

ASPECTOS RELEVANTES DO USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO ESTÉTICO E SEUS DIVERSOS MECANISMOS DE AÇÃO

Rita Lilian Rodrigues FUJITA^{1*}; Carola Catalina Navarro HURTADO¹

1. Centro Universitário São Lucas, Porto Velho, Rondônia, Brasil.

*Autor Correspondente: ritalilian12@hotmail.com.

Recebido em: 06 de novembro de 2018 - **Aceito em:** 30 de maio de 2019

RESUMO: A Toxina Botulínica tipo A (também conhecida como Botox) é uma das substâncias mais importantes no campo do rejuvenescimento facial, sendo uma das técnicas não invasivas relevantes dos tempos atuais, podendo evitar o recurso a meios cirúrgicos. A TB é uma produzida por uma bactéria gram-positiva e anaeróbica chamada *Clostridium botulinum* que atua sobre os neurotransmissores, controlando ou inibindo o estímulo de algumas funções no organismo, o objetivo central deste trabalho é realizar uma análise descritiva do tema “Aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético facial e seus diversos mecanismos de ação”. A aplicação da TBA é um tratamento cada vez mais eficaz de distonias faciais, na qual, esta, pode bloquear a liberação da acetilcolina (Ach) na junção neuromuscular e nas sinapses colinérgicas periféricas, provocando assim a paralisia muscular. A dose de toxina botulínica utilizada varia de acordo com a extensão e a força do musculo a ser tratado. Quanto maior a força muscular ou mais extenso o músculo, maior a dose a ser utilizada. Sendo assim, o tratamento com injeção de toxina TBA além de ter um elevado grau de satisfação também tem um baixo índice de complicações ou efeitos colaterais.

PALAVRAS-CHAVE: Toxina botulínica. Neurotransmissores. Rejuvenescimento facial. Distonias faciais.

INTRODUÇÃO

Atualmente, as pessoas se preocupam muito com os padrões de beleza (corpo bem definido, rosto bonito, pele e cabelos bem tratados, entre outros) sendo estes padrões relacionados a valores culturais, sociais e também associados à juventude, na qual, muitos, sejam eles, homens ou mulheres, não medem esforços para se manterem jovens e bonitos, procurando assim, meios e tratamentos estéticos eficazes no intuito de fornecer uma aparência mais jovial (GIMENEZ, 2006).

A Toxina Botulínica (TB) é uma das substâncias mais importantes no campo do rejuvenescimento facial, sendo uma das técnicas não invasivas relevantes dos tempos atuais, podendo evitar o recurso a meios cirúrgicos. A botulínica é uma toxina produzida por uma bactéria gram-positiva e anaeróbica chamada *Clostridium botulinum*. Ela se apresenta em sete diferentes sorotipos (A, B, C, D, E, F e G), sendo estes liberados na lise da bactéria (BENECKE, 2012).

O primeiro registro de tratamento com toxina botulínica foi iniciado por Alan B.

Scott e Edward J. Schantz no início de 1970, quando o sorotipo do tipo A foi utilizado na medicina para corrigir o estrabismo. Outras preparações da toxina tipo A foram desenvolvidas e fabricadas no Reino Unido, Alemanha e China, enquanto uma toxina terapêutica tipo B foi preparada nos Estados Unidos (ERBGUTH, 2008). Até hoje, esta toxina tem sido utilizada amplamente na medicina para tratar uma grande variedade de condições associadas com distonia muscular (contrações musculares involuntárias), hiperidrose (transpiração em excesso), estrabismo (desvio de um dos olhos da direção correta), bexiga hiperativa (necessidade súbita de urinar), entre outros (AZEVEDO, 2018).

A atuação da toxina botulínica sobre os neurotransmissores, controlando ou inibindo o estímulo de algumas funções no organismo associados à dor por um período determinado. A produção desta substância é usada para paralisar os músculos causadores das rugas e linhas de expressão facial que surgem naturalmente com o passar dos anos. A toxina botulínica também é conhecida como Botox (toxina botulínica tipo A) a qual, é aplicada no tratamento das marcas de

expressão do terço superior da face (região da testa), sendo este, bastante indicado para eliminar pés de galinha, rugas que se formam entre as sobrancelhas e as linhas horizontais na testa (BELONI, 2018).

Contudo, o objetivo central deste trabalho é realizar uma análise descritiva do tema “Aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético facial e seus diversos mecanismos de ação”.

HISTÓRIA DA UTILIZAÇÃO MÉDICA DA TOXINA BOTULÍNICA (TB)

A história da toxina botulínica (TB) iniciou-se quando em 1817 foi publicada pela primeira vez a descrição do botulismo (intoxicação causado pela *Clostridium botulinum*) pelo físico alemão Justinus Kerner que associou mortes resultantes de intoxicação com um veneno encontrado em salsichas defumadas (do latim *botulus* que significa salsicha). Ele concluiu que tal veneno interferia com a excitabilidade do Sistema Nervoso Motor e Autônomo. Então Kerner propôs uma variedade de potenciais usos da TB na Medicina, principalmente em distúrbios dos movimentos no Sistema Nervoso Simpático – SNS que, atualmente, através de novas pesquisas vêm sendo comprovadas (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Emile Van Ermengem era um microbiologista ligado a Robert Koch (1843-1910), sendo Koch o primeiro pesquisador a provar que certos microrganismos podem provocar doenças nos animais. Em 1895, na vila belga de Elezelles ocorreu um surto de botulismo, levando muitos indivíduos à morte. Van Ermengem com sua pesquisa foi o primeiro a estabelecer uma ligação entre o botulismo e a bactéria descoberta na carne de porco crua e salgada e o tecido *post-mortem* das vítimas que consumiram esta carne. Van Ermengem isolou com sucesso esta bactéria, dando-lhe o nome de *Bacillus botulinus*, sendo esta, mais tarde renomeada de *Clostridium Botulinum* (COOPER, 2007).

