

## **A toxina botulínica tipo-a na abordagem da dor crônica: uma revisão da literatura**

### **Botulinum toxin type-a in the management of chronic pain: a literature review**

### **Toxina botulínica tipo a en el manejo del dolor crónico: una revisión de la literatura**

DOI:10.34119/bjhrv7n3-121

Submitted: April 07th, 2024

Approved: April 27th, 2024

#### **Roberta Cristina Lourençoni Ribeiro**

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi (UNIRG)

Endereço: Gurupi, Tocantins, Brasil

E-mail: robertalourenconi@gmail.com

#### **João Vitor Bombarda**

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE)

Endereço: Joinville, Santa Catarina, Brasil

E-mail: joaovbombarda@gmail.com

#### **Mauro Gonçalves de Moraes Filho**

Graduado em Medicina

Instituição: Ministério da Saúde

Endereço: Brazabrantes, Goiás, Brasil

E-mail: maurowsfilho@gmail.com

#### **Victor Hugo D'ávila Lorenz**

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI)

Endereço: Itajaí, Santa Catarina, Brasil

E-mail: victor267hdl@gmail.com

#### **Igor Moreira Nascente**

Graduado em Medicina

Instituição: Escuela Latino Americana de Medicina (ELAM)

Endereço: Havana, Cuba

E-mail: docnascente@gmail.com

#### **Ana Gleyce Bizerra Tomaz**

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Endereço: Imperatriz, Maranhão, Brasil

E-mail: anagleycebiztom@gmail.com

**João Vitor Felix de Sá**

Graduado em Medicina

Instituição: Universidad Internacional Tres Fronteras , UNIOESTE Paraná

Endereço: Marechal Cândido Rondon, Paraná, Brasil

E-mail: johnfelix986@gmail.com

**Larissa Maryllu Hanna**

Graduada em Medicina

Instituição: Kursk State Medical University

Endereço: Itajaí, Santa Catarina, Brasil

E-mail: larissamhanna@gmail.com

**Taís Nogara Novaes de Carvalho**

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI)

Endereço: Itajaí, Santa Catarina, Brasil

E-mail: tais.nogara@gmail.com

**Marcela Alves Gusmão**

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna

Endereço: Itaúna, Minas Gerais, Brasil

E-mail: marcela.algusmao@gmail.com

**Juliana Costa Ribeiro**

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna

Endereço: Itaúna, Minas Gerais, Brasil

E-mail: julianaribeirocosta@hotmail.com

**Eduardo Andrade Ribeiro**

Graduado em Medicina

Instituição: Prefeitura de Minaçu Goiás

Endereço: Minaçu, Goiás, Brasil

E-mail: earibeiro@gmail.com

**José João Souza Ribeiro**

Graduado em Medicina

Instituição: Hospital Dr Frederico Nunes da Silva

Endereço: Natividade, Tocantins, Brasil

E-mail: dr.med.jj@gmail.com

**Lucas Testoni**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Regional de Blumenau (FURB)

Endereço: Blumenau, Santa Catarina, Brasil

E-mail: lucastestoni03@gmail.com

**João Francisco Maranhão Silva**

Graduado em Medicina

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC) - Palmas

Endereço: Palmas, Tocantins, Brasil

E-mail: joaofranciscomar@hotmail.com

**Júlia Marçal de Vasconcelos Gonçalves**

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário UNINORTE

Endereço: Rio Branco, Acre, Brasil

E-mail: julia.vasconcelos0707@gmail.com

**Ana Laura Carvalho Almeida**

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás

Endereço: Anápolis, Goiás, Brasil

E-mail: analauracalmeida@hotmail.com

**RESUMO**

Há cada vez mais evidências que sugerem a eficácia da toxina botulínica tipo A (BoNT-A) no tratamento da dor crônica de várias etiologias. Além de ser estudada para enxaquecas e neuralgia trigeminal, essa substância tem sido avaliada em condições como cefaleias tensionais, cervicalgia, dor miofascial, neuropatia, entre outras. Essa variedade de aplicações reflete a capacidade multifuncional da BoNT-A em influenciar os processos neurofisiológicos associados à percepção e transmissão da dor. A BoNT-A possui diversos mecanismos de ação no tratamento da dor, incluindo sua capacidade de modular a transmissão da dor tanto a nível periférico quanto a nível central. Essas descobertas sugerem que a substância possui um potencial promissor para tratar uma variedade de condições de dor crônica. Levando-se em consideração a relevância do assunto em questão nos dias atuais, o objetivo da presente revisão foi abordar o uso da toxina botulínica tipo A no tratamento dos diferentes tipos de dor crônica. Para a elaboração da pesquisa, foram feitas buscas em bases de dados, selecionando-se inicialmente 26 artigos, dos quais 12 se enquadraram para a relevância do estudo. Destaca-se assim, a importância de realizar mais pesquisas para entender completamente o papel da BoNT-A no tratamento da dor. Esses estudos são fundamentais para oferecer evidências adicionais sobre a eficácia e segurança da BoNT-A em várias condições dolorosas, permitindo uma orientação mais precisa e personalizada do seu uso clínico.

