



www4.fsanet.com.br/revista

Revista Saúde em Foco, Teresina, v. 10, n. 2, art. 2, p. 29-43, mai./ago. 2023

ISSN Eletrônico: 2358-7946

<http://dx.doi.org/10.12819/rsf.2023.10.2.2>

Eficácia da Toxina Botulínica para Tratamento de Dores Crônicas

Efficacy of Botulinum Toxin for Treating Chronic Pain

Isadora Alejandra Figueiredo Vidal

Graduanda do curso de Biomedicina pela Universidade Positivo Londrina
E-mail: isa.figueiredovidal@gmail.com

Gabrielly Rodrigues dos Santos

Graduanda do curso de Biomedicina pela Universidade Positivo Londrina
E-mail: rodriguesgabs844@gmail.com

Kayla Mariane Marçal

Graduanda do curso de Biomedicina pela Universidade Positivo Londrina
E-mail: kaylamari8475@gmail.com

Gabriele Brogin

Graduanda do curso de Biomedicina pela Universidade Positivo Londrina
E-mail: brogingabriele@gmail.com

Natália Kimie Matsubara

Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Catarina
Professora do curso de Biomedicina da Universidade Positivo Londrina
E-mail: matsubara.natalia@gmail.com

Endereço: Isadora Alejandra Figueiredo Vidal

Universidade Positivo. Rua João Rogério Ribeiro Bonesi,
150. CEP: 86047-625, Londrina, PR, Brasil.

Endereço: Gabrielly Rodrigues dos Santos

Universidade Positivo. Rua João Rogério Ribeiro Bonesi,
150. CEP: 86047-625, Londrina, PR, Brasil.

Endereço: Kayla Mariane Marçal

Universidade Positivo. Rua João Rogério Ribeiro Bonesi,
150. CEP: 86047-625, Londrina, PR, Brasil.

Endereço: Gabriele Brogin

Universidade Positivo. Rua João Rogério Ribeiro Bonesi,
150. CEP: 86047-625, Londrina, PR, Brasil

Endereço: Natália Kimie Matsubara

Universidade Positivo. Rua João Rogério Ribeiro Bonesi,
150. CEP: 86047-625, Londrina, PR, Brasil.

Editor-Chefe: Dr. Tonny Kerley de Alencar Rodrigues

Artigo recebido em 18/11/2024. Última versão
recebida em 04/12/2024. Aprovado em 05/12/2024.

Avaliado pelo sistema Triple Review: a) Desk Review
pelo Editor-Chefe; e b) Double Blind Review
(avaliação cega por dois avaliadores da área).

Revisão: Gramatical, Normativa e de Formatação



RESUMO

A toxina botulínica é obtida a partir da bactéria *Clostridium botulinum*, um bacilo Gram-positivo anaeróbico. A substância é popularmente conhecida por possuir capacidade de inibir a liberação do neurotransmissor acetilcolina no terminal nervoso, responsável pela contração muscular. Diante disso, o relaxamento muscular é ocasionado e o ciclo de espasmo-dor é interrompido. Inúmeras pesquisas foram realizadas visando o uso da toxina para o tratamento de dores em pacientes acometidos por determinadas doenças e dores crônicas. Portanto, este estudo propôs verificar a utilização da toxina botulínica do tipo A como recurso terapêutico no tratamento de dores crônicas. A pesquisa, de revisão bibliográfica descritiva com caráter qualitativo, averiguou a eficácia do uso terapêutico da neurotoxina em casos de dor neuropática refratária, vaginismo, enxaqueca, e dor orofacial de origem miofascial. Concluiu-se que a toxina botulínica do tipo A possui elevada capacidade de tratamento paliativo para diversos tipos de dores crônicas, podendo se tornar uma alternativa em casos de dores refratárias a outras terapias convencionais. Entretanto, mais estudos são necessários para a padronização de doses, vias de administração e duração do tratamento.

Palavras-chave: Dor. Toxina Botulínica. *Clostridium Botulinum*. Tratamento Paliativo.

ABSTRACT

The botulinum toxin is obtained from the bacteria *Clostridium botulinum*, which is an anaerobic Gram-positive bacillus. It is popularly known for the ability to inhibit the release of the acetylcholine neurotransmitter in the nerve terminal, which is responsible for muscle contraction. As a result, the muscle relaxes, and the spasm-pain cycle is interrupted. Numerous research were conducted focusing on the botulinum toxin as pain treatment in patients suffering from certain diseases and chronic pain. Therefore, this study proposed to verify the use of botulinum toxin type A as a therapeutic resource in the treatment of chronic pain. This qualitative literature review investigated the therapeutic effectiveness of the botulinum toxin in cases of refractory neuropathic pain, vaginismus, migraine, and orofacial pain from myofascial conditions. The botulinum toxin type A has high capacity as a palliative treatment for several types of chronic pain and may be an alternative in cases of pain unresponsive to other conventional therapies. However, further studies should be conducted to standardize doses, routes of administration, and treatment duration.