O uso terapêutico da toxina botulínica foi estudado durante o final da

década de 1960 por Alan B. Scott, oftalmologista do Instituto Smith-Kettlewell Eye Research, em São Francisco, Califórnia, que estava à procura por uma substância que pudesse ser injetada em músculos hiperativos que ocasionavam o desalinhamento ocular no caso do estrabismo infantil, posteriormente sua indicação se estendeu para as distonias segmentares, tremores e outros movimentos anormais (DRESSLER, 2012).

Com a utilização da toxina botulínica em seres humanos, vários estudos foram conduzidos para a obtenção da toxina do tipo A totalmente purificada, eliminando-se o ácido ribonucleico e outros materiais contaminantes, para evitar possíveis reações indesejadas em seres humanos. O desenvolvimento da cepa, condições de cultura e purificação foram modificados o necessário para a obtenção da qualidade da toxina para o uso médico. (GIMENEZ, 2006).

Contudo, ao longo dos anos, a toxina botulínica foi assumindo diversas aplicações, que evoluíram e trouxeram novas possibilidades à Medicina. Destacam-se as áreas da Oftalmologia, da Neurologia e da Dermatologia, assumindo parte crucial na História da evolução da aplicação desta substância (SILVA, 2012).

MECANISMO DE AÇÃO E FARMACOLOGIA

As neurotoxinas do *Clostridium Botulinum* são produzidas inicialmente como uma cadeia peptídica simples de 150kDa composta por 3 porções de 50kDa cada, a saber: *L*, *Hc*, e *Hn*, estas porções também chamadas de BONTOTOXILYSIN, na qual, são conectadas entre si por pontes protease-sensíveis (dissulfídicas) e desenvolvem diferentes papéis no processo de intoxicação celular e consequentemente bloqueio funcional. Sendo assim, a cadeia *Hc* é responsável pela ligação com o motoneurônio e possui duas subcadeias a *Hcn* e a *Hcc*. Por outro lado, a cadeia *Hn* é responsável pela internalização e translocação da membrana da célula nervosa (SPOSITO, 2010).

A TB torna-se ativa a partir do momento em que ocorre uma clivagem

proteolítica seletiva da cadeia, formando duas cadeias ativas, uma pesada (H) de 100kDa e uma leve (L) de 50kDa, respectivamente ligadas por uma ponte dissulfídica. Logo, esta clivagem vai ocorrer nessas duas cadeias para que seja necessária a indução a neurointoxicação, mesmo na aplicação extracelular da toxina (SWAMINATHAN, 2011).

A cadeia L (leve) das toxinas botulínicas é longa variando, dependendo do tipo de neurotoxina, entre 422 e 445 segmentos peptídicos chamados “resíduos”. Ela apresenta vários segmentos homólogos concentrados nas porções central e amino terminal. O seguimento mais conservado encontra-se na porção central e contém as principais ligações para as zinco-endopeptidases com atividades proteolítica no terminal do axônio (DUARTE, 2015).

Cada molécula de neurotoxina contém um átomo de zinco, com exceção da BoNT/C (Toxina Botulínica C) que contém dois átomos de zinco. A proporção do número de moléculas com zinco (potencialmente ativas) e sem zinco (inativas) dependerá da temperatura e do tempo de incubação da cultura de bactérias (DUARTE, 2015).

A toxicidade da Toxina Botulínica é efeito da atividade catalítica inerente à cadeia L (leve) e da ligação dissulfídica, destacando esta como a causadora da toxicidade e responsável pela penetração na célula. Já a cadeia H (pesada), por seu lado, vai conectar-se às proteínas existentes na membrana sináptica, fazendo com que a cadeia L entre na célula e clive uma proteína específica num local específico. Entretanto, se a ligação dissulfídica for quebrada antes da internalização da toxina na célula em questão, a cadeia L não vai ser capaz de conseguir penetrar a membrana sináptica do terminal do axônio, havendo uma perda total de toxicidade (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Contudo, a ligação bioquímica específica pode também ter a duração do seu efeito condicionado por diversos fatores, entre eles: o tempo de vida da cadeia L dentro do citosol da célula; o turnover (velocidade de

síntese para repor a proteína degradada); e dos eventos bioquímicos secundários (SILVA, 2009).

Como a Toxina Botulínica A é considerada uma substância estranha pelo organismo, pode haver o desenvolvimento de uma resposta imunológica, principalmente quando há aplicação repetida da dose, contra a neurotoxina, que resultará no fracasso do tratamento secundário. Quando não se obtém resultados esperados, a falha da ação tóxica pode ser transitória pelo fato da aplicação no tratamento não ser eficaz, ou permanente, de modo que nem mesmo a primeira aplicação e as seguintes causam efeito clínico desejado. Para se evitar o processo de imunoresistência, indica-se utilizar a menor dose efetiva, fazendo com que o intervalo de tempo entre as aplicações seja o maior possível (RODRIGUES et al, 2009).

Uma não resposta primária é quando se tem falta de uma resposta clínica desde a primeira aplicação da dose. Vários estudos relatam que isso ocorre devido aos pacientes possuírem uma sensibilidade reduzida à Toxina Botulínica A. Sendo que, dosagens inadequadas, erros de preparação e armazenamento, e uma administração errada do fármaco também podem interferir na resposta primária e secundária. Uma não resposta secundária refere-se quando, já em meio ao tratamento e doses anteriores foram eficazes, aplica-se uma nova dose e não se observa nenhum benefício clínico, fato que o paciente pode produzir anticorpos antitoxina botulínica, levando consequentemente, a uma falha do tratamento (BENECKE, 2012).

A Toxina Botulínica A, injetada por via intramuscular liga-se aos receptores terminais encontrados nos nervos motores, bloqueando a liberação de acetilcolina no terminal pré-sináptico através da desativação das proteínas de fusão, impedindo que a acetilcolina seja lançada na fenda sináptica, e assim não permitindo a despolarização do terminal pós-sináptico, bloqueando a contração da musculatura por denervação química temporária e inibição competitiva de forma dose-dependente (RIBEIRO et al., 2014).

O tratamento, a resposta clínica e a duração do efeito ocorrem de forma individualizada, dependendo de fatores relacionados ao paciente, como a idade, sexo, patologia associada ou ainda a formação de anticorpos antitoxina botulínica, que tendem a reduzir sua eficácia terapêutica, podendo essa ação durar de 6 semanas até 6 meses (BACHUR et al., 2009).

Após 6 horas de sua aplicação o músculo começa a sofrer paralisia, porém seus efeitos clínicos são observados dentro de 24-72 horas. É relevante destacar, que preparações diferentes têm pesos diferentes, sendo este um fator determinante na difusão desta toxina e na intensidade da sua toxicidade. No entanto, a afinidade desta toxina varia com o tipo de complexo neurotóxico exposto, estando este associado às diferentes quantidades de proteína não tóxica, sendo assim, destaca-se a Toxina Botulínica A com uma maior afinidade. Reflete-se também, o fato de esta toxina ser relativamente estável em meio ácido (3,5 a 6,5pH), comprometendo a sua eficácia em meio alcalino, através da sua dissociação (ALSHADWI; NADERSHAH; OSBORN, 2014).

INDICAÇÕES DE USO DA TOXINA BOTULÍNICA

Sendo umas das substâncias mais utilizada no tratamento de rejuvenescimento facial, mas toxina botulínica não se limita somente a estética, mais em diversas áreas, agindo no organismo, bloqueando sinais neurotransmissores, com isso, inibindo a contração muscular, causando o enfraquecimento da musculatura, a toxina botulínica é utilizada nas mais diversas patologias sendo assim, e prescrita por vários especialistas como; dermatologista, odontologista, oftalmologista, cirurgião plásticos, neurologistas, urologista, etc. (PORTELLA et al., 2004).

O uso da TBA é indicado em diversas situações, no uso terapêutico, as áreas que se destacam pela utilização são a oftalmologia, fisioterapia, neurologia, odontologia, ginecologia e urologia. Na

oftalmologia sua utilização é recomendada para a correção de estrabismo, blefarospasmo, espasmo hemifacial, nistagmo adquirido, oscilopsia e fasciculação ocular benigna. Na área da fisioterapia sua utilização está indicada para o tratamento de espasticidades, sequela de paralisia facial e espasmo lombar. Na área neurologia é aplicada para distonias cervicais, faciais e de membros, torcicolo espasmódico, discinesia tardia, mioclonias, tremores, cefaléia tensional, espasticidade da esclerose múltipla, paralisia progressiva supranuclear, atrofia multissistêmica, rigidez extrapiramidal, doença de Parkinson e hipercinesia extrapiramidal. Na área odontológica, para o tratamento de certas afecções da face e da cavidade oral, como o bruxismo. Na área ginecologia é indicada para vaginismo, vulvodínea e mamilo irritável. E na área de urologia é a recomendada para bexiga neurogênica, prostatite e hipertrofia benigna da próstata (SPOSITO, 2004; BACHUR et al., 2009; MILLS e PAGAN, 2015).

Algumas descrições das indicações terapêuticas segundo alguns autores:

- **Distonias:** trata-se de uma síndrome neurológica caracterizado por contrações musculares involuntárias que podem ser espásticas, tônicas, irregulares ou repetidas. Estas distonias podem ser focal, segmentada ou generalizada. Sendo que a focal que acometem um único segmento, a segmentada que comprometem dois segmentos corporais contínuo de músculos e a generalizada que engloba o envolvimento dos membros inferiores com mais outra área. Os tipos de distonias tratadas com TBA: Distonias Blefarospasmo; Distonia oromandibular e síndrome de Meige; Distonia cervical e distonia axial; Distonia dos membros e distonia ocupacional; Distonia da laringe/disfonia espasmódica (CARRILHO, 2007).

- **Tremores:** representam um normal ou anormal funcionamento do sistema nervoso, podendo ter muitas patologias associadas, sendo que muitos dos mecanismos que os desencadeiam são ainda desconhecidos. Estes

tremores caracterizam-se por uma oscilação rítmica de uma parte do corpo, sendo classificado segundo a situação em que ocorre, a frequência da oscilação, a distribuição corporal e se está associado a alguma patologia (ABBOUD; AHMED; FERNANDEZ, 2011).

- **Espasmo hemifacial:** é relevante lembrar que este não é considerado uma distonia e sim, um contorcer involuntário tônico ou clônico dos músculos inervados pelo nervo facial e é normalmente unilateral e muito raramente bilateral (ROSENSTENG et al., 2012).

- **Espasticidade:** é um distúrbio motor, caracterizado por um aumento dependente da velocidade no reflexo de estiramento tônico com reflexos exagerados, resultantes da hiperexcitabilidade do reflexo de estiramento como um componente da síndrome do motoneurônio superior. Este refere-se a toda a lesão no sistema nervoso central que ocorre devido a: acidente vascular cerebral, traumatismo crânio-encefálico, esclerose múltipla e lesão medular (NALYSNYK et al., 2013).

- **Estrabismo:** é uma doença relativamente comum e 95% dos casos são do tipo concomitante, ou seja, não estão associados à paralisia muscular ou restrição no mecanismo de rotação ocular. Mas este pode também ser provocado por causas neurológicas (LEE, 2003).