**Palavras-chave:** toxina botulínica, dor crônica, dor.

**ABSTRACT**

There is increasing evidence suggesting the efficacy of botulinum toxin type A (BoNT-A) in treating chronic pain of various etiologies. In addition to being studied for migraines and trigeminal neuralgia, this substance has been evaluated for conditions such as tension headaches, cervicgia, myofascial pain, neuropathy, among others. This variety of applications reflects the multifunctional capacity of BoNT-A to influence neurophysiological processes associated with pain perception and transmission. BoNT-A has various mechanisms of action in pain treatment, including its ability to modulate pain transmission at both peripheral and central levels. These findings suggest that the substance has promising potential to treat a variety of chronic pain conditions. Given the relevance of the topic, the objective of this review was to address the use of botulinum toxin type A in treating different types of chronic pain. For

the research, searches were conducted in databases, initially selecting 26 articles, of which 12 were deemed relevant. Thus, the importance of conducting further research to fully understand the role of BoNT-A in pain treatment is emphasized. These studies are essential to provide additional evidence on the efficacy and safety of BoNT-A in various painful conditions, allowing for more precise and personalized clinical guidance on its use.

**Keywords:** botulinum toxin, chronic pain, pain.

## RESUMEN

Cada vez hay más pruebas que sugieren la eficacia de la toxina botulínica tipo A (BoNT-A) en el tratamiento del dolor crónico de diversas etiologías. Además de ser estudiada para migrañas y neuralgia del trigémino, esta sustancia ha sido evaluada para afecciones como dolores de cabeza tensionales, cervicalgia, dolor miofascial, neuropatía, entre otras. Esta variedad de aplicaciones refleja la capacidad multifuncional de BoNT-A para influir en los procesos neurofisiológicos asociados con la percepción y transmisión del dolor. BoNT-A tiene varios mecanismos de acción en el tratamiento del dolor, incluida su capacidad para modular la transmisión del dolor tanto a nivel periférico como central. Estos hallazgos sugieren que la sustancia tiene un potencial prometedor para tratar una variedad de afecciones de dolor crónico. Dada la relevancia del tema, el objetivo de esta revisión fue abordar el uso de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de diferentes tipos de dolor crónico. Para la investigación se realizaron búsquedas en bases de datos, seleccionando inicialmente 26 artículos, de los cuales 12 se consideraron relevantes. Por lo tanto, se enfatiza la importancia de realizar más investigaciones para comprender completamente el papel de BoNT-A en el tratamiento del dolor. Estos estudios son esenciales para proporcionar pruebas adicionales sobre la eficacia y la seguridad del BoNT-A en diversas afecciones dolorosas, lo que permite una orientación clínica más precisa y personalizada sobre su uso.

**Palabras clave:** toxina botulínica, dolor crónico, dolor.

## 1 INTRODUÇÃO

A prevalência de dor crônica moderada a grave na Europa é de cerca de 20%, com distúrbios de cefaleia primária afetando aproximadamente 2,6% da população alemã, incluindo 1,1% diagnosticados com migrânea crônica. A cefaleia por uso excessivo de medicamentos tem uma prevalência global estimada entre 0,5% e 7,2%, enquanto cerca de 7% da população em geral sofrem de algum tipo de dor neuropática crônica. (Sandrini et al., 2017).

A dor crônica representa um ônus significativo tanto social quanto economicamente, afetando atividades diárias, produtividade, relacionamentos pessoais e contribuindo para sintomas depressivos. Nos EUA, os custos anuais para tratamento médico e analgésicos para migrânea, dor lombar e fibromialgia atingem milhares de dólares. Apesar de menor que o custo para tratar a dor do câncer, a dor persistente e a cefaleia primária têm um impacto significativo devido à sua natureza crônica. Com as limitações das abordagens farmacológicas atuais e o

risco de abuso de opioides, alternativas de tratamento precisam ser consideradas. (Sandrini et al., 2017).

