
Toxina botulínica: uso na dor de forma promissora**Jozi Godoy Figueiredo ***

A história da toxina botulínica (TxB) tem origem quando em 1817 foi publicada primeira descrição do botulismo (ou seja, envenenamento pela TxB). O autor, Justinus Kerner, associou mortes resultantes de intoxicação com um veneno encontrado em salsichas defumadas (do latim *botulus*, que significa salsicha). Ele concluiu que tal veneno interferia com a excitabilidade do sistema nervoso motor e autonômico. Isto permitiu a publicação de duas monografias descrevendo as características clínicas do botulismo. Kerner propôs uma variedade de potenciais usos da TxB na Medicina, principalmente em desordens de origem no sistema nervoso central que, atualmente, através de novas pesquisas vêm sendo comprovadas.

A TxB, uma das mais potentes toxinas bacterianas conhecidas, é o produto da fermentação do *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbia Gram-positiva, em forma de esporo, encontrada comumente no solo e em ambientes marinhos no mundo todo.

A TxB é composta por uma cadeia proteica leve e uma pesada, ligadas entre si por uma ponte de dissulfeto. A cadeia pesada é responsável pela internalização da TxB nos terminais colinérgicos pré-sinápticos. Por outro lado, a cadeia leve é uma zinco-endopeptidase, responsável pelos efeitos tóxicos. Trabalhos bioquímicos engenhosos e de paciência têm mostrado que essas toxinas são proteases altamente específicas que clivam proteínas SNARE (*Soluble NSF Attachment protein Receptors*) pré-sinápticas envolvidas com o processo de exocitose das vesículas sinápticas nos terminais nervosos. A destruição destas proteínas pré-sinápticas é a base para a ação destas toxinas sobre a liberação de neurotransmissores.

Conforme já relatado, a aparente especificidade da TxB para nervos colinérgicos *in vivo* é devida à presença de receptores ou aceptores específicos na membrana do terminal nervoso motor. Alternativamente, tem sido observado através de modelos experimentais em que é feita a internalização da TxB no terminal nervoso, que ela é capaz de inibir prontamente a exocitose de outros neurotransmissores, como a norepinefrina, sendo o seu mecanismo de ação idêntico ao observado nas sinapses colinérgicas, ou seja, a clivagem do complexo SNARE.

Por outro lado, diversas exceções a essa especificidade têm sido observadas em laboratório. TxB-A foi associada à inibição da liberação de substância P em cultura de neurônios de gânglios da raiz dorsal de embriões de ratos, bem como à redução da liberação estimulada (mas não a basal) do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) em culturas de neurônios do gânglio trigeminal. Adicionalmente, a administração prévia (subcutânea) de TxB-A na pata de ratos atenuou significativamente a resposta à dor inflamatória induzida pela aplicação subcutânea do agente algésico formalina, além de induzir redução na liberação de glutamato pelo axônio periférico do nociceptor. Também foi constatada atividade reduzida nos neurônios do corno dorsal da medula espinal.

Analisados em conjunto, estes resultados apontam para ação inibitória direta da TxB-A sobre o nociceptor, promovida pela inibição da liberação dos neuropeptídeos (glutamato, CGRP e substância P) responsáveis pela neurotransmissão e/ou sensibilização periférica e central da via de dor. Assim, além de potente inibidor da liberação de acetilcolina, a TxB teria uma ação inibitória em outros neurotransmissores e neuropeptídeos, o que explicaria sua ação antiinflamatória e analgésica. Estudos são ainda necessários para elucidar os mecanismos envolvidos nessa ação inibitória da TxB sobre o nociceptor, mas acredita-se atualmente que a TxB tenha quatro possíveis modos de atuar na interrupção dos sinais dolorosos: 1) Normalização da hiperatividade muscular; 2) Normalização da excessiva atividade do fuso muscular; 3) Fluxo neuronal retrógrado para o sistema nervoso central; 4)

Inibição da liberação dos neuropeptídeos pelo nociceptor, tanto no tecido periférico, como no sistema nervoso central.

A terapia com TxB-A é segura e bem tolerada em desordens dolorosas crônicas, onde regimes de farmacoterapia podem sabidamente provocar efeitos colaterais. O tratamento com TxB-A, inicialmente de alto custo, deveria ser considerado devido a baixa incidência de efeitos colaterais e, quando necessária, internação hospitalar de curto período. Outra vantagem é a redução de medicamentos adjuvantes e tempo de ação, com duração de três a quatro meses por dose, diferentemente do uso contínuo de outras medicações. Pesquisas futuras serão necessárias para se estabelecer a eficácia da TxB-A em desordens dolorosas crônicas e seu exato mecanismo de ação no alívio da dor, bem como seu potencial em tratamentos multifatoriais.

Referências:

- D. Dressler, F.A. Saberi, E.R. Barbosa *Botulinum toxin: mechanisms of action* Arq Neuropsiquiatr, 63 (2005), pp. 180–185;
- S.D. Silberstein, H. Gobel, R. Jensen, et al. *Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study* Cephalalgia, 26 (2006), pp. 790–80;
- *Post-herpetic neuralgia – treatment of neuralgia with botulinum toxin A – report of case*, Med Rehabil 2010; 29(3); 74-5;
- *Toxina Botulinica do tipo A: mecanismo de ação/botulinic toxin type A: action mechanis*, Acta fisiatrica, 16(1) 25-37.

* Pós-doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP