

UTILIZAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE SÍNDROMES DOLOROSAS

BOTULINUM TOXIN USE IN THE TREATMENT OF PAINFUL SYNDROMES

COSTA, Enavlin Tomas de Sousa¹
XAVIER, Gabriela Lima de Souza²
CARDOSO, Alessandra Marques³

1. Acadêmica do Curso de Biomedicina, Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás.
2. Acadêmica do Curso de Biomedicina, Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás.
3. Biomédica (PUC Goiás); Doutora em Medicina Tropical e Saúde Pública, com área de concentração em Microbiologia (IPTSP/UFG); Professora Adjunta da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas da PUC Goiás; Biomédica da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás. Endereço: Avenida Universitária, 1440, Setor Universitário. CEP 74.605-010, Goiânia/GO, Brasil. Contato: <alemarquespuc@gmail.com>

Resumo:

A toxina botulínica (TB) é produzida pelo *Clostridium botulinum*, bacilo Gram positivo anaeróbio, produtor de esporos. Seu uso tem sido eficaz na redução e/ou eliminação da dor, como terapia primária ou como adjuvante para a terapia convencional, significando que pode ser utilizada não apenas para o tratamento de espasmos e na estética, mas também para o tratamento de estados dolorosos. Nosso estudo objetivou revisar a literatura buscando evidências quanto aos avanços da utilização da TB no tratamento das síndromes dolorosas, abordando seu mecanismo de ação e os resultados exitosos no tratamento destas síndromes. Foi realizada uma busca por artigos nos bancos de dados: Google Acadêmico, ANVISA, CDC, Scielo, PubMed e Medline, entre 1980 a 2014, totalizando 30 artigos. Esse levantamento abrangeu a literatura nacional e internacional, artigos originais gratuitos e disponíveis na íntegra, sendo utilizadas como descritores: toxina botulínica e tratamento da dor. Foram adotados como critérios de inclusão os artigos cujo assunto principal fosse “síndromes dolorosas”, “toxina botulínica” e “*Clostridium botulinum*”. Nossos resultados evidenciaram que quando comparada aos tratamentos convencionais das síndromes dolorosas, a TB é uma alternativa mais segura, com menor efeito colateral e maior impacto na melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: *clostridium botulinum*; toxinas bacterianas; dor crônica.

Abstract:

Botulinum toxin (BT) is produced by *Clostridium botulinum*, anaerobic Gram-positive, spore producer. The use of BT has been effective in reducing and/or eliminating pain, as primary therapy or as an adjunct to conventional therapy, meaning that can be used not only to treat spasms and in aesthetics, but also for the treatment of painful states. Our study aimed to review the literature seeking evidence as to advances the use of BT in the treatment of pain syndromes, focusing on its mechanism of action and the successful results in the treatment of these syndromes. A search for articles

in databases Google Acadêmico, ANVISA, CDC, Scielo, PubMed and Medline, between 1980 to 2014, finding 30 articles. This survey included national and international literature, original articles available free in its entirety, being used as descriptors: botulinum toxin and pain management. Was adopted as criteria for inclusion in articles whose topic was "painful syndromes", "botulinum toxin" and "*Clostridium botulinum*". Our results showed that when compared to conventional treatments of painful syndromes, BT is a safer alternative with less side effects and greater impact on improvement in patient's quality of life.

Keywords: *clostridium botulinum*; bacterial toxins; chronic pain.

INTRODUÇÃO

A toxina botulínica (TB) é produzida pelo *Clostridium botulinum*, bacilo Gram positivo anaeróbico, produtor de esporos. A história do *C. botulinum* e da toxina botulínica tem início no final do século XVIII, com o relato de intoxicações alimentares após o consumo de linguiças de sangue e de carne, com a ocorrência de vários óbitos no Reino de Württemberg, Alemanha¹.

A esporulação desse micro-organismo produz a toxina que causa o botulismo, síndrome que causa visão dupla e borrada, pálpebras caídas, fala arrastada, dificuldade na deglutição, boca seca e fraqueza muscular. O botulismo infantil é o de maior notoriedade em todo mundo, sendo que os bebês com botulismo apresentam falta de apetite, letargia, constipação e diminuição do tônus muscular, sintomas esses que quando não tratados, podem evoluir para paralisia dos músculos respiratórios, braços, pernas e troncos e óbito².

