



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

ISLA BIANCA DE ARAÚJO

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO ALÍVIO DA DOR
NEUROPÁTICA CRÔNICA ADVINDA DA COMPRESSÃO
DO NERVO CIÁTICO**

CUITÉ - PB

2022

ISLA BIANCA DE ARAÚJO

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO ALÍVIO DA DOR
NEUROPÁTICA CRÔNICA ADVINDA DA COMPRESSÃO
DO NERVO CIÁTICO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Júlia Beatriz Pereira de Souza

CUITÉ - PB

2022

A663u Araújo, Isla Bianca de.

Uso da toxina botulínica no alívio da dor neuropática crônica advinda da compressão do nervo ciático. / Isla Bianca de Araújo. - Cuité, 2022.

68 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2021.

"Orientação: Profa. Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza".

Referências.

1. Dor lombar. 2. Neuralgia. 3. Nervo ciático. 4. Toxina botulínica. 5. Dor neuropática crônica. 6. Nervo ciático - compressão. 7. Toxina botulínica - agente terapêutico. 8. Hérnia discal lombar. 9. Neuropatia ciática. 10. Síndromes de piriforme. I. Souza, Júlia Beatriz Pereira de. II. Título.

CDU 616.8-009.7(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

ISLA BIANCA DE ARAÚJO

USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO ALÍVIO DA DOR NEUROPÁTICA CRÔNICA ADVINDA DA COMPRESSÃO DO NERVO CIÁTICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 27/07/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof(ª). Dr(ª). Júlia Beatriz Pereira de Souza

Orientador(a)

Me. Elaine Cristina da Silva Ferreira Rabelo

Avaliador(a)

Prof(ª). Dr(ª). Francinalva Dantas de Medeiros

Avaliador(a)



Documento assinado eletronicamente por **JULIA BEATRIZ PEREIRA DE SOUZA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 27/07/2022, às 18:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **FRANCINALVA DANTAS DE MEDEIROS, PROFESSOR 3 GRAU**, em 27/07/2022, às 21:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **ELAINE CRISTINA DA SILVA FERREIRA RABELO, FARMACEUTICO BIOQUIMICO**, em 28/07/2022, às 07:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **2581717** e o código CRC **2FC28516**.

Dedico este trabalho de conclusão de curso à minha mãe, Maria Gorete de Araújo, que foi a mulher que me ensinou a ler, escrever e, sobretudo, a nunca desistir. Obrigada mãe por tudo hoje e sempre.

“Não se pode aprender nada de uma lição que não seja acompanhada por dor, já que não se pode conseguir nada sem um sacrifício. Mas quando você aguenta essa dor e a supera, as pessoas conseguem um coração forte que não perde para nada. Sim, um coração de aço.” – Himoru Arakawa na obra Fullmetal Alchemist

AGRADECIMENTOS

À priori, agradeço a toda a minha família, sobretudo a minha mãe, Maria Gorete de Araújo, meu irmão, Wilian Bruno de Araújo e ao meu pai, João Araújo Neto que sempre acreditaram em mim e no meu potencial e sempre me estimularam a lutar por aquilo que eu queria e, muitas vezes, lutaram junto comigo. Agradeço também ao meu tio Jailson Batista de Araújo que ajudou a minha mãe a pagar pelos meus livros do ensino médio.

Além disso, sou grata também ao meu namorado Antônio Martiniano de Freitas Neto que sempre esteve ao meu lado, literalmente, na saúde e na doença, nas alegrias e nas tristezas e, não menos importante, nos momentos de estresse (e foram muitos). Obrigada, meu amor, por ser tão atencioso e paciente comigo. Eu lhe serei eternamente grata por ser você o meu acaso mais bonito.

Gostaria de agradecer também ao meu amigo e colega de turma Carlos Eduardo Rodrigues Aguiar que foi de quem eu quase tirei o juízo e, com certeza, o sossego com meu um milhão de dúvidas sobre como escrever um TCC.

Sou grata também as minhas amigas Cecília Kelly Medeiros Carneiro por ser essa pessoa fantástica que já consegue levantar meu ânimo só em me dar bom dia, Ianne Virgínia Ferreira de Sousa por acreditar tanto em mim que me faz sentir a própria guerreira Mulan, Laura Carolina de Lima Romeu que foi a primeira pessoa que eu fiz amizade no curso e que me acolheu como se nos conhecêssemos há décadas e me proporcionou vários momentos felizes nessa “cidade estranha, com gente esquisita” que nem diria Renato Russo e que se chama Cuité, Suzana Gabrielly de Queiroz Bezerra que me consolou junto com Laura quando eu fiquei desolada por não ter conseguido a vaga na monitoria de farmacologia I por míseros 0,1 décimos e tive uma crise de ansiedade ao sair da aula. Obrigada Su por ter me dito que eu era capaz de conseguir coisa muito melhor do que uma simples monitoria e peço desculpas por toda a gritaria que aconteceu quando eu me reuni com Laura e Edu para assistir Game of Thrones, Amanda Batista da Silva que com sua letra perfeita já fez com que eu tirasse muita nota boa graças as xerox que eu tirava do seu caderno, Ivana Soares Cavalcante que é minha amiga desde a época que o

Nokia lanterninha era um celular de última geração e que, indubitavelmente, já foi responsável por me proporcionar muita serotonina, Milena Alencar de Sousa por todas as vezes que me recebeu em sua casa para jogar conversa fora e por ter um dos melhores abraços do mundo.

Agradeço também aos meus amigos Cícero Silvestre da Silva por ser o meu grandíssimo parceiro de academia e por sempre me animar quando eu estou chateada e por ser essa pessoa alto astral, Leonardo Oliveira Lima por ter a melhor risada do mundo, Manoel Vitor Ferreira de Sousa que é meu amigo desde antes do Bom dia & Cia resolver dá Playstation e é uma fonte de conselho bom e histórias engraçadas, Jonas Felipe de Melo com quem eu tenho altas conversas que variam desde desenho animado até política e ele sempre está disposto a me escutar, Wagner Bernardo da Silva por está comigo para o que dê e vier e já ter ficado uma noite comigo no hospital quando eu estava internada, Ed Junior que me deu bons conselhos enquanto eu escrevia esse trabalho, Daniel Vitor Araújo de Andrade, Lucas Ryan Marques, Caio Barreto Meyer, Daniel Alves de Lima, João Rodrigues da Costa Silva, Leonardo Gomes Mesquita por estarem presentes na minha vida e me proporcionar muita alegria.

Agradeço também a José Mateus do Nascimento que foi meu monitor de anatomia e, sem dúvidas, foi o que eu mais perturbei o juízo e, mesmo assim, ele sempre tirou todas as minhas dúvidas. Também sou grata a Eduardo Gomes que foi a pessoa que mais me deu carona naquele campus.

Francisco Gomes que foi meu professor de gramática, literatura e redação no ensino médio e que fez dessa menina que vinha de uma escola pública e que mal sabia diferenciar uma palavra paroxítona de uma proparoxítona e nunca tinha escrito uma dissertação na vida em uma menina que ficou em 4º lugar no concurso de redação da cidade em que vive (sendo a única mulher finalista) e que foi capaz de tirar 960 na redação do Enem, algo que fez total diferença na conquista da vaga na universidade. Ao senhor professor, meus mais sinceros agradecimentos do fundo do meu coração. E aqui, estendo esse agradecimento a todos os que foram meus professores no ensino médio.

À minha fisioterapeuta Ana Paula Feitosa que trabalhou tão bem, com tanta dedicação e amor em minha reabilitação e me fez andar novamente e

aqui estendo esse agradecimento ao meu amigo e personal trainer Matheus Santos.

Ao Naruto Uzumaki por sua filosofia de nunca desistir e, sempre que eu pensava em desistir, eu lembrava que ele continuaria tentando.

E por último, mas não menos importante, a Deus por tudo. Sempre.

RESUMO

A toxina botulínica (TB) foi considerada por muito tempo um promotor de doença. Porém, no presente momento é considerada como um agente terapêutico versátil. A dor localizada na região lombar é a segunda maior causa de procura por atendimento médico e vem sendo frequentemente associada à hérnia discal lombar. No entanto, por volta de 6% dos casos de lombociatalgia podem ser relacionados à chamada síndrome do piriforme. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo analisar os efeitos da toxina botulínica do tipo A no alívio da dor neuropática crônica advinda da compressão do nervo ciático em decorrência de hérnia de disco lombar e da síndrome do piriforme. A busca de material ocorreu nos meses de fevereiro e março de 2022 de forma sistemática, nas bases de dados *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Scielo*, *Google Acadêmico*, *Springer Link*, *Lilacs*, *IBECS* e dos comitês nacionais e internacionais de saúde. Os dados obtidos mostram eficiência da TB para tratar a dor neuropática crônica lombar. O potencial da TB no tratamento da dor neuropática pode ser atribuído à sua capacidade de modulação da atividade muscular. Contudo, a seleção de doses, a avaliação do tratamento em longo prazo; as questões relacionadas ao custo e a adesão ao tratamento são desafios os quais ainda precisam ser superados.

Palavras-chave: Neuralgia. Neuropatia Ciática. Síndromes do piriforme. Dor Lombar. Toxinas Botulínicas.

ABSTRACT

Botulinum toxin (BoNT) has long been considered a disease promoter. However, it is now considered a versatile therapeutic agent. Pain located in the lumbar region is the second largest cause for patients to seek medical attention, and has been frequently associated with lumbar disc herniation. However, around 6% of cases of lumbar sciatic pain can be related to the so-called piriformis syndrome. Therefore, this study aims to analyze the effects of type A botulinum toxin in the relief of chronic neuropathic pain arising from sciatic nerve compression due to lumbar disc herniation and piriformis syndrome. This is a literature review using as a research base: Google Academic, Science Direct, Scielo, Springer Link, IBECs. The data obtained show the efficiency of BoNT to treat chronic neuropathic low back pain. The potential of TB in the treatment of neuropathic pain can be attributed to its ability to modulate muscle activity. However, dose selection, long-term treatment assessment, issues related to cost and treatment adherence are challenges that still need to be overcome.

Keywords: Botulinum toxin type A. Low back pain. Herniated disc. Piriformis syndrome.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura tridimensional da toxina botulínica	19
Figura 2 – Aspecto visual da hérnia de disco.....	23
Figura 3 – Representação do disco vertebral normal e do disco herniado.....	24
Figura 4 – Evolução da hérnia discal	24
Figura 5 – Compressão da raiz nervosa.....	25
Figura 6 – Variações anatômicas entre o nervo ciático e o músculo piriforme.....	29
Figura 7 – Músculo piriforme e sua relação com o nervo ciático	30
Figura 8 – Disposição e base de dados do material que trata do uso da toxina botulínica para tratar dor neuropática	37
Figura 9 – Liberação normal de acetilcolina (A) e Bloqueio da liberação de acetilcolina pela Toxina Botulínica (B)	40
Figura 10 – Principais mecanismos de ação da toxina botulínica no controle da dor neuropática	43

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Acetil – CoA - Acetilcoenzima A
Ach - Acetilcolina
AChE - Acetil colinesterase
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC - Acidente vascular cerebral
BoNTs - Neurotoxinas botulínicas
BTX-A - Toxina botulínica tipo A
CGRP - Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
ChAT - Acetiltransferase
EVA - Escala Analógica Visual
FDA - *Food and Drug Administration*
HAS - Hipertensão arterial sistêmica
HDL - Hérnia discal lombar
IAM - Infarto agudo do miocárdio
IASP - Associação Internacional para o Estudo da Dor
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IRM - Imagem por ressonância magnética
kDA – Quilodaltons (*“Kilodaltons”*)
MAP - Músculos do assoalho pélvico
MP - Músculo piriforme
MT - Músculos multífidos
MTA - Músculo transverso abdominal
nAChRs - Receptores nicotínicos da acetilcolina
NC - Nervo ciático
OMS - Organização Mundial da Saúde
PIC - Prática integrativa e complementar
RCMs - Receptores colinérgicos muscarínicos
RCN - Receptores colinérgicos nicotínicos
RM - Ressonância magnética
SBED - Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor
SDMs - Síndromes dolorosas miofasciais

SNAREs/ SNARE - Receptor solúvel de fixação de NSF (*Soluble nethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor*)

SNC - Sistema nervoso central

SNP - Sistema nervoso parassimpático

SNS - Sistema nervoso simpático

SP - Síndrome do Piriforme

TB - Toxina Botulínica

TC - tomografia computadorizada

TGI - Trato gastrointestinal

US - Ultrassonografia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 Aspectos gerais	17
3.2 A toxina botulínica	18
3.3 Farmacocinética	20
3.4 Imunogenicidade	21
3.5 Contraindicações e efeitos colaterais da toxina botulínica	22
3.6 Hérnia de disco: definição e principais causas	23
3.7 Sintomatologia, diagnóstico e tratamento da hérnia de disco	25
3.8 Epidemiologia da hérnia discal	26
3.9 O músculo piriforme e o nervo ciático	29
3.10 Síndrome do piriforme	30
3.11 Diagnóstico diferencial entre a síndrome do piriforme e a hérnia de disco	32
3.12 Principais causas da hérnia discal e da síndrome do piriforme	33
4 METODOLOGIA	35
4.1 Tipo de pesquisa	35
4.2 Local da pesquisa	35
4.3 Procedimentos da pesquisa	35
4.4 Critérios de inclusão	36
4.5 Critérios de exclusão	36
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5.1 Toxina botulínica no tratamento da neuralgia	37

5.2 Mecanismo de ação da toxina botulínica	39
5.3 Efeitos da toxina botulínica no manejo da dor neuropática.....	44
5.4 Desafios para o uso seguro e eficaz da toxina botulínica na dor neuropática.....	46
6 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

Na atual sociedade que está cada vez mais envelhecida a tendência é se deparar com dores que são provenientes de um cansaço físico mais repetido, sendo que a taxa de sua incidência está situada em idades superiores aos 50 anos. Tais dores paroxísticas afetam severamente a qualidade de vida de todos os indivíduos interferindo dessa forma, com o seu emocional, físico, comportamental e, até, laboral (LUNDE *et al.*, 2016; PETREÇA, *et al.*, 2017; MARTINS; LONGEN, 2017; GRANDO; FRIAS, 2020)

De acordo com Dias (2020), a dor lombar é a principal responsável por causar incapacidade e afastamento de indivíduos de suas atividades laborais e é a segunda maior razão de busca por ajuda médica, sendo ultrapassada somente pelas cefaleias (SANTANA JÚNIOR; GIGANTE, 2017). Além disso, tal algia vem sendo frequentemente associada à hérnia discal lombar (SANTOS *et al.*, 2018) que surge em decorrência de diversos traumas pequenos na coluna que vão desgastando com o tempo o disco intervertebral, acarretando como consequência um quadro de dor (ANDRADE; MENDONÇA, 2016). No entanto, por volta de 6% dos casos de lombociatalgia podem ser relacionados à chamada síndrome do piriforme (STUMP *et al.*, 2016).

Esta síndrome neuropática é uma enfermidade neuromuscular caracterizada pela compressão do nervo ciático que acarreta dor profunda na região do glúteo. A inflamação do nervo (neurite) acontece devido à repetida pressão que o nervo ciático sofre em virtude de sua localização anatômica em relação ao músculo piriforme (ACHITE *et al.*, 2018). Pacientes com ciatralgia costumam apresentar alta intensidade e longa duração da dor (ALMEIDA *et al.*, 2018).

Segundo Spátola (2010), a toxina botulínica (TB) tem efeito no tratamento de dor neuropática por agir inibindo a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, e em decorrência disso, o músculo não sofre contração, provocando assim a paralisia muscular.

A TB é produzida pela bactéria denominada *Clostridium botulinum*, um bacilo gram positivo, que pertence à família *Clostridiaceae*, (SÁ, 2018). Inicialmente utilizada no tratamento de estrabismo e distúrbios do movimento

nerológico, o uso da TB tem se ampliado para abranger o tratamento de uma variedade de doenças oftalmológicas, gastrointestinais, urológicas, ortopédicas, dermatológicas, dentais, secretoras, dolorosas, cosméticas, dentre outras (JANKOVIC, 2017). Suas aplicações são divididas em dois grandes grupos, o primeiro são as enfermidades que se beneficiam de um efeito analgésico e as doenças com dor neuropática e, pertencentes ao outro grupo encontram-se as condições neurológicas que podem se beneficiar de um efeito mio relaxante (CAMPOS, 2016).

Independente da gênese da lombalgia é de suma importância ressaltar que é a queixa médica mais comum nos países que são desenvolvidos e a comorbidade que mais provoca custos. Nos países em desenvolvimento, a despesa também é grande, não só em relação à demanda de serviços de saúde, exames, medicamentos, fisioterapia, internações e cirurgias, como também às despesas decorrentes de afastamentos dos serviços e de aposentadorias prematuras. A Análise da Previdência Social mostra acentuadas taxas de aposentadoria por invalidez associada à dor na coluna no Brasil, sendo maiores entre os homens e com faixa etária mais avançada. Além do impacto econômico, também gera aflição e danos à qualidade de vida dos indivíduos (ALENCAR, 2021).