A terapia com toxina botulínica tipo A (BoNT-A) emergiu como uma abordagem promissora no tratamento de distúrbios de dor crônica, que representa um desafio significativo para pacientes e profissionais de saúde, muitas vezes apresentando uma complexa interação de fatores físicos e psicossociais. No entanto, a crescente compreensão dos mecanismos de ação da BoNT-A e sua eficácia em reduzir a dor tem despertado interesse na comunidade médica. (Lang, 2003; Colhado; Boeing; Ortega, 2009).

A toxina botulínica (BoNT), uma potente toxina natural produzida pela bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum*, bloqueia a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular ao inibir o complexo receptor de proteína sensível ao N-etilmaleimida solúvel (SNARE). Desde que o uso da BoNT para o tratamento do estrabismo foi pioneiro há mais de 40 anos, as indicações terapêuticas para o tipo A de BoNT (BoNT-A) e, mais recentemente, tipo B para tratar o tônus muscular excessivo e/ou indesejado, têm se expandido progressivamente. (Sandrini Et Al., 2017; Matak et al., 2019).

Diante do exposto, o objetivo da presente revisão é abordar o uso da toxina botulínica tipo A (BoNT-A) no tratamento dos diferentes tipos de dor crônica.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma pesquisa descritiva que se configura uma revisão integrativa da literatura, para a qual foram realizadas buscas nos bancos de dados “US National Library of Medicine” (PubMed), Lilacs e Google Scholar, utilizando-se os seguintes descritores de ciências da saúde: “toxina botulínica”, “dor crônica” e “dor”, assim como seus correspondentes na língua inglesa.

Os critérios de inclusão para a confecção do estudo em questão foram: publicações na línguas inglesa ou portuguesa, com relevância temática para a revisão em questão, dando-se preferência para publicações nos referidos bancos dados nos últimos 10 anos e para artigos do tipo ensaio clínico.

A partir da busca nos bancos de dados mencionados, foram selecionados 26 artigos para análise dos autores, dentre os quais 12 se enquadraram nos critérios previamente estabelecidos para comporem a base de referências para o presente estudo.

Assim, o objetivo da revisão foi abordar o uso da toxina botulínica tipo A (BoNT-A) no tratamento dos diferentes tipos de dor crônica.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Existe uma crescente evidência que apoia o uso da BoNT-A no tratamento da dor crônica de várias etiologias. Além de enxaqueca e neuralgia trigeminal, a substância tem sido investigada em condições como cefaleias tensionais, dor cervical, dor miofascial e dor neuropática, entre outras. Essa diversidade de indicações reflete a capacidade multifacetada da BoNT-A em modular os processos neurofisiológicos envolvidos na percepção e transmissão da dor. (Sandrini et al., 2017).

Alguns estudos investigaram os diferentes mecanismos pelos quais a BoNT-A interfere na transmissão da dor. Uma das principais vias conhecidas é a inibição seletiva da liberação de neurotransmissores nociceptivos e substâncias pró-inflamatórias responsáveis pela transmissão da dor, como a substância P, o glutamato e o CGRP (péptido relacionado ao gene da calcitonina). Essa ação neuroquímica contribui para a redução da sensibilidade neuronal e a atenuação da resposta inflamatória que é associada à enxaqueca, consequentemente reduzindo a sensação de dor. (Durham; Cady; Cady, 2004; Do; Hvedstrup; Schytz, 2018; Matak et al., 2019).

Além disso, também foi explorado o papel da BoNT-A na modulação da sensibilidade dos receptores da dor. A substância pode interagir com receptores específicos nas terminações nervosas, alterando sua sensibilidade à estimulação dolorosa. Isso resulta em uma diminuição da resposta dos receptores à dor, contribuindo para o alívio dos sintomas dolorosos. (Matak et al., 2019).

A BoNT-A possui ainda a capacidade de modular a atividade dos canais iônicos nas membranas neuronais. Ao interferir na função desses canais, a substância pode regular a transmissão do impulso nervoso e reduzir a excitabilidade neuronal, levando a uma diminuição da percepção da dor. (Matak et al., 2019).

Além dos mecanismos periféricos, também existem evidências acerca dos efeitos da BoNT-A no sistema nervoso central. Descobriu-se que a substância pode modular a atividade neuronal em níveis centrais, afetando regiões do cérebro envolvidas no processamento da dor. Isso sugere que a BoNT-A pode ter efeitos analgésicos não apenas localmente, mas também em áreas do cérebro responsáveis pela percepção da dor. Essa capacidade de influenciar a plasticidade neuronal e modular a atividade das vias de dor centrais é fundamental para o alívio da dor em pacientes com enxaqueca crônica, onde a sensibilização central desempenha um papel significativo na manutenção dos sintomas. (Do; Hvedstrup; Schytz, 2018; Matak et al., 2019).