A TB é considerada uma das substâncias mais letais conhecidas atualmente. Os esporos do *C. botulinum* podem ser encontrados em legumes, verduras, solo, fezes humanas e intestino de bovinos e aves e principalmente no mel. Há três formas de botulismo, o de origem alimentar, o de forma adquirida através da contaminação de feridas pela bactéria, e o infantil^{1,3,4}.

Existem sete tipos diferentes desta toxina, sendo elas: A, B, C (c¹ e c²), D, E, F e G. Os tipos A, B, E e F são os mais frequentes causadores de botulismo. Na terapêutica de espasmos, dor e tratamentos estéticos, o mais utilizado é o tipo A, que possui ação mais potente que os demais tipos, podendo ser utilizados em doses menores. Apesar da toxina A ser amplamente utilizada, a toxina B também vem sendo empregada com finalidade estética^{1,5,6}.

O uso da TB para fins estéticos teve seu início na década de 90, quando se percebeu a melhora de algumas rugas em pacientes que eram tratados contra blefaroespasmos. E também foi relatada melhora na atenuação das linhas de expressão unilaterais em pacientes submetidos a tratamento para espasmo hemifaciais. O uso da toxina do tipo A, mostrou-se um método seguro e consagrado para tratamento estético de rugas⁷.

O principal mecanismo de ação da TB é o bloqueio da acetilcolina na junção neuromuscular sem, contudo, alterar a condução neural de sinais elétricos, e sem alterar a produção e armazenamento da acetilcolina, de modo que este mecanismo é capaz de causar a paralisia muscular. Entretanto, há estudos que revelam que a toxina botulínica age no bloqueio de outras substâncias, como o glutamato, substância P e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina. Tais substâncias estão envolvidas em processos inflamatórios e causam sensibilização nervosa, culminando em quadros dolorosos. São tais mecanismos de bloqueio que explicam a ação da toxina botulínica na redução/eliminação dos quadros dolorosos. A aplicação intramuscular da toxina, no local apropriado, provoca uma desinervação química parcial e diminuição da contratatura, sem provocar paralisia completa^{5,8,9}.

Nosso estudo objetivou revisar a literatura científica para evidenciar os avanços significativos da utilização da toxina botulínica no tratamento das síndromes dolorosas, abordando seu mecanismo de ação e os resultados exitosos no tratamento destas síndromes.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura, na qual foi realizada uma busca por artigos científicos selecionados a partir do banco de dados: Google Acadêmico, ANVISA, CDC, Scielo, PubMed e Medline, do período de 1980 a 2014, totalizando 30 artigos. Esse levantamento abrangeu a literatura nacional e internacional, artigos originais gratuitos e disponíveis na íntegra, sendo utilizadas como descritores: toxina botulínica e tratamento da dor. Foram adotados como critérios de inclusão os artigos cujo assunto principal fosse: síndromes dolorosas, toxina botulínica e *Clostridium botulinum*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A aplicação da TB prova ser bastante viável nos casos de síndromes dolorosas, crescendo o seu uso médico, pois desencadeia baixa resposta imunológica e poucos efeitos colaterais. Em pacientes que obtiveram resposta ao tratamento, esta se mostrou bastante eficaz⁹.

A TB pode agir enfraquecendo a musculatura dolorosa, interrompendo assim o ciclo espasmo-dor, possibilitando ao paciente a realização de exercícios, que ajudam na recuperação a longo prazo. Este efeito de relaxamento da musculatura deve-se à capacidade da TB de inibir a liberação da acetilcolina, este processo ocorre devido a uma atividade proteolítica de proteína SANARE (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein-Receptor*), a qual é essencial para a liberação da acetilcolina¹⁰.

Estudos revelam que a toxina botulínica age também como uma substância analgésica e anti-inflamatória, além do simples relaxamento muscular, como mecanismo de ação. Mostrando uma possibilidade de interação mais complexa entre a toxina com os tecidos periféricos^{8,11}. A toxina age também nas substâncias e neurotransmissores envolvidos no processo inflamatório e na nocicepção (percepção de dor). Sendo estas, a norepinefrina, substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC) e o glutamato¹⁰.