Keywords: Pain. Botulinum Toxin. *Clostridium Botulinum*. Palliative Treatment.

1 INTRODUÇÃO

A dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano tecidual real ou potencial. Os estímulos são enviados pelos nervos ao sistema nervoso central, para que este responda através de liberação de diversos neurotransmissores. A dor é de extrema importância para os seres humanos, pois age como um alerta, indicando mau funcionamento no corpo que precisa ser investigado (RAJA *et al.*, 2020; MESSIAS *et al.*, 2020).

Quando a dor apresenta duração igual ou superior a 3 meses, esta é classificada como crônica, e está relacionada a um processo de sensibilização do sistema nervoso central. Já a dor aguda, ocorre através de manifestações de curtas durações, e quando os eventos se repetem periodicamente, é classificada como dor recorrente. Atualmente, existem inúmeras opções de tratamento para dor, incluindo fármacos, psicoterapias, atividades físicas, fisioterapias e práticas integrativas da saúde. Embora as dores tenham seus métodos de tratamento estabelecidos pela literatura, dores crônicas ou intensas requerem métodos terapêuticos atípicos (CROFFORD, 2015; MESSIAS *et al.*, 2020).

Os primeiros registros a respeito da toxina botulínica foram realizados no início do século XIX; entretanto, a bactéria *Clostridium botulinum* foi catalogada apenas no final século pelo professor belga Emile Van Ermenger, o qual a classificou em sete cepas: A, B, C1, D, E, F e G. Apesar do sorotipo C2 também ser produzido através do microorganismo, não é considerado uma neurotoxina. A toxina botulínica é o produto da fermentação desta bactéria Gram-positiva, sendo uma neurotoxina que bloqueia a liberação de acetilcolina pelo terminal nervoso, relaxando a musculatura dolorosa e interrompendo o ciclo espasmo-dor. Dentre as toxinas, a mais eficaz e estudada em fins terapêuticos para dor é a do tipo A (ERBGUTH, 2008; SPOSITO, 2009).

Levando-se em consideração os dados existentes sobre o uso da toxina botulínica do tipo A, é importante verificar a possibilidade de seu uso no tratamento de dores crônicas através do relaxamento muscular pelo bloqueio de acetilcolina para expandir o entendimento sobre este produto para aplicação terapêutica. Assim, o presente estudo teve como objetivo verificar a eficácia do uso da toxina botulínica do tipo A como agente terapêutico no tratamento de diferentes tipos de dores crônicas e refratárias através do bloqueio da contração muscular.

2 METODOLOGIA

2.1 DESENHO DE ESTUDO

Esta revisão bibliográfica teve caráter descritivo qualitativo sobre a utilização terapêutica da toxina botulínica no tratamento de dores crônicas. A busca das referências foi realizada entre 6 de março e 15 de novembro de 2024, nas bases de dados eletrônicas Google Acadêmico, Scielo e Pubmed.

Foram utilizados os seguintes termos como estratégia de busca, em inglês e português: “toxina botulínica”, “tratamento de dor”, “Botox”, “dor crônica” e “*Clostridium botulinum*”, combinados com os operadores booleanos AND e OR. A pesquisa eletrônica foi posteriormente complementada por uma pesquisa manual das referências dos artigos incluídos para identificar casos adicionais.

2.2 Critérios de Elegibilidade

Os critérios de inclusão foram definidos como relato de caso, estudos originais em humanos, publicados nos últimos 20 anos, nos idiomas inglês e português, que abordassem a toxina botulínica em tratamento de dor. Revisões narrativas ou bibliográficas, trabalhos de conclusão de curso, dissertações ou teses, publicações incompletas, realizadas anteriormente ao ano de 2004 ou que fugissem ao tema foram excluídos dessa revisão.

2.3 Seleção dos Estudos

Foi realizada a análise por 5 autores de forma independente dos títulos e resumos para identificar estudos para possível inclusão. Após a análise, todos os artigos foram revisados na íntegra pelos autores para assegurar o cumprimento dos critérios de elegibilidade. As variáveis analisadas foram as seguintes: tipo de dor tratada pela toxina botulínica, duração média do tempo de ação no alívio de dor e melhora na qualidade de vida.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Origem da Toxina Botulínica

O primeiro registro a respeito da toxina botulínica foi publicado em 1817, por Justinus Kerner, médico responsável por descrever o botulismo e a intoxicação alimentar comumente

associada ao consumo de salsichas defumadas. Inicialmente, a toxina botulínica era considerada letal devido ao seu elevado nível de toxicidade e ao número de mortes. Através de estudos realizados por Kerner, concluiu-se que a toxina botulínica afetava o sistema nervoso. Entretanto, teorizou-se que a toxina poderia ser utilizada a favor da medicina, principalmente no tratamento de disfunções neuronais. Embora os estudos realizados por Kerner tenham desempenhado um papel fundamental, a bactéria *Clostridium botulinum* foi identificada apenas em 1895, na Bélgica, por Emile Pierre Marie Van Ermengen, quando 34 pessoas foram contaminadas ao consumirem um alimento em comum, possibilitando o isolamento e estudo da bactéria (ERBGUTH, 2008; SPOSITO, 2009).