Tendo em vista que a lombociatalgia pode ser enquadrada como um problema de saúde pública, este trabalho tem como objetivo analisar os efeitos da toxina botulínica do tipo A no alívio da dor neuropática crônica advinda da compressão do nervo ciático em decorrência de hérnia de disco lombar e da síndrome do piriforme por meio de uma revisão bibliográfica, como fonte de informação tanto para a comunidade acadêmica quanto para a sociedade em geral.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar os efeitos da toxina botulínica do tipo A no alívio da dor neuropática crônica advinda da compressão do nervo ciático em decorrência de hérnia de disco lombar e da síndrome do piriforme.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar o potencial da toxina botulínica no tratamento da dor neuropática,
- descrever o mecanismo de ação da toxina botulínica, e
- investigar o potencial da toxina botulínica no manejo da compressão do nervo ciático em decorrência da hérnia de disco e da síndrome do piriforme.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Aspectos gerais

A toxina botulínica (TB) é uma neurotoxina letal produzida mais comumente através da esporulação do *Clostridium botulinum* que é um bacilo gram positivo anaeróbico capaz de produzir esporos que podem ser encontrados em alimentos como legumes e verduras, no intestino de alguns animais, por exemplo, bovinos e aves, no solo, nas fezes humanas e, principalmente, no mel (COSTA; XAVIER; CARDOSO, 2017). Tais esporos conseguem resistir inclusive em ambientes com oxigênio escasso. Além disso, a TB mesmo se ingerida em baixíssima quantidade, pode envenenar severamente o indivíduo em questão de horas (BRASIL, 2020).

A descoberta da referida neurotoxina remonta ao período histórico das guerras de Napoleão Bonaparte (final do século XVIII - 1795-1813) com o registro de uma infecção alimentar letal na Alemanha, mais precisamente no Reino de Württemberg. A negligência das medidas sanitárias que eram imprescindíveis para a fabricação rural de alimentos favoreceu o desenvolvimento da epidemia que futuramente viria a ser nomeada de Botulismo (CONS, 2019) sendo esta uma doença rara, porém, grave, detentora de uma rápida progressão e que potencialmente pode levar o indivíduo à morte (CARRILLO-MARQUEZ, 2016) e apresenta três formas: alimentar, por ferimentos ou intestinal (BRASIL, 2020).

No século XVIII, mais precisamente por volta dos anos de 1817 e 1820, o médico Justinus Kerner, que também era um físico e poeta e possuía nacionalidade alemã, discorreu a respeito do que veio a se tornar a primeira referência da literatura a respeito do botulismo: um estudo de caso sobre a referida enfermidade. No entanto, somente no ano de 1822 que o seu estudo completo foi publicado: tratava-se de um relato de 230 casos (SANTOS; MATTOS; FULCO, 2017).

Kerner associou as mortes que aconteceram devido à intoxicação com um veneno que poderia estar dentro de salsichas defumadas (*botulus* em latim significa salsicha). Ele concluiu que tal substância presente nas salsichas

defumadas possuía a capacidade de interferir na excitabilidade do sistema nervoso, tanto o motor como o autônomo. O físico também referenciou alguns sintomas neurológicos desta toxina que são conhecidos atualmente, como: êmese, dilatação da pupila, falha na respiração, disfagia, espasmos intestinais e ptose (pálpebra caída) (GUERRA NETO, 2016). O *Clostridium botulinum* só foi catalogado em 1895 na Bélgica. Tal feito é atribuído à Emile Pierre Marie Van Ermengem (SANTOS *et al.*, 2016).

Burger *et al.*, em 1949, descobriu que a toxina produzida pelo bacilo gram positivo impedia a secreção de acetilcolina (Ach) na junção neuromuscular. No final da década de 60, início da década de 70, Alan Scott comprovou a hipótese ao estudar a toxina em primatas, de modo a diminuir o excesso da atividade da musculatura periocular, para o tratamento do estrabismo. A investigação a respeito da possível utilidade da TB como arma biológica foi intensa durante a primeira e segunda guerra mundial. (SCHLOSSER *et al.*, 2016).

A primeira descrição de uso clínico da toxina ocorreu na década de 80 para tratar de distonias focais e segmentais, compreendendo blefaroespasmos e distonias crânio-cervicais (JOCSON; LEW, 2018).

Posteriormente, em 1989, um dos tipos de toxina botulínica, o tipo A, foi aprovada como Botox® pela *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos da América, para o tratamento de distonias do movimento como contração anômala, demasiada ou imprópria e aumento do tonus muscular. Já em 1990, no mesmo país, o consenso do *National Institutes of Health* abrange a TB na lista de medicamentos seguros e capazes, baseado em evidências clínicas (CONS, 2019).

Somente no ano de 2000, a TB foi aprovada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para uso em procedimentos. (BARBOSA, 2018).

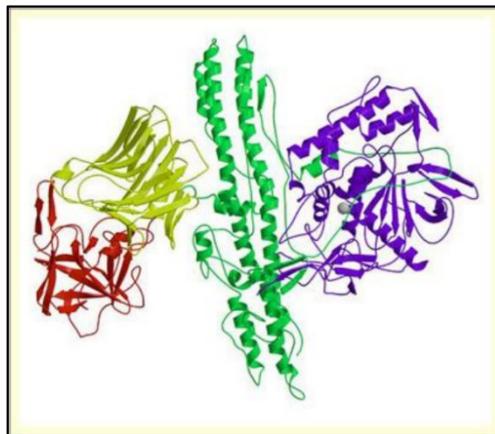
3.2 A toxina botulínica

As neurotoxinas botulínicas (BoNTs) são as toxinas mais potentes conhecidas pelos seres humanos. Em solução, não apresenta cor, cheiro ou gosto. A ingestão de uma baixa quantidade de alimentos contaminados com a

toxina leva ao botulismo. Até o momento, sete variantes antigênicas de BoNTs foram confirmadas (A, B, C, D, E, F e G) e todas são sorologicamente distintas e diferem de 37 a 70% na sequência de aminoácidos. (BRITO, 2019). Quatro deles (tipos A, B, E, e dificilmente F) causam botulismo humano. Os tipos C, D e E causam doenças em outros mamíferos, pássaros e peixes. (WHO, 2018). Além desses, existe outro sorotipo chamado de C2 que também é produzido pela *Clostridium botulinum*, porém não pode ser qualificado como uma neurotoxina (REIS *et al.*, 2020). Embora apresente similaridade estrutural, os sítios de ação dos sorotipos são distintos, derivando em efeitos múltiplos (OLIVEIRA FILHO; SILVA; ALMEIDA, 2016). A toxina botulínica também é conhecida como Botox (toxina botulínica tipo A) bastante utilizado para tratar rugas (BELONI, 2018).

Estas toxinas são enormes polipeptídeos sintetizados como uma cadeia simples com 150 kDa e conferidos para uma cadeia leve com 50 kDa e uma cadeia pesada com 100 kDa, vinculadas por uma ponte dissulfídica como é mostrado na figura 1 (PRZEDPELSKI *et al.*, 2018). Por causa de seu tamanho, não são capazes de atravessar a barreira hemato-encefálica (GOOD *et al.*, 2015) nem a barreira placentária (BADELL *et al.*, 2017)

Figura 1 – Estrutura tridimensional da toxina botulínica



Fonte: Freitas, 2015.

A TB (proteína de 150 kDa) só fica ativa após passar pelo processo de clivagem, dando origem a três fragmentos polipeptídios, cada um com 50kDa, denominados BONTOLYSIN. Esses fragmentos realizam funções distintas; os dois da cadeia pesada são responsáveis pelo ancoramento da

toxina à membrana e o da cadeia leve é responsável pela toxicidade. (PINTO, 2014).

As BoNTs causam paralisia e adulterações autonómicas após falha da transmissão neuromuscular ao impedirem a liberação de vesículas contendo Ach nas fendas sinápticas (HELLMICH *et al.*, 2018).

A TB é termossensível e pode ser extinguida quando submetida a 80°C durante 30 minutos ou a 100°C durante 5 minutos. A toxina é produzida durante o crescimento do *Clostridium botulinum* que ocorre entre 3° a 48°C e faixa de pH entre 4,8 a 8,5, sendo libertada durante a lise da bactéria. Se a bactéria se encontra em alimentos ácidos, um processamento que não seja adequado pode permitir a produção da toxina. O período de incubação geralmente é de 12h até dois dias após o consumo de alimento contaminado. (CARRILLO-MARQUEZ, 2016)

Normalmente, o trato intestinal de um ser humano adulto não admite a germinação dos esporos e a fabricação de toxinas, contudo, nas crianças a falta de uma microbiota protetora permite a germinação de esporos consumidos e a produção de toxina na luz intestinal. (PARAMESWARAN *et al.*, 2017).

Apesar de ser uma das toxinas mais letais, a TB também é um dos agentes terapêuticos mais polivalentes na medicina moderna, possuindo mais aplicações clínicas do que qualquer outro fármaco comercializado no mercado. Primeiramente desenvolvida no tratamento de estrabismo e distúrbios do movimento neurológico, o uso da TB tem se ampliado durante os últimos 30 anos para abranger o tratamento de uma variedade de doenças oftalmológicas, gastrointestinais, urológicas, ortopédicas, dermatológicas, dentais, secretoras, dolorosas, cosméticas, dentre outras (JANKOVIC, 2017). A toxina botulínica do tipo A (BTX-A) é a mais potente e mais usada de forma clínica (DALL MAGRO *et al.*, 2015).

3.3 Farmacocinética

O processo denominado de farmacocinética engloba algumas etapas que várias vezes são detalhadas para certos medicamentos e substâncias, no entanto, com a TB a identificação do processo torna-se difícil principalmente

devido ao fato de que mesmo quando são injetadas altas doses da neurotoxina, baixas quantidades de proteína são detectadas, tornando o processo pouco conhecido entre os pesquisadores. Além disso, o seu efeito local impede uma análise proteica sistêmica porque quando é injetada no local desejado, rapidamente ocorre a etapa de ligação e afeta o músculo em que foi aplicada. Dessa maneira, estudos conduzidos com camundongos mostram que a TB que não é ligada é diluída pela circulação linfática, dificultando mais uma vez o processo de compreensão da farmacocinética (PIRAZZINI *et al.*, 2017).

O processo de difusão da toxina botulínica até o começo da sua ação leva em torno de 3 até 7 dias, entretanto, seu efeito pode ser notado por volta de 3 dias após a aplicação e o seu efeito máximo é observado depois de 1 até 2 semanas (MAJID, 2010).

3.4 Imunogenicidade

A toxina botulínica é antigênica, ou seja, tem a capacidade de ocasionar a formação de anticorpos, e pode perder a eficácia devido à sua capacidade de gerar uma resposta imune. Há risco de paralisia muscular geral se a toxina se espalhar para além da região da aplicação. Injeções de toxina botulínica podem ser eficazes para o alívio de dor como, por exemplo, nas costas. Seu efeito é principalmente em razão do alívio do espasmo muscular (RANG; DALE; RITTER, 2016).

Em diversos casos, o sistema imunológico pode ser um embargo ao êxito de um tratamento que está sendo realizado. Isto acontece porque o organismo se protege do que ele classifica como sendo uma ameaça, desencadeando uma resposta imediata que tem como consequência a formação de anticorpos. Isso acontece devido à incapacidade do sistema imune de diferenciar moléculas exteriores benéficas das maléficas sendo ambas reconhecidas como estranhas ao organismo, normalmente denominadas como antígenos e provocando uma resposta imunológica (DUTTON; FOWLER, 2007).

Devido à sua origem bacteriana e ao seu tamanho elevado, a TB é classificada como altamente imunogênica. Doses altas acumuladas por injeções administradas em curto período de tempo (inferior a três meses) são

possíveis fatores de risco para desenvolver anticorpos e aumento da falha de um tratamento subjacente ao primeiro (DUTTON; FOWLER, 2007; PENG *et al.*, 2012).

As preparações comerciais da toxina possuem, além de proteínas humanas, por exemplo, a albumina, proteínas acessórias que não pertencem ao organismo. Quando essas proteínas acessórias são administradas, aumentam a resposta imunológica do organismo uma vez que são capazes de atuar como antígenos e ajudar ao desenvolvimento de anticorpos. Apenas os anticorpos classificados como neutralizantes, em concentrações consideráveis, são capazes de inibir a atividade biológica da TB (NAUMANN *et al.*, 2013).

Conhecer a ação da toxina, assim como suas contraindicações e efeitos adversos é de vital importância para que o êxito do tratamento seja conquistado com mais facilidade e segurança (VELOSO, 2020).

3.5 Contraindicações e efeitos colaterais da toxina botulínica

As principais contraindicações da TB são em indivíduos que possuem doenças neuromusculares como, por exemplo, miastenia gravis, distúrbio de transmissão neuromuscular, Síndrome de Lambert Eaton; doença autoimune adquirida, mulheres em período gestacional e/ou que estão em período de amamentação, pacientes que usam aminoglicosídeos e que possuem reações alérgicas a toxina (NAKED *et al.*, 2017).

Uma vez que o procedimento envolve o uso de uma substância estranha ao organismo, reações adversas e efeitos colaterais geralmente são observados, sendo que a dor de cabeça consta na literatura como o mais recorrente sintoma relatado por pacientes submetidos aos tratamentos com a toxina (PARK, LEE; LEE, 2016). A injeção da TB do tipo A normalmente é bem tolerada e os efeitos colaterais podem ser leves como dor e hematoma e também graves como disfagia e assimetria. Contudo, o acontecimento de tais efeitos graves é considerado raro (REZENDE, 2019).

Como os receptores muscarínicos são vastamente distribuídos em todo o corpo, os efeitos colaterais mais leves são corriqueiros. Outros efeitos incluem boca seca, constipação, visão turva e prejuízo cognitivo (BRILHAR; ARRUDA, 2018).

Contudo, os efeitos adversos estão normalmente entre leves a moderados e transitórios. Os principais riscos podem estar correlacionados com a dose total de injeção e a frequência com que a mesma é utilizada devido a possíveis reações do sistema imune contra a toxina. Doses maiores que 600 unidades de BTX-A que possam incidir a cada 3 meses podem levar a um acréscimo do risco de desenvolver efeitos adversos graves (MOREAU *et al.*, 2017).

3.6 Hérnia de disco: definição e principais causas

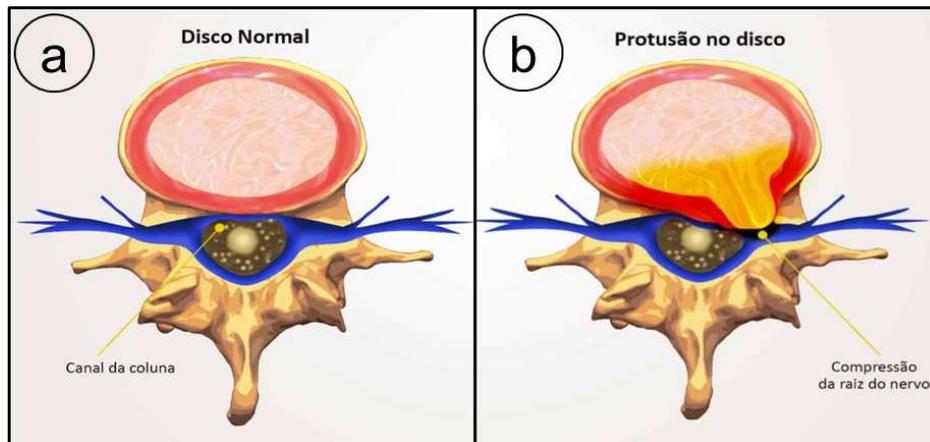
A hérnia de disco (representada pela figura 2) é uma condição patológica que acontece devido à projeção ou saída do núcleo pulposo da coluna vertebral, ocasionada por uma extrusão do seu anel fibroso. Seu aparecimento se dá principalmente quando o núcleo do disco vertebral (mostrado na figura 3) migra da região central para a periferia na direção da medula vertebral podendo alcançar as raízes nervosas (LIMA *et al.*, 2012).

Figura 2 – Aspecto visual da hérnia de disco



Fonte: Coluna SP, 2019.

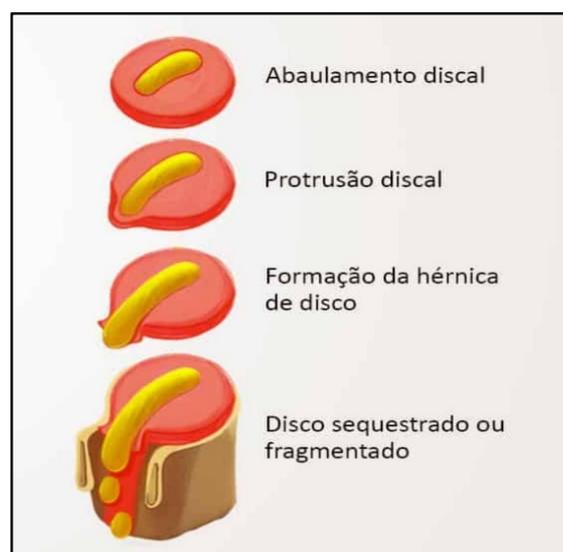
Figura 3 – Representação de disco vertebral normal (a) e herniado (b)



Fonte: Adaptado de Hong Jin Pai (2020).

