Uso da toxina botulínica no controle da dor neuropática pós-traumática

Alex Garcia Aguiar [1]
Gustavo Chaves Caldeira [2]
Eduardo Januzzi [3]

RESUMO

A toxina botulínica, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, tem se mostrado uma interessante alternativa para patologias associadas a contração muscular excessiva, como também um potencial tratamento para dores intensas. Diante disso, a fim de possibilitar o estudo das evidências disponíveis acerca desta temática, a elaboração de uma revisão da literatura detalhada e abrangente se faz relevante. Dessa forma, a pesquisa em questão, trata-se de uma revisão bibliográfica, na qual a busca pelos artigos científicos foi realizada por meio das plataformas LILACS, PUBMED e SCIELO, no decorrer do mês de fevereiro de 2021, considerando publicações de 2010 a 2020. Buscou-se responder ao seguinte questionamento: a toxina botulínica é efetiva no controle da dor neuropática pós traumática? Como resposta, os artigos disponíveis na literatura evidenciaram promissores resultados, visto que a maioria dos estudos se demostraram satisfatórios quanto ao controle da intensidade da dor e melhoria na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, os mesmos destacaram a necessidade de investigações mais aprofundadas, para que assim seja possível consolidar este procedimento como uma alternativa terapêutica segura e eficaz.

Palavras-chave: Toxina botulínica; Dor neuropática; Dor ; Trauma; Traumatismo do Nervo.

ABSTRACT

Botulinum toxin, produced by the bacterium Clostridium botulinum, has been shown to be an interesting alternative for pathologies associated with excessive muscle contraction, as well as a potential treatment for severe pain. Therefore, in order to enable the study of available evidence on this topic, the elaboration of a detailed and comprehensive literature review is relevant. Thus, the research in question, it is a literature review, in which the search for scientific articles was carried out through the platforms LILACS, PUBMED and SCIELO, during february of 2021, considering publications from 2010 to 2020. We sought to answer the following question: is botulinum toxin effective in controlling post-traumatic neuropathic pain? In response, the articles available in the literature have shown promising results, as most studies have shown themselves to be satisfactory in terms of controlling pain intensity and improving the quality of life of patients. However, they highlighted the need for further investigations, so that it is possible to consolidate this procedure as a safe and effective therapeutic alternative.

Keywords: Botulinum toxin; Neuralgia; Pain; Trauma; Nerve injury.

[1] Especialização em Disfunção Têmporo Mandibular e Dor Orofacial - Trabalho de Conclusão de Curso da Instituição Facsete/Ciodonto.
[2] Especialização em Disfunção Têmporo Mandibular e Dor Orofacial - Trabalho de Conclusão de Curso da Instituição Facsete/Ciodonto.
[3] Especialista do Curso de Especialização em Disfunção Têmporo Mandibular e Dor Orofacial da Instituição Facsete/Ciodonto.

1. INTRODUÇÃO

A toxina botulínica é um tipo de neurotoxina, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, que pode ser caracterizada por um grupo de proteínas de cadeias homólogas com diferentes classes de sorotipos (A, B, C (C_1 e C_2), D, E, F e G). Dentre os tipos citados, o mais empregado é o A, visto que sua ação é mais potente e consequentemente pode ser utilizado em doses menores. A toxina botulínica é conhecida e utilizada mundialmente com finalidade estética, no entanto, a mesma também possui aplicação na terapêutica de espasmos musculares, distonia e dor [1,2,3].

A toxina botulínica possui um mecanismo de ação que promove um bloqueio da liberação de acetilcolina nas terminações nervosas colinérgicas dos nervos motores. Esta inibição ocorre sem alterar as conduções neurais dos sinais elétricos e a produção/ secreção da acetilcolina, mecanismo esse capaz de causar paralisia muscular por alguns poucos meses[2,3].

Além disso, diversos estudos indicam que a toxina também é capaz de agir na inibição de outras substâncias envolvidas em processos inflamatórios que culminam em reações dolorosas, como por exemplo a substância P, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e glutamato. Dentro desse contexto, a dor neuropática é uma das reações dolorosas mais incapacitantes, impactando significativamente a qualidade de vida do enfermo. O tratamento dessa enfermidade é complexo e, geralmente, necessita de uma combinação entre distintas modalidades terapêuticas, com variados mecanismos de ação[2].

Dessa forma, devido às possíveis características analgésicas, questiona-se o uso da toxina botulínica como uma potencial alternativa de tratamento no controle de dores neuropáticas. No entanto, apesar de existirem resultados satisfatórios quanto ao controle da intensidade da dor, a confiabilidade dos estudos desta vertente ainda é questionada [3,4].

Mediante essa abordagem, cabe a seguinte indagação: a toxina botulínica é efetiva no controle da dor neuropática pós traumática? Com o intuito de responder à questão proposta, o presente estudo objetiva promover uma revisão abrangente da literatura científica, a partir da reconstrução de ideias e argumentos de alguns estudos, devidamente citados.

2. OBJETIVOS

Revisar a produção científica acerca da efetividade do uso da toxina botulínica no controle da dor neuropática pós traumática, a fim de disseminar um maior conhecimento acerca deste procedimento.

3. MÉTODO

3.1. Tipo de estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura de publicações em periódicos referentes ao uso da toxina botulínica no controle da dor neuropática pós traumática.

3.2. Operacionalização da coleta de dados

Realizou-se uma busca bibliográfica, por meio das fontes de busca constituídas pelos recursos eletrônicos nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Pubmed e pela biblioteca eletrônica Scientific Eletronic Library On-line (SciELO). Os descritores utilizados foram: Toxina Botulinica/ Botulinum Toxins, Neuropatia/Neuralgia, Neuropatia/ Neuropathy, Traumatismo do nervo/ Nerve injury, Dor/ Pain. Salienta-se que os descritores supracitados se encontram nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

A coleta dos dados foi realizada no decorrer do mês de fevereiro de 2021. Foram analisados os artigos com texto completos, publicados no período de 2010 a 2020. Depois de identificados os artigos, estes foram analisados e os que atendiam aos objetivos do estudo e estavam nos idiomas inglês e português, foram incluídos na presente investigação. Dada à relevância, também foram incluídas referências indicadas diretamente pelos artigos.

3.3. Tratamento dos dados e apresentação dos resultados

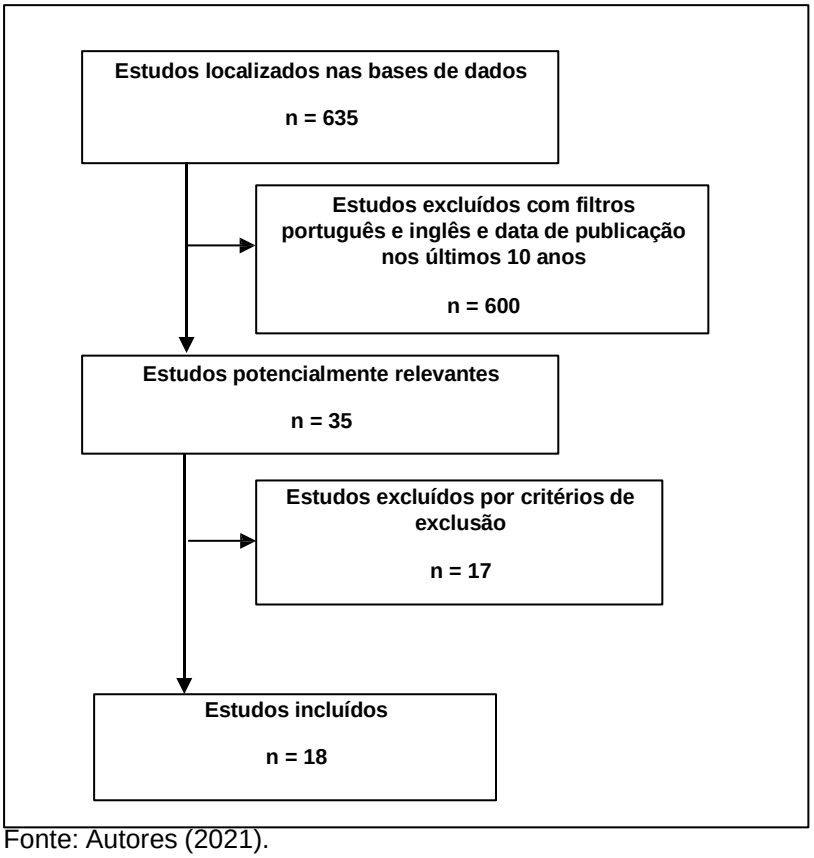
Após a identificação dos artigos, nas fontes de busca mencionadas, foram avaliados os títulos e resumos, de modo a selecioná-los. Foram elencados os artigos

mais relevantes, os resultados de interesse foram apresentados por meio de imagens, tabelas e quadros, contemplando as principais informações dos artigos utilizados na pesquisa.

Como critério de inclusão, foram selecionados artigos que se referem a efetividade da toxina botulínica no controle da dor neuropática pós traumática; artigos nos idiomas inglês e português; artigos publicados nos últimos 10 anos. Foi estabelecido como critério de exclusão: artigos que não se referem a efetividade da toxina botulínica no controle da dor neuropática pós traumática; artigos que não estejam nos idiomas inglês e português; artigos que foram publicados antes dos últimos 10 anos.

Por meio da busca realizada nas bases de dados e dos filtros aplicados, foram selecionados 18 estudos que cumpriram com os critérios de inclusão, sendo 17 oriundos da base de dados Pubmed e 1 da base de dados ScieLO. O processo de seleção e exclusão dos artigos científicos estão ilustrados na Figura 01.

Figura 01. Processo de seleção e exclusão dos artigos científicos



Fonte: Autores (2021).

4. TOXINA BOTULÍNICA

Para o desenvolvimento desta seção foram utilizados estudos científicos de diferentes autores especialistas na temática proposta. Ademais, essa seção possui o intuito de facilitar para o leitor a compreensão do assunto.

4.1. Histórico e características da Toxina Botulínica

Devido a relatos de mortes geradas por intoxicação alimentar, após o consumo de salsichas (em latim *botulus*) na Alemanha, estudos investigativos foram iniciados. O primeiro relato científico referente a toxina botulínica (TxB) ocorreu em 1817, ano no qual foi descrita, pela primeira vez, a enfermidade relacionada ao envenenamento por TxB, denominada Botulismo. De acordo com J. Kerner, o autor da publicação, as mortes decorrentes da intoxicação por TxB poderiam estar associadas às interferências da toxina na excitabilidade do sistema nervoso motor e autonômico. Além disso, J. Kerner sugeriu em seus estudos que a TxB poderia ser empregada para diversos fins medicinais, principalmente em enfermidades do sistema nervoso central [5,6].

Em 1897, um estudo realizado por Emile Van Ermengen logrou detectar o agente bacteriano responsável pela enfermidade, além de descrever o mecanismo de ação responsável pela toxicidade do botulismo [6]. Dessa forma, a partir de então, infere-se que a toxina botulínica é um tipo de neurotoxina gerada como produto de fermentação da *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbica, bacilo Gram-positivo e esporulada [2,3,7]. Ademais, estudos indicam que a bactéria *C*. *botulinum* é capaz de produzir 8 sorotipos imunologicamente distintos, baseados nas toxinas produzidas por cada um, sendo eles: A, B, C_1, C_2, D, E, F e G. Todos os sorotipos produzem neurotoxina, exceto C_2, visto que o mesmo produz enterotoxina [8,9].

Dentre os distintos sorotipos, o tipo TxB-A apresenta-se como uma das toxinas biológicas mais potentes, de modo que a mesma é amplamente empregada para fins terapêuticos. A TxB-A é utilizada em diversos tratamentos, tais como estrabismo, espasticidade, dores neuropáticas, distonia muscular, hiperidrose, enxaqueca, tremores e outros movimentos anormais, e também é amplamente utilizada para fins cosméticos [8,9]. A TxB-A, por apresentar atividade nos músculos, tornou-se uma droga

“cosmética” para remover rugas faciais, devido sua ação na atividade dos músculos mímicos [8].

O emprego da TxB-A injetada começou em 1987, com o intuito de realizar um tratamento de estrabismo. O uso da TxB-A injetada, para remediar a dor, começou após a observação de que muitos pacientes com a enfermidade de distonia cervical referiram efeito analgésico nas dores de cabeça após a injeção. Desde então, diversos estudos foram propostos acerca do efeito potencial terapêutico da toxina contra a dor [8]. O sorotipo TxB-B também apresenta alta aplicabilidade, com a diferença de que para essa toxina, o uso terapêutico é limitado a menos patologias [9].

Dentro do contexto nacional, o emprego da toxina botulínica foi autorizado no Brasil em 1997 pelo Ministério da Saúde e ANVISA. Em 2007, a ANVISA publicou a regulamentação do uso da TxB de sorotipo A, ressaltando que, para fins terapêuticos, é necessário o desenvolvimento de ensaios clínicos para respaldar o uso da toxina. No que tange a indicação terapêutica, as doses aprovadas pela ANVISA, variam entre os diferentes sorotipos e produtos comercializados no país. Em caso de efeito adverso, é importante que a Gerência de Farmacovigilância Nacional seja acionada [3]. Diante do apresentado, devido à alta aplicabilidade da toxina botulínica, é de extrema importância compreender seu mecanismo de ação.

4.2. Mecanismo de ação

A toxina botulínica pode ser entendida como um complexo proteico composto de uma neurotoxina de aproximadamente 150 kDaltons (cadeia pesada de 100 kDa e cadeia leve de 50 kDa) e proteínas acessórias [7,8,9]. As proteínas acessórias estão associadas à neurotoxina por uma ponte dissulfeto, de maneira não covalente, fator que estabiliza e protege o componente ativo. Dessa forma, a toxina (TxB-A ou TxB-B) é sintetizada inicialmente em laboratório e se mantém estável até ser inserida em condições fisiológicas, local no qual espera-se que o complexo se dissocie e libere a neurotoxina pura [8,9].

O mecanismo de ação da TxB ocorre nos terminais nervosos, local onde a neurotoxina cliva e inativa as proteínas SNARE (*Soluble NSF Attachment protein Receptors*), que são fundamentais na liberação de neurotransmissores. A cadeia pesada da TxB tem como função promover a internalização da neurotoxina nas terminações colinérgicas pré-sinápticas, enquanto a cadeia leve, uma endopeptidase

dependente de zinco, cliva o complexo SNARE, sendo responsável pelos efeitos tóxicos [7,8,9.]