Chen; Meng (2020) abordaram uma questão crucial do uso da BoNT-A na área da dor pélvica crônica (DPC) em mulheres, que é caracterizada pela dor persistente nos órgãos pélvicos por mais de seis meses e engloba uma variedade de sintomas como dor na região pélvica, dispareunia, síndrome do intestino irritável e disúria. Dentro desse quadro, encontra-se a síndrome da dor pélvica crônica (SDPC), que pode afetar um único órgão ou múltiplos órgãos na região pélvica. Devido à falta de compreensão sobre sua causa específica, não existe um tratamento padrão estabelecido para a SDPC. No entanto, a toxina botulínica tipo A (BoNT-A) surge como uma possível opção terapêutica. A aplicação de BoNT-A na bexiga demonstrou reduzir a dor em pacientes com cistite intersticial/síndrome da dor na bexiga. Além disso, a injeção de BoNT-A nos músculos do assoalho pélvico tem sido associada a melhorias na síndrome da dor crônica. Embora a BoNT-A possa aliviar os sintomas, sua eficácia muitas vezes requer injeções repetidas devido à sua natureza reversível. No entanto, é importante considerar os potenciais efeitos adversos da BoNT-A, que podem piorar condições pré-existentes, como constipação, incontinência urinária de esforço e incontinência fecal.

O estudo de Tugnoli et al. (2007) investigou os efeitos da BoNT-A na dor evocada por capsaicina e na vasodilatação neurogênica na pele humana. Tal estudo envolveu a aplicação de capsaicina na pele dos voluntários para induzir dor e vasodilatação neurogênica. Posteriormente, a toxina botulínica tipo A foi administrada na mesma área da pele, e os efeitos foram avaliados em comparação com um grupo controle que recebeu placebo ou nenhum tratamento. Os parâmetros de dor e vasodilatação foram monitorados e registrados ao longo do tempo para avaliar a eficácia da toxina botulínica na redução dos sintomas. Os resultados demonstraram uma redução significativa na dor provocada pela capsaicina após a aplicação da BoNT-A, além de uma diminuição na vasodilatação neurogênica, sugerindo um efeito analgésico direto da substância.

Por sua vez, o ensaio clínico de Ranoux et al. (2008) examinou os efeitos analgésicos diretos da BoNT-A em pacientes com dor neuropática crônica, revelando uma redução significativa na intensidade da dor após a aplicação da BoNT-A em comparação com o grupo controle, indicando um efeito analgésico direto da substância em pacientes com dor neuropática crônica.

No ensaio clínico randomizado e duplo-cego conduzido por De La Torre Canales et al (2024), pacientes com dor miofascial mastigatória refratária foram submetidos a tratamento com BoNT-A ou placebo. Os resultados revelaram uma redução significativa na intensidade da dor nos pacientes tratados com BoNT-A em comparação com o grupo controle que recebeu placebo. Esses achados sugerem que a BoNT-A pode ser eficaz no alívio da dor em pacientes

com dor miofascial mastigatória refratária, oferecendo uma opção terapêutica promissora para essa condição debilitante.

Além da redução da dor, o estudo também examinou os efeitos da BoNT-A nos aspectos somatossensoriais e psicossociais dos pacientes. Os resultados mostraram melhorias significativas na sensibilidade à pressão e no limiar de dor, bem como na qualidade de vida relacionada à saúde mental, em indivíduos tratados com BoNT-A em comparação com aqueles que receberam placebo. Essas descobertas sugerem que a BoNT-A não apenas alivia a dor, mas também pode modular os aspectos sensoriais e psicossociais associados à dor miofascial mastigatória refratária, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes.

Já Buonocore et al (2017) relatou o caso de um paciente com dor neuropática crônica refratária ao tratamento convencional. O paciente, diagnosticado com síndrome do membro fantasma após amputação traumática, experimentou uma redução significativa na intensidade da dor após a administração de toxina botulínica tipo A (BoNT-A). Este caso singular sugere uma nova abordagem terapêutica promissora para o manejo da dor neuropática, especialmente em pacientes com respostas inadequadas aos tratamentos convencionais. A administração de BoNT-A neste caso específico demonstrou eficácia na redução da dor neuropática incapacitante, fornecendo alívio ao paciente e melhorando sua qualidade de vida. Esses resultados destacam o potencial da toxina botulínica como uma opção terapêutica viável para indivíduos que sofrem de dor neuropática refratária, especialmente aqueles com síndrome do membro fantasma pós-amputação.

Outro estudo que analisou o uso da BoNT-A no manejo da dor crônica refratária ou debilitante foi o de Schwarzer, Mäcken e Enax-Krumova (2023), que exploram seu potencial em áreas emergentes da medicina da dor, como a síndrome da dor regional complexa (SDRC) e a dor crônica pós-traumática. Eles analisam estudos clínicos recentes e evidências científicas para avaliar a eficácia e segurança da BoNT-A nesses contextos, destacando seu papel promissor como uma opção terapêutica adicional para pacientes com dor crônica debilitante.

A BoNT-A pode ser considerada como uma opção terapêutica para pacientes com dor crônica refratária a outras modalidades de tratamento. O perfil de segurança favorável e os efeitos duradouros da BoNT-A tornam-na uma alternativa atraente para indivíduos que não respondem adequadamente a analgésicos convencionais ou que apresentam efeitos colaterais significativos com outras abordagens terapêuticas. (Sandrini et al., 2017).

## 4 CONCLUSÃO

A BoNT-A possui uma abrangente gama de mecanismos de ação no tratamento da dor, destacando sua capacidade de modular a transmissão da dor em níveis periféricos e centrais. Nesse sentido observou-se que a substância possui uma capacidade promissora no tratamento de diversas condições de dor crônica.

Esses achados são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes no manejo da dor crônica e aguda, no entanto, devemos acrescentar que, embora os resultados sejam promissores, o nível de qualidade da evidência ainda não é alto o suficiente para fornecer diretrizes explícitas para médicos da dor.

Ressalta-se portanto a necessidade de mais pesquisas para elucidar completamente o papel da BoNT-A no manejo da dor, incluindo estudos clínicos randomizados e controlados em diferentes populações de pacientes. Esses estudos são essenciais para fornecer evidências adicionais sobre a eficácia e segurança da BoNT-A em diversas condições dolorosas, ajudando a orientar sua utilização clínica de forma mais precisa e individualizada.

## REFERÊNCIAS

- BUONOCORE, M. et al. Effect of Botulinum Toxin on Disabling Neuropathic Pain: A Case Presentation Suggesting a New Therapeutic Strategy. **PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation**, v. 9, n. 2, p. 200–203, 1 fev. 2017.
- CHEN, C.-L.; MENG, E. Can Botulinum Toxin A Play a Role in Treatment of Chronic Pelvic Pain Syndrome in Female Patients?—Clinical and Animal Evidence. **Toxins**, v. 12, n. 2, p. 110, 10 fev. 2020.
- COLHADO, O. C. G.; BOEING, M.; ORTEGA, L. B. Botulinum toxin in pain treatment. **Revista Brasileira De Anestesiologia**, v. 59, n. 3, p. 366–381, 1 maio 2009.
- DE LA TORRE CANALES, G. et al. Botulinum toxin-A effects on pain, somatosensory and psychosocial features of patients with refractory masticatory myofascial pain: a randomized double-blind clinical trial. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 4201, 20 fev. 2024.
- DO, T. P.; HVEDSTRUP, J.; SCHYTZ, H. W. Botulinum toxin: A review of the mode of action in migraine. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 137, n. 5, p. 442–451, 6 fev. 2018.
- DURHAM, P. L.; CADY, R. J.; CADY, R. Regulation of Calcitonin Gene-Related Peptide Secretion From Trigeminal Nerve Cells by Botulinum Toxin Type A: Implications for Migraine Therapy. **Headache**, v. 44, n. 1, p. 35–43, 1 jan. 2004.
- LANG, A. M. Focused review: Botulinum toxin type A therapy in chronic pain disorders. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 84, p. S69–S73, mar. 2003.
- MATAK et al. Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. **Toxins**, v. 11, n. 8, p. 459, 5 ago. 2019.
- RANOUX, D. et al. Botulinum toxin type a induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. **Annals of Neurology**, v. 64, n. 3, p. 274–283, 10 jun. 2008.
- SANDRINI, G. et al. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of pain: not just in migraine and trigeminal neuralgia. **The Journal of Headache and Pain**, v. 18, n. 1, 21 mar. 2017.
- SCHWARZER, A.; MÄCKEN, T.; ENAX-KRUMOVA, E. K. [Clinical use of botulinum toxin type A in pain medicine]. **Schmerz (Berlin, Germany)**, v. 37, n. 4, p. 297–307, 1 ago. 2023.
- TUGNOLI, V. et al. Botulinum Toxin type A reduces capsaicin-evoked pain and neurogenic vasodilatation in human skin. **Pain**, v. 130, n. 1, p. 76–83, jul. 2007.