

---

## Botox no controle da dor

Cristina Setim Freitas \*

Botox® é a marca mais conhecida da toxina botulínica do tipo A (BTXA), que é uma neurotoxina isolada de culturas da bactéria *Clostridium botulinum*. A BTXA apresenta alta afinidade pelas sinapses colinérgicas, bloqueando a liberação do neurotransmissor acetilcolina (ACh) dos terminais nervosos, sem alterar a condução neuronal de sinais elétricos e/ou a síntese e armazenamento da ACh. A injeção de BTXA leva a uma deservação química parcial e redução da contração muscular, sem causar paralisia completa. Esta propriedade tornou a BTXA útil para o tratamento de várias condições patológicas que envolvem contrações musculares excessivas. Além disso, quando aplicada em tecidos glandulares, ela bloqueia suas secreções.

No Brasil, a marca Botox® foi aprovada pela ANVISA para uso terapêutico (estrabismo, blefaroespasmos e distonias) em 1992, para o tratamento de rugas e hiperidrose plantar e axilar em 2000 e para o tratamento da incontinência urinária em 2009. Já nos Estados Unidos, o FDA (*Food and Drug Administration*, agência que regulamenta o uso de alimentos, medicamentos e produtos de saúde nos EUA) aprovou seu uso cosmético em 2002 e para a hiperidrose, apenas em 2004. Existem várias marcas da BTXA para utilização cosmética e terapêutica, mas como o Botox® foi a primeira marca a ser aprovada, atualmente se tornou sinônimo mundial do procedimento.

Embora nos dias atuais a maioria das pessoas pense que o Botox® deixou de ser uma droga utilizada com finalidades cosméticas para, também, ser utilizada terapêuticamente, é importante deixar claro que os primeiros estudos com a BTXA foram realizados no final da década de 70, com sua aplicação no tratamento do estrabismo, por exemplo.

Por mais de duas décadas, a BTXA vem sendo utilizada para o tratamento do blefaroespasmos (contrações involuntárias dos músculos palpebrais), estrabismo, distonias (termo usado para descrever um grupo de doenças caracterizado por espasmos musculares involuntários que produzem movimentos e posturas anormais), espasmos musculares e espasticidade (aumento do tônus muscular, envolvendo hipertonia e hiperreflexia, no momento da contração muscular), acalasia (alteração neuromuscular hipertônica do mecanismo esfínteriano da cárdia, causando dificuldade de passagem do alimento do esôfago para o estômago, podendo evoluir para a dilatação do esôfago), hiperidroses (transpiração aumentada anormal), etc. Além disso, inúmeros estudos têm demonstrado benefícios da aplicação da toxina em relação à dor (alguns desses estudos foram comentados em edições anteriores do DOL e podem ser encontrados em nosso *Baú de Edições Anteriores*, boletins: 04, 13, 20, 30, 31, 65, 70, 72, 75, 90, 96, 110, 116 e 124).

Muitas vezes, após o relaxamento muscular proporcionado pela administração da BTXA, ocorre a redução da sensação dolorosa, que pode estar associada à contração muscular. As condições dolorosas que são aliviadas com a BTXA englobam duas principais categorias: aquelas relacionadas às desordens musculares, como já comentado anteriormente, e aquelas que estão possivelmente relacionadas com desordens neurovasculares. Para este último caso, diferentes mecanismos de ação para a BTXA têm sido discutidos desde o início dos estudos com a toxina para situações dolorosas (final dos anos 90). A BTXA foi testada para o tratamento de dor de cabeça tensional, cefaléia em salvas, migrânea (enxaqueca), fibromiosite, câibras dolorosas, com resultados algumas vezes controversos. No entanto, estas observações têm estimulado a realização de pesquisas que sugerem que a BTXA pode ter uma ação direta sobre os mecanismos da dor, independente de sua ação neuromuscular.

Alguns autores sugerem que a BTXA inibe a liberação de substância P em cultura de gânglios da raiz dorsal e, também, reduz a liberação estimulada do peptídeo

relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) em cultura de gânglios trigeminais. A substância P é um neurotransmissor peptídico liberado pelas fibras nociceptivas aferentes primárias (fibras C) e o CGRP é um neuropeptídeo presente dentro dos neurônios do gânglio da raiz dorsal e co-localizado com a substância P na maioria dos neurônios dos gânglios trigeminais e outros neurônios ganglionares sensoriais. Com base nesses dados, os pesquisadores sugerem que a BTXA possa inibir a liberação desses neuropeptídeos *in vivo*, o que poderia colaborar para o seu efeito benéfico na dor. Em um modelo animal de dor na bexiga urinária também foi observada a redução da dor e da liberação de CGRP dos terminais nervosos aferentes, corroborando com a hipótese acima descrita (para revisão: Aoki, 2005).

Além disso, em modelos animais, a BTXA, quando administrada subcutaneamente, inibiu de forma dependente da dose a nocicepção declarada induzida pela formalina, a liberação do neurotransmissor excitatório glutamato, reduziu o número de células imunorreativas a Fos (marcador de atividade neuronal) no corno dorsal da medula espinal e inibiu a excitação de neurônios WDR (ampla faixa dinâmica) do corno dorsal. Esses resultados indicam que a aplicação subcutânea da BTXA inibe a liberação de neurotransmissores dos neurônios sensoriais primários periféricos no modelo de nocicepção declarada induzida pela formalina em ratos (para revisão: Aoki, 2005).

