2: STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE TOXINEI BOTULINICE

CAPITOLUL 3: MECANISMUL DE ACȚIUNE

CAPITOLUL 4: APLICAȚII CLINICE

PARTEA SPECIALĂ

I. STUDIUL 1: EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII CU FISURI ANALE CRONICE: UN STUDIU DE URMĂRIRE DE 1 AN ÎNAINTE ȘI DUPĂ INJECTAREA TOXINEI BOTULINICE

I.1 INTRODUCERE

I.1.1. CONTEXT

I.1.2. SCOPUL CERCETĂRII

I.2 MATERIALE ȘI METODE

I.2.1 PROIECTAREA CERCETĂRII ȘI CONSIDERAȚII ETICE

I.2.2. CRITERII DE INCLUDERE ȘI DE EXCLUDERE

I.2.3. RIABILE ȘI PROCEDURI

I.2.4 ANCHETE UTILIZATE

I.2.5 ANALIZA STATISTICĂ

I.3 REZULTATE

I.4 DISCUȚII

I.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE

I.4.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI

I.5 CONCLUZII

II. STUDIUL 2: EVALUAREA LONGITUDINALĂ A MANAGEMENTULUI HIPERHIDROZEI FACIALE: EVALUAREA EFICACITĂȚII ȘI A ÎMBUNĂTĂȚIRII CALITĂȚII VIEȚII ÎN URMA TRATAMENTULUI CU TOXINĂ BOTULINICĂ LA MOMENTUL INIȚIAL, LA 6 LUNI ȘI LA 1 AN.

II.1 INTRODUCERE

II.1.1 CONTEXT

II.1.2. SCOPUL CERCETĂRII

II.2 MATERIALE ȘI METODE

II.2.1 PROIECTAREA CERCETĂRII ȘI CONSIDERAȚII ETICE

II.2.2. CRITERII DE INCLUDERE ȘI EXCLUDERE

II.2.3. RIABILE ȘI PROCEDURI

II.2.4 ANCHETE UTILIZATE

II.2.5 ANALIZA STATISTICĂ

II.3 REZULTATE

II.4 DISCUȚII

II.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE

II.4.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI

II.5 CONCLUZII

III. STUDIUL 3: EVALUAREA EFICACITĂȚII TOXINEI BOTULINICE ȘI A CALITĂȚII VIEȚII ÎN HIPERHIDROZA AXILARĂ: UN STUDIU PROSPECTIV DE UN AN

III.1 INTRODUCERE

III.1.1 CONTEXT

III.1.2. SCOPUL CERCETĂRII

III.2 MATERIALE ȘI METODE

III.2.1 PROIECTAREA CERCETĂRII ȘI CONSIDERAȚII ETICE

III.2.2.2 CRITERII DE INCLUDERE ȘI EXCLUDERE

III.2.3. VARIABILE ȘI PROCEDURI

III.2.4 ANCHETE UTILIZATE

III.2.5 ANALIZA STATISTICĂ

III.3 REZULTATE

III.4 DISCUȚII

III.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE

III.4.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI

III.5 CONCLUZII

IV. CONCLUZII FINALE ȘI PERSPECTIVE VIITOARE

BIBLIOGRAFIE:

ANEXA

STUDIUL 1: EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII CU FISURI ANALE CRONICE: UN STUDIU PROSPECTIV ÎNAINTE ȘI DUPĂ INJECTAREA DE TOXINĂ BOTULINICĂ (BOTOX).

CONTEXT

Botox acționează prin inhibarea eliberării de acetilcolină, provocând o paralizie temporară a mușchilor. În tratarea fisurilor anale, injecțiile de Botox în sfincterul anal reduc spasmele, îmbunătățesc fluxul sanguin și ajută la vindecare. Studiile arată eficacitatea Botoxului în vindecarea fisurilor și reducerea simptomelor, cu un risc mai mic de incontinență în comparație cu intervenția chirurgicală. În ciuda dovezilor privind eficacitatea Botoxului, impactul pe termen lung al acestuia asupra calității vieții, inclusiv asupra aspectelor psihologice, sociale și funcționale, rămâne subexplorat. Durerea recurentă și disconfortul provocat de fisuri pot duce la anxietate, izolare socială și reducerea satisfacției vieții, ceea ce face vitală evaluarea calității vieții pentru a înțelege pe deplin beneficiile și limitările Botoxului.