As hérnias discais são classificadas em protusas (o disco fica mais amplo, ou seja, mais dilatado que os demais discos e acaba por destruir algumas fibras que estão nos anéis fibrosos), extrusas (há o desgaste da última fibra do anel fibroso e o líquido gelatinoso que se encontra em seu interior transborda), e nas classificadas como sequestradas acontece o completo rompimento das fibras do disco vazando todo o líquido ácido que está em seu interior, levando à inflamação e compressão contínua no indivíduo (LEITE, 2018). A figura 4 mostra a evolução do quadro do disco herniado:

Figura 4 - Evolução da hérnia discal



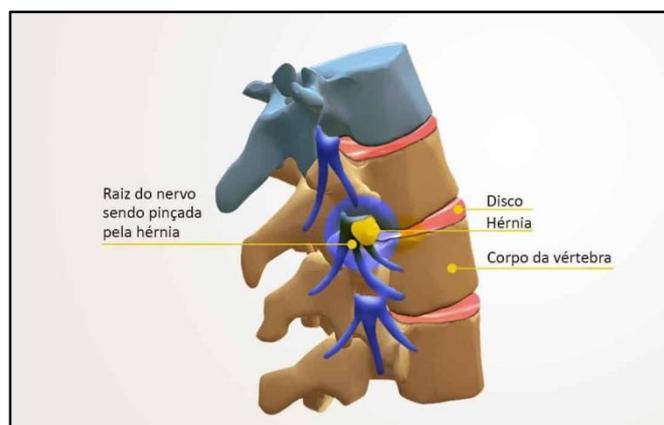
Fonte: Hong Jin Pai, 2020.

Fatores mecânicos e biológicos podem estar inteiramente relacionados com as principais causas do surgimento de hérnias discais. Dessa maneira, os fatores mecânicos podem estar atrelados à postura inadequada, movimentação errada para realizar atividades do cotidiano bem como as profissionais com ou sem cargas leves ou pesadas, disfunções musculoesqueléticas, traumas diretos ou indiretos. Já os fatores biológicos são a degeneração do disco intervertebral em decorrência do processo de envelhecimento e à predisposição genética. Alguns fatores de risco para o surgimento da hérnia de disco bem como seu agravamento estão inteiramente associados ao sedentarismo, à questão genética, a repetição de atividades que prejudicam a integridade da coluna vertebral e, como consequência, a do disco intervertebral e sua degeneração precoce ou decorrente da idade, tabagismo, dentre outros (ALMEIDA *et al.*, 2014).

3.7 Sintomatologia, diagnóstico e tratamento da hérnia de disco

Devido à compressão (mostrada na figura 5) ou irritação as raízes nervosas podem ser comprometidas por um mecanismo de ação direto ou indireto. Em decorrência disso, a sintomatologia pode aparecer englobando dor irradiada, parestesia e formigamento. Comumente, os pacientes se queixam de dor intensa com irradiação para o membro em que a raiz nervosa é comprometida, com fraqueza muscular seguida de parestesia e/ou paresia do membro afetado.

Figura 5 - Compressão da raiz nervosa



Fonte: Hong Jin Pai, 2020.

Alguns outros sintomas incluem: rigidez de nuca e parestesias em mãos e pés. Na cervical, a dor começa no pescoço e geralmente irradia para membros superiores. Na região lombo – sacral, a dor tem início na região lombar, podendo irradiar para a nádega, coxa e joelhos. A dor pode ser aguda e piorar mediante esforço físico, comumente em jovens, ou persistente e de fraca intensidade, geralmente em pessoas idosas (SUSSELA *et al.*, 2017).

O melhor exame para diagnosticar a hérnia de disco é por meio da imagem por ressonância magnética (IRM), que permite uma visualização melhor do conjunto, partes moles e das estruturas vizinhas, proporcionando cortes sagitais, coronais e axiais. Diversos cientistas deram sua contribuição para a técnica de Ressonância Magnética (RM). Estudos na área da biologia, física e química foram desenvolvidos para que a primeira imagem por Ressonância Magnética pudesse ser obtida. O fenômeno de RM ocorre quando o paciente fica em contato com o magneto presente no equipamento de RM, onde ocorre excitação do tecido por pulso de radiofrequência, sendo magnetizado e produzindo outro sinal que é capturado e levado ao conversor analógico digital, que envia para um computador no qual é construída matematicamente uma imagem. (VIEIRA; PREDES; PEREIRA, 2021).

O tratamento para hérnia discal pode ser de duas maneiras: conservador e, nos casos em que a terapia conservadora não obtém sucesso, cirúrgico (FRASSON, 2016).

A chamada terapia conservadora vem sendo a preferida como a primeira escolha de tratamento. Seus objetivos incluem o alívio da dor, o aumento da capacidade funcional e retardar a progressão da doença. Entende-se por terapia/tratamento conservador a prescrição, ao paciente, de relativa à completa imobilização lombar em consonância com distintas metodologias acessórias, tais quais: o uso de cintos e coletes, a manipulação, o programa de atividade física, a tração, a crioterapia, a acupuntura e, também, a prescrição de medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios (NEGRELLI, 2001).

3.8 Epidemiologia da hérnia discal

Com relação à incidência de hérnia discal na população, a pesquisa realizada por Guida *et al.*, (2020) evidenciou que a prevalência das hérnias

discais se dá em indivíduos com faixa etária entre 38 e 42 anos, pertencentes ao gênero masculino, com predominância na região lombar e, possuindo como principal fator de risco para o surgimento das hérnias pegar/carregar peso. Além disso, dos 41 entrevistados para a pesquisa, 36 constataram que sentem ou já sentiram dor na região da hérnia discal.

Já no estudo realizado por Souza (2018) em que foram analisados os laudos de 420 exames de RM de coluna lombar para estimar a prevalência de hérnia discal foi constatado que a faixa etária entre 50 e 59 anos representavam 32% dos casos. Com relação ao sexo mais acometido por hérnias discais a maior parcela são homens, o que corrobora com os dados apresentados por Guida *et al.*, (2020).

No entanto, Nascimento e Abreu (2020) apresentaram como resultado de seu estudo que a faixa etária com maior prevalência de hérnia discal ia dos 54 anos 67 em que 66,67% dos indivíduos acometidos pertenciam ao sexo feminino. Em seu estudo, Cobé *et al.*, (2021) avaliou 60 pacientes maiores de 18 anos que estavam diagnosticados com hérnia de disco foraminal extrusa e, destes pacientes, 36 eram mulheres.

Para ressaltar que realmente o público acometido por hérnia discal pode ser variado, através do perfil social que foi realizado por Silva *et al.*, (2019) de 345 pacientes com hérnia de disco lombar de um ambulatório público foi ratificado que a maior parte pertencia ao sexo feminino (64,06%), e não ao masculino como a maioria dos estudos apresentam, com idades de 41 a 60 anos (56,81%). Além disso, os acometidos possuem baixo nível de escolaridade (67,54%), são pardos (49,28%) com renda familiar até um salário-mínimo (93,91%), hipertensos (51,59%), sedentários (50,72%) e estão com sobrepeso (48,97%). Os resultados encontrados por Vergolino (2017) em seu estudo que analisou 107 cuidadores de pacientes neurológicos constatou-se que 86,9% são sedentários.

O sexo feminino possui algumas características anatomofuncionais típicas, como: menor estatura, massa óssea e massa muscular e articulações mais frágeis e menos adaptadas ao alto esforço físico (MAIA *et al.*, 2013 *apud* BOTTAMEDI *et al.*, 2016). Além disso, a sobrecarga mecânica que ocorre em decorrência da dupla jornada de trabalho a qual as mulheres passam parece constituir uma associação entre o sexo feminino e os sintomas de dor na região

lombar. Já o excesso de gordura na região do abdômen das pessoas que estão com sobrepeso é notado como causador para o surgimento de dores na região lombar por deslocar o centro de gravidade corporal (SANTANA JÚNIOR; GIGANTE, 2017).

Tais dados corroboram com os apresentados por Garcia *et al.*, (2018) que observaram em seu estudo envolvendo 268 indivíduos que o nível de escolaridade foi o ensino fundamental completo (33,95%). Já a profissão com maior índice de acometimento por hérnia discal foi a de serviços gerais (25,57%) e, em segundo lugar a de agricultor (20,88%), duas profissões associadas a jornadas de trabalho diárias superiores a 6 horas e com renda mensal de até um salário-mínimo. E, com relação à prática de atividade física, 63,43% afirmaram que não realizam nenhum tipo de atividade. A postura imprópria por longas jornadas tensiona o músculo, fazendo o sangue circular mais lentamente. Neste caso pode-se iniciar um processo inflamatório (IIDA E BUARQUE, 2016).

Segundo Ramírez *et al.*, (2016), Loiola *et al.*, (2017), Souza (2018), Nascimento e Abreu (2020), Asano *et al.*, (2020) as hérnias discais lombares são em decorrência de compressões das raízes L4-L5 e L5-S1, devido ser um local de maior estresse por sustentar mais carga do que os demais e são os mais perto da junção lombossacral, a área onde está localizado o maior o suporte da coluna e, hérnias no segmento L3-L4 são incomuns. No entanto, divergindo de tais resultados, encontra – se o trabalho realizado por Lewis *et al.*, (2018) que detém dados em que a grande predominância de discos herniados está localizada no nível L3–L4.

Segundo o estudo realizado por Sales e Oliveira, (2020), que avaliou 45 pacientes, 24 mulheres (53,4%) e 21 homens (46,6%) e dos que possuíam alguma ocupação, 85,71% (n=30) encontravam - se afastados de suas funções em decorrência da doença.

O tratamento conservador é eficiente em 80% dos casos, no intervalo de quatro a seis semanas. A indicação da cirurgia deve ser em caso de falha do tratamento conservador, ou no progresso dos sintomas neurológicos (VIALLE *et al.*, 2010 *apud* BRANDÃO.; 2017) uma vez que a mesma não tem necessariamente solucionado os sintomas. A taxa de êxito varia entre 60 e 90%, ou seja, por volta de 10 a 40% dos pacientes não têm resultados

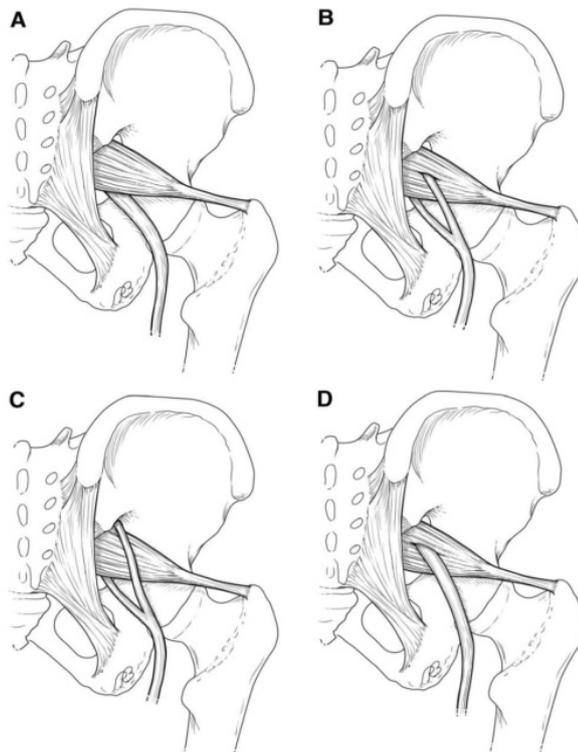
favoráveis e permanecem com sintomas como a dor, os déficits motores, diminuição da funcionalidade e incapacidade para retornar ao trabalho. Deste grupo de pacientes, entre 3 e 12% precisam de se submeter a nova cirurgia por recorrência de hérnia de disco lombar (HDL). (SANTANA RIOS *et al.*, 2014 *apud* BRANDÃO.; 2017).

3.9 O músculo piriforme e o nervo ciático

Conforme o que foi descrito por Beaton e Anson (1937) e reafirmado por Jha e Baral (2020) as variações anatômicas entre o músculo piriforme e o nervo ciático (figura 6) são classificadas em seis tipos:

- Tipo A – NC surge abaixo do MP (mais frequentemente encontrada);
- Tipo B – as divisões do NC passam pelo meio e inferiormente ao MP;
- Tipo C – as divisões do NC passam superior e inferiormente ao MP;
- Tipo D – NC surge através das fibras do MP;
- Tipo E – as divisões do NC passam superiormente e através das fibras do MP;
- Tipo F – o nervo ciático passa superiormente ao músculo piriforme.

Figura 6 – Variações anatômicas entre o nervo ciático e o músculo piriforme

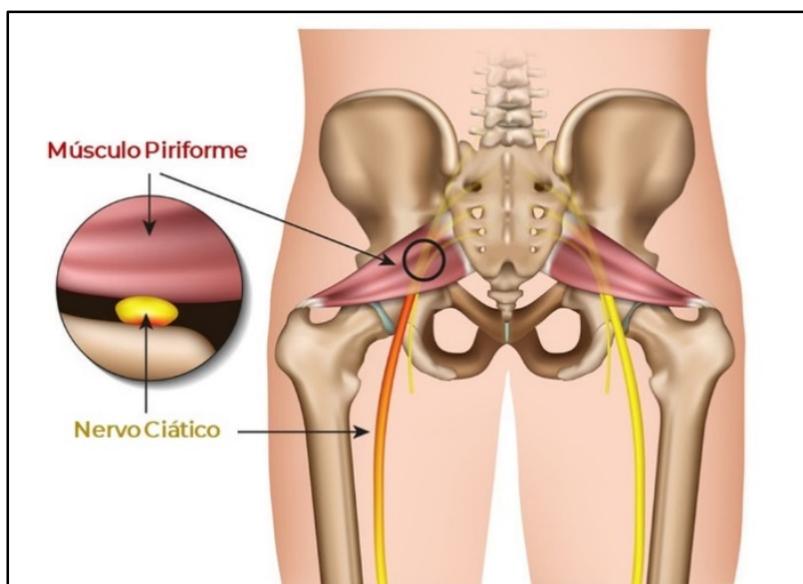


Fonte: Byrd, 2005.

3.10 Síndrome do piriforme

O piriforme (figura 7) é um músculo que proporciona uma estabilidade para a postura durante a posição em pé e, também, durante a caminhada. A Síndrome do Piriforme (SP) é uma condição neuromuscular que ocorre devido a uma irritação do nervo ciático (NC) quando ele sofre uma compressão ou é encarcerado ao longo do seu trajeto. Tal compressão ou encarceramento pode ocorrer por condições patológicas envolvendo o músculo piriforme (MP), tais como espasmo, edema e inflamação, seja por variações anatômicas na relação entre NC e MP. A SP é um importante causador de dor ciática com causas extra-espinhais. Contudo, tal enfermidade ainda é subdiagnosticada e pouco conhecida por profissionais da área da saúde, o que se deve, sobretudo, à carência de estudos que embasem padrões-ouro no que se refere a essa entidade. (SANTOS *et al.*, 2018). Na maioria dos pacientes acometidos por tal condição, a causa exata é desconhecida (EBRAHEIM *et al.*, 2017).

Figura 7 – Músculo Piriforme e sua relação com o nervo ciático



Fonte: Voglia Ortopedia (s/d).

No entanto, segundo Boyajian *et al.*, (2008), a SP é mais comumente causada por macrotrauma na região das nádegas, que leva à inflamação do tecido mole, espasmo muscular, ou ambos e, como consequência, compressão do nervo ciático, ou pelo microtrauma que pode derivar do uso excessivo do

músculo piriforme, por compressão direta. Como exemplo deste tipo de compressão direta é a chamada "carteira", trauma recorrente de sentar em superfícies duras.

A sintomatologia característica da síndrome do piriforme engloba dor intensa que irradia desde o músculo piriforme na região glútea até a extremidade dos pés, que se intensifica ao sentar, deitar por períodos longos e subir escadas, a presença de déficits sensitivos, motores e tróficos no trajeto do nervo (ciático) isquiático como fraqueza muscular, hipotrofia, parestesia e anestesia, sensibilidade à palpação sobre a incisura isquiática maior e alteração da postura e biomecânica da cintura pélvica, podendo levar à incapacidade de locomoção (ABREU *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2018)

O exame de ressonância magnética é considerado o padrão – ouro para diagnosticar a SP (YANG *et al.*, 2015). A RM permite avaliar irregularidades dos nervos periféricos tendo como base a identificação de alterações na intensidade de sinal, especialmente na ponderação T2, adulterações da área seccional transversa e no trajeto do nervo, bem como desorganização ou perda do padrão fascicular habitual (AGNOLLITTO *et al.*, 2017). A neurografia por RM é o exame auxiliar mais indicado para identificar SP, uma vez que ao utilizar sequências de alta resolução que aumentam o sinal dos nervos periféricos, proporciona maior precisão e visualização (RO; LANCE, 2018), podendo identificar com maior eficiência as anomalias intrínsecas no NC e suas prováveis variações, facilitando a identificação da origem da problemática com maior exatidão (POLESELLO *et al.*, 2013).

Contudo, o diagnóstico da SP é conhecidamente problemático por causa da dificuldade de encontrar evidências que sejam objetivas a respeito da origem da dor (RO; LANCE, 2018). Outro fator problemático é a sintomatologia parecida com outras doenças como, por exemplo, a hérnia de disco lombar (tal qual mencionado anteriormente) e, também, estranose do canal lombar, radiculopatia e dor neurogênica (NORBURY *et al.*, 2008). A utilização de exames de imagem como ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e RM podem ser utilizados para descartar a dor referida por causas gastrointestinais ou pélvicas.