Mesmo com vários estudos sugerindo como a BTXA atua no alívio da dor, o mecanismo de ação continua incerto. No entanto, várias triagens clínicas vêm sendo realizadas, principalmente para a avaliação do uso da toxina no tratamento da enxaqueca. A enxaqueca crônica (EC) é uma desordem neurológica incapacitante que afeta 1,4 a 2,2% da população mundial. Pacientes com EC apresentam dores de cabeça por, pelo menos, 15 dias no decorrer de um mês, ou seja, mais dias com dor de cabeça do que sem dor! Diferente dos pacientes que apresentam enxaqueca episódica (EE), os pacientes com EC desenvolvem várias complicações relacionadas ao uso de analgésicos e depressão crônica devido ao aumento da frequência da dor debilitante. Estas complicações comprometem a qualidade de vida dessas pessoas além de trazerem gastos consideráveis aos sistemas públicos de saúde.

Triagens exploratórias que avaliaram a eficácia e segurança do Botox® na profilaxia da dor de cabeça apresentaram resultados variados. Em um estudo randomizado, controlado com placebo, pacientes com EE que receberam o tratamento com Botox® não tiveram alterações na frequência dos episódios de dor de cabeça quando comparados aos pacientes que receberam o placebo. Em outros estudos, com pacientes com dor de cabeça tensional crônica, não houve diferenças entre os pacientes que receberam o Botox® e o placebo. Estes estudos não estabeleceram a eficácia do Botox® na EE ou na dor de cabeça tensional crônica (para revisão: Dodick et al., 2010).

No entanto, o Botox® se mostrou efetivo, seguro e bem tolerado para a profilaxia de dores de cabeça em indivíduos adultos com EC. Seu uso para o tratamento da EC foi aprovado pelo FDA em outubro de 2010, frisando que a aprovação pelo FDA foi especificamente para o uso da toxina botulínica do tipo A, fabricada pela Allergan, Inc. Irvine, CA, EUA - o famoso Botox®. A descontinuação do tratamento devido à efeitos adversos é baixa e os principais efeitos adversos referidos são transientes, de leves a moderados na severidade e localizados ao local da injeção. Esse perfil de tolerabilidade pode fazer o Botox® mais atraente que terapias sistêmicas, tanto no tratamento de longo prazo quanto na profilaxia da dor de cabeça em adultos com EC. As doses, os locais e as formas de injeções devem ser respeitados, assim como o procedimento, que deve ser realizado por profissionais de saúde que tenham experiência na utilização do Botox® e conhecimentos suficientes sobre os diferentes aspectos que envolvem a população de pacientes com EC. (para revisão: Blumenfeld et al., 2010).

Apesar de muitos estudos estarem direcionados para a avaliação dos efeitos do Botox® e para a aprovação de seu uso em diversas condições clínicas, novos

---

testes são necessários para estabelecer a eficácia da toxina em dores crônicas e desvendar o exato mecanismo de ação na dor.

## Referências

- Jankovic J. *Botulinum toxin in clinical practice*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75 (7): 951-957, 2004;
- Aoki KR. *Review of a Proposed Mechanism for the Antinociceptive Action of botulinum Toxin Type A*. NeuroToxicology, 26: 785-793, 2005;
- Graboski CL, Gray DS, Burnham RS. *Botulinum toxin A versus bupivacaine trigger point injections for the treatment of myofascial pain syndrome: A randomised double blind crossover study*. Pain, 118: 170-175, 2005;
- Clark RP, Berris CE. *Botulinum toxin: a treatment for facial asymmetry caused by facial nerve paralysis*. Plast Reconstr Surg, 84 (2): 353-355, 1989;
- Unno EK, Sakato RK, Issy AM. *Estudo comparativo entre toxina botulínica e bupivacaína para infiltração de pontos-gatilho em síndrome dolorosa miofascial crônica*. Rev Bras Anestesiologia, 55: 250-252, 2005;
- Schnider P, Binder M, Berger T, Auff E. *Botulinum A toxin injection in focal hyperhidrosis*. Br J Dermatol, 134 (6): 1160-1161, 1996;
- Bushara KO, Park DM, Jones JC, Schutta HS. *Botulinum toxin - a possible new treatment for axillary hyperhidrosis*. Clin Exp Dermatol, 21 (4): 276-278, 1996;
- Naumann M, Flachenecker P, Bröcker EB, Toyka KV, Reiners K. *Botulinum toxin for palmar hyperhidrosis*. Lancet, 349 (9047): 252, 1997;
- Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. *Botulinum Toxin in Pain Treatment*. Rev Bras Anestesiologia, 59 (3): 366-381, 2009;
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF. *OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results From the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phases of the PREEMPT Clinical Program*. Headache, 50: 921-936, 2010;
- Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. *Method of Injection of OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine: A Safe, Well-Tolerated, and Effective Treatment Paradigm Based on the PREEMPT Clinical Program*. Headache, 50: 1406-1418, 2010.

---

\* Bióloga, Doutora em Farmacologia, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP