



Surgical & Cosmetic Dermatology

ISSN: 1984-5510

ISSN: 1984-8773

Sociedade Brasileira de Dermatologia

Thien, Chan I; Steffen, Mairam Santos; Fernandes,
Mariana Rita de Novaes; Antelo, Daniela Alves Pereira
Toxina botulínica no tratamento de sequelas da paralisia facial: área de atuação do dermatologista
Surgical & Cosmetic Dermatology, vol. 11, núm. 3, 2019, Julho-Setembro, pp. 238-243
Sociedade Brasileira de Dermatologia

DOI: 10.5935/scd1984-8773.20191131241

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265562715012>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais informações do artigo
- Site da revista em redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Informação Científica Redalyc
Rede de Revistas Científicas da América Latina e do Caribe, Espanha e Portugal
Sem fins lucrativos acadêmica projeto, desenvolvido no âmbito da iniciativa
acesso aberto

Como eu faço?

Autores:

Chan I Thien¹

Mairam Santos Steffen¹

Mariana Rita de Novaes Fernandes¹

Daniela Alves Pereira Antelo¹

¹ Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência:

Chan I Thien

Boulevard 28 de Setembro, 77

Vila Isabel

20551-030 Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

E-mail: ithienchan@gmail.com

Data de recebimento: 26/05/2019

Data de aprovação: 14/07/2019

Trabalho realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum



Toxina botulínica no tratamento de sequelas da paralisia facial: área de atuação do dermatologista

Botulinum toxin in the treatment of sequelae of facial palsy: dermatologist's practice

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131241>

RESUMO

A aplicação de toxina botulínica nos pacientes com sequela de paralisia de Bell é uma terapia auxiliar de extrema valia para a redução da sincinesia e de assimetrias faciais. A paralisia de Bell é a causa mais comum de paralisia do neurônio motor facial. Após a fase de paralisia dos músculos da face, o quadro pode evoluir com assimetria facial e sincinesia. No tratamento da sincinesia, as injeções pontuais no músculo orbicular e platísmo aliviam os espasmos. A aplicação seletiva na hemiface não acometida objetiva reduzir a assimetria facial e seu impacto social negativo, com melhora da qualidade de vida.

Palavras-chave: Paralisia facial; Paralisia de Bell; Toxinas botulínicas tipo A; Terapêutica; Qualidade de vida; Reabilitação

ABSTRACT

The application of botulinum toxin to patients with sequelae of Bell's palsy is a beneficial adjuvant therapy for the reduction of synkinesia and facial asymmetries. Bell's palsy is the most common cause of facial nerve paralysis. After the paralysis phase of the facial muscles, the condition may evolve with facial asymmetry and synkinesia. In the treatment of synkinesia, punctual injections into the orbicularis and platysma muscles relieve the spasms. Selective application to the unaffected hemiface aims to reduce facial asymmetry and its negative social impact, with improved quality of life.

Keywords: Facial paralysis; Bell palsy; Botulinum toxins, type A; Rehabilitation; Quality of life

INTRODUÇÃO

A paralisia de Bell tem início súbito e é unilateral, com paresia facial associada a dor retroauricular, disgeusia, parestesia e hiperacusia. A sintomatologia máxima ocorre nas primeiras 48-72h.¹ A gravidade da paralisia correlaciona-se com a duração da distensão facial, a extensão da recuperação facial e com o comprometimento da qualidade de vida.¹

Alguns pacientes apresentam recuperação incompleta e desenvolvem hipertonia, hipercinesia ou sincinesia. A toxina botulínica associada à fisioterapia é uma opção no tratamento da sincinesia.

MÉTODOS

No presente estudo, relata-se o caso de uma paciente com boa resposta terapêutica ao uso de toxina botulínica para correção de assimetria facial. A revisão da literatura especializada, realizada entre maio e julho de 2018, utilizou artigos científicos selecionados por meio de busca no banco de dados do Pubmed. As palavras-chave empregadas foram paralisia de Bell, paralisia facial e toxina botulínica.

Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram a abordagem terapêutica do emprego da toxina botulínica no tratamento da sincinesia e da assimetria facial pós-paralisia facial, com ênfase nos casos de paralisia de Bell. Foram excluídos estudos que relatavam o emprego da toxina botulínica em outras etiologias de assimetria facial.

Logo em seguida, buscou-se estudar e comparar o número de pacientes envolvidos em cada estudo (n), a toxina botulínica utilizada, a dose média utilizada, o intervalo de aplicação, a duração do efeito e o tempo de seguimento.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 54 anos, referiu que, durante o verão de 1999, quando saiu de um ambiente refrigerado para outro com temperatura ambiente, apresentou paresia e parestesia na hemiface esquerda. Foi realizado o diagnóstico de paralisia de Bell e iniciado tratamento com corticoterapia sistêmica e fisioterapia (crio e eletroestimulação). Apresentava história de episódios de herpes no mesmo território acometido pela paralisia, tendo sido o último há quatro meses. Manteve seqüela da paralisia da hemiface esquerda e sincinesia oro-ocular, com fechamento do olho esquerdo ao sorrir (Figura 1). Quando recruta a musculatura da mímica facial do lado não acometido (para contrair – Figura 2 ou elevar a fronte direita – Figura 3, fechamento da cavidade oral e deslocamento lateral – Figura 4), também ocorre o fechamento do olho esquerdo. Há contratura da banda do platisma ipsilateral, causando dor na região (Figura 5). Faz aplicações anuais de toxina botulínica (já realizou cerca de 16 sessões), com redução da assimetria, das contraturas do-



FIGURA 1: Sincinesia oro-ocular, com fechamento do olho esquerdo quando a paciente sorri, antes e depois da aplicação de toxina botulínica



FIGURA 3: Fechamento do olho esquerdo quando a paciente recruta a musculatura da mímica facial do lado não acometido para elevar a fronte, antes e depois da aplicação de toxina botulínica



FIGURA 2: Fechamento do olho esquerdo quando a paciente recruta a musculatura da mímica facial do lado não acometido para contrair a fronte, antes e depois da aplicação de toxina botulínica



FIGURA 4: Fechamento do olho esquerdo quando a paciente recruta a musculatura da mímica facial do lado não acometido para o deslocamento lateral da cavidade oral, antes e depois da aplicação de toxina botulínica

lorosas e da sincinesia. Está em acompanhamento multidisciplinar com otorrinolaringologista, neurologista, dermatologista e fisioterapeuta. Optou-se pela aplicação de toxina onabotulínica A (no total de 85U – Figura 6 e Tabela 1), com o uso de creme anestésico antes do procedimento e seringa com agulha 30G, a fim de reduzir a dor da injeção. Na hemiface esquerda (acometida) foram aplicadas injeções de 1U de toxina botulínica em três pontos no músculo orbicular do olho e 2U em cada um dos quatro pontos no músculo platisma a fim de aliviar espasmos. O músculo corrugador também foi abordado, tendo sido feitas 3U em um ponto de aplicação, com o intuito de reduzir a hipertonia. A aplicação seletiva na hemiface direita (não acometida), na frente, glabella, orbicular do olho e da boca, músculo depressor do ângulo oral, masseter, mental, nasal e platisma foi orientada



FIGURA 5: Pontos de aplicação de toxina botulínica no platisma com o intuito de aliviar espasmos