Acest studiu își propune să efectueze o analiză pe o perioadă de un an a calității vieții la pacienții cu fisuri anale tratați cu Botox. Acesta emite ipoteza că injecțiile cu Botox îmbunătățesc în mod semnificativ și durabil calitatea vieții pacienților pe parcursul unui an. Studiul va evalua schimbările în ceea ce privește simptomele fizice, bunăstarea psihologică, funcționarea socială și satisfacția generală a vieții înainte și după tratamentul cu Botox, oferind o viziune cuprinzătoare a eficacității sale pe termen lung în gestionarea fisurilor anale.

REZUMAT

Studiul a cuprins 113 pacienți, predominant de vârstă mijlocie (40-65 de ani), reprezentând 77,9% din grup, cu o vârstă medie de 38,1 ani. Adulții tineri (18-39 de ani) au constituit 22,1% din eșantion. A existat o ușoară majoritate masculină (54%) și majoritatea participanților locuiau în zone urbane (69,9%). O parte semnificativă (70,8%) erau în relații sau căsătoriți. În ceea ce privește istoricul medical, 18,6% aveau un indice de comorbiditate Charlson (ICC) mai mare de 2, iar durata medie a bolii a fost de 10,3 luni. Cele mai multe fisuri au fost localizate posterior (79,6%), iar înainte de studiu, două treimi dintre ele au primit tratament medical, în timp ce o treime au fost supuse unei intervenții chirurgicale.

La un an după tratamentul cu Botox, 78,8% dintre pacienți au prezentat vindecarea fisurilor, 14,2% au avut recidive și 7,1% au raportat incontinență. Acest lucru reflectă eficacitatea Botox-ului în tratarea fisurilor anale. Studiul a monitorizat, de asemenea, impactul tratamentului asupra calității vieții pacienților în diferite domenii, folosind sondajul WHOQOL-BREF. Scorurile din domeniile fizic și mental au arătat îmbunătățiri semnificative la o lună după tratament, care s-au menținut în mare parte pe parcursul a 12 luni. În mod similar, domeniile sociale și de mediu au prezentat creșteri notabile ale scorurilor după tratament, în ciuda unor ușoare scăderi la 12 luni.

Strategiile de adaptare ale pacienților s-au schimbat semnificativ și după tratament. Strategiile de dezangajare au scăzut în mod considerabil de la 72,1% la 30,2% la o lună după tratament și au rămas mai scăzute pe parcursul a 12 luni. În schimb, strategiile de implicare au crescut după tratament, la fel ca și copingul axat pe probleme, ceea ce indică o schimbare pozitivă a mecanismelor de coping. Utilizarea strategiilor centrate pe emoții a scăzut semnificativ, aliniindu-se la tendința generală de îmbunătățire a copingului după tratamentul Botox.

Studiul a evaluat, de asemenea, starea de sănătate fizică și mentală cu ajutorul chestionarului SF-36. Scorurile privind sănătatea fizică s-au îmbunătățit semnificativ la o lună după tratament și s-au menținut pe parcursul anului. Sănătatea mintală a arătat, de asemenea, o îmbunătățire după tratament, cu o ușoară scădere la 12 luni. Scorul total pentru starea generală de sănătate și calitatea vieții a urmat o tendință similară, îmbunătățindu-se semnificativ după tratament și rămânând mai mare decât scorul de dinainte de tratament după 12 luni.

Impactul tratamentului s-a extins dincolo de scorurile de sănătate. Disconfortul fizic a scăzut semnificativ, iar gestionarea durerii s-a îmbunătățit după tratament. Scorurile pentru impactul activității zilnice, starea de spirit, bunăstarea emoțională și implicarea socială au prezentat toate îmbunătățiri semnificative, în special notabile la 6 luni după tratament. Aceste rezultate indică faptul că tratamentul cu Botox nu numai că ajută la vindecarea fizică, ci și îmbunătățește calitatea generală a vieții în multiple aspecte.

Figura 1 - Evaluarea longitudinală a rezultatelor sondajului WHOQOL-BREF.

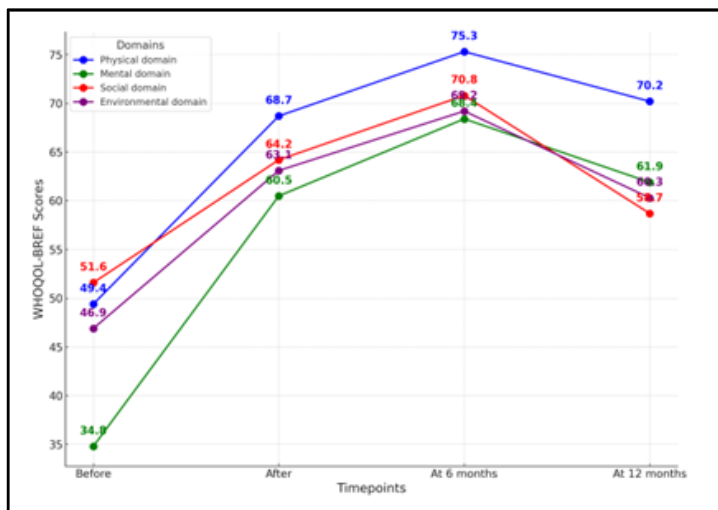
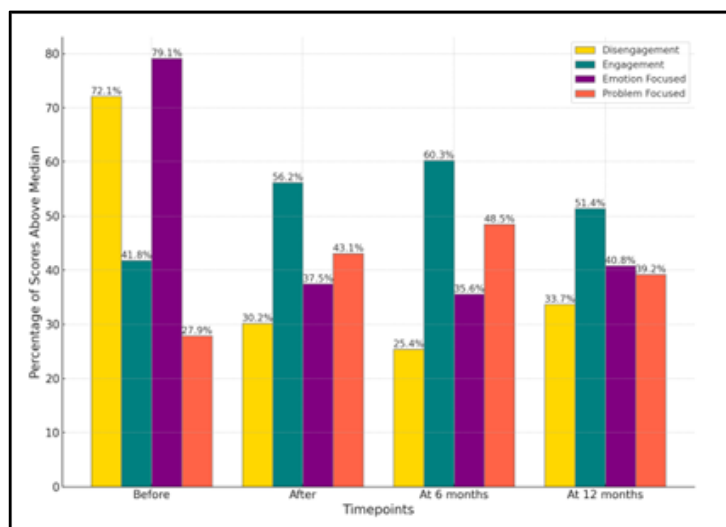


Figura 2 - Evaluarea longitudinală a rezultatelor sondajului COPE-60.



CONCLUZII

În concluzie, studiul demonstrează în mod concludent că injecțiile cu toxină botulinică (Botox) îmbunătățesc semnificativ calitatea vieții pacienților cu fisuri anale cronice, aceste beneficii persistând pe o perioadă de un an. Îmbunătățirile au fost deosebit de notabile atât în ceea ce privește aspectele legate de sănătatea fizică, cât și cele legate de sănătatea mintală, după cum reiese din îmbunătățirile marcate în diverse domenii ale sondajelor WHOQOL-BREF și SF-36. Aceste constatări evidențiază eficacitatea Botoxului nu numai în ameliorarea simptomelor fizice ale fisurilor anale, ci și în îmbunătățirea substanțială a bunăstării mentale și sociale a pacienților, sprijinind astfel utilizarea sa ca strategie de tratament pe termen lung pentru această afecțiune.

STUDIU 2: EVALUAREA LONGITUDINALĂ A MANAGEMENTULUI HIPERHIDROZEI FACIALE: EVALUAREA EFICACITĂȚII ȘI A ÎMBUNĂTĂȚIRII CALITĂȚII VIEȚII ÎN URMA TRATAMENTULUI CU TOXINĂ BOTULINICĂ.