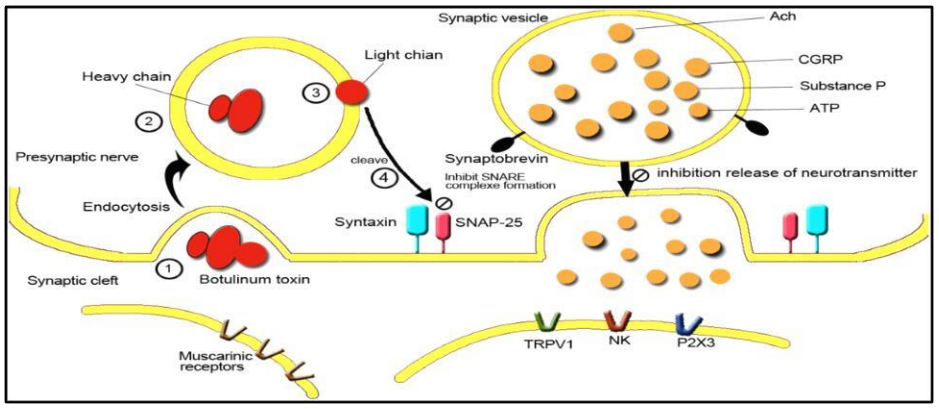
Todos os sorotipos da TxB compartilham de um mecanismo de ação semelhante, visto que todos clivam componentes proteicos do complexo SNARE, no entanto, cada sorotipo cliva um tipo diferente de proteína. As neurotoxinas de sorotipo A e E, clivam a proteína SNAP-25 (proteína associada à sinaptossoma) e os sorotipos B, D, F e G, no entanto, clivam a proteína de membrana associada a vesículas ou VAMP (proteína associada à sinaptobrevina) [5,6]. O complexo de proteínas SNARE está involucrado no processo pré-sináptico de exocitose das vesículas sinápticas, de modo que, ao clivar este complexo, não ocorre a liberação de neurotransmissores no terminal nervoso [9].

A neurotoxina botulínica, por possuir uma alta afinidade por sinapses colinérgicas, quando injetada de forma intramuscular e em dosagem adequada, ocasiona um bloqueio na liberação de Acetilcolina (ACH) nas terminações nervosas periféricas colinérgicas. O bloqueio na liberação da ACH ocorre sem alteração da condução nervosa dos sinais elétricos, preservando a síntese e armazenamento da mesma [6,7].

Além disso, este processo desencadeia em uma falta parcial de inervação química, juntamente com uma redução da contratura muscular, sem provocar paralisia completa. Em casos de tecidos glandulares, esse mecanismo atua no bloqueio da secreção. Após o tempo de ação da neurotoxina, o complexo SNARE é regenerado e novas junções neuromusculares e conexões axonais são estabelecidas, substituindo gradativamente as junções não funcionais. Dessa forma, a função muscular é recuperada entre um período de três a seis meses [8,9,10].

O mecanismo de ação da TxB-A e TxB-E pode ser melhor ilustrado na Figura 02. Dessa forma, é possível visualizar que, após um processo de endocitose, a neurotoxina botulínica se dissocia em cadeia leve e cadeia pesada. A cadeia leve (*light chain*) promove a clivagem da SNAP-25, prevenindo a ancoragem da vesícula sináptica e, consequentemente, bloqueando a fusão vesicular. O bloqueio da fusão vesicular inibe a liberação da ACH na placa muscular e a liberação local e/ou central dos neuropeptídios Glutamato, Substância P e CGRP[10].

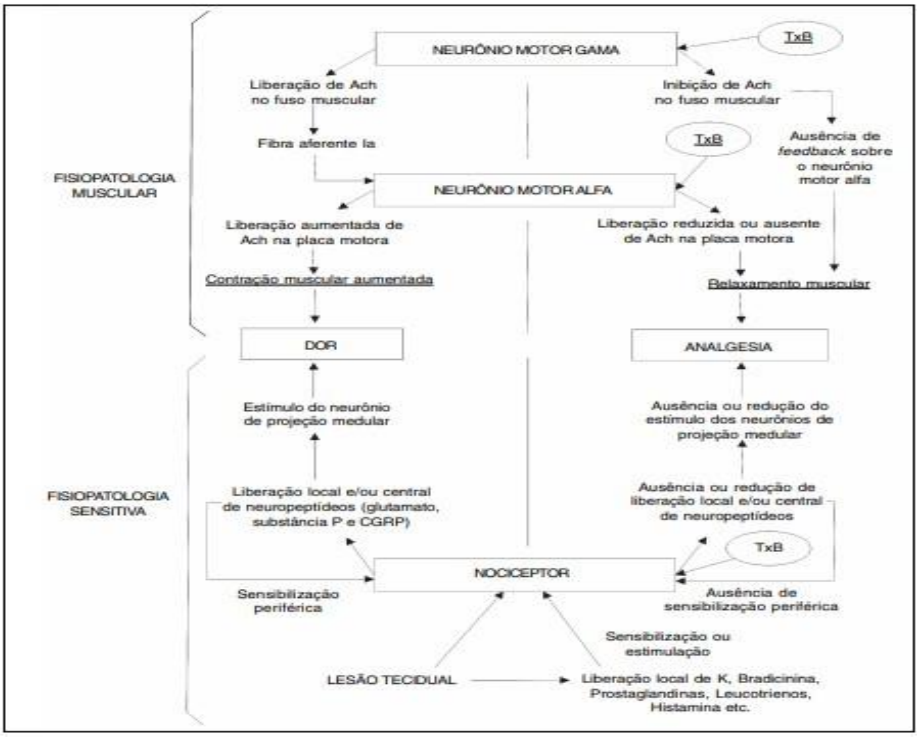
Figura 02: Mecanismo de ação da Toxina Botulínica de sorotipo A ou E



Fonte: Jhang *et al.*(2015) [10].

A TxB, ao inibir o neurotransmissor ACH, provoca a inibição do neurônio motor alfa e/ou neurônio motor gama. Essas inibições resultam em uma diminuição do tônus muscular, de modo que este relaxamento pode promover analgesia. Além disso, estudos indicam que a inibição da liberação dos neuropeptídios (Glutamato, Substância P e CGRP) é o fator responsável por promover analgesia, decorrente da neurotransmissão e/ou sensibilização periférica e central da via da dor, como ilustrado na Figura 03 [10,11,12].

Figura 03: Mecanismo de ação analgésica da Toxina Botulínica



Fonte: Fonseca *et al.* (2016)[12].

Diante disso, como já salientado, a TxB pode ser considerada um relevante agente terapêutico em uma variedade de distúrbios. A injeção de TXB pode ser usada não somente em tratamentos de condições motoras, como também em mecanismos analgésicos, como por exemplo na redução da dor neuropática [11,12].

4.3. Usos Terapêuticos da Toxina Botulínica

Desde 1990, período no qual o NIH (*National Institutes of Health*) emitiu um consenso permitindo o uso clínico da TxB, o uso da toxina se expandiu para diversos ramos da saúde [9]. A TxB é considerada um medicamento seguro e efetivo, quando empregada por profissionais qualificados em uma dosagem correta. O seu uso é realizado por meio de procedimentos minimamente invasivos, com efeitos adversos leves e temporários. Ademais, atualmente a TxB, principalmente o sorotipo A, é empregada em um grande número de patologias otorrinolaringológicas, de cabeça e de pescoço [10].

A TxB-A é atualmente a primeira linha de tratamento em pacientes com disfonia espasmódica e distonia cervical. Além disso, boas evidências recomendam seu uso para o tratamento de estrabismo, espasmos hemifaciais, hiper salivação, hiperidrose, sialorreia, tremor laríngeo, distúrbios da ATM, bruxismo, apertamento dentário, rinite, dentre outras sumarizadas no Quadro 1 [11].

Quadro 1: Aplicações Clínicas da Toxina Botulínica A

Aplicações clínicas da TxB-A	
Distonias	Blefaroespasmo; distonia cervical, distonia laríngea; distonia oromandibular, facial e lingual; distonias de membros; distonias ocupacionais; distonias focais e segmentares.
Movimentos Involuntários	Espasmo hemifacial; mioclonia palatal; tics motores e vocais; tremores de membros, cabeça, voz e queixo; nistagmo e osciloscopia.
Contração muscular inapropriada	Espasticidade (acidente vascular cerebral, paralisia cerebral, trauma craniano, esclerose múltipla); estrabismo, nistagmo; bruxismo; síndrome temporomandibular; rigidez dolorosa; dor de cabeça tensional; espasmos lombares e lombosacrais; radiculopatia decorrente de espasmo muscular; espasmo faríngeo; espasmo do esfíncter de Oddi; bexiga espástica neurogênica; discinergia detrusora; anismo/vaginismo.
Outras aplicações	Sialorreia; hiperidrose; hiperlacrimação e ptose protetiva; salivação gustatória; fissura anal; lesões do esporte, constipação; rinorreia; migrânea.

Fonte: Jankovic (2004)[11].

Ademais, a TxB também se mostra uma relevante alternativa no que tange o tratamento de síndromes dolorosas. Diversos estudos demostram a eficácia e segurança da toxina no tratamento de algumas síndromes, tais como neuralgia do trigêmeo, neuralgia pós-herpética, síndrome dolorosa regional complexa, síndrome dolorosa miofascial, dor lombar crônica e cefaleia [11,12].

4.4. Contraindicações e toxicidade da toxina botulínica

O emprego da toxina botulínica é contraindicado em casos de infecção no local da injeção e/ou alergia a qualquer um de seus componentes. Além disso, deve-se ter um cuidado especial na avaliação de grupos de pacientes com risco de complicações, tais como os portadores de doenças neuromusculares ou respiratórios. A fim de evitar uma interação medicamentosa, é necessário analisar se o paciente faz uso de qualquer outra droga que interfira na junção neuromuscular, visto que pode haver intensificação do efeito. Em casos de pacientes grávidas, só deverá ser usado em casos realmente necessários, visto que, em alguns estudos em animais, foi observado que a toxina produz retardo no crescimento fetal [3,11,12].

No que se refere à toxicidade da toxina botulínica, embora não haja estudos em humanos, é estimado que uma dose letal seria no rango de 40 UI por quilo, ou seja, aproximadamente 2.800 UI em um adulto médio de 70 quilos. Apesar desta toxicidade, é importante ressaltar que embora a TxB seja considerada um dos venenos mais poderosos, a quantidade de toxina que vem nos recipientes de 100 UI de Botox® é de 4,8 nanogramas, no entanto, a dose de toxina capaz de gerar botulismo grave é de aproximadamente 1 mg/kg [11,12].

Ademais, os pacientes também podem apresentar o fenômeno de resistência à toxina, principalmente pacientes que fazem seu uso há um longo intervalo de tempo e/ou em altas doses. O mecanismo de resistência se dá por meio do aparecimento de anticorpos anti-TxB. No entanto, ainda não existem estudos que avaliem diretamente este mecanismo, não sendo possível definir após quanto tempo ou com que dose aparece a resistência, porém recomenda-se não administrar mais de 300 UI de Botox® em um período de 3 meses [12].

5. TOXINA BOTULÍNICA NO CONTROLE DA DOR NEUROPÁTICA PÓS TRAUMÁTICA

A dor neuropática (DN) é uma síndrome crônica dolorosa, iniciada como resultado de uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial, em nível periférico ou central. As lesões de nervos periféricos, sejam pós traumáticas, cirúrgicas ou associadas a doenças, podem evoluir para dor neuropática crônica, uma enfermidade grave, cujo manejo é complexo, visto que aproximadamente menos da metade dos pacientes enfermos relatam um alívio satisfatório da dor após o início do tratamento [12,13].

A DN pode impactar a qualidade de vida dos que possuem está enfermidade, constituindo um importante problema econômico e social, visto que costuma atingir a faixa etária mais produtiva da população, causando incapacidades significativas. Apesar do progresso considerável nos métodos de tratamento da dor feitos até o momento, os métodos farmacológicos e não farmacológicos empregados na DN frequentemente falham ou induzem fortes efeitos colaterais [11,12,13].

Dentro deste contexto, fortes evidências demostram relatos de casos que apoiam o emprego da toxina botulínica em uma variedade de condições de dor neuropática: neuralgia pós-traumática, neuralgia herpética, neuralgia trigeminal, neuropatia periférica, dentre outras. Diversos estudos demostram que a TxB quando aplicada localmente pode ter como alvo os mecanismos subjacentes de sensibilização periférica e dor. Dessa forma, o objetivo desta seção é promover uma revisão de literatura, por meio de artigos científicos recentes, a fim de atualizar o uso clínico mais recente desta toxina, especialmente na dor neuropática pós traumática [12].

5.1 Dor neuropática pós traumática

A dor neuropática pós-traumática ocorre após lesão ou procedimentos médicos/odontológicos, tais como cirurgia ou injeção. No que tange as lesões, sintomas da dor podem surgir no local da lesão e/ou ao longo do nervo, podendo levar a uma interferência na capacidade funcional e estresse psicológico do paciente. Ademais, em casos nos quais é possível recuperar a função motora por meio de tratamento cirúrgico, a dor pode gerar deficiência e diminuição de qualidade de vida

do enfermo, fator que dificulta prever se, mesmo com a intervenção, o paciente irá desenvolver dor crônica [12,13,14].

No que tange à dor crônica pós-operatória, embora exista uma relativa facilidade em promover o controle da dor durante uma cirurgia e/ou em momentos pós-cirúrgicos, empregando fármacos como anestésicos locais, opioides, inibidores da COX (ciclooxigenasa), dentre outros, alguns pacientes se queixam de dores que persistem posteriormente a cura da ferida cirúrgica. A neuropatia pós trauma cirúrgico é uma dor que persiste por mais de 3 a 6 meses após a realização da cirurgia e sua causa ainda não é bem conhecida. A DN pós-operatória é um importante problema clínico, visto que dados sugerem a existência de uma quantidade alarmante de pacientes que desenvolvem dor crônica após uma cirurgia de rotina [12,13,14].

A gênesis da DN pós-traumática ocorre em duas etapas, a primeira etapa é decorrente de uma lesão gerada por um impacto mecânico, sendo essa lesão dependente da intensidade do dano. A segunda etapa ocorre em decorrência da primeira e pode ser divida em fase aguda, fase intermediaria e fase crônica. A fase aguda é iniciada poucos instantes após o trauma gerado e tem como consequência a ativação de vários mecanismos celulares e moleculares, incluindo uma resposta neuro-inflamatória, com invasão de neutrófilos, monócitos, micróglia, macrófagos, e uma resposta de fibroblastos de diferentes origens, formando a cicatriz fibrótica [13,14].

A fase intermediária, ocorre semanas após o trauma, e pode gerar alguns mecanismos degenerativos celulares. Gradualmente, as consequências iniciais do trauma se espalham do epicentro da lesão para áreas neurais até então não envolvidas, causando perda adicional de tecido nervoso. Estes fenômenos provocam o surgimento de um fator inibidor que leva à perda de condução nervosa, dificultando a função neural e a regeneração axonal. A fase crônica é caracterizada pela maturação da lesão com cicatrização [14].

Diante disso, o surgimento da DN, como consequência de uma lesão do nervo periférico por distintas causas, pode ser melhor elucidado a partir do entendimento da fisiopatologia desta situação. Dessa forma, a fisiopatologia do desenvolvimento da dor pós lesão pode ser sumarizada, por meio dos seguintes passos:

> 1-As células de Schwann desnervadas e os macrófagos infiltrados distalmente a lesão nervosa produzem citocinas locais e sistêmicas que sinalizam a dor; 2- O neurônio no local da lesão é uma fonte de excitabilidade espontânea ectópica nas fibras sensitivas; 3- As mudanças que ocorrem na expressão de genes no gânglio da raiz dorsal alteram a excitabilidade, a responsividade, a transmissão e a sobrevivência dos neurônios sensoriais; 4- O corno posterior da medula espinhal é uma área de atividade alterada e de expressão de genes produzindo sensibilização central; 5- Ocorre também perda de neurônios inibitórios e ativação da micróglia. Esses eventos amplificam o fluxo sensorial; 6- Ao nível do tronco cerebral ocorre modulação da transmissão dos impulsos vindos da medula espinhal. 7- O sistema límbico e o hipotálamo contribuem modulando o humor, o comportamento e o reflexo autonômico; 8- A sensação de dor é então gerada no córtex, onde as experiências passadas e as de origem cultural, bem como as expectativas, convergem para determinar como o paciente se sente; 9. Existe também a predisposição genética ou não, do paciente a dor, o que afeta sua reação ao tratamento [12].

Assim, uma vez analisada a fisiopatologia referente à dor neuropática, é importante identificar os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos empregados na remediação desta enfermidade. Dentre os fármacos empregados, existem os de primeira, segunda e terceira linha, como demostrado na Tabela 01.

Tabela 01: Tratamentos farmacológicos da neuropatia dolorosa pós-traumática e pós-operatória

CLASSE	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR NEUROPÁTICA PÓS-TRAUMÁTICA E PÓS-OPERATÓRIA	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR NEUROPÁTICA PÓS-TRAUMÁTICA E PÓS-OPERATÓRIA LOCALIZADA
Primeira linha	Antidepressivos tricíclicos e inibidores duais da recaptação da noradrenalina/ 5 hidroxitriptamina. Inibidores dos canais de cálcio α2-δ, lidocaína tópica	Lidocaína tópica
Segunda linha	Tramadol Opioides	Capsaicina tópica
Terceira linha	Anticonvulsivantes Antidepressivos Antagonistas NMDA Mexiletina Capsaicina Canabinóides	Amitriptilina tópica

Fonte: Fonseca *et al.* (2016)[12].

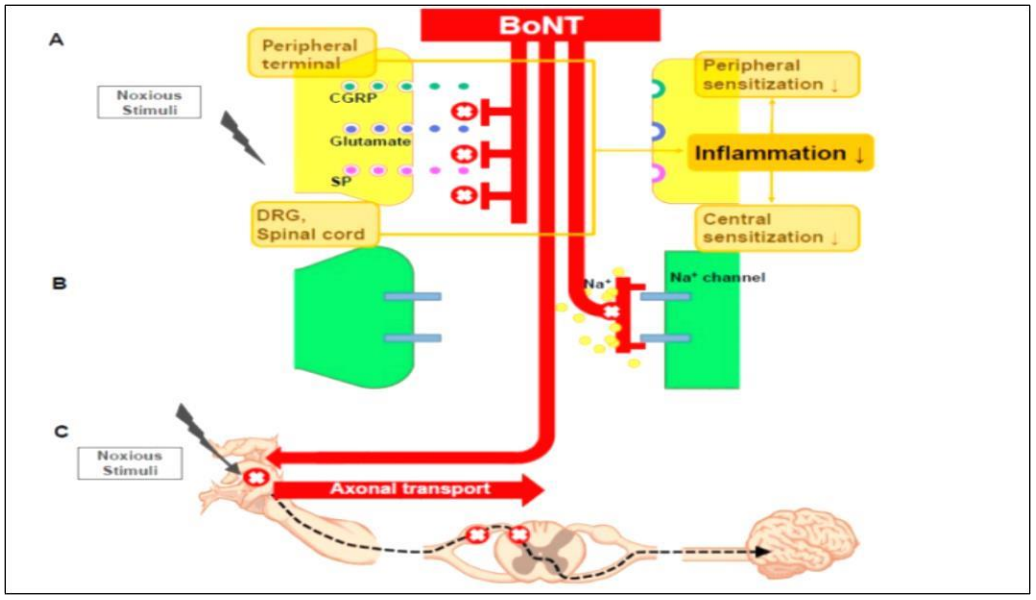
Os tratamentos não farmacológicos devem ser, preferencialmente, não invasivos. Dentre os tratamentos existentes a radiofrequência pulsada, não ablativa e a neuro-estimulação direta do nervo periférico ou da medula podem ser opções

plausíveis em casos de pacientes com dores persistentes ou quando exista a necessidade de interrupção no tratamento farmacológico. Dentro deste contexto, tratamentos realizados com toxina botulínica têm ganhado popularidade no tratamento da dor neuropática pós-traumática, visto que estudos indicam que a toxina apresenta mecanismos de sensibilização de dores, além de seguro e não invasivo [15,16].

5.2 Mecanismos de ação da toxina botulínica na dor neuropática pós traumática

A toxina botulínica atua na dor neuropática pós-traumática ao inibir a liberação de mediadores de dor (substância P, glutamato e proteína relacionada ao gene da calcitonina (CGRP)) dos terminais nervosos periféricos, dos gânglios da raiz dorsal (DRG) e de neurônios da medula espinhal, como ilustrado na Figura 04.

Figura 04: Mecanismos de ação da TxB na dor neuropática pós traumática



Fonte: Park (2017) [14].

Estudos, em animais, indicam a existência de três mecanismos de ação desempenhos pela toxina botulínica na redução da dor neuropática. O item A da Figura 03 demostra os mecanismos de ação da TxB na inibição da secreção de mediadores da dor das terminações nervosas e dos gânglios da raiz dorsal (DRG). O mecanismo impede que os estímulos nocivos logrem desencadear processos inflamatórios, evitando uma sensibilização periférica e central (DRG) [14].

O item B da Figura 03 demostra que a TxB também apresenta um mecanismo de desativação de canais de sódio. Em neurônios sensoriais periféricos, a hiper excitabilidade e potencial de ação espontânea, mediadas pelo canal de sódio, contribuem para a fisiopatologia da dor neuropática. Dessa forma, a TxB ao bloquear os canais de sódio logra controlar as dores neuropáticas. O item C demonstra que existe um mecanismo no qual a TxB retrocede o transporte de sinais nervosos ao longo de axônios, no entanto, ainda existem controvérsias acerca deste tema [14].

5.3 Estudos clínicos acerca do uso de Toxina Botulínica para dor neuropática pós-traumática

O interesse pela pesquisa sobre toxina botulínica e seu uso clínico tem aumentado exponencialmente. De modo que existe um crescente corpo de evidências de casos que apoiam o uso de TxB em condições de dor neuropática pós-traumática. Um estudo proposto por Kim *et al.* (2018)[15] analisou sete pacientes com dor neuropática, sendo cinco deles diagnosticados com dor neuropática pós-traumática. Todas as terapias medicamentosas foram sucedidas com injeções de TxB-A.

Os resultados obtidos indicaram que a dor após a injeção de TxB-A foi significativamente reduzida, exceto em dois pacientes que relataram sentir dor persistente sem qualquer causa. Ademais, a maioria dos pacientes submetidos à cirurgia para implante dentário ou reconstrução do nervo facial tiveram a inervação recuperada após as injeções[15].

O uso da TxB-A para o tratamento da dor neuropática do trigêmeo, que não responde à medicação convencional e terapias físicas pode ser clinicamente útil, sendo mais eficaz em combinação com outros medicamentos e fisioterapia para melhorar a dor. No entanto, o autor ressalta que é importante explicar aos pacientes as complicações desse tratamento, como por exemplo a possibilidade de assimetria facial transitória [15].

De acordo com um estudo proposto por Herrero *et al.* (2016)[17], existem muitas evidencias que suportam o uso da TxB administrada por via subcutânea no tratamento da dor neuropática, como em injeções extraorais para neuralgia do trigêmeo. No entanto, ainda faltam relatos de administração submucosa intraoral. O seu estudo demostrou que a toxina apresenta benefícios analgésicos que podem ser utilizados

para tratar a dor neuropática intraoral, visto que os pacientes relataram reduções significativas na frequência e intensidade da dor.

Ainda segundo o autor, os efeitos colaterais são mínimos, podendo se apresentar como secura temporária da mucosa e queda do sorriso. Apesar dos bons resultados, o autor destaca a necessidade de novos estudos para confirmar a segurança e eficácia desse teste, em amostras maiores[17].

Segundo um estudo proposto por Yoon (2010)[3], uma paciente de 62 anos com dor neuropática após lesão traumática do nervo alveolar inferior recebeu tratamento com injeção de TxB-A no meio da área do queixo por via subcutânea. Como resultado obteve-se que um mês após a injeção a área afetada diminuiu de tamanho e no segundo mês a paciente relatou diminuição da dor. De acordo com o autor, este relato de caso sugere que a toxina é eficaz para o tratamento da dor neuropática após lesão e ressalta a importância de novos estudos controlados e randomizados, envolvendo um maior número de pacientes.

Moreau *et al.* (2017)[13], por meio de uma revisão sistemática, ressalta que o uso terapêutico da TxB-A se mostrou efetiva em diversos estudos no alívio da dor neuropática, incluindo a neuralgia do trigêmeo. As evidências encontradas indicam que a toxina é segura e possível um efeito longo.

De acordo com uma revisão sistemática realizada por Park (2017)[14], antes de dar início a qualquer terapia com TxB é importante que seja realizada uma avaliação cuidadosa acerca das limitações do paciente. Ademais, as diretrizes da Academia Americana de Neurologia (American Academy of Neurology) recomendam o uso da TxB-A para dores neuropáticas e estabelecem que a mesma é eficaz para neuralgia pós-herpética, neuralgia trigeminal e dor neuropática induzida por lesão da medula espinhal e provavelmente eficaz na neuralgia pós-cirúrgica, neuropatia diabética e dor pós-AVC.

Além disso, segundo Park (2017)[14], a via de administração da toxina é diferente para cada artigo analisado e ainda não existem diretrizes clínicas para administração em caso de dor neuropática. A maioria dos tratamentos são subcutâneos ou intradérmicos, e a TxB também é injetada por via intramuscular ou nos tecidos circundantes. Em outros estudos, a toxina foi injetada diretamente no nervo. O autor também destaca que o desenvolvimento da tecnologia da ultrassonografia facilita na ação de injetar a toxina com maior precisão perto do nervo. Por fim, o autor sugere

que há necessidade de mais estudos comparativos a fim de se obter métodos eficazes e seguros.

Outra revisão, proposta por Serrera *et al.*, indicou que a TxB foi efetiva na redução da dor neuropática pós-traumática, satisfazendo os pacientes do seu estudo. Os ensaios clínicos avaliados demostraram que a toxina é segura e eficaz, sem efeitos colaterais importantes. O autor ressaltou que os estudos apresentam variações na dosagem, locais de aplicação e musculatura tratada.

No que tange aos efeitos adversos, Dawson *et al* (2020)[16] relata que, por meio de um recente estudo de meta-análise sobre a eficácia e segurança de TxB-A para o tratamento da neuralgia do trigêmeo e dor neuropática periférica, foi possível inferir que não há diferenças significativas nos eventos adversos entre as injeções com TxB-A ou placebo.

5.4 Protocolos de Injeção da TxB-A

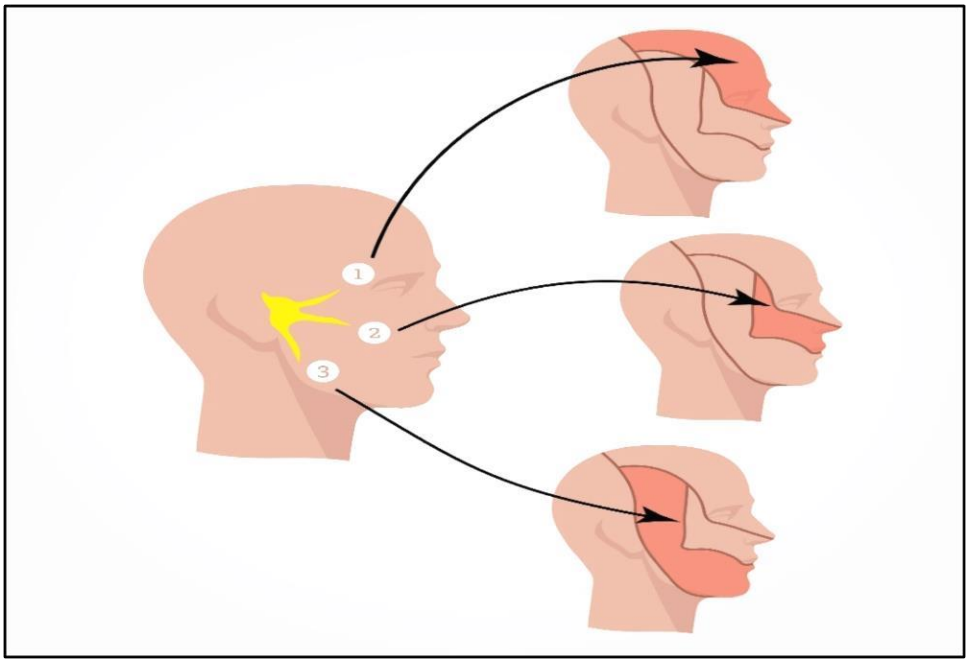
Ao realizar uma análise de variados estudos relacionados a temática apresentada é possível decompor os protocolos existentes de injeção da toxina (TxB-A) em dois grupos, o primeiro vincula-se a aplicação da toxina no local na qual a dor é referida e onde as doses variam a cada ciclo consoante a área afetada. No entanto, o segundo grupo apresenta em seus protocolos a aplicação da toxina em sítios de administração fixos e com doses fixas em cada ciclo [19,20,21].