A partir do melhor entendimento do mecanismo de ação da TB, foi possível empregá-la em diversos campos da medicina, como mostra a Tabela 1, a qual exemplifica a utilização da TB no tratamento de distonias, movimentos involuntários, contração muscular inapropriada e demais aplicações, demonstrando a eficácia e a versatilidade de tal composto¹⁰.

Tabela 1. Aplicações da toxina botulínica em medicina humana

Distonias	Outros movimentos involuntários	Contração muscular inapropriada	Outras aplicações
Blefaroespasmos	Espasmo hemifacial	Espasticidade (Acidente vascular cerebral, paralisia cerebral, trauma craniano, esclerose múltipla)	Cosmética: rugas, linhas plásticas, assimetrias, remodelamento de contornos
Distonia cervical	Mioclonia palatal	Estrabismo, nistagmo	Sialorreia
Distonia laríngea	Tics motores e vocais	Bruxismo	Hiperidrose
Distonia oromandibular, facial e lingual	Tremores de membros, cabeça, voz e queixo	Síndrome têmporo-mandibular	Hiperlacrimação e Ptose protetiva
Distonias de membros	Nistagmo e osciloscopia	Rigidez dolorosa	Salivação gustatória
Distonias ocupacionais		Dor de cabeça tensional	Fissura anal; Obesidade
Outras distonias focais e segmentares.		Espasmos lombares e lombosacrais	Cotovelo do tenista e lesões do esporte
		Radiculopatia decorrente de espasmo muscular	Constipação; Rinorreia
		Espasmo faríngeo; Espasmo do esfíncter de Oddi	Migrânea
		Bexiga espástica neurogênica;	
		Discinergia detrusora	
		Anismo/vaginismo	

Fonte: SPOSITO (2009).

A TB se mostra uma alternativa segura quanto ao tratamento de síndromes dolorosas, estudos mostram que seu uso vem crescendo na área médica. Várias publicações têm revelado a eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento

de algumas síndromes, como Neuralgia do Trigêmeo, Neuralgia Pós-herpética, Síndrome Dolorosa Regional Complexa, Síndrome Dolorosa Miofascial e na Cefaleia⁸.

Uso da toxina botulínica para tratamento da neuralgia do trigêmeo

A neuralgia do trigêmeo (NT) se caracteriza por uma disfunção no nervo de mesmo nome, a qual ocasiona episódios de dores severas e excruciantes. Esta doença é, geralmente, unilateral, sendo que ocorre com maior frequência do lado esquerdo da face. O desenvolvimento desta pode estar relacionado com diversos tipos de fatores e patologias, tais como, infecções virais persistentes no gânglio trigemial, esclerose múltipla e tumores como o meningioma. É uma doença que afeta cerca de uma em 25.000 pessoas, sendo prevalente em idosos e indivíduos de meia idade^{9,12}.

O tratamento convencional da NT baseia-se na utilização de medicamentos anticonvulsivantes, principalmente a base de carbamazepina. Estes possuem como efeitos colaterais sonolência, diplopia e instabilidade, podendo resultar também em comprometimento hepático, sendo necessário acompanhamento periódico através de exames laboratoriais, como hemogramas e provas de função hepática¹³.

Em um estudo realizado com 12 pacientes portadores da NT, 10 deles obtiveram alívio imediato da dor após a aplicação da toxina, assim como desaparecimento das zonas de gatilho após duas semanas da aplicação da mesma. Evidenciando assim que a toxina botulínica pode beneficiar o tratamento da dor na NT¹².

Segundo um estudo realizado por TÜRK *et al.* (2005), com um grupo de oito pacientes (dois homens e seis mulheres), todos relataram diminuição da intensidade e da frequência da dor ocasionada pela NT. No presente estudo os pontos utilizados para a aplicação da toxina foram no arco do zigomático, sendo aplicadas unidades acima e abaixo do respectivo arco, sendo utilizados 50U de TB para o tratamento dos indivíduos¹⁴.

Estudos já evidenciaram os efeitos benéficos da toxina em reduzir a frequência e a intensidade da dor em pacientes com NT. O mecanismo ainda não é bem definido, mas alguns estudos sugerem que o alívio se dá pela inibição da

acetilcolina, ou que a toxina impeça a secreção de neuropeptídeos nociceptivos, o que alivia a sensação de dor¹⁵.