- **Nistagmo:** são oscilações rítmicas, repetidas e involuntárias de um ou ambos os olhos conjugadamente, nos sentidos horizontal (de um lado para o outro), vertical (de cima para baixo) ou rotatório (movimentos circulares) ambos podem dificultar a focalização das imagens (DUTTON; FOWLER, 2007).

- **Apraxia da pálpebra:** é a incapacidade de realizar movimentos complexos aprendidos na ausência de paralisia, perda de sensibilidade ou de perturbação da coordenação (KAYNAK-HEKIMHAN, 2010).

- **Hiperhidrose:** é a transpiração excessiva e pode ser focal ou generalizada. A focal normalmente afeta a cara, palmas das mãos ou sola dos pés (PERERA; SINCLAIR, 2013).

- **Sialorreia:** é a produção excessiva de saliva e é um sintoma comum de doenças degenerativas como, por exemplo, a doença de Parkinson (NEY; JOSEPH, 2007).

- **Enxaqueca:** é um dos tipos de cefaleia, caracterizada como um distúrbio neurovascular do recorrente, com dor de cabeça latejante, e muitas vezes associada com aura, náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia, fadiga e maior irritabilidade (SHAO et al., 2013).

- **Fissura anal:** uma fissura anal é um corte ou divisão no revestimento epitelial do canal anal distal à linha dentada. A fissura anal é denominada crônica, quando não cicatriza dentro de 6-8 semanas e é acompanhada de dor que aumenta durante a defecação (SCHUBERT et al., 2009).

- **Acalásia:** é caracterizada por um inadequado relaxamento do esfíncter esofágico inferior, provocando disfagia, dor retroesternal, regurgitação e perda de peso (PATTI, 2012).

- **Espasmo esofágico difuso:** é uma condição onde o esôfago se apresenta hiperativo devido a contrações anormais de propagação ou devido a um vigor exagerado e é normalmente provoca dor e disfagia e regurgitação (ROMAN; KAHRILAS, 2013).

- **Dissinergia do detrusor-esfincter (DVE):** a dissinergia produz uma pressão excessiva na bexiga e a impossibilidade de esvaziá-la completamente. O aumento da pressão pode causar danos ao detrusor, dano renal ou refluxo uretral (JOST, 2003).

- **Bexiga hiperativa:** é um conjunto de sintomas que consistem em urgência e frequência urinária, noctúria e incontinência. É quase sempre acompanhada a

hiperatividade do detrusor (JAYARAJAM; RADOMSKI, 2013).

INDICAÇÃO E APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA NA ESTÉTICA

O desejo de se alcançar um padrão de beleza, um bem-estar com a aparência física e alta autoestima, têm despertado nas pessoas a vontade de buscarem, com uma maior frequência, métodos menos complicados e menos invasivos do que as tradicionais cirurgias plásticas. Nessa perspectiva, a TBA tornou-se, nos dias atuais, uma relevante técnica que pode evitar o recurso aos meios cirúrgicos. Com tratamentos cada vez mais eficazes de distonias faciais feitos com toxinas, na qual, estas podem bloquear a liberação da acetilcolina (Ach) na junção neuromuscular e nas sinapses colinérgicas periféricas, provocando assim a paralisia muscular (SOUZA; CAVALCANTI, 2016).

É inevitável, para qualquer pessoa, a perda da elasticidade da pele, em decorrência do passar dos anos. Com isso, o interesse em parecer sempre jovem, conduz um número cada vez maior de pessoas à busca pelo rejuvenescimento facial, que tem encontrado suporte na indústria cosmética. Contudo, o uso da TBA vem sendo o principal aliado nesse processo, que empregada no tratamento de assimetrias faciais pode atenuar rugas frontais, estabilizar a ponta nasal, rugas peribucais, lábios caídos, rugas glabellares, elevação de sobrancelhas, rugas periorbitais, rugas nasais, bandas plasmiais e rugas encontradas no colo. Dessa forma, a utilização da TBA nas tentativas de combater os efeitos do envelhecimento tem se tornado, o procedimento cosmético não cirúrgico que tem liderança mundial, com uma elevada taxa de eficácia e satisfação das pacientes (BRATZ; MALLET, 2015).

As linhas faciais das rugas dinâmicas produzidas normalmente por contrações repetitivas dos músculos faciais e pelo envelhecimento do tegumento, ou seja, da pele humana, encontram na Toxina Botulínica Tipo A uma forte aliada com capacidade combativa. Pois esta toxina corresponde a

uma substância neurotóxica com eficácia em aplicações estéticas terapêuticas, preventivas e corretivas, não cirúrgicas, com relação a essas linhas faciais, agindo por intermédio de um mecanismo de ação bastante eficiente, com mínima capacidade invasiva e repercutindo em benefícios reais (RIBEIRO et al., 2014).

O autor Gimenez (2006) apresentou um estudo realizado com 24 pacientes do sexo feminino, com a faixa etária entre 48 e 51 anos que foram submetidos à aplicação de Toxina Botulínica A para diminuir as linhas de expressão. Segundo os relatos, foram realizadas de 5 a 7 aplicações em um tempo médio de 42,2 meses, com intervalo médio entre as aplicações de 8 meses. Como resultado em longo prazo, constatou-se que o uso da Toxina Botulínica A colaborou para a atenuação das rugas estáticas e dinâmicas. O autor ressaltou ainda que ocorreu a amenização das rugas estáticas da região frontal em 62,5% das pacientes; diminuição das rugas estáticas da região glabellar em 47,2% das pacientes; e amenização das rugas dinâmicas da região frontal em 84,7% das pacientes (GIMENEZ, 2006).