Dentre os variados tipos de dor neuropática, a toxina botulínica demonstrou ser eficaz no tratamento da dor neuropática associada a Neuralgia do Trigêmeo (NT), apresentando um elevado grau de segurança. Dessa forma, o desenvolvimento de pesquisas nesta área é de grande importância, uma vez que promove uma melhor compreensão de futuros estudos, a fim de estabelecer doses máximas de segurança, além de doses ideais para uma efetiva formulação de protocolo de aplicação [19].

A NT é a neuralgia de nervo craniano mais comum e incapacitante em adultos, sendo relatada como um “choque elétrico” unilateral, tipo pontada, abrupto e breve (duração de segundos a 2 minutos), limitada à distribuição de um ou mais ramos do nervo trigêmeo (Figura 5) , que normalmente são desencadeadas por estímulos. A dor é de carácter paroxístico (surtos rápidos e curtos que passam em alguns segundos e voltam) e etiologicamente classificada como idiopática (inicia espontaneamente ou de causa obscura ou desconhecida). Ademais, a NT é geralmente gerada pela

compressão do nervo trigêmeo, perto da sua origem na ponte, porém também pode se apresentar por causas secundária (doenças neurológicas, como esclerose múltipla ou tumores no ângulo ponto cerebelar, traumas, lesões de esclerose múltipla e lesões pós-herpéticas). A dor pode ser desencadeada por variadas atividades, tais como a atividade de mastigação, fala, ou mesmo a ação de lavar a face, o que se caracteriza como alodínia (dor provocada por estímulos que normalmente não gerariam dor)[19,20,21].

Figura 05: Ramos do nervo trigêmeo



Fonte: Park (2017) [14].

De modo geral, o tratamento inicial é farmacológico, sendo indicado preferencialmente os fármacos antiepilépticos (Carbamacepina, Oxcarbazepina). No entanto, ainda que sejam eficazes em 80% dos pacientes, seu benefício clínico pode diminuir ao longo do tempo e seu uso está frequentemente associado a sintomas colaterais como: sonolência, náusea, tontura, ataxia, hiponatremia e elevação das enzimas hepáticas. Dentro deste contexto, de acordo com diversas investigações cientificas, existem um expressivo *pool* de dados encorajadores e promissores referentes a eficácia da toxina botulínica tipo A na redução da gravidade da dor e frequência de ataque em casos de dor neuropática. No entanto, é importante ressaltar que existe uma grande heterogeneidade nos estudos no que se refere a dose da

toxina, sua diluição, via de administração, número/locais de injeção e tipo de agulha usado [19,20,21].

No que se refere a uma diluição apropriada da toxina é recomendado que cada profissional clínico se familiarize com uma diluição particular, visto que não existe uma regulação específica. No entanto, é importante que o profissional antes de abrir o recipiente calcule com precisão a dose a ser utilizada, visto que um recipiente aberto tem vida útil curta. Em relação à diluição, a mais utilizada é a de 100 U em 2 mL de solução fisiológica, nesta diluição há 50 U por mL, ou seja, 5 U/0,1mL. Ademais, ao adicionar solução salina para a diluição, é aconselhável evitar a produção de espuma (não se deve agitar o frasco) para não desnaturar o produto. Além disso, embora o número de locais de injeção em um grupo muscular não tenha demonstrado influenciar o resultado clínico, a ficha técnica do produto recomenda não injetar mais de 50 unidades por ponto, sendo o volume máximo por ponto de 0,5 mL [22].

A dose total máxima por sessão estabelecida por faixa etária é definida como: em crianças (maiores de 2 anos) é estimada em aproximadamente 12UI/kg (dose máxima por sessão: 300 UI de Botox); em adultos foi estabelecida em 400 UI de Botox. Ademais, a dose máxima por sessão em músculos individuais para adultos segue estas regras gerais:

– Grandes músculos (psoas, quadríceps, adutores, gastrocnêmico): 100-200 UI dose de Botox.

– Músculos médios (tibial posterior, flexor dos dedos, pronador): 50-100 UI de Botox.

– Pequenos músculos (músculos intrínsecos da mão): 10-25 UI de Botox.

No que se refere ao intervalo entre as aplicações, a duração média do efeito clínico da toxina varia de três e seis meses. Portanto, de modo geral, o intervalo mínimo recomendado é de três meses, tanto em crianças quanto em adultos[22]. No entanto, algumas revisões sugerem aplicação intervaladas em períodos de 2 a 4 semanas[10], fator que aumenta a possibilidade de aparecimento de anticorpos contra a toxina. Para minimizar esse possível efeito, empregam-se as menores doses possíveis do produto. Ademais, em qualquer indicação, a dose total da toxina botulínica, em um período de 30 dias, não deve exceder 200 UI.

De acordo com Egeo *et al*.(2020)[19], um estudo demostrou que injeções de TxB-A de dosagem 75UI, empregada em pele e/ou mucosa das áreas de dor afetadas, reduziu significativamente a intensidade da dor na segunda semana pós aplicação em comparação com o placebo (68,2% versus 15,0%; $p < 0,01$), fator que demonstra

eficácia sustentada e boa tolerabilidade. Ao aplicar TxB-A na dosagem de 100 UI, obteve-se um resultado eficaz em casos de NT intratável em um estudo randomizado, ao reduzir significativamente intensidade da dor (6,5 versus 0,3; $p < 0,0001$). Dessa forma, o estudo conclui que a injeção de TxB-A é segura e eficaz no tratamento sintomático dessa patologia.

Como exemplificação de uma aplicação clínica, um estudo realizado Romero *et al.* (2017)[20] apresenta o caso de uma paciente de 70 anos de idade com queixa de dor com características neuropáticas secundarias a herpes zoster na região orofacial, com um quadro de persistência de dor neuropática intensa (9/10 em Escala Visual Numérica (EVN)). Assim, após fazer uso de todas intervenções farmacológicas padronizadas, foi proposta a aplicação de toxina botulínica tipo A (Botox, Allergan Inc), sendo a aplicação da injeção realizada na área da dor e pontos adicionais (Figura 6).

Figura 06: Diagrama dos pontos de aplicação da TxB-A para NT



Fonte: Romero *et al.* (2017) [20].

Durante o procedimento, a toxina foi diluída a uma concentração de 50UI, aplicou-se 0,1 UI por ponto por via subcutânea (seringa de insulina de 1cc e agulha de 13mm 30G) com separação de 0,5 cm entre os pontos formando uma rede que abrange toda a área dolorosa. Seis semanas após a aplicação, a paciente apresentou uma melhora acentuada da dor com pontuação de 2/10 (EVN) e sem complicações associadas. Após 14 semanas, a paciente apresentou uma contínua melhora, pontuação de 1/10 (EVN). Ao exame físico na decima quarta semana, persistiu uma área de hipoestesia perilabial superior direita, no entanto, a alodínia tátil estática

desapareceu. Por fim, a paciente relatou melhoras em sua qualidade de vida, de modo que se encontra sem dificuldade para se alimentar e voltar a usar maquiagem[20].

Para a realização dos procedimentos é recomendado o emprego de agulha fina, por exemplo de 30G (Gauge). Ademais, é indicado que a aplicação da injeção seja realizada com uma angulação de 45º entre a agulha e o plano da pele, de modo que se evite maiores traumatismo que podem ocorrer com uma maior angulação. Além disso, nos casos em que a injeção seja aplicada em pontos supraciliares é importante que a mesma seja mantida a uma distância mínima de 1,5 cm acima do ponto médio do anel supra orbital, com o intuito de prevenir ptose palpebral (condição da queda da pálpebra superior), um dos principais efeitos adversos verificados com a administração de TxB-A [21].