CONTEXT

Hiperhidroza facială, marcată de transpirație facială excesivă, este o afecțiune răspândită la nivel mondial care provoacă provocări sociale, emoționale și psihologice substanțiale. Adesea subdiagnosticată, aceasta afectează negativ calitatea vieții, ducând la jenă, retragere socială și scăderea stimei de sine. Cauzele sale sunt diverse, implicând nervii simpatici hiperactivi și pot fi idiopatice sau secundare altor afecțiuni medicale, ceea ce face ca aceasta să fie o problemă larg răspândită în dermatologie și neurologie.

Tratamentele tradiționale pentru hiperhidroza facială, cum ar fi agenții topici, medicamentele orale și iontoforeza, oferă de obicei doar o ameliorare parțială și temporară. Metodele mai invazive, cum ar fi simpatectomia, deși eficiente, vin cu potențiale complicații. În consecință, există un interes crescând pentru soluții minim invazive, dar eficiente, toxina botulinică (Botox) apărând ca o terapie promițătoare. Botoxul acționează prin inhibarea eliberării de acetilcolină la nivelul joncțiunilor neuromusculare, reducând transpirația și îmbunătățind confortul și interacțiunile sociale. Eficacitatea sa în atenuarea simptomelor hiperhidrozei, combinată cu un profil de siguranță favorabil, a fost bine documentată.

În ciuda eficacității dovedite a Botoxului în tratarea hiperhidrozei, impactul pe termen lung al acestuia asupra calității vieții pacienților rămâne insuficient explorat. Calitatea vieții cuprinde bunăstarea fizică, psihologică și socială, toate acestea putând fi afectate în mod semnificativ de disconfortul persistent și de stigmatul social al hiperhidrozei faciale. Prin urmare, o înțelegere cuprinzătoare a beneficiilor și limitărilor Botox-ului necesită evaluarea impactului acestuia asupra calității vieții. Acest studiu își propune să efectueze o analiză pe durata unui an a calității vieții la pacienții cu hiperhidroză facială tratați cu Botox, evaluând schimbările în simptomele fizice, bunăstarea psihologică, interacțiunile sociale și satisfacția generală a vieții înainte și după tratament.

REZULTATE

Studiul a 77 de pacienți care au evaluat terapia cu toxină botulinică pentru hiperhidroza facială a relevat o vârstă medie de 32,5 ani, cu o ușoară predominanță feminină (54,5%) și o majoritate care locuiește în zonele urbane (61,0%). În ceea ce privește statutul relațional, 67,5% erau într-o relație sau căsătoriți. În ceea ce privește ocuparea forței de muncă și educația, majoritatea erau angajați (64,9%) sau studiau (19,5%). Durata medie a simptomelor a fost de 18,2 luni, iar severitatea hiperhidrozei, măsurată prin Scala de severitate a bolii hiperhidrozei (HDSS), a fost distribuită în mod egal în rândul participanților, jumătate dintre ei confruntându-se cu simptome mai puțin severe, iar cealaltă jumătate cu simptome mai severe.

Tratamentul a arătat îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește aspectele legate de calitatea vieții, conform unei evaluări longitudinale. Severitatea transpirației faciale a scăzut substanțial după tratament, iar această îmbunătățire s-a menținut pe parcursul unui an. Gestionarea transpirației, impactul asupra activităților zilnice și încrederea în sine, toate au prezentat îmbunătățiri semnificative după tratament, sugerând că terapia cu toxină botulinică atenuează în mod eficient impactul hiperhidrozei asupra vieții de zi cu zi și sporește încrederea în sine. Domeniile fizice și mentale ale calității vieții au înregistrat, de asemenea, îmbunătățiri, domeniul mental prezentând o schimbare pozitivă notabilă, ceea ce indică un impact pozitiv substanțial și susținut asupra bunăstării mentale.