Já o autor Sposito (2009), a partir de um estudo desenvolvido com 100 pacientes tratados com Toxina Botulínica A num período entre 2 e 3 anos para corrigir rugas dinâmicas da face, demonstrou resultados que apontam 94% como sendo o índice de pacientes com grau de satisfação. Ainda conforme o autor, a toxina botulínica A está sendo muito usada para amenizar rugas dinâmicas com o objetivo de melhorar o aspecto da face deixando-as mais suaves e tornando o usuário mais jovial. Sendo esta toxina comercializada e reconhecida pela eficiência e segurança devido ter passado por diversos estudos científicos criteriosos.

CONTRAINDICAÇÕES DA UTILIZAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA NA ESTÉTICA

Conforme Casaca (2006), cerca de 10% dos pacientes tratados com TB desenvolvem anticorpos à toxina, causadas por administração de doses altas de TB em

pequenos intervalos de tempo. Sendo assim, recomenda-se que as doses administradas sejam as menores possíveis por cada sessão.

De acordo com os autores Kede, Sabatovich (2009) e Santos (2013) as contraindicação para a utilização da TB, são contraindicações relativas nas quais são: Precauções com a gravidez e lactação, pois não foram testados efeitos teratogênicos e não se sabe ainda se droga é excretada no leite humano; Não deve ser administrado se houver infecções no local da aplicação, seja bacteriana, fúngica ou viral; Não deve ser administrada em pacientes com distúrbios neuromusculares, e em pacientes com distúrbios neurológicos tais como a miastenia grave, a esclerose lateral amiotrófica e a síndrome de Lambert-Eaton; Não deve ser administrada em pacientes com sensibilidade reconhecida para qualquer dos componentes da formulação da TB ou à albumina humana.

Contudo, não deve ocorrer a aplicação da TB em pacientes que tomam medicamentos como os antibióticos aminoglicosídeos e outros que interfiram na transmissão neuromuscular, podendo potencializar a ação da TB. Além disso, deve-se também evitar o uso da TB em vigência de febre ou qualquer outro sintoma ou sinal de doença que não esteja esclarecido e controlado (KEDE; SABATOVICH, 2009; SANTOS, 2013).

Lessa e Fontenelle (2011) explicam, como em qualquer tipo de intervenção, em pacientes que têm expectativas irreais e em pacientes com zona paralisada de uma recente injeção, não deve ser administrado TB. E deve ser esclarecido aos pacientes que a meta do tratamento é minimizar as linhas e não erradicar todos os movimentos. Os autores relatam também, com injeção da toxina botulínica podem aparecer hematomas, contudo, essa consequência é temporária.

COMPLICAÇÕES DA TOXINA BOTULÍNICA NA ESTÉTICA

A aplicação da TB pode trazer consigo alguns efeitos adversos e complicações decorrentes da injeção ou do

produto. A maioria destas adversidades são consideradas leves e transitórias, mas causam preocupação e desconforto ao paciente (SPOSITO, 2004). Entre as complicações mais frequentes, podem ser citadas:

Edema, Eritema e Dor: São reações localizadas, decorrentes do trauma de qualquer injeção e ao volume de líquido do injetado. Normalmente, regridem nas primeiras horas após a aplicação sem necessidade de qualquer tratamento específico. A dor pode ser minimizada utilizando-se agulhas de menos calibre, ou, para clientes mais sensíveis, é possível utilizar pomada anestésica tópica (SPOSITO, 2004).

Cefaleia e Náuseas: Alguns pacientes relatam cefaleia e náuseas nas primeiras horas após a aplicação da TB. Estas têm regressão espontânea, mas podem ser tratadas caso representem muito desconforto ao paciente. Em casos raros, a cefaleia e as náuseas podem ser intensas e duram dias (MAIO, 2011).

Equimose e Hematoma: São decorrentes de lesões de vasos sanguíneos que são abundantes na face. Na ocorrência de lesão vascular, a compressão da área afetada por alguns minutos, sem massagem, é útil para aumentar a hemostasia e diminuir o hematoma (SORENSEN; URMAN, 2015).

Assimetrias: Estas podem surgir após a aplicação da TB em quantidade ou pontos assimétricos preexistentes na face e não detectadas por marcação. Pacientes referem edema na pálpebra inferior ao amanhecer, mas que cedem espontaneamente durante o dia. Para corrigir as assimetrias decorrentes da aplicação da TB pode ser feito um retoque nos músculos responsáveis pela alteração depois de 30 dias (MAIO, 2011).

Ptose Palpebral: Sendo esta a complicação mais temida e mais relevante, caracterizando-se clinicamente pela queda da pálpebra e assim, obscurecendo o arco superior da íris. Esta complicação está relacionada à injeção na glabella e fronte, pela difusão da TB ou pela

injeção no septo orbital, paralisando assim, o músculo levantador da pálpebra superior. Tendo como os fatores que aumentam a possibilidade de ocorrência dessa complicação: a quantidade elevada do produto aplicado na região, injeções muito próximas da borda orbital, massagens ou intensão manipulação da área depois da aplicação, e uma maior difusão das preparações de TB (MAIO, 2011; SANTOS, 2013).

Ptose do lábio superior: É decorrência da aplicação da TB na região infraorbitária ou malar para correção das rugas da pálpebra inferior, das rugas zigomáticas, da hipertrofia do músculo orbicular e também na região nasal para correção do “sinal da toxina botulínica”. Essa complicação é consequência de paresia ou paralisia do músculo levantador do lábio superior e/ou zigomático maior, principalmente quando se injeta grandes doses de TB nas áreas citadas (MAIO, 2011).

Outros sintomas, mais raros e basicamente revelados por neurologistas e outros especialistas que utilizam maiores doses de TB, são: ectrópio, ceratoconjuntivite, visão borrada ou dupla, alterações musculares decorrentes de má aplicação, sensação de corpo estranho nos olhos, estrabismo não corrigido com lacrimejamento, fraqueza muscular, parestesias, fadiga e boa seca (KEDE, SABATOVICH, 2009).