A toxina botulínica é uma neurotoxina obtida através da fermentação da bactéria *Clostridium botulinum*, um bacilo Gram-positivo, anaeróbio e esporulado classificado em diferentes sorotipos: A, B, C1, D, E, F e G. O sorotipo C2 não é considerado uma neurotoxina. Ainda que todos os sorotipos possuam a capacidade de inibir a liberação do neurotransmissor acetilcolina no terminal nervoso, seus mecanismos de ação e eficácia tendem a variar de acordo com as substâncias presentes em cada cepa. O sorotipo mais comumente utilizado para fins terapêuticos é a toxina botulínica do tipo A, após os estudos realizados apontarem resultados positivos quanto à sua potência e eficácia. A variante A é geralmente obtida laboratorialmente, assim como a toxina do tipo B (COLHADO *et al.*, 2009; SPOSITO, 2009).

A aplicação clínica da toxina botulínica do tipo A iniciou-se em 1978, pelo médico oftalmologista Alan Scott, ao testar o uso da toxina para o tratamento de estrabismo. Posteriormente, a neurotoxina foi utilizada no tratamento de blefarospasmo, espasmo hemifacial, além de outras doenças para a qual o uso da toxina botulínica foi indicado quando se observou que a neurotoxina possuía a capacidade de relaxamento muscular, além da diminuição de rugas e linhas de expressão. O uso da toxina botulínica do tipo A como intervenção foi aprovado pela *Food and Drug Administration*, agência reguladora dos Estados Unidos, em 1989. Entretanto, a utilização da toxina botulínica é contraindicada para pacientes portadores de doenças neuromusculares, como miastenia grave, síndrome de Lambert Eaton, doença autoimune adquirida, distúrbio de transmissão neuromuscular associado à fadiga e a fraqueza anormais ao exercício, gravidez ou lactantes, pacientes que fazem uso de aminoglicosídeos e alergia à substância (COLHADO *et al.*, 2009; SPOSITO, 2009).

3.2 Mecanismo de Ação

A toxina botulínica do tipo A consiste em uma cadeia polipeptídica simples, formada a partir de 150.000 Daltons, subdividida em outras duas cadeias: uma pesada, com 100.000 Daltons, responsável por se ligar aos receptores extracelulares e internalizar a toxina nos terminais colinérgicos pré-sinápticos, e uma cadeia leve, com 50.000 Daltons. Esta, por sua vez, inibe a liberação cálcio-dependente de neurotransmissores na fenda pré-sináptica através da quebra das proteínas de ligação ao fator solúvel sensível a N-etilmaleimida (SNARE), responsáveis pela fusão das vesículas com o terminal axonal. Desta forma, a toxina botulínica atua bloqueando seletivamente a liberação de acetilcolina na membrana pré-sináptica, provocando apenas o relaxamento muscular, não causando qualquer influência sobre a síntese e o armazenamento de acetilcolina (COLHADO *et al.*, 2009; SPOSITO, 2009).

O relaxamento muscular acontece na área muscular em que a dose da toxina botulínica é administrada, causando a diminuição significativa de terminações nervosas e impedindo com que a musculatura se contraia temporariamente durante o efeito da toxina. O efeito da neurotoxina é temporário devido ao tônus muscular se recuperar através do crescimento axonal nas terminações nervosas, enervando novamente o músculo. Assim, a aplicação de determinadas doses intramusculares gera o enfraquecimento da musculatura por redução parcial da inervação química sem provocar paralisia completa, interrompendo temporariamente o ciclo de espasmo-dor e aliviando a dor muscular (COLHADO *et al.*, 2009; SPOSITO, 2009).

A restauração da função muscular após a injeção de toxina botulínica ocorre gradualmente por meio de dois processos: o brotamento neural, onde novos brotos axonais se desenvolvem; e a reinervação da região, que leva à formação de novas placas de terminações nervosas menores. Novos elementos interconectados de proteínas SNARE começam a se formar dentro de 2 a 3 meses após a aplicação, os quais são essenciais para a exocitose de acetilcolina. Durante esse período, as cadeias mais leves da toxina permanecem inativas e as extremidades nervosas recuperam gradualmente sua funcionalidade, e o músculo submetido ao procedimento passa por um processo de regeneração, impulsionado pelas proteínas presentes nas vesículas de acetilcolina, sendo comumente reconstituído em um período de um a quatro meses (COLHADO *et al.*, 2009; SPOSITO, 2009).

3.3 Toxina Botulínica no Tratamento de Enxaqueca

A migrânea ou enxaqueca crônica afeta aproximadamente 15% da população, resultando em impacto negativo na qualidade de vida. É caracterizada por uma dor de cabeça pulsátil, intensa e recorrente, frequentemente acompanhada de náuseas, vômitos e fotofobia. O tratamento realizado em pacientes com enxaqueca crônica devido ao uso excessivo de fármacos é considerado difícil, pois as medicações profiláticas devem ser utilizadas em maiores quantidades, juntamente ao estilo de vida do paciente, evitando as crises diárias. Devido à gravidade das dores e reações adversas aos medicamentos, a toxina botulínica surge como método alternativo de tratamento para minimizar as crises (EIGENBRODT *et al.*, 2021; MARTINELLI *et al.*, 2022).

Os dois ensaios clínicos que levaram à aprovação da toxina no tratamento da enxaqueca utilizaram um conjunto padronizado de injeções chamado protocolo “*PHASE III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*” (PREEMPT). De acordo com o estudo PREEMPT publicado em 2010, a toxina botulínica tem demonstrado eficácia no tratamento da enxaqueca crônica. O estudo envolveu a análise de 1.389 pacientes ao longo de um período de seis meses após a aplicação da toxina ao longo do crânio, em 31 pontos, nas regiões frontal, temporal, occipital, paraespinal e trapézio. Mais de 600 pacientes experimentaram melhorias no último mês, com uma redução de 15 para 8 dias de crises por mês, bem como uma redução de 50% na intensidade da dor (BLUMENFELD *et al.*, 2010; MARTINELLI *et al.*, 2022).

O protocolo usualmente adotado no estudo PREEMPT consiste na administração de 155 unidades da toxina botulínica tipo A. Após a aplicação dessa quantidade, ainda há um saldo de 45 unidades disponíveis para serem utilizadas em pontos relacionados ao bruxismo, que é extremamente comum em quem tem cefaleia e enxaqueca crônica. Outra vantagem da toxina botulínica para o tratamento da enxaqueca é a redução do uso de medicamentos, já que estudos realizados mostraram uma menor quantidade de medicamentos e doses diárias usadas pelos pacientes com enxaqueca (COLHADO *et al.*, 2009; MARTINELLI *et al.*, 2022).

Em um estudo de Molaei *et al.* (2024), o uso da toxina botulínica reduziu a frequência, severidade e duração dos episódios de enxaqueca, além do uso de medicações analgésicas em mais de 70% dos pacientes após 2 semanas da aplicação. Os resultados também foram favoráveis em duas revisões sistemáticas com meta-análise incluindo 32 e 24 estudos utilizando a aplicação de toxina botulínica para tratamento de enxaqueca, respectivamente (FRANK *et al.*, 2021; SHATERIAN *et al.*, 2022; MOLAEI *et al.*, 2024).

3.4 Toxina Botulínica no Tratamento de Vaginismo

O vaginismo é uma das condições sexuais mais comuns em mulheres, onde há a contração dos músculos perineais durante a penetração vaginal, impedindo o ato. Essa disfunção tende a ocorrer durante o ato sexual e exames ginecológicos, na utilização do espéculo ginecológico ou outros objetos. Atualmente, sabe-se que o vaginismo está associado a fatores psicológicos e físicos, como ansiedade ou medo, falta de educação sexual, histórico de abuso sexual e físico, questões culturais e religiosas, infecções sexualmente transmissíveis, atrofia vaginal, doença inflamatória pélvica e câncer (MOREIRA, 2013; HELMI, 2022).

O tratamento para vaginismo varia, incluindo dessensibilização gradual utilizando dilatadores de diferentes tamanhos, terapia cognitivo-comportamental e uso de toxina botulínica intramuscular. Seu uso foi reportado em um caso publicado em 1997 por Brin e Vapnek para vaginismo secundário, obtendo resultados promissores. Ainda, uma revisão sistemática e meta-análise de 2019 avaliou os efeitos da injeção de toxina botulínica para tratamento de vaginismo a partir de 11 estudos com um total de 478 pacientes e concluiu que o tratamento foi eficaz para resolução da dor na doença (BRIN; VAPNEK, 1997; VELAYATI *et al.*, 2019).