O analiză suplimentară a evidențiat îmbunătățiri semnificative în domeniul social al calității vieții, scorurile crescând după tratament și rămânând ridicate la 12 luni. Cu toate acestea, domeniul mediului nu a prezentat schimbări semnificative, sugerând că tratamentul a afectat în principal aspectele sociale ale vieții pacienților. În plus, a existat o scădere

substanțială a scorurilor medii de la momentul inițial până la post-tratament în ceea ce privește calitatea vieții, severitatea simptomelor și producția de sudoare, ceea ce indică îmbunătățiri consistente în aceste domenii în urma tratamentului.

Analiza de corelație a evidențiat corelații negative puternice între scorul total al indicelui de calitate a vieții în dermatologie (DLQI) și atât severitatea hiperhidrozei (HDSS), cât și producția de transpirație, indicând că reducerea severității și a producției de transpirație duce la o mai bună calitate a vieții. Corelațiile pozitive în domeniile WHOQOL au arătat, de asemenea, că îmbunătățirea calității mentale și sociale a vieții este legată de o severitate mai mică a hiperhidrozei și de o producție mai mică de transpirație. Analiza de regresie a confirmat și mai mult aceste relații, sugerând că pacienții mai tineri și cei cu o sănătate fizică și mentală mai bună, conform sondajelor WHOQOL, tind să aibă o calitate a vieții dermatologice mai bună.

Figura 3 - Analiza corelațiilor.

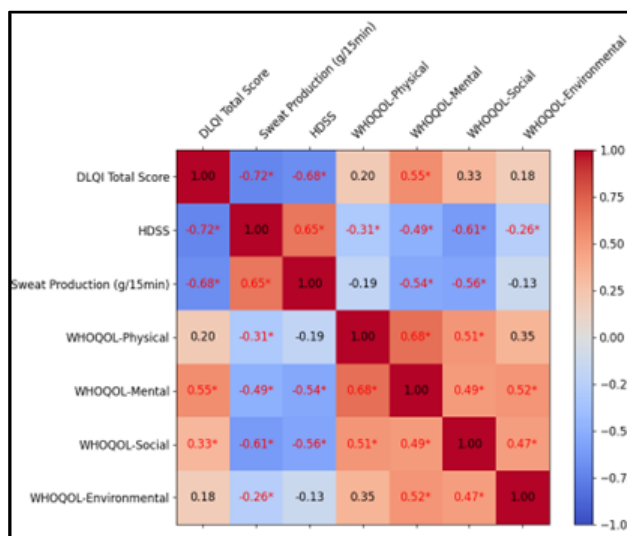
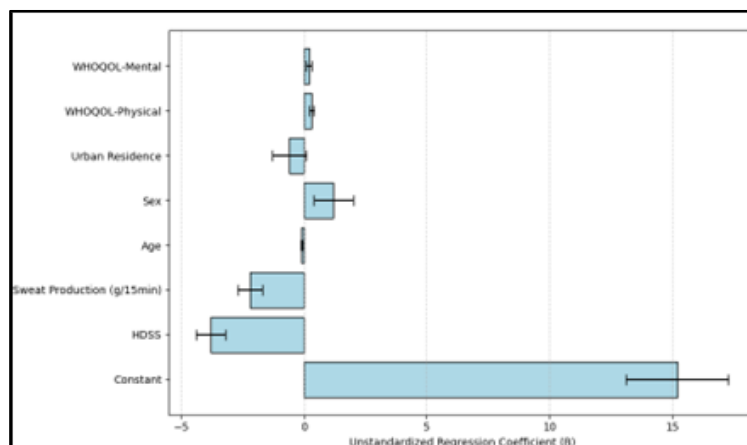


Figura 4 - Analiza de regresie pentru scorul total DLQI.



CONCLUZII

Studiul demonstrează în mod concludent că terapia cu toxină botulinică este un tratament extrem de eficient pe termen lung pentru hiperhidroza facială, îmbunătățind semnificativ calitatea vieții pacienților. Pe o perioadă de un an, au fost observate reduceri substanțiale ale scorurilor Scalei de severitate a bolii hiperhidrozei (HDSS), ale scorurilor Dermatology Life Quality Index (DLQI) și ale producției de transpirație, aceste îmbunătățiri fiind menținute la 12 luni. În mod notabil, tratamentul a avut un impact pozitiv atât asupra simptomelor fizice, cât și asupra bunăstării psihologice.

STUDIUL 3: EVALUAREA EFICACITĂȚII TOXINEI BOTULINICE ȘI A CALITĂȚII VIEȚII ÎN HIPERHIDROZA AXILARĂ: UN STUDIU PROSPECTIV.

CONTEXT

Hiperhidroza axilară, marcată de transpirație excesivă în zona axilară, aduce un disconfort semnificativ și provocări sociale, cu impact asupra bunăstării psiho-sociale și emoționale. În ciuda faptului că nu pune în pericol viața, aceasta duce la jenă socială, anxietate și limitări profesionale. Afecțiunea este cauzată de glandele sudoripare ecrine hiperactive, influențate de nervii simpatici colinergici, și se caracterizează printr-o transpirație care depășește nevoile de termoreglare, indicând un dezechilibru al sistemului nervos autonom.

Tratamentele actuale pentru hiperhidroza axilară includ agenți topici, iontoforeza și intervenția chirurgicală, fiecare variind în ceea ce privește eficacitatea, invazivitatea și efectele secundare. Toxina botulinică, o neurotoxină din *Clostridium botulinum*, se evidențiază ca o opțiune neinvazivă, acționând prin inhibarea eliberării de acetilcolină și reducând astfel producția de transpirație. Acest tratament și-a demonstrat eficacitatea în reducerea transpirației și în îmbunătățirea calității vieții pacienților. Cu toate acestea, în timp ce efectele sale imediate de reducere a transpirației sunt clare, impactul psihosocial pe termen lung necesită o explorare mai aprofundată, deoarece calitatea vieții în hiperhidroza axilară implică aspecte emoționale, sociale și funcționale.

Acest studiu își propune să evalueze eficacitatea pe termen lung a terapiei cu toxină botulinică în reducerea producției de transpirație la pacienții cu hiperhidroză axilară și impactul acesteia asupra diverselor aspecte ale vieții lor timp de un an. Ipoteza este că acest tratament nu numai că va reduce în mod durabil producția de transpirație, dar va îmbunătăți semnificativ bunăstarea psihologică, interacțiunile sociale și funcționarea zilnică. Cercetarea va implica măsurători cantitative ale reducerii transpirației la diferite intervale și evaluări calitative ale impactului evolutiv al tratamentului asupra calității vieții pacienților.

REZULTATE

Studiul a analizat 81 de pacienți cu hiperhidroză axilară, cu vârsta medie de 29,3 ani, cu o distribuție destul de uniformă a vârstei în diferite grupuri. În ceea ce privește sexul, a existat o proporție mai mare de femei (58%) decât de bărbați (42%). Majoritatea participanților locuiau în mediul urban (59,3%), iar în ceea ce privește statutul relațional, majoritatea erau într-o relație sau căsătoriți (64,2%). Durata medie a simptomelor a fost de 12,6 luni, cu o ușoară înclinație către cazurile mai severe de hiperhidroză.

Pe parcursul studiului, s-a înregistrat o reducere semnificativă a severității și a gestionării transpirației la subraț, ceea ce indică o îmbunătățire a gestionării afecțiunii. Impactul asupra activităților zilnice a scăzut, ceea ce arată o ușurare a provocărilor zilnice, în timp ce starea de spirit și bunăstarea emoțională au înregistrat o creștere ușoară, nesemnificativă. Angajamentul social s-a îmbunătățit, dar relațiile personale și activitățile profesionale sau educaționale au înregistrat un declin. Calitatea somnului a înregistrat o îmbunătățire modestă și, în general, a existat o îmbunătățire notabilă a calității vieții.

În domeniul fizic, participanții au raportat fluctuații minore în ceea ce privește starea lor de bine, cu o variație modestă a calității fizice a vieții pe parcursul perioadei de tratament. Domeniul mental a prezentat îmbunătățiri mai pronunțate, sugerând un impact pozitiv susținut asupra bunăstării mentale. Domeniul social a prezentat îmbunătățiri semnificative, indicând o ameliorare considerabilă a aspectelor sociale ale calității vieții. În schimb, domeniul de mediu a cunoscut îmbunătățiri constante pe parcursul studiului, indicând o influență pozitivă asupra dimensiunii de mediu a calității vieții pacienților.