DISCUSSÃO

De acordo com Gimenez (2006), o tratamento das rugas de expressão facial com toxina botulínica do tipo A está se tornando cada vez mais frequente em nosso meio. A evolução da qualidade das toxinas, a segurança do tratamento, com baixos índices de complicação, e a motivação financeira são alguns dos fatores que tornam o uso desta droga cada vez mais frequente. Segundo os autores Ferreira e Machado (2017), como consequência deste fato, existe a necessidade de se avaliar o que ocorre com a fase, tanto estética como dinamicamente, após

aplicações seriadas de toxina botulínica, assim como avaliar alguns dados, como idade no início das aplicações, intervalos entre as mesmas e a evolução das doses.

Conforme Gimenez et al., (2010), a toxina botulínica tipo A é uma proteína imunogênica que pode levar à formação de anticorpos circulantes neutralizantes do tipo imunoglobulina G em, aproximadamente, 12 casos para 7.000 tratamentos. Sendo que o desenvolvimento de anticorpos contra a toxina botulínica tipo A está relacionado a aplicações repetidas, dose utilizada a cada aplicação superior a 200 U, injeção endovenosa acidental, dose total cumulativa de 1.709 U e intervalo entre as aplicações inferior a três meses.

Ainda segundo Gimenez et al., (2010), não existe consenso da dose máxima a ser utilizada para que se evite a formação de anticorpos. Não é efetivamente conhecida a porcentagem de pacientes que desenvolvem anticorpos após aplicação com finalidade estética. A realização de aplicações de reforço nos pacientes submetidos a tratamentos com toxina botulínica deve ser evitada, pois este procedimento também gera maior probabilidade de formação de anticorpos contra a toxina botulínica.

Segundo Mira (2010), a toxina botulínica tipo A (TBA) melhora linhas faciais e expressão hipersinética é um meio muito procurado nos últimos anos, porque há evidências da melhoria das linhas faciais. Para os autores Almeida, Marques e Kadunc (2010), as classificações para rugas dinâmicas de diferentes regiões faciais têm sido publicadas, representando avanço importante para a obtenção de melhores resultados com aplicações de TB. Já para Braz e Sakuma (2010), o estudo profundo da anatomia facial é uma garantia da segurança para o uso desta substância cuja ação se baseia na denervação química transitória das fibras da junção neuromuscular.

Ribeiro et al., (2014), acentuam que as rugas dinâmicas encontram na TBA uma forte aliada com capacidade combativa, pois a TBA corresponde a uma neurotóxica em evidência por causa de sua eficácia em

aplicações estéticas terapêuticas, preventivas e corretivas, não cirúrgicas, sendo esta, intermédio de um mecanismo de ação bastante eficiente, com mínima capacidade invasiva e repercutindo assim, em benefícios reais.

Para dos autores Bachur et al., (2009), a aplicação da TBA pode adiar os procedimentos cirúrgicos na estética dos sinais de senescência, e de uma série de cuidados relacionados a recuperação longa e riscos característicos do ato cirúrgico. Atualmente a TBA tem plena utilização na Biomedicina Estética e Saúde Estética como opção para indivíduos que tentam melhorar a aparência sem os inconvenientes procedimentos cirúrgicos, com redução de custo e risco.

Silva (2009) destaca também o uso da TBA para fins terapêuticos, além da sua utilização na área estética. A TBA tem se ampliado em diferentes campos devido à evolução da medicina e da investigação, responsáveis por este grande passo que tem contribuído na melhoria de qualidade de vida de muitas pessoas. De acordo com autores Bratz e Mallet (2015), considerando que a TBA é uma ferramenta de grande valia na área cosmética, em que é mais procurada, cabe salientar a sua aplicação na área médica/terapêutica para os mais diferentes tratamentos, a qual pode e deve ser utilizada, pois é uma aliada e adjuvante de muitas doenças do ser humano, que tem como propósito uma significativa melhora da qualidade de vida.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de abordagens qualitativa, exploratória e descritiva, na qual, não se preocupa com representativas numéricas, mas sim, com o aprofundamento da compreensão do tema aqui abordado.

Os procedimentos técnicos são os de pesquisa bibliográfica (revisão da literatura através de artigos científicos publicados em revistas e periódicos indexados nas bases Pubmed, Lilacs, Scielo e Medline nos últimos dez anos, assim também como publicações de teses e dissertações). A busca e seleção destes materiais foram realizadas utilizando os descritores: Toxina botulínica. Neurotransmissores. Rejuvenescimento facial. Distonias faciais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mecanismo de ação da toxina botulínica inibe a liberação exocitótica da acetilcolina nos terminais nervosos motores, levando a uma diminuição da contração muscular, mas também na ação sobre outros neurotransmissores. Esta propriedade a torna útil, clínica e terapeuticamente, em uma série de condições onde existe excesso de contração muscular.

A dose de toxina botulínica utilizada varia de acordo com a extensão e a força do musculo a ser tratado. Quanto maior a força muscular ou mais extenso o músculo, maior a dose a ser utilizada. O tratamento com injeção de toxina botulínica tipo A além de ter um elevado grau de satisfação também tem um baixo índice de complicações ou efeitos colaterais.

Contudo, a toxina botulínica tipo A tem demonstrado ser uma poderosa droga e um agente terapêutico de sucesso, seja ela, na área clínica ou de estética, mas é preciso de cuidado na administração da dosagem, para não ocorrer possíveis complicações.

Sendo assim, conclui-se que a TBA carrega melhora da autoimagem e habilidade expressiva, gerando impacto social positivo e maior qualidade de vida para os pacientes submetidos ao tratamento.

RELEVANT ASPECTS OF THE USE OF BOTULINAL TOXIN IN FACIAL AESTHETIC TREATMENT AND ITS VARIOUS MECHANISMS OF ACTION

ABSTRACT: Botulinum Toxin type A (also known as Botox) is one of the most important substances in the field of facial rejuvenation, being one of the relevant non-invasive techniques of the present times, and it can avoid the use of surgical means. TB is one produced by a gram-positive and anaerobic bacterium called *Clostridium botulinum* that acts on the neurotransmitters, controlling or inhibiting the stimulation of certain functions in the body, blocking nervous signals, weakening certain muscles so that they do not contract. This form of acting is effective in the solution of a diversity of conditions and pathologies, having several therapeutic indications. However, the main objective of this work is to perform a descriptive analysis of the theme "Relevant aspects of the use of botulinum toxin in facial aesthetic treatment and its various mechanisms of action". The application of TBA is an increasingly effective treatment of facial dystonias, in which it can block the release of acetylcholine (Ach) at the neuromuscular junction and the peripheral cholinergic synapses, thus causing muscular paralysis. The dose of botulinum toxin used varies according to the extent and strength of the muscle to be treated. The larger the muscle strength or the larger the muscle, the greater the dose to be used. Thus, treatment with TBA toxin injection besides having a high degree of satisfaction also has a low rate of complications or side effects.

KEYWORDS: Botulinum toxin. Neurotransmitters. Facial rejuvenation. Facial dystonia.

REFERÊNCIAS

ABBOUD, H.; AHMED, A.; FERNANDEZ, H. Essential tremor: Choosing the right management plan for your patient. **Cleveland and clinic journal of medicine**, v.78, n.12, pp. 821-826, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22135272>

ALMEIDA, A.R.T.; MARQUES, E.R.; KADUNC, B.V. Glabellar wrinkles: a pilot study of contraction patterns. **Surg Cosmet Dermatol**, v.2, n.1,p:23-28, 2010. Disponível em: http://www.surgicalcosmetic.org.br/exportar-pdf/2/2_n3_79_en/Estudo-piloto-dos-padroes-de-contracao-do-musculo-frontal

ALSHADWI, A.; NADERSHAH, M.; OSBORN, T. Therapeutic applications of botulinum neurotoxins in head and neck disorders. **The Saudi Dental Journal**, v. 27, n. 1, p. 3-11, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4273262/>

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 out. 2018.

BACHUR, T.P.R.; VERÍSSIMO, D.M.; SOUZA, M.M.C.; VASCONCELOS, S.M.M.; SOUSA, F.C.F. Toxina Botulínica: de veneno a tratamento. **Revista Eletrônica Pesquisa Médica**, v. 3, n.1, 2009.

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

BENECKE, R. Clinical Relevance of Botulinum Toxin Immunogenicity. **Biodrugs**, v.26, n.2, p.1-9, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385408>

BRATZ, P.D.E.; MALLET, E.K.V. Toxina Botulínica Tipo A: abordagens em saúde. **Revista Saúde Integrada**, v.8, n.3, 15-16, 2015. Disponível em: <http://local.cneccsan.edu.br/revista/index.php/saude/article/view/232>

BRAZ, A.V.; SAKUMA, T.H. Patterns of contraction of the frontalis muscle. **Surg Cosmet Dermatol**.v.2, n.3, p.191-194, 2010. Disponível em: http://www.surgicalcosmetic.org.br/exportar-pdf/2/2_n3_79_en/Estudo-piloto-dos-padroes-de-contracao-do-musculo-frontal

CARRILHO, I. (2007). Aplicações terapêuticas da toxina botulínica nas distonias. **Revista do hospital de crianças Maria Pia**, v.16, n.3, pp.181-183. Disponível em: http://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/1114/1/AplicacoesTerapeuticas_16-3_Web.pdf

CASACA, I. Fisioterapia e Toxina Botulínica do Tipo A. **Arq Fisioter**, v.1, n.2, p:46-53, 2006.

COLHADO, O.C.G.; BOEING, M.; ORTEGA, L.B. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.59, n.3, p. 366-38, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v59n3/13.pdf>

COOPER, G. **Therapeutic uses of Botulinum Toxin**, Humana Press Inc., NJ, EUA, cap 1, p.1, 2007.

DRESSLER, D. Clinical applications of botulinum toxin. **Curr Opin Microbiol**. 2012 Jun;15(3):325-36. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22770659>

DUARTE, M.J. da S. **Toxina Botulínica para além da cosmética**. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências e Tecnologia do Algarve – UAIG. FARO/Portugal, 2015. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/7804/1/fim.pdf>

DUTTON, J.; FOWLER, A. Botulinum Toxin in Ophthalmology. **Survey of ophthalmology**, v.52, n.1, pp.13-31, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17212988>

ERBGUTH, F. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. **J Neural Transm**, p.115-559, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17458494>

FERREIRA, L.O.; MACHADO, D.C. Incobotulinumtoxina a diluída em solução de gluconato de zinco para rugas faciais: ensaio clínico randomizado de um medicamento cada dia mais interdisciplinar. **Rev. Sod.**, v.12, n.142, 2017. Disponível em: <http://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/7748>

GIMENEZ, R.P. **Análise retrospectiva das alterações da dinâmica facial após aplicações seriadas de toxina botulínica A**. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina de São Paulo. São Paulo, 2006. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5158/tde-19042007-113400/pt-br.php>

GIMENEZ, R.P.; GEMPERLI, R. SALLES, A.G.; FERREIRA, M.C. Análise retrospectiva das alterações das rugas faciais após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A. **Rev. Bras. Cir. Plást.**; v.25, n.2, p.297-303, 2010.

JAYARAJAN, J.; RADOMSKI, SB. Pharmacotherapy of overactive bladder in adults: a review of efficacy, tolerability, and quality of life. **Res rep urol**, v.6, n.6, pp.1-16, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3862648/>

JOST, W. Pelvic floor and gastrointestinal uses. In Moore, P. e Naumann, M. (Ed). *Handbook of botulinum toxin treatment*. (2ª). **Oxford, Blackwell Science**, pp.360-362, 2003.