O estudo realizado na Clínica Ginecológica e Obstetrícia do Hospital Universitário de Mustansiriyah, no Iraque, atendeu 99 mulheres entre os 15 e 67 anos, categorizando-as de acordo com o tipo de vaginismo apresentado (primário ou secundário) com diagnósticos definitivos. O tratamento ocorreu por meio de injeções de toxina botulínica do tipo A aplicadas no músculo bulboesponjoso e nas áreas submucosas laterais do intróito. A neurotoxina foi administrada inicialmente em doses baixas, e não apresentou uma melhora significativa no quadro das pacientes. No caso de doses maiores, obteve-se uma melhora relevante em relação a dores sentidas na penetração durante as relações sexuais, execução exames ginecológicos com espéculo ginecológico, inserção dos dedos ou de dilatadores. Além disso, 80,8% das mulheres atendidas relataram que não obtiveram efeitos colaterais ao tratamento realizado, e o uso da toxina botulínica auxiliou inclusive no caso de pacientes com incontinência urinária e anal (HELMI., 2022).

Em um recente estudo prospectivo com duração de 18 meses, a toxina botulínica administrada pela via submucosa se mostrou eficaz para vaginismo refratário em 95% das pacientes, as quais não reportam efeitos adversos. Assim, o tratamento terapêutico a partir da toxina botulínica parece eficaz para o tratamento de vaginismo em mulheres de diversas idades (DESAI *et al.*, 2024).

3.5 Toxina Botulínica no Tratamento da dor Neuropática

A dor neuropática ocorre devido a um dano no sistema nervoso central ou periférico, afetando cerca de 10% da população. As condições mais comuns incluem a dor radicular, orofacial, pós-traumática, polineuropatia diabética e não-diabética e hanseniana. Ainda, é uma das condições de dores crônicas com maior resistência a tratamentos (HARY *et al.*, 2022).

A hanseníase ou lepra, como é conhecida popularmente, é uma doença crônica ocasionada pelo microrganismo *Mycobacterium leprae*, uma bactéria que afeta principalmente nervos periféricos, células de Schwann, pele, olhos, testículos, mucosa do nariz e da garganta. Os pacientes acometidos pela doença tendem a apresentar erupções cutâneas e protuberâncias características que não ocasionam coceira, mas podem gerar a sensação de dormência nas áreas afetadas. Além disso, as principais regiões cujos nervos foram afetados costumam ser atingidas pela fraqueza muscular e por episódios de dor (SOUSA *et al.*, 2019).

Através do estudo realizado nos ambulatórios do Centro de Medicina Tropical e Centro de Saúde Escola do Marco, a eficácia da utilização da toxina botulínica do tipo A foi comprovada devido ao resultado do aumento da força muscular após a aplicação da toxina em pacientes com hanseníase. A partir do décimo dia de aplicação até o sexagésimo, em todos os casos ocorreu a diminuição da dor a partir da primeira semana, e estabilizada no restante dos dias. Em um dos casos, houve a diminuição da dor durante oito semanas, com queixas de dores em alguns pacientes após a aplicação, porém sem alterar o efeito da toxina, comprovando a sua eficácia em um prazo médio de 3 meses, necessitando a reaplicação (SOUSA *et al.*, 2019).

De maneira geral, Datta Gupta *et al.* (2022) demonstraram em uma revisão sistemática com meta-análise de 17 estudos utilizando a toxina botulínica do tipo A para o tratamento de dor neuropática que a qualidade da evidência não recomenda a toxina como o tratamento de primeira linha da condição. Entretanto, o estudo sugere que a toxina botulínica é eficaz para reduzir a dor neuropática de maneira consistente sem efeitos adversos, podendo ser utilizada como tratamento adjuvante. Em outra revisão sistemática com meta-análise sobre a administração subcutânea de toxina botulínica do tipo A para dores neuropáticas periféricas crônicas em um total de 505 pacientes, o tratamento foi eficaz para reduzir as dores por até 3 meses após a administração, mas sem alterar a qualidade de vida dos pacientes (DATTA GUPTA *et al.*, 2022; HARY *et al.*, 2022).

Em uma revisão sistemática de 2024 com 14 estudos abordando diferentes tipos de dores neuropáticas (polineuropatia diabética, lesão de medula espinhal, dor neuropática

periférica por trauma, dor do membro fantasma, dentre outros), o uso da toxina botulínica do tipo A por diferentes vias de administração e doses se mostrou eficaz. Sendo assim, o tratamento parece promissor para diferentes dores neuropáticas, mas necessita de maiores estudos acerca de doses e vias de administração, além de duração do tratamento (OLIVEIRA *et al.*, 2024).

3.6 Toxina Botulínica no Tratamento de dor Orofacial

A dor orofacial pode ter causas multifatoriais, incluindo a musculoesquelética, odontogênica e neuropática. Dentre estas, a dor odontogênica possui fácil tratamento por ter origem biológica e causa bem definida, enquanto as demais apresentam um manejo mais complexo. As disfunções temporomandibulares estão relacionadas aos músculos da mastigação, articulações temporomandibulares e estruturas relacionadas, e é uma das principais causas de dor crônica no mundo (DWORKIN, 2011).

No caso da aplicação da toxina botulínica do tipo A no tratamento da dor orofacial causada pela hipertrofia dos músculos masseter e temporal, apresentou-se uma melhora significativa na dor de 100% dos pacientes mesmo com os níveis de dores diferentes, sendo necessária a quantidade de 30 unidades da toxina em cada músculo masseter e 20 unidades em cada músculo temporal. Entretanto, a eficácia somente foi observada por 6 meses, e após esse período, os pacientes voltaram a queixar-se de dor. Esse estudo trouxe a melhoria também em irregularidades faciais originadas do músculo masseter, além da melhora estética em linhas de expressões (CHECHETTO *et al.*, 2015).

Em um relato de caso de 2016, o uso da toxina botulínica como tratamento paliativo na dor miofascial em uma paciente foi eficaz em partes, pois a duração foi curta, sendo necessária aplicações repetitivas. Porém, durante a duração do efeito, a dor foi reduzida. Assim, o tratamento é paliativo, e sua eficiência não se dá apenas com a aplicação do fármaco, pois são necessários outros tratamentos, como fisioterapias e mudanças posturais. Para pacientes com bruxismo, o fármaco trouxe melhoras na mastigação, aliviando a dor dos pacientes. Porém, assim como o estudo anterior, a toxina precisa de outros tratamentos para auxiliar na eficácia. No geral, o uso da toxina teve melhoras significativas na dor em pacientes com bruxismo e eficácia na redução da força oclusal (SANTOS *et al.*, 2016; JADHAO *et al.*, 2017).

Em uma revisão sistemática com 11 estudos sobre disfunções temporomandibulares de origem miofascial, Di Francesco *et al.* (2022) relataram que a toxina botulínica em baixas

doses foi capaz de reduzir as dores em pacientes refratários a outros tratamentos, podendo ser utilizada como um tratamento adjuvante para esses casos. Já em outra revisão sistemática de 2023 com 6 estudos utilizando a toxina botulínica para tratamento de dor orofacial de origem neuropática em um total de 795 pacientes, o tratamento foi eficaz para reduzir as dores, apesar das diferentes doses e vias de administração utilizadas. Em um estudo de coorte para tratamento de disfunções temporomandibulares de origem miofascial, houve redução de 50% na taxa média de dor após 6 semanas de tratamento com toxina botulínica do tipo A, e 21% dos pacientes relataram completa resolução da dor, com melhora significativa na qualidade de vida. Portanto, a toxina botulínica pode ser utilizada para dor orofacial refratária a outros tratamentos, auxiliando no manejo convencional (DI FRANCESCO *et al.*, 2022; VAL *et al.*, 2023; HEINEN *et al.*, 2024).

3.7 Tempo de Duração em Cada Tratamento

Apesar da toxina botulina ter apresentado resultados significativos no tratamento de diversos tipos de dores crônicas, o tempo médio de ação observado na literatura não é suficiente para seu alívio permanente. Os efeitos da aplicação da toxina botulínica em casos de enxaqueca crônica começam a ser observados entre 24 e 48 horas após sua administração. No contexto clínico, é possível observar uma paralisia significativa após as primeiras 48 horas, sendo que o resultado mais notável tende a ocorrer na segunda semana após o procedimento. Deste modo, o alívio da dor e a efetividade da aplicação injetável da toxina botulínica do tipo A permanecem em média 3 meses devido ao tempo de recuperação das terminações nervosas da musculatura (SPOSITO, 2009; MARTINELLI *et al.*, 2022).

As pacientes em tratamento do vaginismo apresentaram uma melhora no quadro de dor a partir dos primeiros dias após a aplicação da toxina botulínica do tipo A na musculatura vaginal, onde observou-se que o resultado do tempo de ação da toxina no organismo apresentou uma variação em cada paciente. Sendo assim, ainda não há uma recomendação exata determinando o período em que a reaplicação da injeção de toxina botulínica deva ser realizada (HELMI, 2022; MOREIRA, 2013).

Em pacientes com hanseníase, houve a diminuição da dor durante oito semanas, com queixas de dores em alguns pacientes após a aplicação, porém sem alterar o efeito da toxina, comprovando a sua eficácia em um prazo médio de 3 meses, necessitando a reaplicação. Já para dores neuropáticas periféricas crônicas, o tratamento foi eficaz para reduzir as dores por até 3 meses após a administração (SOUSA *et al.*, 2019; HARY *et al.*, 2022).