Uso da toxina botulínica para tratamento da neuralgia pós-herpética

A neuralgia pós-herpética (NPH) é caracterizada pela dor neuropática persistente distribuída em locais onde houve manifestação prévia de herpes-zoster, sendo que a mesma manifesta-se aproximadamente três meses após o desaparecimento das lesões dérmicas do herpes zoster¹⁶.

O tratamento da NPH é realizado através da administração de fármacos, dentre eles são utilizados os anticonvulsivantes e antidepressivos como tratamento de primeira linha, e os opioides como tratamento de segunda linha, através de bloqueios neurais, estimulação medular ou até mesmo excisão cirúrgica. Ainda, pode-se utilizar como tratamento profilático a administração de antivirais nos quadros de reativação do herpes-zoster¹⁷.

Contudo, tais tratamentos podem gerar como efeitos colaterais turvação visual, retenção urinária, sedação, fadiga, vômitos e tonturas, ou até mesmo, em quadros de cefaleia pós-punção dural, como no caso da estimulação medular. Estes tratamentos possuem efeito significativo, geralmente, apenas quando associados. Perante isto, a TB surge como uma alternativa segura e eficaz na eliminação do quadro doloroso da NPH. A aplicação desta é realizada ao redor da região alodinia, sendo administradas doses fracionadas variando de 2,5 a 7,5U^{17,18}.

Em um relato de caso de uma paciente de 72 anos, a qual sofria com a neuralgia pós-herpética, a mesma foi submetida a uma associação de medicamentos para tratamento desta síndrome, sendo estes amitriptilina, tramadol e gabapentina. A dose estipulada inicialmente não amenizou o quadro da dor, gerando a necessidade de aumentar a dose da terapêutica, resultando em diversos efeitos colaterais, os quais influíram na suspensão dos medicamentos. Empregou-se então, a toxina botulínica, resultando em tratamento eficaz da síndrome, com ausência de efeitos adversos¹⁶.

Uso da toxina botulínica para tratamento da síndrome dolorosa regional complexa

A síndrome dolorosa regional complexa (SDRC) é uma síndrome de causa idiopática, na qual há uma exacerbação da resposta nervosa frente a um estímulo externo, sendo que pode haver lesão nervosa ou não, ocasionando uma inflamação neurogênica. Suas manifestações clínicas incluem dor, edema e disfunções de motricidade^{19,20}.

Por ser uma doença de causa idiopática, emprega-se uma gama variada de medicamentos e terapias no tratamento desta. O tratamento farmacológico baseia-se na utilização de AINE's (Anti-inflamatórios não esteroides), antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares nos casos de alterações de tônus, dentre eles há o baclofeno e a tiazanida, por exemplo²⁰.

Entretanto, a utilização da TB como coadjuvante no tratamento da SDRC mostrou-se eficaz, ocasionando relaxamento da musculatura afetada, recuperação parcial do membro afetado, melhorando assim a disfunções de motricidade e reduzindo a dor. Em estudo realizado com duas pacientes que sofriam de SDRC do Tipo I, relatou-se melhora do tônus muscular e atenuação da dor após a utilização da TB, sendo que ambas haviam utilizado anteriormente como terapêutica a amitriptilina (antidepressivo), juntamente com uma série de bloqueios ganglionares, os quais não resultaram na melhora do quadro¹⁹.

Uso da toxina botulínica para tratamento da síndrome dolorosa miofascial

A síndrome dolorosa miofascial (SDM) é caracterizada pela presença de feixes musculares tensos, nos quais há pontos de intensa dor, de forma que, quando estes pontos são estimulados há a geração tanto de dor regional como a distância. Esta síndrome pode ser ocasionada por traumatismos, sobrecarga, inflamações e modificações do tônus muscular²¹.

Utiliza-se no tratamento farmacológico desta síndrome, os AINE'S, antidepressivos tricíclicos, opiáceos e miorrelaxantes. Os tratamentos convencionais utilizados para a SDM são na maioria das vezes insatisfatórios, podendo aumentar as chances de o paciente desenvolver nefropatias devido uso prolongado de analgésicos e anti-inflamatórios^{8,22}.

A TB possui a capacidade de bloquear a ação da acetilcolina, neurotransmissor que transmite mensagens elétricas enviadas pelo cérebro até as fibras musculares. É este neurotransmissor que está envolvido no desenvolvimento da SDM, de forma que, com o bloqueio do mesmo, ocorre a melhora no quadro doloroso da respectiva síndrome²¹.

Em um estudo realizado por LINDERN *et al.* (2003), com um grupo de 90 pacientes, 60 fizeram uso da TB e 30 de solução fisiológica. Os resultados evidenciaram que 91% dos pacientes que utilizaram a TB obtiveram como resultado melhora na dor; apesar dos pacientes apresentarem efeitos colaterais como dificuldade de deglutição e paralisção do músculo da face, tais efeitos foram reversíveis em um prazo estimado de quatro semanas²³.

UNNO; SAKATA; ISSY (2005) compararam o efeito da TB com a bupivacaína. O estudo concluiu que a utilização da toxina foi mais eficaz do que a do anestésico, apesar de a TB representar um tratamento com maior custo, o tempo de duração do efeito desta é maior em relação ao efeito do anestésico local. Ademais, a toxina foi capaz também de diminuir a intensidade da dor. Ressalta-se que para o tratamento desta síndrome utiliza-se 4 U/kg da TB²⁴.

Segundo VIANNA (2005), o uso da TB em pacientes com SDM, tem se mostrado suficiente para uma melhora no quadro de dor crônica apresentada pelos pacientes com essa síndrome. A melhora na qualidade de vida dos pacientes é evidente, quando se compara tratamentos anteriores ao uso da toxina botulínica²¹.

Uso da toxina botulínica para o tratamento da enxaqueca

A migrânea ou enxaqueca é caracterizada, segundo a Sociedade Internacional das Cefaleias, como uma cefaleia primária, ou seja, ela não possui uma causa orgânica definida. Ainda, sua classificação divide-se em dois subtipos importantes, a migrânea sem aura e a migrânea com aura. Define-se aura como um conjunto de sintomas neurológicos, tais como fadiga, náusea, rigidez de pescoço, visão borrada e palidez, sendo que estes podem ocorrer antes ou no início da enxaqueca^{25,26}.

Usualmente, utiliza-se para tratamento das enxaquecas, antidepressivos tricíclicos, bloqueadores de canais de cálcio, anticonvulsivantes e betabloqueadores,

entretanto o uso da toxina botulínica tem se mostrado efetivo no tratamento das enxaquecas crônicas²⁵.

Em um estudo duplo-cego realizado com um total de 228 indivíduos, no qual 117 receberam tratamento com toxina botulínica e 111 com placebo, observou-se uma diminuição 30% maior na frequência da enxaqueca no grupo que utilizou TB do que naquele que utilizou placebo²⁷.

Em comparação aos demais tratamentos para enxaqueca, a TB demonstrou menor quantidade de efeitos colaterais, apresentando maior tolerância e aumento de qualidade de vida dos pacientes. Em um estudo comparativo realizado entre a toxina e o topiramato, observou-se que a TB teve um efeito de maior duração no alívio da dor do que o topiramato. Destaca-se ainda que a utilização do topiramato resultou em maior quantidade de efeitos colaterais, sendo estes mais graves, em relação à toxina. Enquanto a TB apresentou como efeito colateral fraqueza muscular das pálpebras, testa e pescoço, o anticonvulsivante resultou em *déficits* cognitivos, parestesias e depressão²⁷.

Apesar de ser um tratamento invasivo, mais oneroso que os demais, e de possuir efeitos adversos como fraqueza muscular, dor no pescoço, tontura e ptose palpebral (queda da pálpebra superior), a toxina botulínica tem se mostrado efetiva e mais segura no tratamento das enxaquecas crônicas²⁸.

A Tabela 2 sumariza os resultados apresentados e discutidos em nosso estudo, à luz da literatura especializada.