Au fost observate îmbunătățiri substanțiale la nivelul diverselor măsurători în urma tratamentului cu toxină botulinică. Scorul total al indicelui Dermatology Life Quality Index

(DLQI), care evaluează impactul hiperhidrozei asupra calității vieții, a înregistrat o scădere semnificativă, indicând o îmbunătățire a calității vieții. Scala de severitate a bolii hiperhidrozei (HDSS) și producția de transpirație au înregistrat, de asemenea, reduceri semnificative, reflectând o îmbunătățire a severității simptomelor hiperhidrozei. Analiza de corelație a arătat că scăderea severității hiperhidrozei și reducerea producției de sudoare sunt asociate cu îmbunătățirea calității vieții. Analiza de regresie a confirmat și mai mult aceste relații, sugerând că pacienții mai tineri și cei cu o sănătate fizică și mentală mai bună tind să aibă o calitate a vieții dermatologice mai bună.

Figura 5 - Analiza corelațiilor.

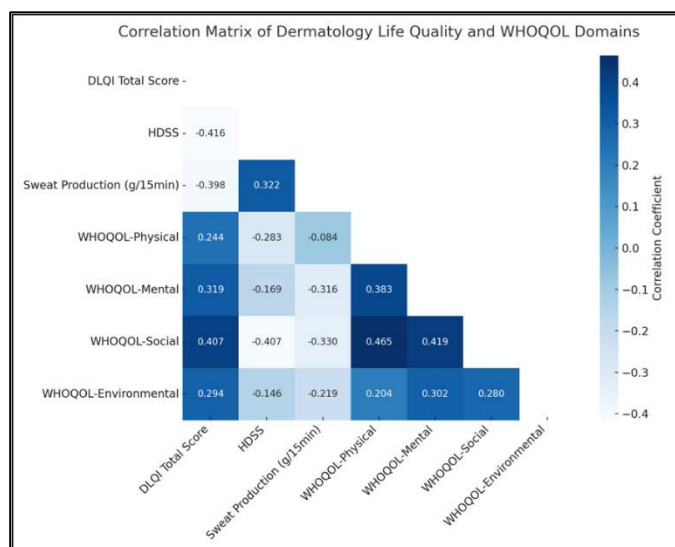
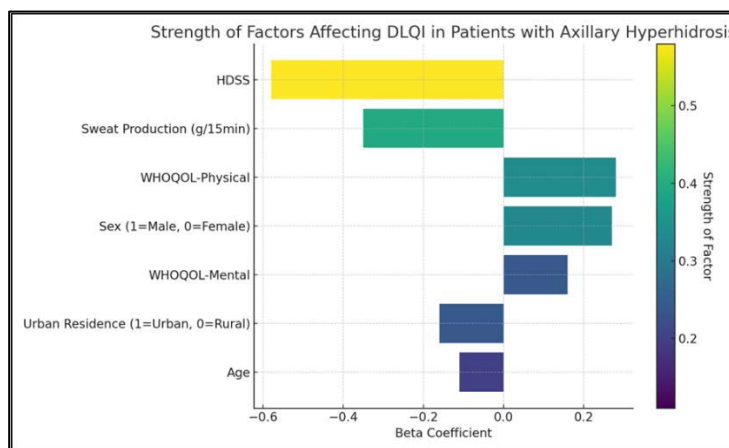


Figura 6 - Analiza de regresie pentru scorul total DLQI.



CONCLUZII

Terapia cu toxină botulinică s-a dovedit eficientă în reducerea producției de transpirație și îmbunătățirea calității vieții la pacienții cu hiperhidroză axilară pe o perioadă de un an. Aceste îmbunătățiri au fost semnificative din punct de vedere statistic atât în domeniul fizic, cât și în cel psihosocial. Studiul evidențiază beneficiile potențiale pe termen lung ale terapiei cu Botox pentru hiperhidroză.