KAYNAK-HEKIMHAN, P. Noncosmetic Periocular Therapeutic Applications of Botulinum Toxin. **Middle East Afr J Ophthalmol**, v.17, n.2, pp.113-120, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2892125/>

KEDE, M.P.V.; SABATOVICH, O. **Dermatologia Estética**. 2ª ed, Ed.Atheneu. Rio de Janeiro, p.563-580, 2009.

LEE, J. Ophthalmic indications. In Moore, P. e Naumann, M. (Ed). *Handbook of botulinum toxin treatment*. (2ª). **Oxford, Blackwell Science**, pp.383-400, 2003.

LESSA, L.R.; FONTENELLE, L.F. Toxina botulínica como tratamento para fobia social generalizada com hiperidrose. **Revista psiquiátrica clínica**. São Paulo, v.38, n.2, p.84-86, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832011000200008

MAIO, M. **Tratato de Medicina Estética**. 2.ed, v.2, São Paulo: Roca, 2011.

MILLS, R.R.; PAGAN, F.L. Patient considerations in the treatment of cervical dystonia: focus on botulinum toxin type A. **Patient preference and adherence**, v.9, p.725-731, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26082621>

MIRA, R.L.G.T. **Estudos de caso**: Toxina botulínica tipo A em rugas glabellar. Trabalho de obtenção de título de pós-graduação em medicina estética – Faculdade Tuiuti do Paraná, Curitiba, 2010. Disponível em: <https://tcconline.utp.br/wp-content/uploads/2012/06/ESTUDO-DE-CASO-TOXINA-BOTULINICA-TIPO-A-EM-RUGA-GLABELAR.pdf>

NALYSNYK, L. et al. Onabotulinumtoxin A muscle injection patterns in adult spasticity: a systematic literature review. **BMC Neurology**, v.13, n.1, p.118, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3848723/>

NEY, J.; JOSEPH, K. Neurologic uses of botulinum neurotoxin type A, **Neuropsychiatric disease and treatment**, v.3, n.6, pp.785-798, 2007.

PATTI, M. et al. Impact of minimally invasive surgery on the treatment of benign esophageal disorders. **World J Gastroenterol**, v.18, n.46, pp.6764-6770, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23239914>

PERERA, E.; SINCLAIR, R. Hyperhidrosis and Bromhidrosis: A guide to assessment and management. **Australian Family Physician**, v.42, n.5, pp.266-269, 2013.

PORTELLA, L.V.; SANTIAGO, F.L.D.; MAIA, P.A.; MANCINI, M.C. Os efeitos da toxina botulínica no tratamento da espasticidade: uma revisão da literatura. **Rev Fisioter Univ São**

Paulo, v.11, n.1, p.47-55, 2004. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/fpusp/article/view/76883>

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. Disponível em: <http://www.revistaunib.com.br/vol7/03.pdf>

RODRIGUES, A.M.; CASTRO, R.A.; OLIVEIRA, L.M.; SOUZA, C.C.C.; SARTORI, M.G.F.; GIRÃO, M.J.B.C. O uso da toxina botulínica na síndrome da bexiga hiperativa. **Revista Femina**, v. 37, n. 1, p. 41-45, 2009.

ROMAN, S.; KAHRILAS, P. Management of Spastic Disorders of the Esophagus. **NIH Public Access Author Manuscript: Gastroenterol Clin North Am**, v.42, n.1, pp. 27-43, 2013.

ROSENSTENG, C. et al. Hemifacial Spasm, Conservative and Surgical Treatment Options. **Dtsch Arztebl Int**, v.109, n.41, pp.667-673, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23264807>

SANTOS, T.J. **Aplicação da Toxina Botulínica em Dermatologia e Estética e suas Complicações**: Revisão de Literatura. Monografia (Especialização). Instituto de ciências da Saúde – ICS / Faculdades Unidas do Norte de Minas – FUNORTE. Alfenas, 2013.

SHAO, Y. et al. Botulinum Toxin Type A Therapy in Migraine: Preclinical and Clinical Trials. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v.15, n.10, pp.1-8, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3950781/>

SILVA, J.F.N. **A aplicação da toxina botulínica e suas complicações**: revisão bibliográfica. 134f. [Dissertação]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, 2009.

SILVA, J.F.N. da. **A aplicação da toxina botulínica e suas complicações**. Revisão Bibliográfica. Dissertação (Mestrado em Medicina Legal) - Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar - Universidade do Porto. Porto/Portugal, 2012. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/57190/2/Joana%20Filipa%20Nogueira%20da%20Silva%20%20pdf.pdf>

SORENSEN, E. P.; URMAN, C. Cosmetic complications: rare and serious events following botulinum toxin and soft tissue filler administration. **Journal of drugs in dermatology**: JDD, v.14, n.5, p.486-491, 2015.

SOUZA, O.A de; 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 – **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**. v.3, n. 01: Agosto-Dezembro 2016. Disponível em: <http://revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/233>

SPOSITO, M.M.M. Bloqueios químicos para o tratamento da espasticidade na paralisia cerebral. **Revista Acta Fisiátrica**, v.17, n.2, p. 68-83, 2010.

SPOSITO, M.M.M. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. **Rev. Acta Fisiátrica**, v. 16, n. 1, 2009. Disponível em: http://www.actafisiatrica.org.br/detalhe_artigo.asp?id=119

SPOSITO, M.M.M. Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. **Revista Acta Fisiátrica**, v.11, supl. 1, p.S7-S44, 2004.

SWAMINATHAN, S. Molecular structures and functional relationships in clostridial neurotoxins, **FEBS Journal**, 278, pp. 4467-4485, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592305>