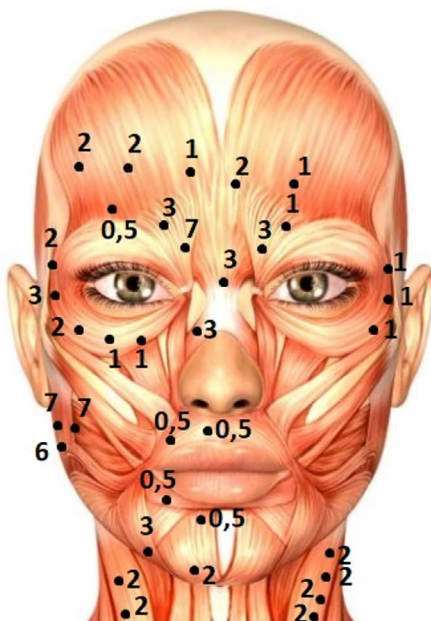


FIGURA 6: Esquema que mostra os pontos de aplicação de toxina botulínica na hemiface esquerda (acometida), no músculo orbicular do olho e platisma a fim de aliviar espasmos e corrigir sincinesia. Aplicação seletiva na hemiface direita (não acometida), na tentativa de melhorar a assimetria facial e corrigir algumas rugas

na tentativa de melhorar a assimetria facial e corrigir algumas rugas, segundo a tabela 1. Os resultados funcional e estético foram considerados satisfatórios pela paciente, na revisão 20 dias após o procedimento.

DISCUSSÃO

A paralisia de Bell é a causa mais comum de paralisia do neurônio motor facial e acomete fibras motoras, sensitivas e parassimpáticas. Foi descrita pela primeira vez em 1830 por Charles Bell e apresenta taxa de incidência entre 15 a 40 por 100.000 pacientes.² De acordo com Eviston TJ *et al*,¹ não há preferência por sexo, mas tende a ocorrer em faixas etárias mais avançadas.

A patogênese ainda é controversa e está relacionada à infecção pelo herpes-vírus tipo 1, à compressão de nervo (mecanismos isquêmicos) e à autoimunidade. Sabe-se que os subtipos de herpes-vírus HSV-1, HSV-2 EVZV se estabelecem de forma latente em múltiplos gânglios cranianos, raiz dorsal e gânglio autonômico após a exposição mucocutânea.³ Acredita-se que a degradação intra-axonal e a ativação de vias apoptóticas em resposta ao vírus, associadas a um fenótipo susceptível, contribuam para o episódio de paralisia facial.¹

O tratamento combinado com aciclovir e corticosteroides para a paralisia de Bell clássica na fase aguda continua controverso.⁴ Alguns autores sugerem uso apenas de corticosteroides sistêmicos.

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum*.⁵ Atua na membrana pré-sináptica da junção neuromuscular, inibindo a liberação de acetilcolina e provocando uma redução dose-dependente da contração muscular.

Após a fase de paralisia dos músculos da face, há tendência à hipertonia. A toxina realiza a quimiodenervação, enfraquecendo os músculos hipertônicos e contribuindo na correção da assimetria facial e da sincinesia.

A sincinesia corresponde à contração muscular anormal involuntária durante movimentos voluntários, atribuídos à reinnervação aberrante após injúria nervosa. Pode ser oro-ocular, com o fechamento do olho quando o paciente sorri ou se alimenta, ou óculo-oral, com desvio labial quando fecha o olho. A ativação das bandas platismais ao movimento da hemiface contralateral também ocorre.¹ Além das bandas platismais, a paciente apresenta sincinesia oro-ocular.

TABELA 1: DOSE APLICADA DE ACORDO COM O GRUPO MUSCULAR

Grupo muscular	Dose utilizada no lado não paralisado	Total de unidades utilizadas
Frontal	5 pontos, 0,5-2U	7,5U
Glabela-próceros	2 pontos, 3-7 U	10U
Nasal	1 ponto, 3U	3U
Masseter	3 pontos, 6-7U	19U
Orbicular da boca	4 pontos, 0,5U	2U
Depressor do ângulo oral	1 ponto, 3U	3U
Mental	1 ponto, 2U	2U
Platisma	2 pontos, 2U	4U

TABELA 2: REVISÃO DA LITERATURA

AUTOR	n	COM PB	LOCAL	TOXINA UTILIZADA	DOSE/DOSE MÉDIA UTILIZADA	INTERVALO DE APLICAÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO	FOLLOW-UP
Chua CN et al, 2004 ⁸	5	3	Inglaterra	Abobotulínica toxina A	40 - 120U	3 meses	2 - 3 meses	*
Finn JC, 2004 ⁹	2	1	EUA	*	*	*	*	*
Bulstrode NW et al, 2005 ²	23	23	Inglaterra	Abobotulínica toxina A	*	1 mês	*	37 meses
Borodic G et al, 2005 ¹⁰	30	20	EUA	*	*	*	*	*
Ito H et al, 2007 ¹¹	11	7	Japão	Onabotulínica toxina A	5,76U (4-18,75U)	14,5 semanas	*	43 meses
De Maio et al, 2007 ¹²	18	*	Brasil	Abobotulínica toxina A	112U	*	3 - 6 meses	180 dias
Toffola ED et al, 2009 ¹³	30	11	Itália	Onabotulínica toxina A	15,7U (7,5-27,5U)	*	4 meses	*
Álvaro MLN et al, 2010 ¹⁴	48	48	Espanha	Onabotulínica toxina A	*	4 meses	*	18 meses
Terzis JK et al, 2012 ¹⁵	18	18	EUA	*	45U	3-4 meses	3-4 meses	pelo menos 18 meses
Sadiq SA et al, 2012 ¹⁶	14	1	Inglaterra	Abobotulínica toxina A	30U (10-80U)	*	média de 13 semanas (7 a 24 sem.)	*
Filipo et al, 2012 ¹⁷	41	28	Itália	Onabotulínica toxina A	17-36U	única aplicação	2-3 meses	2 anos e 3 meses
Choi KH et al, 2013 ¹⁸	42	24	Coreia do Sul	Onabotulínica toxina A	No lado paralisado: 10 a 26U; no lado não paralisado: 35 a 72U	*	*	2 anos
Monini et al, 2013 ¹⁹	20	0	Itália	Onabotulínica toxina A	10 a 40U	*	*	2 anos
Kim J et al, 2013 ²⁰	18	9	Coreia do Sul	Onabotulínica toxina A	47,5±8,4U (32-68U)	única aplicação	6 meses	2 anos
Mendonça MCC et al, 2014 ²¹	12	2	Brasil	Onabotulínica toxina A	8,2-51U	90 - 120 dias	*	2 anos e 11 meses
Pourmomeny AA et al, 2015 ²²	34	34	Irã	Abobotulínica toxina A	*	única aplicação	*	4 meses
Risoud M et al, 2015 ²³	30	0	França	Onabotulínica toxina A	No lado paralisado: 10,4U; no lado não paralisado: 9,8U	4-6 meses	*	média de 2,3 anos
Salles AG et al, 2015 ²⁴	353	79	Brasil	Onabotulínica e Abobotulínica toxina A	17,3U-38,5U (2-106U)	196 dias	*	11 anos
Remigio AFN et al, 2015 ²⁵	55	*	Brasil	Onabotulínica e Abobotulínica toxina A	15-70U de Onabotulínica ou 16-64U de Abobotulínica	*	6 meses	6 meses
Mandrini S et al, 2016 ²⁶	27	13	Itália	Onabotulínica toxina A	5,9U-18,6U	média 7,7 meses	5 meses	*
Bennis Y et al, 2016 ²⁷	50	*	França	*	21-37U	*	*	*
Sahan et al, 2017 ²⁸	1	0	Turquia	Toxina botulínica tipo A + ácido hialurônico	20,5U	*	*	4 semanas
Neville et al, 2017 ²⁹	51	*	Inglaterra	*	0,5 a 5U a cada ponto. Dose total não informada	4 meses	3-4 meses	18 meses

Dose administrada de acordo com o grupo muscular (PB: PARALISIA DE BELL, *NÃO INFORMADO)

No tratamento da sincinesia, as injeções pontuais de toxina botulínica no músculo orbicular e platísmia aliviam espasmos e devem ser associadas à fisioterapia, com foco em particular nos exercícios de bioestimulação.⁶ A aplicação seletiva na hemiface não acometida, na frente e no músculo depressor do ângulo oral pode ser considerada na tentativa de melhorar a assimetria facial, conforme foi realizado na paciente relatada. Importante ressaltar que a aplicação no músculo zigomático parastésico ou acometido com sincinesia não é recomendada para evitar a perda da sua função no sorriso.¹

Segundo Jowett *et al*,⁷ a dose inicial recomendada para correção da fraqueza da sobrancelha contralateral é de 9U de toxina no músculo frontal, distribuída em três zonas, seguindo padrão triangular, sempre 1,5cm acima da sobrancelha para evitar ptose palpebral. A dose inicial para o músculo platísmia seria 20U distribuídas em quatro zonas (padrão retangular), 2cm abaixo do mento.

Alguns pacientes necessitam de três-quatro aplicações anuais enquanto outros não se beneficiam. A paciente relatada já fez cerca de 16 aplicações anuais, sem perda da eficácia. Nega eventos adversos e realiza sessões de fisioterapia como adjuvante.

A revisão da literatura (Tabela 2) demonstrou que o número de pacientes envolvidos em cada estudo sobre paralisia facial e tratamento com toxina botulínica variou de um a 353, e a toxina botulínica utilizada foi toxina A onabotulínica e abobotulínica. A dose média utilizada em cada paciente variou de 2U a 120U, o intervalo de aplicação variou de aplicação única a 7,7 meses, com duração do efeito de dois a seis meses e tempo de seguimento de um mês a 11 anos.

CONCLUSÃO

A aplicação de toxina botulínica nos pacientes com seqüela de paralisia de Bell (aproximadamente 16% dos casos)² é uma terapia auxiliar para redução de sincinesia e de assimetrias faciais. Muitas vezes realizada por outras especialidades médicas, também é campo de atuação de dermatologistas, sendo necessários o estudo e o domínio da técnica para a segurança do paciente e a obtenção de resultados satisfatórios. ●

Agradecimentos

Aos pacientes do Ambulatório de Cosmiatria e Correção do Hospital Universitário Pedro Ernesto/Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

REFERÊNCIAS

1. Eviston TJ, Croxson GR, Kennedy PG, Hadlock T, Krishnan AV. Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(12):1356-61.
2. Bulstrode NW, Harrison DH. The phenomenon of the late recovered Bell's palsy: treatment options to improve facial symmetry. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115(6):1466-71.
3. Mitchell BM, Bloom DC, Cohrs RJ, Gilden DH, Kennedy PG. Herpes simplex virus-1 and varicella-zoster virus latency in ganglia. *J Neurovirol*. 2003;9(2):194-204.
4. Kennedy PG. Herpes simplex virus type 1 and Bell's palsy - a current assessment of the controversy. *J Neurovirol*. 2010;16(1):1-5.
5. Simpson LL. The origin, structure and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev*. 1981;33(3):155-88.
6. Hadlock TA, Greenfield LJ, Wernick-Robinson M, Cheney ML. Multimodal approach to management of the paralyzed face. *Laryngoscope*. 2006;116(8):1385-8.
7. Jowett N, Hadlock TA. Contemporary Management of Bell Palsy. *Facial Plast Surg*. 2015;31(2):93-102.
8. Chua CN, Quhill F, Jones E, Voon LW, Ahad M, Rowson N. Treatment of aberrant facial nerve regeneration with botulinum toxin A. *Orbit*. 2004;23(4):213-18.
9. Finn JC. Botulinum toxin type A: fine-tuning treatment of facial nerve injury. *J Drugs Dermatol*. 2004;3(2):133-7.
10. Borodic G, Bartley M, Slatery W, Glasscock M, Johnson E, Malazio C, et al. Botulinum toxin for aberrant facial nerve regeneration: double-blind, placebo-controlled trial using subjective endpoints. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(1):36-43.
11. Ito H, Ito H, Nakano S, Kusaka H. Low-dose subcutaneous injection of botulinum toxin type A for facial synkinesis and hyperlacrimation. *Acta Neurol Scand*. 2007;115(4):271-4.
12. de Maio M, Bento RF. Botulinum toxin in facial palsy: an effective treatment for contralateral hyperkinesis. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(4):917-27.
13. Toffola ED, Furini F, Redaelli C, Prestifilippo E, Bejor M. Evaluation and treatment of synkinesis with botulinum toxin following facial nerve palsy. *Disabil Rehabil*. 2010;32(17):1414-8.
14. Álvaro MLN, Junyent J, Torrent L. Toxina botulínica y parálisis facial. Nuestra experiencia. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61(4):277-81.
15. Terzis JK, Karypidis D. Therapeutic strategies in post-facial paralysis synkinesis in adult patients. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(6):925e-39e.
16. Sadiq SA, Khwaja S, Saeed SR. Botulinum toxin to improve lower facial symmetry in facial nerve palsy. *EYE*. 2012;26(11):1431-36.
17. Filipo R, Spahiu I, Covelli E, Nicastrì M, Bertoli GA. Botulinum toxin in the treatment of facial synkinesis and hyperkinesis. *Laryngoscope*. 2012;122(2):266-70.
18. Choi KH, Rho SH, Lee JM, Jeon JH, Park SY, Kim J. Botulinum toxin injection of both sides of the face to treat post - paralytic facial synkinesis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66(8):1058-63.
19. Monini S, de Carlo A, Biagini M, Buffoni A, Volpini L, Lazzarino AI, et al. Combined protocol for the treatment of secondary effects from facial nerve palsy. *Acta Otolaryngol*. 2011;131(8):882-6.
20. Kim J. Contralateral botulinum toxin injection to improve facial asymmetry after acute facial paralysis. *Otol Neurotol*. 2013;34(2):319-24.