Para dor orofacial de origem miofascial, a paciente de um relato de caso apresentou uma melhora em seu quadro após 1 hora da aplicação, embora algum tempo depois foi relatado que a paciente passou a sentir dor de cabeça leve. Após dois dias já estava com dores fortes, e após 5 dias a dor reapareceu por completo. Durante o tratamento, é necessário a reaplicação da toxina, normalmente a cada três meses, o que acaba causando desconforto para o paciente e favorecendo também o desenvolvimento de resistência ao efeito da toxina botulínica. Em relação aos pacientes que sofriam com dor orofacial nos músculos masseter e temporal, utilizando a toxina botulínica tipo A como tratamento, estes apresentaram uma melhora significativa na intensidade da dor. Com cerca de 6 meses após a primeira aplicação da toxina a dor orofacial retornou, porém, não com sua força inicial (CHECHETTO *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2016).

Dessa forma, o tratamento de diferentes dores crônicas utilizando a toxina botulínica não é capaz de eliminar a dor de forma resolutive, necessitando de um uso contínuo. Novos estudos são necessários para consolidar o melhor protocolo de tratamento para cada tipo de dor, padronizando a via de administração, dose e tempo de tratamento.

3.8 Tratamento e Qualidade de Vida dos Pacientes

A utilização da toxina botulínica do tipo A como tratamento tem apresentado uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes. Após o tratamento, é relatado que houve uma notável redução em relação a dor em atividades essenciais como mastigar, bocejar, falar e durante a penetração vaginal em relações sexuais, resultando na melhora das atividades do cotidiano dos pacientes. Visto que, contribuiu para uma vida mais ativa e confortável, os pacientes relataram também uma notável melhora em casos de cefaleia, enxaqueca crônica, migrânea, dor miofascial, dor orofacial em decorrência da hipertrofia dos músculos masseter e temporal. Além disso, nesses casos, a aplicação da toxina botulínica do tipo A proporcionou um contorno facial mais exato, diminuição de linhas finas e marcas de expressão no músculo temporal. Essa melhora estética proporcionou o aumento da autoestima dos pacientes (CHECHETTO *et al.*, 2015; SHATERIAN *et al.*, 2022; VAL *et al.*, 2023; HEINEN *et al.*, 2024).

Somente duas revisões sistemáticas com meta-análise relataram não observar melhora na qualidade de vida dos pacientes após o tratamento com toxina botulínica do tipo A, especificamente aqueles com dor neuropática. Entretanto, é importante salientar que nem

todos os estudos avaliaram a qualidade de vida dos pacientes (GUPTA *et al.*, 2021; HARY *et al.*, 2022).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através desta revisão de literatura, concluiu-se que a toxina botulínica do tipo A apresenta elevada capacidade de servir como tratamento paliativo da dor devido ao seu mecanismo de ação, que bloqueia a liberação de acetilcolina no terminal nervoso, impedindo a contração muscular. A toxina botulínica se mostrou temporariamente eficaz no tratamento de diversas dores crônicas, como dor neuropática, vaginismo, enxaqueca e dor orofacial de origem miofascial. Embora os resultados promissores apresentados pela literatura, ainda é necessária a realização de mais estudos sobre a utilização da toxina botulínica do tipo A, especialmente na padronização de doses, vias de administração e tempo de tratamento, para que se possa efetivar a utilização da toxina como tratamento para dores crônicas.

REFERÊNCIAS

BLUMENFELD, A *et al.* Method of Injection of OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine: A Safe, Well-Tolerated, and Effective Treatment Paradigm Based on the PREEMPT Clinical Program. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 50: 1406-1418; 2010.

BRIN, M. F; VAPNEK, J. M. Treatment of vaginismus with botulinum toxin injections. *Lancet (London, England)*, 349(9047), 252–253; 1997.

CHECHETTO, ALL *et al.* Avaliação Dos Benefícios Do Tratamento Da Dor Orofacial Causada Pela Hipertrofia Dos Músculos Masseter E Temporal Com O Uso Da Toxina Botulínica: evaluation of orofacial pain treatment benefits of hypertrophy caused by masseter and temporalis muscles with the use toxin botulinum. *Revista Uningá Review*, v. 24, n. 3, p. 11-14, 8; 2015.

CROFFORD L. J. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 126:167–83; 2015.

COLHADO, O. C. G *et al.* Toxina Botulínica no Tratamento da Dor: botulinum toxin in pain treatment. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 59, n. 3, p. 366-381, 2009.

DATTA GUPTA A *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy of Botulinum Toxin A for Neuropathic Pain. *Toxins*. 14(1):36; 2022.

DESAI S. A, SHAH B, KROUMPOUZOS G. Botulinum toxin treatment of refractory vaginismus: a prospective study. *International Journal of Women's Dermatology*. 10(4):p e186, 2024.