Tabela 2. Relação entre local da dor e resultados obtidos após o tratamento com a toxina botulínica

Síndrome Dolorosa	Localização da Dor	Tratamento Convencional	Efeito da Toxina	Efeito Colateral	Autores
Neuralgia do Nervo Trigêmeo	Nervo trigêmeo	Não relatado	Alívio imediato da dor	Nenhum	Verma, 2013. ⁹ Zùñiga <i>et al.</i> , 2008. ¹²
Neuralgia Pós-herpética	Locais onde houve manifestação do herpes-zoster	Anticonvulsivantes, antidepressivos, bloqueio neural, estimulação medular, excisão cirúrgica	Alívio da dor	Nenhum	Spátola, 2010. ¹⁶ Portella <i>et al.</i> ; 2013. ¹⁷ Talarico, 2014. ¹⁸
Síndrome Dolorosa Regional Complexa	Músculo esquelético, principalmente membros superiores	AINE's, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares	Melhora do tônus e alívio da dor	Nenhum	Lauretti <i>et al.</i> , 2005. ¹⁹ Gaspar; Antunes, 2011. ²⁰ Unno; Sakata; Issy, 2005. ²⁴
Síndrome Dolorosa Miofascial	Musculatura da face	AINE's, antidepressivo tricíclico, opiáceos e miorelaxantes	Maior duração do efeito analgésico, diminuição da dor	Nenhum	Colhado; Boieng; Ortega, 2009. ⁸ Vianna, 2005. ²¹
Enxaqueca	Diversos pontos da cabeça	Antidepressivos tricíclicos, bloqueadores de canais de cálcio, anticonvulsivantes e betabloqueadores	Diminuição da frequência e maior duração do alívio da dor	Fraqueza muscular, dor no pescoço, tontura e ptose palpebral	Peres; Zukerman; Andrade, 2003. ²⁵ Kreutz, 2001. ²⁷ Menezes <i>et al.</i> , 2007. ²⁸

Uso da toxina botulínica no Brasil

No Brasil, o uso da toxina botulínica foi liberado pelo Ministério da Saúde e ANVISA em 1997, tornando-se popular nos anos 2000 pela comercialização da primeira marca do medicamento, o BOTOX^{®29}.

Um informe da ANVISA (2007) regulamenta o uso da TB do tipo A, sendo que para o uso terapêutico, devem existir ensaios clínicos que respaldem o uso da mesma. As doses aprovadas para a indicação terapêutica variam entre os diferentes produtos comercializados no país. Efeitos adversos, se constatados, devem ser notificados à Gerência de Farmacovigilância.

CONCLUSÃO

A partir da literatura científica consultada, observou-se que o uso da toxina botulínica se revela bastante eficaz no tratamento das síndromes dolorosas. Quando comparada aos tratamentos convencionais de tais síndromes, a TB é uma alternativa segura, com menos efeito colateral e com impacto na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Os efeitos colaterais são raros, e ainda que existam, são transitórios, não acarretando problemas aos pacientes portadores de dores crônicas. Mais pesquisas a respeito da aplicação da toxina botulínica no tratamento da dor são necessárias, uma vez que existem poucos estudos discutindo a utilização da mesma.

Contudo, os estudos publicados revelam que TB pode ser empregada no tratamento de doenças cuja sintomatologia é a dor crônica.

REFERÊNCIAS

1. Bachur TPR, Veríssimo DM, Souza MMC, Vasconcelos SMM, Souza FCF. Toxina Botulínica: de veneno a tratamento. Revista Eletrônica Pesquisa Médica. 2009;3(1):9-19.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 2014. *Botulism*, US Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia. Disponível em: <www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/botulism/>. Acesso em: 19 set. 2014.
3. Sugiyama H. *Clostridium botulinum* neurotoxin. Microbiological Reviews. 1980;44(3):419-48.

4. Cereser ND, Costa FMR, Rossi Júnior OD, Silva DAR, Sperotto VR. Botulismo de origem alimentar. *Ciência Rural*. 2008;38(1):280-7.
5. Osaki MH, Belfort Júnior R. Qualidade de vida e custos diretos em pacientes com blefaroespasma essencial e espasmo hemifacial tratados com toxina botulínica-A. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2004;67(1):43-9.
6. Rowlands REG, Ristori CA, Lopes GISL, Paula AMR, Sakuma H, Grigaliunas R, et al. Botulism in Brazil, 2000-2008: epidemiology, clinical findings and laboratorial diagnosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical*. 2010;52(4):183-6.
7. Gimenez RP, Gemperli R, Salles AG, Ferreira MC. Análise retrospectiva das alterações das rugas faciais após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*. 2010;25(2):297-303.
8. Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2009;59(3):366-81.
9. Verma G. Role of botulinum toxin type-A (BTX-A) in the management of trigeminal neuralgia. *Pain Research and Treatment*. 2013:1-6.
10. Sposito MMM. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. *Acta de Fisiátrica*. 2009;16(1):25-37.
11. Sim WS. Application of botulinum toxin in pain management. *The Korean Journal of Pain*. 2011;24(1):1-6.
12. Zúñiga C, Diaz S, Piedimonte F, Micheli F. Beneficial effects of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2008;66(3):500-3.
13. Frizzo HM, Hasse PN, Veronese RM. Neuralgia do trigêmeo: revisão bibliográfica analítica. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial*. 2004;4(4):212-17.
14. Türk Ü, İlhan S, Alp R, Sur H. Botulinum toxin and intractable trigeminal neuralgia. *Clinical Neuropharmacology*. 2005;28(4):161-2.
15. Bohluli B, Motamedi MHK, Bagheri SC, Bayat M, Lassemi E, Navi F, et al. Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology Journal*. 2011;11(1):47-50.
16. Spátola A. Neuralgia pós-herpética-tratamento da dor neuropática com uso da toxina botulínica tipo A-apresentação de um caso. *Revista Medicina de Reabilitação*. 2010;29(3):74-5.
17. Portella AVT, Souza LCB, Gomes JMA. Herpes-zóster e neuralgia pós-herpética. *Revista Dor*. 2013;14(3):210-5.
18. Talarico S. Toxina botulínica: uma nova opção para o tratamento da neuralgia pós-herpética? *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2014;13(1):21-7.
19. Lauretti GR, Veloso FS, Mattos AL. Reabilitação funcional e analgesia com uso de toxina botulínica A na síndrome dolorosa regional complexa tipo I do membro superior. *Relato de Casos. Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2005;55(2):207-11.
20. Gaspar AT, Antunes F. Síndrome dolorosa regional complexo tipo I. *Acta Médica Portuguesa*. 2011;24(6):1031-40.
21. Vianna VR. Tratamento da dor Miofascial com o emprego de toxina botulínica. *Dissertação (Especialização em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005.*

22. Sande LAP, Parizzoto NA, Castro CES. Síndrome dolorosa miofascial. Revista Brasileira de Fisioterapia. 1999;4(1):1-9.
23. Lindern JJ, Niederhagen B, Bergé S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2003;61(7):774-8.
24. Unno EK, Sakata RK, Issy AM. Estudo comparativo entre toxina botulínica e bupivacaína para infiltração de pontos-gatilho em síndrome miofascial crônica. Revista Brasileira de Anestesiologia. 2005;55(2):250-5.
25. Peres MFP, Zukerman E, Andrade LAF. Cefaleias Primárias. Revista Brasileira de Medicina. 2003;60(12).
26. Sociedade Brasileira de Cefaleia. Tipos de dor de cabeça, Brasil, 2006. Disponível em: www.sbce.med.br/index.php?option=com_content&view=article&id=23:tipos-de-dor-de-cabeca&catid=19:tipos-de-dor-de-cabeca&Itemid=718. Acesso em: 20 set. 2014.
27. Kreutz LM, Heineck I. O uso da toxina botulínica tipo A na profilaxia da enxaqueca. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia, Porto Alegre, 2011.
28. Menezes C, Rodrigues B, Magalhães E, Melo A. Botulinum toxin type A in refractory chronic migraine. Arquivos de Neuropsiquiatria. 2007;65(3-A):596-8.
29. Carvalho AVC, Gagliani LH. Toxina botulínica tratamento de enxaquecas. Revista UNILUS Ensino e Pesquisa. 2014;11(22):63-76.
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Toxinas botulínicas tipo A: ANVISA esclarece questões ligadas à qualidade dos produtos registrados no Brasil, as indicações terapêuticas e a intercambiabilidade entre elas. Brasil, 2007. Disponível em: s.anvisa.gov.br/wps/s/r/jaZ Acesso em: 19 set. 2014.