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente artigo buscou realizar uma revisão narrativa acerca da efetividade do uso de toxina botulínica no controle da dor neuropática pós traumática. Por meio deste estudo, foi possível inferir que essa enfermidade é frequente e possui grande impacto na qualidade de vida do paciente. Além de ser um problema de saúde de ordem mundial, visto que é uma doença crônica cuja gestão, geralmente, é realizada de forma inadequada.

Dessa forma, promover um tratamento adequado ao paciente com dor neuropática se mostra um relevante desafio. Os profissionais da saúde encarregados pelo tratamento desses pacientes devem buscar sempre atualizações e as melhores evidências disponíveis na literatura, a fim de individualizar o tratamento dos pacientes com segurança e eficácia.

Apesar da importância deste tema, a literatura exibe uma pequena quantia de artigos que avaliam o uso da toxina botulínica no alívio da DN pós-traumática, visto que o termo “Dor Neuropática” não é normalmente empregado para fazer referência a dor obtida após uma lesão traumática do nervo. No entanto, embora mais estudos sejam necessários para melhor compreender os fenômenos associados à ação da toxina botulínica na redução da dor, os dados apresentados por diversos artigos, empregados nesta revisão, se demostraram satisfatórios.

Assim, é possível concluir que os artigos disponíveis na literatura evidenciam promissores resultados quanto ao controle da intensidade da dor e melhoria na

qualidade de vida dos pacientes com dor neuropática pós-traumática. No entanto, os mesmos destacam a necessidade de investigações mais aprofundadas, para que assim seja possível consolidar este procedimento como uma alternativa terapêutica segura e eficaz.

No que se refere à dose máxima foi possível aferir que se recomenda em crianças (maiores de 2 anos) aproximadamente 12UI/kg (dose máxima por sessão: 300 UI de Botox) e em adultos 400 UI de Botox. No entanto, por precaução, em qualquer indicação, a dose total da toxina botulínica, em um período de 30 dias, não deve exceder 200 UI. Ademais, a dose máxima pode variar de acordo com cada sessão muscular. No que se refere ao intervalo entre as aplicações, o intervalo mínimo recomendado é de três meses. No entanto, algumas revisões sugerem aplicação intervaladas em períodos de 2 a 4 semanas, o que pode favorecer o surgimento de anticorpos contra a toxina.

Por fim, no que tange a relevância desse estudo para o meio acadêmico, o artigo em questão contribui para o crescimento de discussões e reflexões acerca deste assunto, visto que poderá ser empregado em pesquisas e debates futuros. Além disso, poucos artigos relacionados a temática foram encontrados, desta maneira este estudo espera contribuir de alguma forma no preenchimento da lacuna existente na literatura científica.

REFERÊNCIAS

1. KIM, S.Y. *et al.* **Treatment of non-odontogenic orofacial pain using botulinum toxin- A**: a retrospective case series study. 2018. Maxillofac Plast Reconstr Surg. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6093826/>. Acesso em: 7, fev., 2021.

2. MUSTAFA, G. A. *et al*. **Anti-nociceptive effect of a conjugate of substance P and light chain of botulinum neurotoxin type A**. 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304395913004090>. Acesso em: 9, fev., 2021.

3. YOON, S.H. *et al*. **Use of botulinum toxin type A injection for neuropathic pain after trigeminal nerve injury**. 2010. Pain Med. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20210871/>. Acesso em: 9, fev., 2021.

4. LUVISETTO, S. *et al.* **Botulinum Toxin and Neuronal Regeneration after Traumatic Injury of Central and Peripheral Nervous System**. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404966/>. Acesso em: 7, fev., 2021.

5. LANG, A. *et al*. **History and uses of Botox (botulinum toxin type A)**. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15192508//>. Acesso em: 7, fev., 2021.

6. WENZEL, R.G. *et al.* **Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A**. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15598004/>. Acesso em: 10, fev., 2021.

7. JEYNES, L. C. *et al.* **Evidence for the use of botulinum toxin in the chronic pain setting--a review of the literature**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18503628/>. Acesso em: 10, fev., 2021.

8. TIWARI, A. N. *et al.* **Clostridium Botulinum**. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553081/>. Acesso em: 10, fev., 2021.

9. CARO, L. J. *et al*. **Evidencia y uso actual de toxina botulínica en patología otorrinolaringológica**. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071848162015000100011&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 11, fev., 2021.

10. JHANG, J. F. *et al*. **Novel Treatment of Chronic Bladder Pain Syndrome and Other Pelvic Pain Disorders by OnabotulinumtoxinA Injection**. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/toxins7062232>. Acesso em: 11, fev., 2021.

11. JANKOVIC, J. **Botulinum toxin in clinical practice**. 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1739107/>. >. Acesso em: 11, fev., 2021. >. Acesso em: 11, fev., 2021.

12. FONSECA, P. R. *et al*. **Post-trauma and postoperative painful neuropathy.** 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160050>. Acesso em: 20, fev., 2021.

13. MOREAU, N. D. **Topical Review: Potential Use of Botulinum Toxin in the Management of Painful Posttraumatic Trigeminal Neuropathy**. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28118416/>. Acesso em: 11, fev., 2021.

14. PARK, J. P. *et al*. **Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain**. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28837075/>. Acesso em: 11, fev., 2021.

15. KIM, S.Y. *et al.* **Treatment of non-odontogenic orofacial pain using botulinum toxin- A**: a retrospective case series study. 2018. Maxillofac Plast Reconstr Surg. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6093826/>. Acesso em: 7, fev., 2021.

16. DAWSON, A.; DAWSON, J.; ERNBERG, M. **The effect of botulinum toxin A on patients with persistent idiopathic dentoalveolar pain-A systematic**

review. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/joor.13053/>. Acesso em: 7, fev., 2021.

17. HERRERO, B.; KAPOS, F.; NIXDORF, D. **Intraoral administration of botulinum toxin for trigeminal neuropathic pain.** 2016. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.03.013>. Acesso em: 7, fev., 2021.

18. SERRERA, F. et al. **Use of Botulinum Toxin in Orofacial Clinical Practice**. 2020. Disponível em: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32053883/>. Acesso em: 7, fev., 2021.

19. Egeo G, Fofi L and Barbanti P. **Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Neuropathic Pain**. (2020). Front. Neurol. 11:716. Disponível em:<doi: 10.3389/fneur.2020.00716>. Acesso em: 4, nov., 2022.

20. Romero, C. et al. Toxina botulínica tipo A en neuralgia postherpética en región craneofacial: **reporte de un caso y revisión de la literatura**. 2020. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.10.004>. Acesso em: 4, nov., 2022.

21. Campos, R. **Aplicações da Toxina Botulínica em Patologias Neurológicas**. 2016. Disponível em:<https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/5365/1/4761_9554.pdf>. Acesso em: 4, nov., 2022.

22. Barberá, M. **Guía terapéutica de la espasticidad del adulto con toxina botulínica**. 2004. Disponível em:<https://www.researchgate.net/publication/331123866_Guia_terapeutica_de_la_espasticidad_del_adulto_con_toxina_botulinica>. Acesso em: 4, nov., 2022.