O tratamento conservador é baseado na prescrição de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), analgésicos, relaxantes musculares, autorreabilitação

e fisioterapia. Quando aplicadas ao mesmo tempo, tais medidas mostraram ser capazes de extinguir a ciatalgia em metade dos casos, ao final de quatro semanas, e a dor na nádega ao final de sete semanas. Quando as medidas do tratamento conservador não são eficientes, passa-se para o tratamento intervencionista através da injeção ecoguiada com anestésico, AINE ou toxina botulínica. Os tratamentos não cirúrgicos conseguem resolver em torno de 85% dos casos, restando o tratamento cirúrgico reservado para os casos refratários, geralmente com bons resultados (OLIVEIRA; CARMEZIM, 2019).

3.11 Diagnóstico diferencial entre a síndrome do piriforme e a hérnia de disco

No quadro 1 estão descritas as diferenças entre a sintomatologia da SP em comparação com outras enfermidades com sintomas parecidos como a hérnia de disco lombar

Quadro 1 – Características da dor na SP em comparação com a dor em razão de outras patologias

Enfermidade	Sintomatologia
Dor puramente ciática (radioculopatias, hérnia de disco lombar, estenose do canal lombar)	Dor lombar e/ou na nádega, irradiada para o membro inferior afetado. Piora ao ficar em pé, sentar, curvar, tossir ou espirrar. Melhora ao deitar. Fraqueza muscular e atrofia proximal e distal, alterações de reflexo e sensibilidade na raiz afetada.
Dor na Síndrome do Piriforme	Dor profunda no quadril e na nádega, irradiada para o membro inferior afetado. A dor piora ao se deitar. Apresenta fraqueza e atrofia somente na musculatura distal.

Fonte: Adaptado de SANTOS *et al.*, 2018.

3.12 Principais causas da hérnia discal e da síndrome do piriforme

A dor na região lombar, também chamada de lombalgia, pode ser desencadeada pela postura inadequada, por exagero ao pegar grandes pesos, como também por transtornos psicossociais e estresse. A Lombalgia tem uma correlação com encurtamentos dos músculos e redução da amplitude articular, o que colabora com a progressão dos sintomas referentes a este tipo de disfunção. (BORGES *et al.*, 2021).

A etiologia de tal disfunção ocorre em decorrência de diversos princípios, como por exemplo, a obesidade, a realização de trabalhos pesados e a depressão. Sendo que, o quadro álgico se diversifica em duração e intensidade, e acaba por desqualificar o paciente para atividades laborais e leva à invalidez. (BORGES *et al.*, 2021). Segundo Teixeira *et al.*, (2001), diversas são as causas de dor lombar. Como exemplo, podemos citar a hérnia de disco lombar e a síndrome do piriforme.

Alguns fatores de risco para o surgimento da hérnia de disco bem como seu agravamento estão inteiramente associados ao sedentarismo, à questão genética, a repetição de atividades que prejudicam a integridade da coluna vertebral e, como consequência, a do disco intervertebral e sua degeneração precoce ou decorrente da idade, tabagismo, dentre outros (ALMEIDA *et al.*, 2014). A hérnia de disco é o acometimento mais comum que ocorre na coluna lombar. Trata-se de um deslocamento do conteúdo do disco intervertebral para fora dos limites intervertebrais, provocando dor e inaptidão funcional (PERFEITO; MARTINS, 2020). A sintomatologia da hérnia discal é consequência de um processo compressivo das raízes nervosas por um material de consistência gelatinosa decorrente do rompimento do núcleo pulposo. Quando existe herniação medial, pode ocorrer envolvimento direto da medula espinhal desencadeando dor na distribuição radicular bilateralmente (TOKUTA; MEJIA, 2016).

Conforme dito por Patrocínio (2017), o escasso consumo de água de forma prolongada acarreta em desidratação. O fenômeno de desidratação atua no disco intervertebral fazendo com que ele reduza sua maleabilidade, ficando mais duro e seco. Quando fica mais ressecado, o disco perde a sua capacidade de amortecer impactos e, como consequência, suas placas

terminais e anéis acabam ficando mais frágeis. Assim sendo, começam a acontecer fissuras que permitem que o conteúdo do disco extravase, produzindo assim reações de inflamação e, também, hérnia de disco.

Contudo, conforme lembrado por Sánchez e Ramírez (2019) e por Alén *et al.*, (2016) a dor lombar e de membros inferiores também pode ser acarretada pela chamada síndrome do piriforme considerada uma causa rara. O nervo ciático e o músculo piriforme são estruturas que se encontram intimamente relacionadas em decorrência de sua anatomia, em que o nervo passa por baixo do músculo em seu trajeto habitual. Por esse motivo, qualquer alteração pode causar dor ciática (GRECO *et al.*, 2017).

A síndrome do piriforme foi descrita pela primeira vez por Robinson em 1947 e trata-se da compressão ou pinçamento do nervo ciático por hipertrofia ou contratura do músculo piriforme. Pode ser desencadeada também por possíveis variações anatômicas do músculo. O quadro clínico é caracterizado por alterações sensitivas, motoras e/ou tróficas da área de inervação do nervo isquiático (PAPADOPOULOS; KHAN, 2004 *apud* RIBEIRO *et al.*, 2018). A referida síndrome pode constituir até 6,5% das causas de dor na região lombar, dor glútea ou dos remanescentes segmentos do membro inferior (ORTIZ SÁNCHEZ *et al.*, 2014 *apud* RIBEIRO *et al.*, 2018).

No relato feito por Babinski *et al.*, (2019), na rara variação anatômica encontrada o nervo ciático passava acima do músculo piriforme. Já o caso apresentado por Hoban *et al.*, (2019) verificou que o nervo ciático esquerdo emergiu com as suas divisões peroneais e tibiais comuns ao lado da face superior e inferior do músculo piriforme, respectivamente.

O tratamento intervencionista da síndrome do piriforme é através da injeção ecoguiada com anestésico, AINE ou toxina botulínica (OLIVEIRA; CARMEZIN, 2019).

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de pesquisa

Tal estudo é uma revisão integrativa da literatura, pois forneceu informações mais abrangentes sobre um assunto/problema, permitindo a compreensão de dados qualitativos e/ou quantitativos, oferecendo obrigatoriamente método (ANDRADE JÚNIOR *et al.*, 2021).

As etapas que são imprescindíveis para a revisão integrativa são: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão/síntese do conhecimento (BARATIERI; NATAL, 2019).

Para atender esses passos, identificou-se o tema e elaborou-se a pergunta norteadora da presente pesquisa: *a toxina botulínica do tipo A pode ajudar no alívio da dor neuropática crônica advinda da compressão do nervo ciático em decorrência de hérnia de disco lombar e da síndrome do piriforme?*

4.2 Local da pesquisa

O estudo foi realizado através de acesso disponível via internet e no acervo da biblioteca da Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Cuité – PB (UFCG).

4.3 Procedimentos da pesquisa

A busca de material ocorreu nos meses de fevereiro e março de 2022 de forma sistemática, nas bases de dados *Pubmed*, *ScienceDirect*, *SciELO*, *Google Acadêmico*, *Springer Link*, *Lilacs*, *IBECs* e dos comitês nacionais e internacionais de saúde.

Para a busca foram utilizados os seguintes termos (palavras-chaves e delimitadores) e/ou combinações dos mesmos: 1) toxina botulínica 2) dor neuropática 3) hérnia de disco 4) síndrome do piriforme

4.4 Critérios de inclusão

Artigos sem data definida com preferência para artigos dos últimos 5 anos; pertencentes aos idiomas: inglês; português; espanhol, alemão, italiano.

4.5 Critérios de exclusão

Artigos que não pertencem aos seguintes idiomas: português, inglês, espanhol, italiano e alemão ou que não fazem menção aos seguintes termos: 1) toxina botulínica 2) dor neuropática 3) hérnia de disco 4) síndrome do piriforme.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A figura 8 representa a quantidade de artigos que foram analisados sobre o uso da toxina botulínica para tratar dor neuropática para a construção deste trabalho e suas respectivas fontes.

Figura 8 – Disposição e base de dados do material que trata do uso da toxina botulínica para dor neuropática



Fonte: Autoria própria, 2022.

Os dados obtidos sobre a toxina botulínica foram organizados didaticamente para a apresentação das informações na seguinte ordem: relação com o tratamento da neuralgia, mecanismos de ação, efeitos e desafios para o uso terapêutico.

5.1 Toxina botulínica no tratamento da neuralgia

Por volta dos últimos 15 anos, tem se investido massivamente em pesquisas para analisar a eficiência da TB para tratar pacientes acometidos por dor crônica, e os resultados destes estudos, de maneira geral, são bastante promissores. Em decorrência dos efeitos de relaxamento muscular e provavelmente antinociceptivo, a TB despertou interesse nos profissionais da

saúde como opção de tratamento para a dor neuropática e miofascial (PATIL *et al.*, 2016; ALVAREZ-PINZON *et al.*, 2018). Segundo Azevedo (2018), a toxina botulínica também é utilizada para tratar diversas enfermidades que estão associadas com distonia muscular.

A toxina botulínica é administrada por injeção, normalmente feita por meio de infiltrações intramusculares no local mais próximo possível da origem da dor. Tal local é identificado através das queixas do paciente, pelo exame clínico de palpação e com assistência da técnica de ecografia, coadjuvada, ou não, por termografia (KUMBHARE *et al.*, 2017; DIEP, D.; CHEN, K. J. Q.; KUMBHARE, 2021)

Os benefícios mais significativos da aplicação da TB são a sua eficácia em diversas faixas etárias e em condições patológicas de origens distintas, sendo uma aplicação pouco invasiva (uma vez que não é agressiva e não penetra o organismo de maneira extensiva, com procedimento operatório que não demanda uma hora clínica prolongada e admite o retorno do paciente para suas atividades laborais de forma muito precoce). Além disso, o uso desta toxina possibilita a ocorrência de um controle de sua administração, bem como da extensão do seu efeito através da quantidade de TB que é administrada, através da relação dose/efeito, abatendo as possibilidades de ocorrência de efeitos adversos (METELO, 2014; BISPO, 2019).

Quando comparada com outros analgésicos convencionais e não convencionais, as principais vantagens do uso da toxina botulínica do tipo A são seu efeito que perdura depois de uma só aplicação e sua segurança. Sua eficiência em certas condições de dor (neuropática e crônica) que se mostram resistentes à terapia é de suma importância (MATAK *et al.*, 2019).

Segundo Chalega (2019), o tratamento tradicional da chamada dor neuropática, baseado em fármacos sintéticos (analgésicos, anti-inflamatórios, antidepressivos entre outros), demonstra baixa eficiência, por possuir uma grande quantidade de efeitos adversos relatados pelos pacientes, bem como a baixa efetividade na redução da dor neuropática. Além disso, de acordo com CHAPARRO *et al.*, (2012) *apud* CHALEGA (2019), a polifarmacoterapia, que normalmente é utilizada para tratar a dor neuropática, pode elevar o risco de toxicidade – principalmente quando os medicamentos combinados produzem efeitos adversos comuns.

Além disso, conforme citado por ATTAL *et al.*, (2016), a administração da toxina botulínica demonstrou-se particularmente eficiente até em pacientes com dor neuropática periférica de causas díspares, sobressaindo, assim, a importância de uma abordagem terapêutica com o objetivo de focalizar o tratamento nos fenótipos clínicos e não na razão da dor.

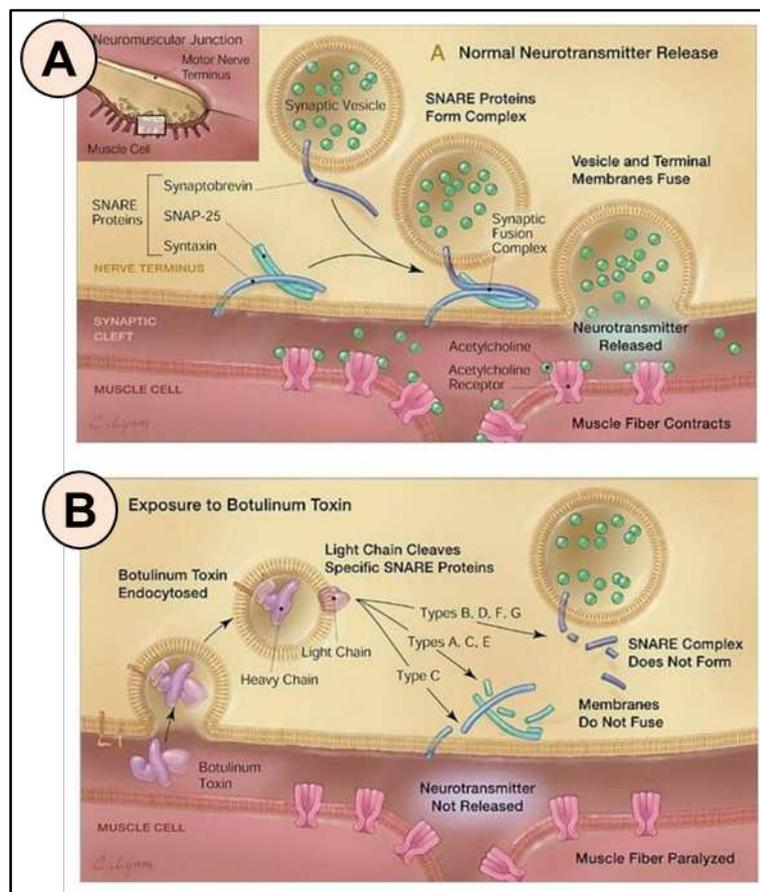
5.2 Mecanismo de ação da toxina botulínica

Quando a toxina botulínica A (BTX-A) é aplicada no músculo, liga-se aos receptores terminais que estão localizados nos nervos motores e bloqueia a liberação de Ach no terminal pré-sináptico por meio da desativação das proteínas de fusão, impedindo que a acetilcolina (Ach) seja liberada na fenda sináptica, e assim não permite a despolarização do terminal pós-sináptico, bloqueando a contração do músculo por denervação química temporária e inibição competitiva de forma dose-dependente (RIBEIRO *et al.*, 2014).

Depois da aplicação da toxina, a cadeia pesada, que é responsável pela especificidade celular, liga-se aos terminais nervosos motores colinérgicos pré-sinápticos. Desse modo, a toxina penetra na célula neuronal pelo processo conhecido por endocitose, enquanto a outra subunidade (cadeia leve) produz o efeito tóxico. A toxina botulínica tem muitos componentes que consistem em peptidases que clivam proteínas específicas envolvidas no processo de exocitose (sinaptobrevinas, sintaxinas, etc) produzindo, dessa maneira, um bloqueio de longa duração da função sináptica. Cada componente da toxina é responsável por inativar uma proteína funcional diferente – um ataque notavelmente bem coordenado por uma simples bactéria contra um componente de suma importância da fisiologia dos mamíferos (PARK, LEE, LEE, 2016; RANG; DALE; RITTER, 2016).

Somente quando a TB atinge o terminal nervoso colinérgico, por meio da associação das propriedades de dispersão e difusão, se inicia seu mecanismo de ação (representado na figura 9). Este mecanismo se divide em três etapas: (a) ligação ao terminal nervoso colinérgico; (b) internalização / translocação; (c) inibição cálcio-dependente da liberação (exocitose) do neurotransmissor (SPOSITO, 2009):

Figura 9 – Liberação normal de acetilcolina (A) e Bloqueio da liberação de acetilcolina pela Toxina Botulínica (B)



Fonte: Adaptado de Alves; Souza, 2016.

- a) Ligação: por meio do domínio de ligação da cadeia pesada, a TB liga-se de forma específica a um receptor de afinidade alta que está localizado nos neurônios colinérgicos dos nervos motores (SPOSITO, 2009; BARBOSA; BARBOSA, 2017;).
- b) Internalização / translocação: depois que a ligação com o neurônio é realizada, através do processo denominado endocitose, começa a internalização que se dá por meio de duas fases: uma fase rápida, na qual a toxina entra no neurônio através de vesículas, e uma fase lenta, que necessita de horas e é menos específica. A molécula de toxina fica armazenada no endossoma, dentro do neurônio, sob condições de pH ácido, o que acarreta mudança na sua estrutura especificamente no domínio de translocação da cadeia pesada e facilita a liberação

da cadeia leve no citoplasma do neurônio motor (SPOSITO, 2009; BARBOSA; BARBOSA, 2017;).

- c) Inibição da liberação de neurotransmissores: a inibição da acetilcolina acontece por meio de uma atividade proteolítica que depende de zinco do domínio catalítico da cadeia leve (capaz de persistir com seu efeito em uma configuração ativa no citoplasma por dias até meses), que cumpre sua função de quebrar ligações peptídicas específicas do complexo SNARE (*soluble nethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor*). Tal complexo é responsável por possibilitar a exocitose da acetilcolina, permitindo a fusão das vesículas que levam este neurotransmissor com a membrana plasmática do neurônio eferente. Assim sendo, a cadeia leve inabilita o complexo SNARE, bloqueando a fusão vesicular, impedindo a liberação do neurotransmissor (acetilcolina). Isso resulta em uma falha de inervação do músculo causando a diminuição da contração muscular (SPOSITO, 2009; PELLETT *et al.*, 2015; BARBOSA; BARBOSA, 2017).

Ao bloquear a transmissão das sinapses colinérgicas no SNP, a ação da toxina é consolidada e dura em torno de 4 a 6 meses até a reconstituição das proteínas SNAREs que foram clivadas e da atividade muscular que necessita do surgimento de novas terminações nervosas (SCHANTZ; JOHNSON, 1992; MARCIANO *et al.*, 2014). De maneira geral, a utilização da toxina botulínica promove o controle das contrações (SOUZA; CAVALCANTI, 2016).

Foi descoberto que a BTX-A bloqueia as bradicininas, serotonina, potássio, prostaglandina E2, substância P e neuropeptídeo CGRP, diminuindo a sensibilização dos nociceptores musculares. Por esse motivo, ela pode ser utilizada para tratar a dor advinda do espasmo muscular, tanto por bloqueio das substâncias nociceptivas quanto pela inibição da contração muscular (SANTOS *et al.*, 2018). Segundo Vilasbôas *et al.*, (2018), a toxina botulínica causa a redução do tônus muscular. Contudo, a diminuição da hiperatividade muscular, por si própria, já acarreta em diminuição dos sinais dolorosos. Por esse motivo,

é aplicada em doentes com diagnósticos de patologias que sem a aplicação da referida toxina podem ficar muito debilitados uma vez que outras opções terapêuticas podem desencadear efeitos adversos graves para estes doentes (METELO, 2014).

Além disso, de acordo com Mense (2004) *apud* Alvarez-Pinzon (2016) a toxina botulínica também pode atuar na terminação nervosa simpática pós-ganglionar, mediando o neurotransmissor acetilcolina (que é um fator que aumenta a dor crônica) e agindo sobre a ação do ATP que pode atuar estimulando indiretamente nociceptores musculares. Quando a TBX-A bloqueia a liberação desta, acaba atuando como elemento antiálgico.

Segundo Serra (2016) a toxina botulínica do tipo A tem propriedades antinociceptivas. Tais propriedades devem-se ao efeito da toxina agir em neurônios sensitivos que estão no sistema nervoso periférico e central. Foi constatado que a toxina atua através da clivagem direta da proteína SNAP-25 no sistema nervoso central, induzindo um efeito direto nas vias centrais de controle da dor.

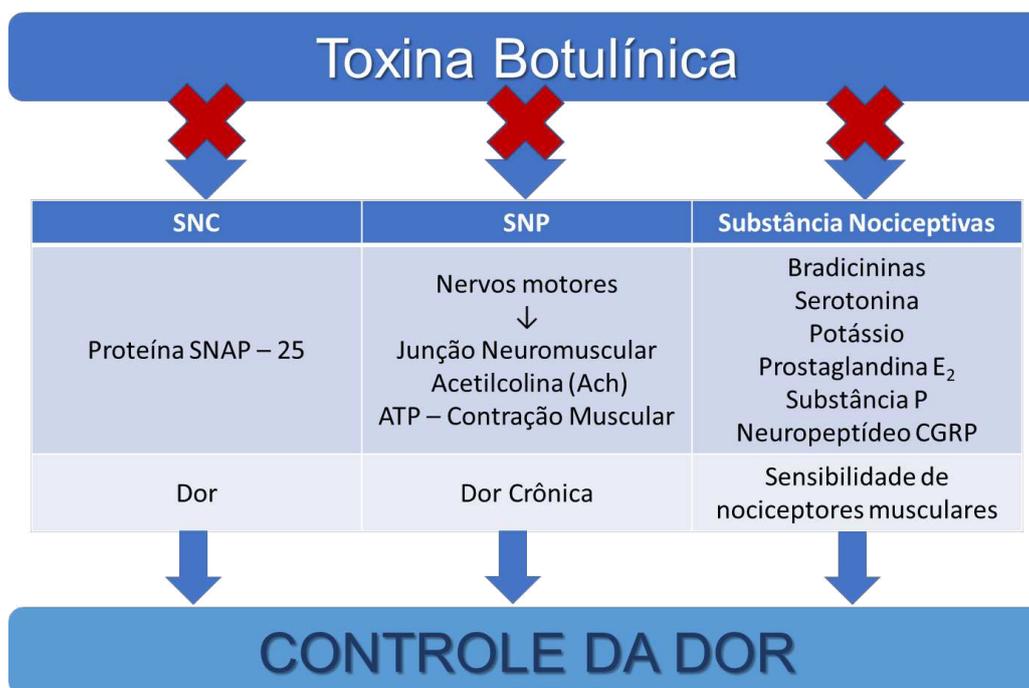
Embora a neurotoxina botulínica atue nas junções neuromusculares provocando relaxamento muscular (MORRA *et al.*, 2016) e, apesar da sua ação no tônus muscular, vem sendo utilizada, também, para efeitos analgésicos (SHACKLETON *et al.*, 2016; FIGALLO *et al.*, 2020). Segundo Türk Boru *et al.*, (2017) os indivíduos que estão em tratamento com a BTX-A melhoram tanto estatística quanto clinicamente, tanto a intensidade da dor, como a frequência de ataque em cada seguimento. Com relação a dose da toxina botulínica, as pesquisas sugerem que deve ser ajustada individualmente (ZHANG *et al.*, 2017).

Segundo Spátola (2010), o efeito da toxina botulínica sobre a dor neuropática é produzido pela diminuição na liberação de glutamato e pela redução da atividade dos neurônios de amplo espectro da asta dorsal da medula. Além de atuar nas substâncias vasoativas e nos receptores que estão associados à dor periférica, segundo os resultados de Icco *et al.*, (2019), a hipótese que é sustentada é de que a toxina botulínica aplicada periféricamente acaba modulando a excitabilidade das vias nociceptivas que estão na medula espinhal. Corroborando tais hipóteses sobre o mecanismo de ação da toxina botulínica sobre a dor, encontra-se Blanshan e Krug (2020) e SHEN e WANG,

(2020) atribuindo tal efeito ao bloqueio da liberação dos neuropeptídeos periféricos e diminuição da sensibilização periférica e de forma indireta diminui a sensibilização central.

Além de reduzir a sensibilização periférica das fibras nociceptivas locais, dados de pesquisas científicas indicam efeitos a longa distância da TB, por meio do transporte axonal retrógrado para o SNC. Tais estudos que legitimam a hipótese apresentada anteriormente sugerem o rastreamento de alterações das proteínas SNARE no interior dos neurônios do SNC depois da aplicação da TB (SAMIZADEH e DE BOULLE, 2018). Devido ao seu efeito antinociceptivo começar depois que a TB penetra nas terminações nervosas sensoriais e é transportada para o SNC, é provável que ao menos uma parte da analgesia que a TB provoca tenha gênese central. (MUÑOZ-LORA *et al.*, 2019). Além disso, a TB pode impedir a inflamação neurogênica. Contudo, o mecanismo de ação específico ainda não está completamente elucidado. (ROMERO *et al.*, 2020). A figura 10 ilustra de forma resumida os principais mecanismos de ação da toxina botulínica elencados na literatura pesquisada.

Figura 10 – Principais mecanismos de ação da toxina botulínica no controle da dor neuropática



Fonte: Autoria própria, 2022.

5.3 Efeitos da toxina botulínica no manejo da dor neuropática

Conforme o estudo conduzido por Gutiérrez *et al.*, (2019) que relatou 4 casos clínicos com dor neuropática periférica crônica que se mostraram refratários aos tratamentos da escala conservadora, o uso da toxina botulínica do tipo A infiltrada de forma subcutânea periodicamente sobre a razão dolorosa, constatou que aconteceu uma melhora da dor em todos os quatro. Tal diminuição do quadro algico iniciou-se entre 5 e 21 dias e com duração variando de 1 a 9 meses. Em 3 dos pacientes, a dor que apareceu novamente apresentou intensidade inferior e em 2 deles, acometendo uma área menor.

No estudo realizado por La Torre (2017) foi notada a redução da dor desde a primeira semana de tratamento e perdurou até avaliação de 180 dias. Tal dado corrobora o efeito da TBX-A sobre a dor miofascial descrito na literatura.

Vale salientar que não há um consenso na literatura sobre o tempo de duração dos efeitos da toxina botulínica do tipo A, uma vez que englobam diversos fatores, como o organismo do paciente, as dimensões do músculo, a própria atividade muscular, a dosagem usada, a gravidade do quadro clínico, entre outros. Dessa maneira, a aplicação detém efeito temporal limitado, e varia entre seis semanas e seis meses (CAMARGO; BABILÔNIA, 2018). Contudo, sabe-se que depois de quatro a seis meses aparecem novos axônios, que induzem à redução do efeito da TBX-A (BAKER; NOLAN, 2016).

Os efeitos terapêuticos da aplicação começam a ser percebidos dois a três dias depois da intervenção, e devem ser analisados ao final de duas a três semanas (CALIS *et al.*, 2019).

Além disso, de acordo com Colhado, Boeing e Ortega (2009) *apud* Cruz *et al.*, (2020), a toxina botulínica serve tanto para tratar dor neuropática como para tratar dor lombar crônica. Corroborando tais pesquisadores encontra-se D'Ávila *et al.*, (2014) *apud* Giannantoni, Gubbiotti e Bini, (2019) que afirmam que a toxina botulínica detém determinadas propriedades que podem possuir um efeito positivo na dor crônica.

De acordo com Lecina (2016) há provas científicas satisfatórias de revisões e estudos não randomizados para sustentar o uso da toxina botulínica como instrumento de ponta na síndrome da dor miofascial uma vez que foi

notada uma maior eficiência com TB do que com corticosteroides em um curto prazo.

Conforme reportado por Hegmann *et al.*, (2021), as injeções de TB vêm sendo utilizadas para produzir paresia muscular devido às suas propriedades antinociceptivas e vem se mostrando útil para tratar distúrbios musculoesqueléticos como lombalgia, dor na parte de cima das costas, dor miofascial e síndrome do piriforme.

Ainda segundo Lecina (2016) em seu estudo prospectivo e descritivo com um total de 45 pacientes que foram diagnosticados com síndrome do piriforme e que foram submetidos a aplicações de TB no referido músculo entre 2011 e 2013, foi observado que a intensidade média da dor, mensurada pela Escala Analógica Visual (EVA), tanto em repouso quanto em movimento, sofreu uma redução significativa no grupo de pacientes que foi tratado com toxina botulínica desde a primeira visita (com 3 meses) e, além disso, a melhora do quadro de dor perdurou ao longo do ano em que foram feitas visitas aos 6, 9 e 12 meses. Além disso, o grupo de pacientes tratado com a toxina registou uma redução significativa do ponto de vista estatístico na ingestão de analgésicos ao longo do ano de acompanhamento. Tal redução culminou numa diminuição média de 41,3 euros mensais por paciente em despesas farmacêuticas com analgésicos. A percepção de progresso em relação à técnica realizada foi de caráter positivo em 88,9% dos pacientes. Tal dado corrobora a percepção de melhora notada pelo médico.

No estudo de Lellis *et al.*, (2020), foi observado uma redução do uso de AINEs e um aumento na qualidade de vida e do sono, diminuindo a ansiedade e depressão dos pacientes que utilizaram a TB para aliviar dor neuropática.

Conforme citado por Hermann (2020) a utilização da toxina botulínica para tratar síndrome do piriforme é um enfoque de tratamento patogenético que acarreta uma redução de volume do músculo. Na maior parte dos casos, um só tratamento é satisfatório. Por não possuir consequências adversas, a TB no músculo piriforme também pode ser justificada do ponto de vista diagnóstico e terapêutico nos casos de síndrome do piriforme primária desde que as indicações clínicas sejam claras e outras causas sejam excluídas.

No estudo conduzido por Machado *et al.*, (2016) também foi atestado o forte efeito analgésico da toxina botulínica uma vez que um número maior de

pacientes relatou a intensidade de sua dor lombar como “muito melhorada” ao receberem injeções de toxina botulínica tipo A.

No entanto, na contramão de tais resultados, encontra-se o estudo de Cogné *et al.*, (2017) no qual as aplicações de TB não demonstraram eficiência no alívio da dor nos pacientes que sofriam com dor lombar crônica. Contudo, tal resultado é deveras destoante da literatura existente. Tal resultado negativo pode ser explicado pelo uso de 200 UI da toxina injetada bilateralmente. Tal dose é menor quando comparada com outros estudos. Além disso, o número de pacientes incluídos é baixo.

Enquanto ocorre a aplicação da TB pode haver dor, eritema, e edema, em decorrência dos traumas acarretados pela própria injeção. Em um curto período, alguns pacientes descrevem cefaleias e náuseas depois do uso da TB, há também relatos de hematomas e equimose devido a lesões de vasos sanguíneos (KEDE; SABATOVICH, 2009 *apud* CHOMA, 2019). Além disso, também é possível destacar como efeito secundário as síndromes gripais (PINA, 2017), assim como fraqueza generalizada caso atinja a corrente sanguínea e seja disseminada (CAZUMBÁ *et al.*, 2017). Existem casos de pacientes que produziram anticorpos, afetando a eficiência da TBX-A (LASKIN, 2018).

Entretanto, segundo Gimenez *et al.*, (2010) *apud* Fujita e Hurtado (2019) a toxina botulínica tipo A pode induzir a produção de anticorpos somente em torno de 12 casos para 7.000 tratamentos. Além disso, o surgimento de anticorpos contra a toxina botulínica tipo A está associado a aplicações sucessivas, dose usada a cada aplicação maior que 200UI, injeção endovenosa acidental, dose total acumulada de 1709UI e intervalo entre as aplicações menor do que três meses. Ademais, a melhora nas aptidões funcionais desenvolvidas pelos pacientes e da função motora se sobrepõem a tais pontos negativos e efeitos adversos. (SILVA *et al.*, 2019).

5.4 Desafios para o uso seguro e eficaz da toxina botulínica na dor neuropática

O objetivo almejado no tratamento com a TB é a modulação da atividade muscular, ainda que o entendimento comum seja para paralisar os músculos alvo (SUNDARAM *et al.*, 2016).

É possível observar resultados satisfatórios e seguros do uso da toxina botulínica (BRENNAN; HICKEY, 2019), contudo, é indispensável que o profissional tenha habilidade e capacitação para usar a TBX-A, conhecimento metuculoso da região anatômica, alcance um diagnóstico adequado e planejamento particularizado, e elucide ao paciente todas as indicações depois do procedimento, com o objetivo de tornar mínimo o acontecimento de eventos adversos (PEREIRA *et al.*, 2020). Alves *et al.*, (2018) também ressalta a importância de dominar a anatomia para o uso seguro e correto da toxina botulínica.

O tratamento realizado com a TB do tipo A é de duração prolongada, 4 a 6 meses, porém o seu efeito é provisório já que depois de determinado tempo os sintomas voltam, provavelmente pelo surgimento de novos axônios e até mesmo pela própria reação imunológica do organismo com a formação de anticorpos contra TBX-A impedindo sua ação. No entanto, a eficiência do tratamento depende das dosagens e das aplicações que precisam ser avaliadas e passar por ajustes conforme cada caso individualmente. Outros fatores para o sucesso do tratamento são os músculos específicos para as aplicações, a idade do paciente e a gravidade do caso (KAHRAMAN *et al.*, 2016; FRANZÉN; HÄGGLUND, 2017; MIRSKA *et al.*, 2019).

O ajuste de dose é necessário, sobretudo em decorrência de que cada músculo apresenta a dose preconizada para que a toxina seja aplicada de maneira devida, e caso aconteça a aplicação de uma dose superior a recomendada, o risco fundamental é de que aconteça fraqueza muscular e, além de fraqueza no músculo em que foi feita a aplicação de doses além das padronizadas, também pode acontecer o mesmo nos músculos próximos, no entanto, é raro existir complicações quando as doses são aplicadas nas localizações certas e em quantidades apropriadas (UNNO *et al.*, 2005 *apud* ÊNIA *et al.*, 2021). Novos estudos ainda são necessários para a elaboração de consonância sobre doses, diluições e regiões para aplicação da BTX-A. (MARQUES *et al.*, 2019).

Corroborando tais condições para a eficiência do tratamento com a TB, Oliveira *et al.*, (2017) afirmam que os critérios para uma maior taxa de sucesso de tal tratamento incluem ajuste de dose conforme a idade, o peso, o grau da patologia e a musculatura que vai receber a administração.

Outro desafio é que, segundo Metelo (2014), ainda existe uma não adesão à terapia por partes dos doentes. Um dos motivos pode ser o deslocamento que precisa ser feito para um meio hospitalar para a sua aplicação mais ou menos a cada três meses.

Outro forte motivo para a não adesão à terapia é apresentado por Roze *et al.*, 2012 *apud* Sousa *et al.*, 2021: o custo financeiro. Quando avaliado o custo do tratamento com aplicação de TB em 19 países, analisando o preço de uma aplicação para um paciente, foi constatado que o Brasil é o país em que tal tratamento apresenta preço mais elevado (em torno de 800 euros por aplicação).

É imprescindível que mais pesquisas randomizadas, duplamente cegas e controladas, com grupos de estudo mais numerosos e com maior uniformidade de gênero, sejam produzidas, de modo a confirmar a eficiência da TBX-A, tanto em um curto prazo como também, especialmente, a longo prazo. Além disso, também é necessário que seja feita uma padronização na seleção de doses e locais de aplicação nos músculos que serão tratados, assim como devem ser analisadas as consequências da realização de múltiplas aplicações ao longo do tempo (JACINTO, 2019).

Segundo Ferreira (2017), é preciso avaliar o que acontece depois que são realizadas aplicações frequentes da toxina, assim como analisar certos dados, tais como idade do paciente quando se iniciam as aplicações, o intervalo entre tais aplicações e a evolução da dose. Além disso, segundo Froud *et al.*, (2017), o tamanho das amostras em testes de dor nas costas e o relato dos cálculos do tamanho da amostra necessitam ser maiores.

Ademais, vale salientar que para que seja feita a avaliação do efeito de um tratamento é preciso fazer o acompanhamento longitudinal desde o pré-tratamento. Contudo, existem relatos de avaliação somente na pré-aplicação da toxina botulínica ou na pós-aplicação imediata ou depois de 12 meses da aplicação e, na maior parte dos estudos, avaliou-se somente o pós-tratamento, que varia de 8 a 12 meses (FASSINA; JÓIAS; JÓIAS, 2016).

6 CONCLUSÃO

Com base no que foi pesquisado, pode-se concluir que o potencial da toxina botulínica no tratamento da dor neuropática decorrente de hérnia de disco e da síndrome do piriforme pode ser atribuído à sua capacidade de inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, bem como a sua ação no sistema nervoso central e interferência na atividade de substâncias nociceptivas, contribuindo com a modulação da atividade muscular e em decorrência disso, aliviando a dor neuropática.

De uma forma geral, a administração da toxina botulínica demonstrou resultados satisfatórios e seguros, particularmente eficiente em pacientes com dor neuropática e também em pacientes com dor lombar crônica. Apesar da farmacoterapia convencional, que inclui AINEs e/ou analgésicos, que podem provocar efeitos colaterais, o uso da TB possibilita reduzir o uso de analgésicos além da vantagem de apresentar tempo de ação prolongado, de 3 a 4 meses por dose.

Contudo, alguns desafios, como a padronização na seleção de doses e locais de aplicação nos músculos que serão tratados; a avaliação do tratamento a longo prazo; questões relacionadas ao custo e adesão ao tratamento; ainda precisam ser superados.

Assim, é imprescindível que mais pesquisas randomizadas, duplamente cegas e controladas, com grupos de estudo mais numerosos e com maior uniformidade de gênero, sejam produzidas, de modo a confirmar a eficiência da TBX-A, tanto a curto como a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- ABREU, M. F.; FURIERI, F. P. M.; SILVA, A. H.; COSTA, M. M. U.; FAGUNDES, D. S. Síndrome do Piriforme, lombalgia ou lobociatalgia. Existe diferença? **Revista Estação Científica**, Juiz de Fora, n. 14, p. 15, 2015.
- ACHITE, B. G. M.; MARIM, J. D.; TERÇARIOL, S. G.; **Varição anatômica do nervo isquiático, sua correlação com a Síndrome do Piriforme e tratamento fisioterápico**. Trabalho de conclusão de curso (artigo) - UniSalesiano - Fisiosale. 2018. Disponível em: <<https://fisiosale.com.br/wp/wp-content/uploads/2019/02/Varia%C3%A7%C3%A3o-anat%C3%B4mica-do-nervo-isqui%C3%A1tico-sua-correla%C3%A7%C3%A3o-com-a-S%C3%ADndrome-do-Piriforme-e-tratamento-fisioter%C3%A1pico.pdf>>. Acessado em: 21 de jun. 2021.
- AGNOLLITTO, P. M.; CHU, M. W. K.; SIMÃO, M. N.; NOGUEIRA-BARBOSA, M. H. Achados por imagem de neurografia por ressonância magnética nas neuropatias do ciático. **Radiol Bras.** Mai/Jun. Vol. 50.; n. 3, p. 190-196, 2017.
- ALÉN, E. B.; VILLAR, A. D.; NUÑO, F. C.; MIRAMONTES, G. I.; ARENCIBIA, R.; GONZÁLEZ, J. M. L. Inyección ecoguiada del músculo piriforme. Un nuevo abordaje. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación**, Vol. 63, n. 10, p. 594-598, 2016. ISSN 0034-9356, DOI: 10.1016/j.redar.2016.02.008.
- ALENCAR, G. G. de. **Características clínicas e psicossociais de pacientes com dor crônica musculoesquelética**. Tese (Doutorado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2021.
- ALMEIDA, R. S.; MACHADO, E.; CORREA, L. A.; CABRAL, R. S.; ALMEIDA, V. P.; NOGUEIRA, L. A. C. Estado funcional de pacientes com quadro crônico de ciatalgia. **Rev. Fisioterapia Brasil**, 2018. Vol. 19, n. 1. p. 3-12. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/07/908778/estado-funcional-de-pacientes-com-quadro-cronico-de-ciatalgia.pdf>>. Acessado em: 18 de jun. 2021.
- ALMEIDA, T. R. S. H.; HENRIQUE, M. D.; MOURA, M. E. L.; KIRZNER P. L.; TAVARES K. A.; PINTO D. S. Hérnia de disco lombar: riscos e prevenção. **Rev Ciênc Saúde Nova Esperança**. Vol. 12, ed. 2. 2014.
- ALVAREZ-PINZON, N. **Eficácia de diferentes doses de toxina botulínica tipo A no controle da dor crônica miogênica presente na disfunção temporomandibular: ensaio clínico**. 2016. 1 recurso online (48 p.). Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Piracicaba, SP. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/321905>>. Acesso em: 4 jul. 2021.
- ALVAREZ-PINZON, N.; SIGUA-RODRIGUEZ, E. A.; GOULART, D. R.; OLATE, S.; FARAH, G. J.; IWAKI-FILHO, L. Toxina Botulínica para el Tratamiento de

los Desórdenes Temporomandibulares. **International Journal of Odontostomatology**, 12(2), 103– 109, 2018.

ALVES, A. C. A.; CARVALHO, T. A.; GEORJUTTI, R. P. Importância do conhecimento anatômico para uso terapêutico da toxina botulínica. **e-RAC** (online). Vol. 8, n. 1. 2018.

ALVES, F. C. **A utilização da toxina botulínica na odontologia Artigo** (Graduação em Odontologia). Orientadora: *Prof. Me. Geruza do Amaral Ribeiro*. Faculdade São Lucas de Porto velho, Rondônia, 2016.

ANDRADE JUNIOR, F. P.; SOUSA, J. M. M.; MAGALHÃES, H. I. F.; LIMA, E. O. Sobrevivendo na ciência em tempos de pandemia: como lidar? **Rev. Holos**, ano 37, v. 4, 2021.

ANDRADE, T. M.; MENDONÇA, E. M. T. Método Mckenzie como protocolo de tratamento em hérnia de disco lombar. **Revista Interdisciplinar**. Vol. 9, n. 3, p. 130-137, 2016.

ASANO, L. Y. J.; BERGAMASCHI, J. P. M.; DOWNLING, A.; RODRIGUES, L. M. R. Transforaminal Endoscopic Lumbar Discectomy: Clinical Outcomes and Complications. **Rev. Bras. Ortop**. Vol. 55, n. 1, p. 48-53, 2020.

ATTAL, N.; ANDRADE, D. C.; ADAM, F.; RANOUX, D.; TEIXEIRA, M. J.; GALHARDONI, R.; RAICHER, I.; ÜÇEYLER, N.; SOMMER, C.; BOYHASSIRA, D. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet. Neurology**, Vol. 15, n. 6, p. 555–565. 2016. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00017-X

AZEVEDO, E. **Para além da estética, toxina botulínica é usada em tratamento de diversas doenças**. 2018. Disponível em: <<https://extra.globo.com/noticias/saude-e-ciencia/para-alem-da-estetica-toxina-botulinica-usada-em-tratamento-de-diversas-doencas-22845649.html>>. Acesso em: 09 jul. 2021.

BABINSKI, M.; GUSMÃO JUNIOR, N.; SOUZA-FILHO, R.; CALAIS, T.; FERNANDES, R. Suprapiriformis exit of the sciatic nerve: a case report. **Acta Scientiae Anatomica**, v. 1, n. 2, p. 128-130, 31 mar. 2019.

BADELL, M.L.; RIMAWI, B.H.; RAO, A.K.; JAMIESON, D.J.; RASMUSSEN, S.; MEANEY-DELMAN, D. Botulism During Pregnancy and the Postpartum Period: A Systematic Review. **Clin. Infect.Dis.** v. 66, suppl. 1, p. S30-S37, 2017.

BAKER, J. S.; NOLAN, P. J. Effectiveness of botulinum toxin type A for the treatment of chronic masticatory myofascial pain, **The Journal of the American Dental Association. Elsevier Inc**, Vol. 148, n. 1, p. 33–39. 2016.

BARATIERI, T.; NATAL, S. AÇÕES DO PROGRAMA DE PUERPÉRIO NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: UMA REVISÃO INTREGATIVA. **Rev. Ciência e Saúde Coletiva**, n. 24, v. 11, 2019.

BARBOSA, C.; BARBOSA, J. **Toxina Botulínica em Odontologia**. 2017. Elsevier, ed. 1. Rio de Janeiro.

BARBOSA, J. M. **Aplicabilidade da toxina botulínica em pacientes com bruxismo - mensuração de dor**. 2018. 24f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.

BELONI, P. **Toxina botulínica: o que é e para que serve o famoso botox**. 2018. Disponível em: <<https://www.ativosaude.com/estetica/toxina-botulinica/>>. Acesso em 09 out. 2021.

BISPO, L. B. A toxina botulínica como alternativa do arsenal terapêutico na odontologia. **Univ. Cid.** São Paulo, Vol. 1, n. 1, p. 74-87, 2019.

BLANSHAN, N.; KRUG, H. Uso de Toxina Botulínica para o Tratamento de Dor nas Articulações Crônicas: Evidência Clínica e Experimental. **Toxins**, Vol. 12, n. 5, p. 314. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins12050314>.

BORGES, Fabiana Lourenço. **Manipulação articular manual na lombalgia crônica de idosos: revisão integrativa**. 2021.

BOTTAMEDI, X.; RAMOS, J. S.; ARINS, M. R.; MURARA, N.; WOELLNER, S. S.; SOARES, A. V.; Programa de tratamento para dor lombar crônica baseado nos princípios da Estabilização Segmentar e na Escola de Coluna. **Rev. Bras. Med. Trab.**; Vol. 14, n. 3, p. 206-213. 2016. DOI:10.5327/Z1679-443520164815.

BOYAJIAN-O`NEILL L. A.; MCCLAIN, R. L.; COLEMAN, M. K.; THOMAS, P. P. Diagnosis and Management of Piriformis Syndrome: An Osteopathic Approach. **J. Am. Osteopath Assoc.** Vol. 108, n. 11. p. 657-664, 2008. Disponível em: <<http://jaoa.org/Article.aspx?articleid=2093614>>. Acessado em: 17 maio 2021.

BRANDÃO, I. C.; **Intervenções Fisioterapêuticas no pós-operatório de hérnia de disco lombar: revisão de literatura**. Monografia (Especialização em Fisioterapia Ortopédica) - Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, p. 30. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Botulismo**. 2020. Disponível em <<http://bvsmis.saude.gov.br/dicas-em-saude/3370-botulismo>>. Acessado em: 19 jun. 2021.

BRENNAN, A.; HICKEY, M. Botulinum toxin in women's health: An update. **Maturitas**, Vol. 119, p. 21-24. 2019.

BRILHAR, A. P. M.; ARRUDA, P. M. **Síndrome da Bexiga Hiperativa**. (Protocolo Clínico). Universidade Federal do Ceará, 2018. Disponível em: <

escola-assis-chateaubriand/ginecologia/pro-med-gin-006-sindrome-bexiga-hiperativa.pdf/view>.

BRITO, R. B. **Produção e Certificação de Materiais de Referência Biológicos para o uso veterinário: Estirpes de Clostridium Butolinum tipos C e D, suas toxinas e antitoxinas.** Tese. (Doutorado em Ciência Animal). Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, p. 191, 2019.

BYRD J. W. T. Piriformis syndrome. **Operative Techniques in Sports Medicine.** Vol. 13, n. 1. p. 71-79. 2005. DOI: 10.1053/j.otsm.2004.09.008.

CALIS, A. S.; COLAKOGLU, Z.; GUNBAY, S. The use of botulinum toxin-a in the treatment of muscular temporomandibular joint disorders. **J Stomatol Oral Maxillofac Surg.** Vol. 120, n. 4, p. 322-325. 2019. DOI: 10.1016/j.jormas.2019.02.015.

CAMARGO, L. A. B.; BABILÔNIA, J. A. Toxina Botulínica na paralisia facial: o que ode ser esperado dos resultados a longo prazo? **Psicologia e Saúde em Debate.** Vol. 4, n. 1, p. 100.; 2018.

CAMPOS, R. J. S. **Aplicações da Toxina Botulínica em Patologias Neurológicas.** Dissertação (Mestrado em Medicina). Universidade da Beira Interior - Ciências da Saúde. 2016. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/5365/1/4761_9554.pdf>. Acessado em: 17 jun. 2021

CARRILLO-MARQUEZ, M. A. Botulism. **Pediatr Rev,** Vol. 37, n. 5, p. 183-192, 2016. DOI: 10.1542/pir.2015-0018. PMID: 27139326.

CAZUMBÁ, F. B.; KALIL, M. V.; SÁ, R. C.; FERNANDES, G. V. O.; KALIL, M. T. A. C. Uso de Toxina Botulínica em Odontologia. **International Journal Of Science Dentistry. REVISTA FLUMINENSE DE ODONTOLOGIA – ANO XXIII,** n. 47, p. 8. 2017.

CHALEGA, A. A. **Prospecção Tecnológica em Biofármacos para o tratamento da dor neuropática.** Monografia (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília. Brasília, p. 44. 2019.

CHOMA, D. C. P. **Toxina Botulínica: avaliação sobre conhecimentos prévios e históricos de uso.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Faculdade Campo Real, Paraná, 2019.

COBÉ, V. G. A. S.; MONTEIRO, O. M.; CRUZ JUNIOR, J. O.; LIMA, R. S. C.; CALDAS, D. B.; DAMÁZIO, E. C.; BATISTA JUNIOR, J. L.; CARDOSO, I. M.; DE ALMEIDA, J. C.; JACOB JUNIOR, C. Comparação da eficácia dos corticosteroides nos pacientes com hérnia discal extrusa submetidos a bloqueio radicular transforaminal. **Revista Eletrônica Acervo Saúde,** v. 13, n. 1, p. e4701, 14 jan. 2021.

COGNÉ, M.; PETIT, H.; CREUZÉ, A.; LIGUORO, D.; de SEZE, M.; Are paraspinous intramuscular injections of botulinum toxin a (BoNT-A) efficient in the treatment of chronic low-back pain? A randomised, double-blinded crossover trial. **BMC musculoskeletal disorders**, Vol. 18, n. 1, 2017. DOI: 10.1186/s12891-017-1816-6.

CONS, A. P. **Aplicação da toxina botulínica em pacientes com síndrome da dor miofascial**. 2019. 45 p. (Relatório final de estágio) - Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Portugal.

COSTA, E. T. de S.; XAVIER, G. L. de S.; CARDOSO, A. M. Utilização da toxina botulínica no tratamento de síndromes dolorosas. **Revista científica da escola estadual de saúde pública de goiás, cândido santiago**. 3.2 (2017): 097-110.

CRUZ, A. I.; LIMA, J. M. C. S. R.; ARAÚJO, L. F.; SILVA, M. S.; LIMA, P. C. C. S. R.; FERREIRA, R. V. V. L. O uso de toxina botulínica em gestantes e lactantes: revisão de literatura. **Research, Society and Development**, Vol. 9, n. 11, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i11.10471

DALL MAGRO, A.; CALZA, S.; LAUXEN, J.; SANTOS, R.; VALCANIAIA, T.; DALL'MAGRO, E. Tratamento do sorriso gengival com toxina botulínica tipo A: relato de caso. **Revista Da Faculdade De Odontologia - UPF**, Vol 20, n. 1. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.5335/rfo.v20i1.3790>

DE ICCO, R.; PERROTTA, A.; BERRA, E.; ALLENA, M.; ALFONSI, E.; TAMBURIN, S.; SERRAO, M.; SANDRINI, G.; TASSORELLI, C. OnabotulinumtoxinA Reduces Temporal Pain Processing at Spinal Level in Patients with Lower Limb Spasticity. **Toxins**, Vol. 11, n. 6, p. 359. 2019. DOI: 10.3390/toxins11060359.

DIAS, J. C. P. Jovens lombalgias; Características e fatores associados: revisão bibliográfica. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 9, n. 1, pág. e70911631, 2020. DOI: 10.33448 / rsd-v9i1.1631. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/1631>>. Acesso em: 12 dez. 2021.

DIEP, D.; CHEN, K. J. Q.; KUMBHARE, D. Ultrasound-guided interventional procedures for myofascial trigger points: a systematic review. **Reg Anesth Pain Med**, Vol. 46, n. 1, p. 73-80, 2021. DOI: 10.1136/rapm-2020-101898.

DUTTON, J. J.; FOWLER, A. M. Botulinum toxin in ophthalmology. **Survey of Ophthalmology**. Vol. 52, ed. 1.; p. 13–31, 2007.

EBRAHEIM, N.; ANDREWS, K.; STIRLING, B.; TANIOS, M. Piriformis Syndrome or True Sciatica: Are They the Same or Different? **MOJ Orthop Rheumatol**. Vol. 9.; n. 3. 2017. Disponível em: <<https://medcraveonline.com/MOJOR/piriformis-syndrome-or-true-sciatica-are-they-the-same-or-different.html>>. Acessado em: 5 maio 2021.

ÊNIA, J. R. N.; FERNANDES, J. G. A.; NASCIMENTO, F.; SILVA, L. A. M.; REIS, T.; DIETRICH, L. Toxina botulínica no tratamento da paralisia facial: um tratamento reabilitador minimamente invasivo. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, 2021. DOI:/10.33448/rsd-v10i5.15204.

FASSINA, M. T.; JÓIAS, R. M.; JÓIAS, R. P. Toxina Botulínia tipo A nas DTM musculares: há eficácia? **Odonto**, Vol. 24, n. 48, p. 1-13, 2016.

FENATO, Rafael Ratti. **Síndrome do Piriforme**. s/d. Disponível em: <<https://vogliaortopedia.com.br/patologias/sindrome-do-piriforme>> acesso em: 14/04/2022 às 11h15min.

FERREIRA, L. O.; Incobotulinumtoxina A diluída em solução de gluconato de zinco para rugas faciais: ensaio clínico randomizado de um medicamento cada dia mais interdisciplinar. Tese (Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, p. 93. 2017.

FIGALLO, M. A. S.; HERNÁNDEZ, G. R. L.; LAGARES, D. T.; ARAYA, A. C.; FERREROSA, O. T.; PACHECO, E. H.; PEREZ, J. L. G. Use of Botulinum Toxin in Orofacial Clinical Practice. **Toxins** (Basel). Vol. 12, n. 2, p. 112. 2020.

FRANZÉN, M.; HÄGGLUND, G.; SCHMID, A. Treatment with Botulinum toxin A in a total population of children with cerebral palsy a retrospective cohort registry study. **BMC Musculoskeletal Disorders**. Vol. 8, n. 520, 2017. DOI: 10.1186/s12891-017-1880-y.

FRASSON, V. B. **Uso racional de medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da assistência farmacêutica**. OPAS/OMS — Representação Brasil, Brasília, v. 1, n. 9, 2016.

FREITAS, G. W. **Avaliação de potência de toxina botulínica tipo a por ensaios biológicos e método por cromatografia líquida em fase reversa** Dissertação (Mestrado). Orientador: Prof. Dr. Sérgio Luiz Dalmora. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2015.

FROUD, R.; RAJENDRAN, D.; PATEL, S.; BRIGHT, P.; BJORKLI, T.; ELDRIDGE, S.; BUCHBINDER, R.; UNDERWOOD, M. The Power of Low Back Pain Trials: A Systematic Review of Power, Sample Size, and Reporting of Sample Size Calculations Over Time, in Trials Published Between 1980 and 2012. **Spine**. Vol. 42, n. 11, p. 680-686. 2017. doi: 10.1097/BRS.0000000000001953.

FUJITA, R. L. R.; HURTADO, C. C. N.; Aspectos relevantes do uso da Toxina Botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. **Revista Saber Científico, Porto Velho - Rondônia**. Vol. 8.; n. 1, p. 120-133. 2019. Disponível em: <<http://periodicos.saolucas.edu.br/index.php/resc/article/view/1269>>. Acessado em: 18 jun. 2021.

GARCIA, D. K. M.; VASCONCELOS, T. B.; CARDOSO, A. R. N. R.; MACENA, R. H. M.; SOUSA, C. A. P. B.; BASTOS, V. P. D. Análise epidemiológica dos indivíduos com hérnias discais avaliadas pelo método de ressonância magnética. **Journal Health Biological Science**. p. 23-27. 2018.

GIANNANTONI, A.; GUBBIOTTI, M.; BINI, V. Botulinum Neurotoxin A Intravesical Injections in Interstitial Cystitis/ Bladder Painful Syndrome: A Systematic Review with Meta-Analysis. **Toxins**, Vol. 11, n. 510, 2019. DOI: 10.3390/toxins11090510.

GOOD, R.J.; MESSACAR, K.; STENCE, N.V.; PRESS, C.A.; CARPENTER, T.C. Abnormal Neuroimaging in a Case of Infant Botulism Front. **Pediatr**. vol. 3, n. 108, 2015.

GRANDO, T. C.; FRIAS, R. S. **Eficácia de um protocolo de cinesioterapia no tratamento da dor, mobilidade lombar e capacidade funcional em indivíduos com lombalgia**, CONEP, 2020.

GRECO, F. P. F.; ROIZMAN, L. P.; OLIVEIRA, D. B.; SOUZA, G. C. A.; CHUMPITAZ, N. Y.; NASCIMENTO, S. R. R.; LIBERTI, E. A.; Variações anatômicas do nervo isquiático associadas ao músculo piriforme em fetos e crianças de até 1 ano de vida pós-natal: DOI: 10.15343/0104-7809.20174104581587. **O Mundo da Saúde**, v. 41, n. 4, p. 581-587, 1 out. 2017.

GUERRA NETO, P. G. da S. G. **Toxina Botulínica tipo A: Ações farmacológicas e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais**. 2016. 47 p. Monografia de especialização em Biomedicina Estética, Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa - Centro de Capacitação Educacional, Recife.

GUIDA, C. A.; FERREIRA, V. J.; SOUZA, F. V. Percepção do portador de hérnia de disco acerca do tratamento fisioterapêutico. **Bionorte, Montes Claros**, Vol. 9, n. 1, p. 26-35, jan./jun. 2020.

GUTIÉRREZ, A. B. P.; BASCONES, M. G.; GUTIÉRREZ, R. P.; JIMÉNEZ, M. D.; Toxina botulínica subcutánea en el tratamiento del dolor neuropático periférico. **Rehabilitación** (Madr.; Ed. impr.), Vol. 53, n. 2, p. 131-135, 2019.

HEGMANN, K. T.; TRAVIS, R.; ANDERSSON, G. B. J.; BELCOURT, R. M.; CARRAGEE, E. J.; ESKAY-AUERBACH, M.; GALPER, J. P. T.; GOERTZ, M.; HALDEMAN, S.; HOOPER, P. D.; LESSENGER, J. E.; MAYER, T.; MUELLER, K. L.; MURPHY, D. R.; TELLIN, W. G.; THIESE, M. S.; WEISS, M. S.; HARRIS, J. S. Invasive Treatments for Low Back Disorders. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**. Vol. 63, n. 4, p. 215-241, 2021. DOI: 10.1097/JOM.0000000000001983.

HELLMICH, D.; WARTENBERG, K.E.; ZIERZ, S.; MUELLER, T.J. Foodborne botulism due to ingestion of home-canned green beans: two case reports. **J. Med. Case Rep**. Vol. 12, n. 1, p. 1, 2018

HERMANN, W. A síndrome do piriforme - uma indicação especial para toxina botulínica. **Der Nervenarzt**, Vol. 91, n. 2, p. 99-106. Fev de 2020. DOI: 10.1007 / s00115-020-00866-4.

HOBAN, K. J.; HOLCOMB, K. J.; HOLST, G.; IBEZIM, K. O.; SAKTHI-VELAVAN, S. Bilateral variant hamstring musculature with unilateral variant sciatic nerve. **European Journal of Anatomy**, vol. 23, n. 3, p. 227-232, 2019.

IIDA, Itiro; BUARQUE, L. I. A. **Ergonomia: projeto e produção**. Editora Blucher, 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas**. Rio de Janeiro: IBGE, 2014.

JACINTO, R. A. A. **Toxina botulínica no tratamento da dor miofascial**. Artigo (Mestrado em Medicina Dentária) - Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade Fernando Pessoa, Porto. p. 33. 2019.

JANKOVIK, J. (2017), Botulinum toxin: State of the art. 2017, **Mov Disord**. Vol. 32: 1131-1138. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/mds.270702>>

JHA, A. K.; BARAL, P. Composite Anatomical Variations between the Sciatic Nerve and the Piriformis Muscle: A Nepalese Cadaveric Study. **Hindawi**. 2020.

JOCSON, A.; LEW, M. Use of botulinum toxin in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**. Vol. 59, p. 57-64, 2019. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.12.002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30579818/>>. Acessado em: 10 de abril 2021.

KAHRAMAN, A.; SEYHAN, K.; DEGER, E.; KUTLUTEÜRK, S.; MUTLU, A. Should botulinum toxin A injections be repeated in children with cerebral palsy? A systematic review. **Developmental medicine & child neurology**, v. 58, p. 910–917. 2016.

KUMBHARE D, SINGH D , RATHBONE H. A , *et al.* Procedimentos intervencionistas guiados por ultrassom: pontos-gatilho miofasciais com revisão estruturada da literatura. **Anestesia Regional e Medicina da Dor** 2017; 42: 407-412.

LA TORRE, G. C.; **Eficácia terapêutica do tratamento com toxina botulínica na dor miofascial persistente**. Tese (Pós-Graduação em Odontologia). Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, p. 62. 2017.

LASKIN, D. M. The Use of Botulinum Toxin for the Treatment of Myofascial Pain in the Masticatory Muscles, **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**. Elsevier Inc, Vol. 30 n. 3, p. 287–289, 2018.

LECINA, A. C. G. **Evaluación del tratamiento del síndrome del músculo piriforme mediante infiltración de toxina botulínica guiada por tac**. 2016.

Tese de Doutorado. Universidad de Zaragoza. Disponível em:
<<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=203015>>. Acesso em: 4 jul. 2021.

LEITE, R. G. **Musculação e doenças crônicas**. 1 ed. São Paulo: All Print Editora, 2018. 64 p.

LELLIS, C.; OLIVEIRA, M.; LEMOS, L.; OLIVEIRA, G. de.; SILVA, S.; JUNIOR, W.; SILVA, L. da. Toxina botulínica tipo a no manejo da neuralgia do trigêmeo: uma revisão sistemática da literatura. **Headache Medicine**, v. 11, p. 48, 2020. DOI: 10.48208/HeadacheMed.2020. Disponível em:
<<https://headachemedicine.com.br/index.php/hm/article/view/134>> Acesso em: 17 jul. 2021

LEWIS, A. A. O.; de GUSMÃO, R. C.; CARVALHO, D. K.; KIRCHHOFF, D. F. B.; PEREIRA, L.; SALOMÃO, G. K. Hérnias discais lombares altas e transição toracolombar: casuística, conduta e revisão da literatura. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery**, v. 37, n. S 01, p. A2795, 2018. DOI:10.1055/s-0038-1672503

LIMA, M. O.; VASCONCELOS, T. B.; ARCANJO, G. N.; SOARES, R. J. A eficiência da mobilização neural na lombalgia: uma revisão literária. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. Vol. 10, ed. 31, p. 46, 2012.

LOIOLA, G. M. L. V.; PEDROSA, A. V. A.; SILVA, B. B.; MODESTO, E. S.; VASCONCELOS, T. B.; SANTOS, F. D. O. Terapia manual em pacientes portadores de hérnia de disco lombar: revisão sistemática. **Ciência em Movimento**. Vol. 10, ed. 38, p.89-97. 2017.

LUNDE, H. M. B.; ØIVIND, T.; BØ, L.; BERTELSEN, A. K. Botulinum Toxin as Monotherapy in Symptomatic Trigeminal Neuralgia. **Headache**, Vol. 56, n. 6, p. 1035–1039, 2016. DOI: 10.1111/head.12791

MACHADO, D.; KUMAR, A.; JABBARI, B. Abobotulinum Toxin A in the Treatment of Chronic Low Back Pain. **Toxins** (Basel). Vol. 8, n. 12, p. 374, 2016. DOI: 10.3390/toxins8120374.

MAJID, O. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. **International journal of oral and maxillofacial surgery**. Vol. 39, n. 3, p. 197-207, 2010.

MARCIANO, A.; AGUIAR, U.; VIEIRA, P.G.M.; MAGALHÃES, S.R. Botulinum toxin and its application in dentistry. **Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do rio Verde**, 4(1), pp. 65-75, 2014.

MARQUES, E. R. M. C.; ALMEIDA, A. R. T.; MOREIRA, V. R. M.; RESTREPO, M. V. S. Toxina botulínica e Fenômeno de Raynaud: terapia útil mas pouco lembrada para casos severos. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, vol. 11, núm. 3, pp. 221-227, 2019. DOI: 10.5935/scd1984-8773.20191131456.

MARTINS, M. S.; LONGEN, W. C. Atividade física comunitária: efeitos sobre a funcionalidade na lombalgia crônica. **Revista Brasileira Em Promoção Da Saúde**, v. 30, n. 4, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.5020/18061230.2017.6659>>.

MATAK, I.; BÖLCSKEI, K.; ROJECKY, L. B.; HELYES, Z. Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. **Toxins**, Vol. 11, n. 8, p. 459. 2019. DOI: 10.3390/toxins11080459

METELO, C. S. **Aplicações terapêuticas da toxina botulínica**. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Monis, Portugal. p. 104. 2014.

MIRSKA, A.; KULAK, W.; ZAWADA, B. O.; DMITRUK, E. Effectiveness of multiple botulinum toxin sessions and the duration of effects in spasticity therapy in children with cerebral palsy. **Child's Nervous System**, Vol. 35, p. 141–147, 2019.

MOREAU, N.; DIEB, W.; DESCROIX, V.; SVENSSON, P.; ERNBERG, M.; BOUCHER, Y. Topical Review: Potential Use of Botulinum Toxin in the Management of Painful Posttraumatic Trigeminal Neuropathy. **Journal of oral & facial pain and headache**. Vol. 31, n. 1, p. 7–18, 2017. DOI: 10.11607/ofph.1753

MORRA, M. E.; ELGEBALY, A.; ELMARAEZY, A.; KHALIL, A. M.; ALTIBI, A. M. A.; VU, T. L-H, MOSFATA, M. R.; HUYN, N. T.; HIRAYAMA, K. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **The journal of headache and pain**. Vol. 17, n. 1, p. 63, 2016. DOI: 10.1186/s10194-016-0651-8.

MUÑOZ LORA, V.R.M.; DEL BEL CURY, A.A.; JABBARI, B.; LACKOVIC, Z. Botulinum Toxin Type A in Dental Medicine. **Journal of Dental Research**, 98(13), pp. 1450- 1457, 2019.

NAKED, S. Toxina botulínica tipo A na disfunção temporomandibular. **Revista Fluminense de Odontologia**, Nº. 47. 2017

NASCIMENTO, L. B.; ABREU, M. A.; **Relação entre desigualdade dos membros inferiores e hérnia de disco lombar em indivíduos com dor lombar crônica: um estudo transversal**. Artigo (Graduação em Fisioterapia) - Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Filgueira. Recife, p. 25. 2020.

NASCIMENTO, P. R. C.; COSTA, L. O. P. **Prevalência da dor lombar no Brasil: uma revisão sistemática**. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 31, n. 6, p. 1141-1155, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2015000601141&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 4 mai. 2021

- NAUMANN, M.; BOO, L. M.; ACKERMAN, A. H.; GALLAGHER, C. J. Immunogenicity of botulinum toxins. **Journal of Neural Transmission**, Vol. 120, p. 275–290, 2013. DOI: 10.1007/s00702-012-0893-9
- NEGRELLI, W. F. Hérnia discal: procedimentos de tratamento. **Acta Ortopédica Brasileira** [online]. Vol. 9, n. 4, p. 39-45, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1413-78522001000400005>>. Acessado em: 18 jun. 2021.
- NORBURY, J.; MORRIS, J.; WARRENS, K. M.; SCHREIBER, A. L, FAULK, C.; MOORE, D. P, *et al.* Diagnosis and management of piriformis syndrome. **Pract Neurology**. 2008, Vol. 1.
- NUNES, L. B.; BORGES, A. P.; MARTIN, V. C. C.; **O uso de recursos eletroterapêuticos para o tratamento de lombalgia: revisão**. IX MOSTRA CIENTÍFICA DA FAMP–Mineiros, GO-Brasil, p. 20, 2021.
- OLIVEIRA FILHO, A. F.; SILVA, G. A.; ALMEIDA, D. M. Aplicação da toxina botulínica no tratamento da sialorreia em pacientes com esclerose lateral amiotrófica: revisão de literatura. **Einstein, São Paulo**, v. 14, n.3, 2016.
- OLIVEIRA, C. V. A. **Prevalência e fatores associados ao problema crônico de coluna em mulheres: resultados da pesquisa nacional de saúde**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) — Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Santa Cruz, 2018.
- OLIVEIRA, D. R. N.; PAIVA, I. M. B.; ANOMAL, R. F. O uso da Toxina Botulínica no tratamento da espasticidade após acidente vascular encefálico: uma revisão de literatura. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, Vol. 7, n. 2, p. 289-297, 2017.
- OLIVEIRA, R.; CARMEZIM, I. Síndrome Piriforme como diagnóstico diferencial de cialgia. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**. 2019. Vol. 35, n. 4. p. 313-317. DOI: 10.32385/rpmgf.v35i4.12017.
- PAI, M. Y. B. **Protusão discal (abaulamento discal): causas, sintomas e tratamento**. 20/12/2020. Disponível em: <<https://www.hong.com.br/protrusao-discal-sintomas-e-tratamento/>> acesso em: 14/04/2022 às 10h45min.
- PARAMESWARAN, L.; RAO, A.; CHASTAIN, K.; ACKELSBURG, J.; ADAMS, E.; JACKSON, B.; VOIGT, L.P.; CHEN, X.; BOULAD, F.; TAUR, Y. A Case of Adult Intestinal Toxemia Botulism During Prolonged Hospitalization in an Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipient. **Clin. Infect. Dis.** n. 66, suppl.1 p. S99-S102, 2017
- PARK, K-S.; LEE, C-H, LEE, J-W. Use of a botulinum toxin A in dentistry and oral and maxillofacial surgery. **Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine**. 16, p. 151, 2016.
- PATIL, S.; WILLETT, O.; THOMPCKINS, T.; HERMMAN, R.; RAMANATHAN, S.; CORNETT, E. M.; FOX, C. J.; KAYE, A. D. Botulinum Toxin : Pharmacology

and Therapeutic Roles in Pain States. **Current Pain and Headache Reports**, Vol. 20, n. 15, p. 1-8, 2016. DOI: 10.1007/s11916-016-0545-0.

PATROCÍNIO, B.; A água na prevenção de doenças da coluna. **Sociedade Brasileira de Neurocirurgia, Rev. digital**, 2017.

PELLEGRINO, Luciano. **Qual o diagnóstico para hérnia de disco?** 2019. Disponível em: <<https://colunasp.com.br/tratamentos/cirurgia-de-hernia-de-disco/>> acesso em: 14/04/2022 às 9h37min.

PELLETT, S.; YAKSH, T. L.; RAMACHANDRAN, R. Current status and future directions of botulinum neurotoxins for targeting pain processing. **Toxins** (Basel). Vol. 7, ed. 11, 2015.

PENG, C. Z.; MORRIS, J. G.; ROGRIGUES, R. L.; SHUKLA, A. W.; TAPIA-NÚÑEZ, J.; OKUN, M. S. Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. **Toxins**, Vol. 4, ed. 11, p. 196–222, 2012.

PEREIRA, A. O.; BARROS, A. A.; LIRA, L. T. B. V, ROCHA, M. L. P. A.; UCHÔA, R. C.; Intercorrências no uso de Toxina Botulínica. p. 32-47. In. UCHÔA, R. C.; ONE, G. M. C. (orgs). **Odontologia: Os desafios da pesquisa na atualidade**. IMEA, Vol. 2. 2020.

PERFEITO, Rodrigo Silva; MARTINS, Edivania. HERNIA DE DISCO LOMBAR: etiologia, diagnóstico e tratamentos mais utilizados. **Perspectiva: Ciência e Saúde Osório**, V. 5(3): 58-65, Dez 2020.

PETREÇA, D.; SANDRESCHI, P. F.; RODRIGUES F. H.; KOASKI, R.; BECKER, L. E.; FURQUIM JUNIOR, N.; MAZO, G. Z. Viva bem com a coluna que você tem: ação multidisciplinar no tratamento da lombalgia. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 22, n. 4, p. 413-418, 2017.

PINA, M. T. **Revisão do efeito da Toxina Botulínica Tipo A na Espasticidade e Qualidade de Vida de uma criança com Paralisia Cerebral: a propósito de um Caso Clínico**. Monografia (Mestrado Integrado em Medicina) Clínica Universitária de Medicina Física e Reabilitação - Universidade de Lisboa, Portugal. p. 27. 2017.

PINTO, D. C. **A toxina botulínica: passado, presente e futuro**. 2014, 59 f. Trabalho com obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014

PIRAZZINI, M.; ROSSETTO, O.; ELEONORA, R.; MONTECUCCO, C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. **Pharmacological Reviews**. Vol. 69, n. 2, pp. 200- 235, 2017.

POLESELLO G. C.; QUEIROZ M. C.; LINHARES J. P. T.; AMARAL D. T.; ONON. K. Variação anatômica do músculo piriforme como causa de dor glútea profunda: diagnóstico por neurografia R e seu tratamento. **Rev Bras Ortop**. Vol. 48, n. 1. p. 114–117, 2013. Doi: 10.1016/j.rboe.2012.09.001.

PRZEDPELSKI, A.; TEPP, W. H.; ZUVERINK, M.; JOHNSON, E. A.; PELLET, S.; BARBIERI, J. T. Enhancing toxin-based vaccines against botulism. **Vaccine**. vol. 36, n. 6, p. 827-832, 2018, DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.12.064

RAMÍREZ, P. G. L.; RODRÍGUEZ, D. B.; ORDÓÑEZ, J. Y. V.; GURRÍA, J. A. R.; VERGARA, I. C.; CARBAIAL, B. H.; LOPEZ, D. F. L. Percutaneous discectomy: A current treatment for lumbar disc herniation. **Coluna/Columna**. Vol. 15, n. 2, p. 127-130, 2016. ISSN 2177-014X.
<https://doi.org/10.1590/S1808-185120161502155446>.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. ed. 8. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016

REIS, L. C.; LUZ, D. U.; SILVA, A. B. A.; FERNANDES, F. R.; ASSIS, I. B. Desvendando o uso da Toxina Botulínica na estética e em enfermidades. **Revista Saúde em Foco** [online] – Ed. 12, p. 413-437. 2020. Disponível em: <<https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2020/12/DESVENDANDO-O-USO-DA-TOXINA-BOTUL%C3%8DNICA-NA-EST%C3%89TICA-E-EM-ENFERMIDADES-413-%C3%A0-437.pdf>>. Acessado em: 15 de jun. 2021.

REZENDE, A. R. **Avaliação quantitativa do efeito da toxina botulínica tipo A em indivíduos com espasticidade do músculo bíceps braquial**. 2019. 67f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019. DOI <<http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.358>>

RIBEIRO, F. S.; BETTENCOURT PIRES, M. A.; SILVA JUNIOR, E. X.; CASAL, D.; CASANOVA-MARTINEZ, D.; PAIS, D.; GOYRI-O'NEILL J. E. Repensar a Cialgia Perante Variação Anatômica Bilateral do Nervo Isquiático, com Origem Baixa e Divisão Alta: Importância Histórica, Anatômica e Clínica. **Revista Científica da Ordem dos Médicos - Acta Med Port**, Vol. 31, n. 10, p. 568-575, 2018. DOI: 10.20344/amp.10567

RIBEIRO, I.N.S.; SANTOS, A.C.O.; GONÇALVES, V.M.; CRUZ, E.F. O Uso da Toxina Botulínica tipo A nas Rugas Dinâmicas do Terço Superior da Face. **Revista da Universidade Ibirapuera**. São Paulo, v. 7, p. 31-37, 2014.

RO, T. H.; LANCE E. Diagnosis and Management of Piriformis Syndrome: A Rare Anatomic Variant Analyzed by Magnetic Resonance Imaging. **Journal of clinical imaging Science**. Vol. 8, n. 6. 2018. doi:10.4103/jcis.JCIS_58_17

ROMERO, J. G. A. J.; PEDRAS, R. B. N.; LEITE, C. M. A. Toxina botulínica no tratamento da dor na neuralgia trigeminal: revisão de literatura. **BrJP** [online]. Vol. 3, n. 4, p. 366-373, 2020. DOI: 10.5935/2595-0118.20200185.

SÁ, A. D. C. **Aplicações da Toxina Botulínica em ORL**. Monografia (Mestrado integrado em Medicina) - Clínica Universitária de Otorrinolaringologia, Universidade de Lisboa. Portugal, p. 47. 2018.

SALES, Eduardo José Ferreira; OLIVEIRA, Thiago Henrique Queroz de. **A eficácia do bloqueio radicular foraminal no alívio da dor ciática pela hérnia discal lombar: um estudo prospectivo, controlado, randomizado e duplo-cego**. Relatório final de pesquisa de iniciação científica, 35 f.. UniCEUB, Brasília, 2020.

SAMIZADEH, S.; De BOULLE, K. Botulinum neurotoxin formulations: overcoming the confusion. **Clin Cosmet Investig Dermatol**. Vol. 2018, n. 11, p. 273-287, 2018. DOI: 10.2147/CCID.S156851

SÁNCHEZ, F.; RAMÍREZ, A. E. ¿Espalda Fallida?: Llamemos las cosas por su nombre. **Neurociencias Journal**, Vol. 26, n. 2, p. 104-135, 2020.

SANTANA JÚNIOR, V.; GIGANTE, E. B. Prevalência relacionada à dor lombar em funcionários de uma empresa privada. **Id online. Revista Multidisciplinar e de Psicologia, Jabotão dos Guararapes**, v. 11, n. 38, p. 879-896, 2017. DOI: 10.14295/idonline.v11i38.958.

SANTOS, C. S.; MATTOS, R. M. de; FULCO, T. de O. Toxina Botulínica tipo A e suas complicações na estética facial. **Episteme Transversalis**, [S.l.], v. 6, n. 2, ago. 2017. ISSN 2236-2649. Disponível em: <<http://revista.ugb.edu.br/ojs302/index.php/episteme/article/view/152>>. Acesso em: 19 jun. 2021.

SANTOS, L. de O.; BARBOSA, O. L. C.; COSTA, D. N.; NEVES BARBOSA, C. C.; VIEIRA, F. Le D. O uso da toxina botulínica como tratamento paliativo na dor miofascial. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, Rio de Janeiro, vol. 16, n. 1, pp. 60-65. Set-Nov, 2016

SANTOS, L.; OLIVEIRA, C.; & PEREIRA, C. Síndrome do Piriforme: estado da arte. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**. Vol. 29. p. 650-666. 2018.

SCHANTZ, E. J.; JOHNSON, E. A.; Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. **Microbiological reviews**, Vol. 56, n. 1, pp. 80–99, 1992.

SCHLOSSER, D. V. SANTOS, M. A. SILVA, P. G.; DURSKI, J. R. C.; ARRUDA, E. P.; ASSAD, R. A.; LEÃO, B. L. C.; MARQUES, F. R. Uso da Toxina Botulínica na Odontologia. **Rev. Gestão & Saúde**, vol. 15, n. 2, p. 26-34, 2016. ISSN: 1984-8153. Disponível em <<https://www.herrero.com.br/files/revista/file1b1714eee6fb9bdb5679f808bd021c4d.pdf>>.

SERRA, S. V.; **Dor**. Vol. 24, N. 6, 2016.

SHACKLETON, T.; RAM, S.; BLACK, M.; RYDER, J.; CLARK, G. T.; ENCISO, R.; The efficacy of botulinum toxin for the treatment of trigeminal and postherpetic neuralgia: a systematic review with meta-analyses. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, Vol. 122, n. 1, p. 61–71, 2016. DOI: 10.1016/j.oooo.2016.03.003.

SHEN, B.; WANG, L. Impact of the botulinum-A toxin on prevention of adult migraine disorders. **Journal of integrative neuroscience**. Vol. 19, n. 1, p. 201-208, 2020. Disponível em:

<<https://jin.imrpess.com/EN/abstract/abstract3713.shtml>>. Acesso em 26 de junho de 2021.

SILVA, G. G. da; ROCHA, F. C. V.; MADEIRA M. Z. de A.; RIBEIRO, I. P. Perfil de pacientes com hérnia de disco em um ambulatório público. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 29, p. e1071, 13 ago. 2019.

SILVA, I. N. G. M.; CABRAL, I. B. P.; RODRIGUES, A. M.; FRANCO, K. B.; SOUSA, T. N. E.; VASQUES, G. L. O efeito do uso da Toxina Botulínica em pacientes com paralisia cerebral - uma revisão de literatura. **Anais eletrônicos do II Congresso Médico de Rio Verde. Goiás, Acervo Mais Revistas**, p. 160 - 161, 2019.

SOUSA, R. I. R.; MATTOS, G. M. L.; CORRÊA, N. C.; COSTA, C. M.; PEREIRA, C. A. A.; CASANOVAS, R. C. Uso de toxina botulínica na terapia da espasticidade de transtornos neurológicos: relato de caso. **Brazilian Journal of Health Review**, Vol. 4, n. 2, p. 9011-9021. 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n2-408

SOUZA, I. M.; **Prevalência de hérnia discal por ressonância magnética em pacientes acima de 20 anos em uma clínica ortopédica**. 2018. Disponível em:<<https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/9478>>. Acessado em: 22 de jun. 2021.

SOUZA, O. A.; CAVALCANTI, D. da S. P. Toxina Botulínica Tipo A: aplicação e particularidades no tratamento da espasticidade, do estrabismo, do blefaroespasma e de rugas faciais. **Saúde & Ciência em Ação**, Goiânia, Vol. 3, n. 1, p. 58-70, 2016.

SPÁTOLA, A. Neuralgia pós-herpética – tratamento da dor neuropática com uso da toxina botulínica tipo A – apresentação de um caso. **Med. Reabil.** Vol. 29, n. 3. 2010.

SPOSITO, M. M. de M. (2009). Botulinic Toxin Type A: action mechanism. **Acta Fisiátrica**, Vol. 16, ed. 1, p. 25–37, 2009.

STUMP, P. R. N. A. G.; KOBAYASHI, R.; CAMPOS, A. W.; Low back pain: Lombocotalgia. **Rev Dor**. São Paulo, Vol. 17, Suppl. 1. p. 63-66, 2016. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/rdor/a/MYLDhstMcWV9x7yys9ZvCyz/?format=pdf&lang=pt>>. Acessado em: 21 de jun. 2021.

SUNDARAM, H.; SIGNORINI, M.; LIEW, S.; ALMEIDA, A. R. T.; WU, Y.; BRAZ, A. V.; FAGIEN, S.; GOODMAN, G. J.; MONHEIT, G.; RASPALDO, H. Global Aesthetics Consensus: Botulinum Toxin Type A - Evidence-Based Review, Emerging Concepts, and Consensus Recommendations for Aesthetic Use, Including Updates on Complications. **Plastic and reconstructive surgery**. Vol. 137, n.3, p. 518–529, 2016. DOI: 10.1097/01.prs.0000475758.63709.23.

SUSSELA, A. O.; BITTENCOURT, A. B.; RAYAMONDI, K. G.; TERGOLINA, S. B.; ZIEGLER, M. S.; Hérnia de disco: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Acta Méd.**: Porto Alegre. 2017 Disponível em: <<https://editora.pucrs.br/acessolivre/periodicos/actamedica/assets/edicoes/2017-2/#!/#atual>>. Acessado em: 26 abril. 2021.

TEIXEIRA, M.J. et. al. Dor nos membros inferiores. **Rev. Med.**: São Paulo, Vol. 80, ed. esp. pt.2, p.391-414, 2001.

TOKUTA, M. S.; MEJIA, D. P. M.; **A Fisioterapia Preventiva Utilizada de Forma Completar a Ergonomia para Diminuir a Dor e Desconforto Causado pela Hérnia Discal.** (S/D). Disponível em: <https://portalbiocursos.com.br/ohs/data/docs/183/13_A_Fisioterapia_Preventiva_Utilizada_de_Forma_Completar_a_Ergonomia_para_Diminuir_a_Dor_e_Desconforto_Causado_pela_HYrnia_Discal.pdf>. Acessado em: 22 de maio 2021.

TÜRK BÖRÜ, Ü.; DUMAN, A.; BÖLÜK, C.; COŞKUN DUMAN, S.; & TAŞDEMİR, M. Toxina botulínica no tratamento da neuralgia do trigêmeo: acompanhamento de 6 meses. **Medicina**, 96(39), e8133, 2017. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008133>

VELOSO, C. **Toxina Botulínica em Medicina Dentária.** Tese (Mestrado em Medicina Dentária) - Instituto Universitário Egas Moniz, p. 66. 2020. Disponível em: <http://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/33894/1/Veloso_Cristiano.pdf>.

VERGOLINO, T. V. O.; **A prevalência da dor lombar em cuidadores de pacientes neurológicos infantis atendidos no centro de reabilitação do IMIP.** Projeto de Pesquisa (Graduação em Fisioterapia) - Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife, p. 24, 2017.

VIEIRA, A. L. T.; PREDES, M. A.; PEREIRA, E. N.; Diagnóstico de hérnia de disco da coluna lombar em ressonância magnética. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, ano IV, Vol. IV, n. 8.; p. 327-347. 2021.

VILASBOAS, I. G. M.; PINTO, L. M. S.; LESSA, K. P.; MONTEIRO, L.; RIBEIRO, N.; MELO, A.; Eficácia e segurança da Toxina Botulínica no tratamento da paraparesia espástica: revisão sistemática. **Rev Bras Neurol.** Vol. 54, n. 2, p. 34-39, 2018. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/07/907028/revista542v4-artigo5.pdf>>. Acessado em: 21 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Botulism.** Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/botulism>>. Acessado em: 21 jun. 2021

YANG, H. E.; PARK, J. H.; KIM S. Usefulness of Magnetic Resonance Neurography for Diagnosis of Piriformis Muscle Syndrome and Verification of the Effect After Botulinum Toxin Type A Injection: Two Cases. **Medicine**, Vol. 94, n. 38, p. 6, 2015. DOI: 10.1097/md.0000000000001504.

ZHANG, H.; LIAN, Y.; XIE, N.; CHEN, C.; ZHENG, Y. Single-dose botulinum toxin type a compared with repeated-dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study. **The journal of headache and pain**, vol. 18, n. 1, p. 81, 2017. DOI:10.1186/s10194-017-0793-3.