21. Mendonça MCC, Lopes MGA, Siqueira RR, Oliveira FQ, Pascoal G, Gamonal ACC. Correction of facial asymmetries and dyskinesias with botulinum toxin type A. *Surg Cosmet Dermatol* 2014;6(3):221-4.
22. Pourmomeny AA, Asadi S, Cheatsaz A. Management of facial synkinesis with a combination of BTX-A and biofeedback: a randomized trial. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2015;27(83):409-15.
23. Risoud M, Aljudaibi N, Duquennoy- Martinot V, Guerreschi P. Long - term sequelae treatment of peripheral facial paralysis with botulinum toxin type A: Repartition and kinetics of doses used. *Ann Chir Plast Esthét*. 2016; 61(1):10-15.
24. Salles AG, da Costa EF, Ferreira MC, Remigio AF, Moraes LB, Gemperli R. Epidemiologic Overview of Synkinesis in 353 Patients with Longstanding Facial Paralysis under Treatment with Botulinum Toxin for 11 Years. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(6):1289-98.
25. Remigio AFN, Salles AG, Faria JCM, Ferreira MC. Comparison of the efficacy of OnabotulinumtoxinA and AbobotulinumtoxinA at the 1:3 conversion ratio for the treatment of asymmetry after long-term facial paralysis. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(1):239-49.
26. Mandrini S, Comelli M, Dall'angelo A, Togni R, Cecini M, Pavese C, et al. Long-term facial improvement after repeated BoNT-A injections and mirror biofeedback exercises for chronic facial synkinesis: a case-series study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016;52(6):810-18.
27. Grassi Salles A. Reply: Epidemiologic overview of synkinesis in 353 patients with longstanding facial paralysis under treatment with botulinum toxin for 11 years. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(2):376e-80e.
28. Sahan A, Tamer F. Restoring facial symmetry through non - surgical cosmetic procedures after permanent facial paralysis: a case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2017; 26(2): 41-42.
29. Neville C, Venable V, Aslet M, Nduka C, Kannan R. An objective assessment of botulinum toxin type A injection in the treatment of post-facial palsy synkinesis and hyperkinesis using the synkinesis assessment questionnaire. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017; 70(11): 1624-28.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Chan I Thien |  ORCID 0000-0002-3188-959X


Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Mairam Santos Steffen |  ORCID 0000-0003-1728-9640

Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Mariana Rita de Novaes Fernandes |  ORCID 0000-0003-1359-7187

Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Daniela Alves Pereira Antelo |  ORCID 0000-0001-8203-1772

Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.