DI FRANCESCO F *et al.* Application of Botulinum Toxin in Temporomandibular Disorders: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials (RCTs). *Applied Sciences*. 12(23):12409; 2022.

DWORKIN S. F. Temporomandibular Disorder (TMD) Pain-Related Disability Found Related to Depression, Nonspecific Physical Symptoms, and Pain Duration at 3 International Sites. *J Evid Based Dent Pract*. 11(3):143-4; 2011.

EIGENBRODT, A. K., ASHINA, H., KHAN, S. *et al.* Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*, 17, 501-514; 2021.

ERBGUTH, F. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm*, 115, 559-565; 2008.

FRANK, F., ULMER, H., SIDOROFF, V; BROESSNER, G. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 41(11-12), 1222-1239; 2021.

HARY, V., SCHITTER, S; MARTINEZ, V. Efficacy and safety of botulinum A toxin for the treatment of chronic peripheral neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *European Journal of Pain*, 26, 980-990; 2022.

HENIEN M *et al.* Botulinum Toxin A for the management of temporomandibular myofascial pain - a cohort study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2024.

HELMI, Zeena R. *et al.* Comparative Study of 150 vs. 200 Units of Botulinum Toxin as Treatment for Vaginismus. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / Rbgo Gynecology And Obstetrics*, v. 44, n. 09, p. 854-865, 2022.

JADHAO, V. A *et al.* N. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain and occlusal force characteristics of masticatory muscles in bruxism. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research*, 28(5), 493-497, 2017.

MARTINELLI D, ARCERI S, DE ICCO R, *et al.* BoNT-A efficacy in high frequency migraine: an open label, single arm, exploratory study applying the PREEMPT paradigm. *Cephalalgia*.42(2):170-175; 2022.

MESSIAS, C. R *et al.* Dor Crônica, Depressão, Saúde Geral e Suporte Social em Pacientes Fibromiálgicos e Oncológicos: chronic pain, depression, general health and social support in fibromyalgic and oncological patients. *Revista Psicologia e Saúde*, v. 12, n. 4, p. 41-51, dez. 2020.

MOLAEI A *et al.* Response to treatment with Botulinum toxin-A in patients with Refractory Chronic Migraine. *Iran South Med J*, 27 (1) :1-12; 2024.

MOREIRA, Ramon Luiz Braga Dias. Vaginismo: vaginismus. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 23, n. 3, p. 336-342, 2013.

OLIVEIRA K. M *et al.* The efficacy of botulinum toxin in neuropathic pain: a systematic review. **British Journal of Pain**. 18(5):388-402; 2024.

RAJA S. N *et al.* STEVENS B, SULLIVAN MD, TUTELMAN PR, USHIDA T, VADER K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**.161(9):1976–82; 2020.

SANTOS, L. O *et al.* O USO DA TOXINA BOTULÍNICA COMO TRATAMENTO PALIATIVO NA DOR MIOFASCIAL: the toxin use botulinum as palliative treatment in pain myofascial. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research: BJSCR**, v. 16, n. 1, p. 60-65, 2016.

SEWANE, S *et al.* Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain and occlusal force characteristics of masticatory muscles in bruxism. **Indian Journal Of Dental Research**, v. 28, n. 5, p. 493, 2017.

SHATERIAN, N *et al.* Botox (OnabotulinumtoxinA) for Treatment of Migraine Symptoms: A Systematic Review. **Pain research & management**, 3284446; 2022.

SOUSA, E. J. S *et al.* Botulinum toxin type A in chronic neuropathic pain in refractory leprosy. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 77, n. 5, p. 346-351, 2019.

VAL M *et al.* Is Botulinum Toxin Effective in Treating Orofacial Neuropathic Pain Disorders? A Systematic Review. **Toxins**. 15(9):541; 2023.

VELAYATI A *et al.* Can Botox Offer Help Women With Vaginismus? A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Sexual Health**. 31. 233-243; 2019.

Como Referenciar este Artigo, conforme ABNT:

VIDAL, I. A. F; SANTOS, G. R; MARÇAL, K. M; BROGIN, G; MATSUBARA. N. K. Eficácia da Toxina Botulínica para Tratamento de Dores Crônicas. **Rev. Saúde em Foco**, Teresina, v. 10, n. 2, art. 2, p. 29-43, mai./ago. 2023.

Contribuição dos autores	I. A. F. Vidal	G. R. Santos	K. M. Marçal	G. Brogin	N. K. Matsubara
1) concepção e planejamento.	X	X	X	X	X
2) análise e interpretação dos dados.	X	X	X	X	X
3) elaboração do rascunho ou na revisão crítica do conteúdo.	X	X	X	X	X
4) participação na aprovação da versão final do manuscrito.	X	X	X	X	X