

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A COMO COADJUVANTE EM SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS / ESTÉTICAS. UMA REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA

PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF BOTULINUM TOXIN TYPE A AS A COADJUVANT IN ITS THERAPEUTIC / AESTHETIC APPLICATIONS. AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Andreza Sonego Furlan¹

Daniella Pilon Muknickas²

Elka Bonetti³

Brenda Ribeiro Marques⁴

Ronaldo Barbosa Salvati⁵

Stella Aparecida de Andrade Pinto⁶

1 Farmacêutica graduada pela Universidade Metodista de Piracicaba, Mestranda em Ciências farmacêuticas pela UNICAMP; Orcid: 000-0002-6466-4784

2 Cirurgiã-Dentista graduada pela Universidade de Santo Amaro – SP, Doutoranda em Implantodontia pela Universidade de Santo Amaro – SP; Orcid: 0000-0001-6791-7719

3 Cirurgiã-Dentista graduada pela Universidade Mogi das Cruzes – SP, Pós-graduanda em Harmonização Orofacial pela V&G Funort – SP; Orcid: 0000-0001-8475-5539

4 Cirurgiã-Dentista graduada pela Universidade Ibirapuera – SP, Pós-graduanda em Harmonização Orofacial pela Faculdade Innovare – SP; Orcid: 0000-0002-7859-4051

5 Cirurgião-Dentista graduado pela Universidade Mogi das Cruzes – SP, Pós-graduado em Harmonização Orofacial pela Faculdade Innovare – SP; Orcid: 0000-0003-2758-1434

6 Cirurgiã-Dentista graduada pela Universidade FOP-UNICAMP



Resumo: A toxina botulínica do tipo A é proveniente de um complexo proteico da bactéria *Clostridium botulinum*, usada na farmacologia e em tratamentos estéticos de redução de linha de expressão facial. O objetivo de estudo foi compreender os benefícios farmacológicos e riscos do uso da toxina botulínica do Tipo A para fins estéticos. Para isso, apresentou-se os aspectos históricos, a taxonomia e fisiologia do *Clostridium botulinum*; e discutiu-se sobre o uso da toxina botulínica do tipo A em procedimentos estéticos, suas vantagens e desvantagens. A metodologia de estudo foi uma revisão de literatura de pesquisa descritiva qualitativa, de obras publicadas entre 2002 e 2019, nas bases de dados BVS, BIREME, SCIELO, CNPQ e sites de faculdades. Entre os resultados, a toxina botulínica do tipo A nos tratamentos estéticos faciais, a toxina botulínica reduz as rugas do terço superior da face, tais como o levantamento de sobrancelhas, linhas frontais e cervicais, entre outras; as complicações são a dor, eritema e equimose, os problemas ocorrem principalmente nos tratamentos como farmacologia, devido às altas dosagens no organismo, ou quando se associa a algum problema de saúde ou algum medicamento. Concluiu-se que a prevenção de complicações com a toxina botulínica do tipo A é o procedimento de anamnese an-

Doutora pela FEM – UNICAMP; Orcid: 000-0002-8841-7913

⁷ Cirurgião-Dentista graduado pela Universidade de Santo Amaro – SP, Doutorando em Ciências Odontológicas pela Universidade Ibirapuera; Ocid.: 0000-0002-2302-2427



tes de iniciar o tratamento facial, para que o profissional consiga levantar problemas de contraindicação dessa substância.

Palavras-chave: Anamnese. Toxina Botulínica. Tratamento Estético Facial. Uso Farmacológico.

Abstract: Botulinum toxin type A comes from a protein complex of the bacterium *Clostridium botulinum*, used in pharmacology and in aesthetic treatments to reduce facial expression lines. The objective of the study was to understand the pharmacological benefits and risks of using botulinum toxin Type A for aesthetic purposes. For this, the historical aspects, taxonomy, and physiology of *Clostridium botulinum* were presented; and the use of botulinum toxin type A was discussed in aesthetic procedures, its advantages, and disadvan-

tages. The study methodology was a literature review of qualitative descriptive research, of works published between 2002 and 2019, in the databases VHL, BIREME, SCIELO, CNPQ and college websites. Among the results, botulinum toxin type A in aesthetic facial treatments, botulinum toxin reduces the wrinkles of the upper third of the face, such as raising eyebrows, frontal and cervical lines, among others; complications are pain, erythema and ecchymosis, the problems occur mainly in treatments such as pharmacology, due to high dosages in the body, or when associated with any health problem or medication. It is concluded that the prevention of complications with botulinum toxin type A is the anamnesis procedure before starting the facial treatment, so that the professional can raise problems of contraindication of



this substance.

Keywords: Anamnesis. Botulinum toxin. Aesthetic Facial Treatment. Pharmacological Use.

INTRODUÇÃO

A busca pela beleza facial tornou-se constante entre mulheres e homens nos últimos séculos. Com isso, na farmacologia existem diversos medicamentos direcionados ao rejuvenescimento da pele.

Dentre todos os tratamentos de rejuvenescimento, um dos mais procurados esta toxina botulínica do tipo A. Contudo, a toxina botulínica tipo A também pode ser usada na área da saúde para fins não-estéticos, tais como a distonia cervical, a síndrome de hiperidrose, estrabismo, mi-grânea, blefaroespasma essencial benigno e espasmo hemifacial.

A superfície corporal é revestida de pele, que possui características físicas, com múltiplas funções por ser uma membrana. Conforme ela vai envelhecendo incidem nas alterações estruturais e funcionais, tal como principal, a redução do tecido conjuntivo. Dessa forma, com a redução do tecido conjuntivo, impacta na produção de colágeno e elastina da pele. Sendo componente fundamental do tecido conjuntivo, o colágeno fica rígido com o envelhecimento, assim, perde parte da estriação longitudinal e das moléculas de água, além de diminuição da substância amorfa resultando na diminuição de força e certa dificuldade de difusão de nutrientes com a rigidez tecidual.

Portanto, a compreensão dos efeitos benéficos e os riscos da toxina botulínica do tipo A são necessários para a orientação



das pessoas que buscam por esse tipo de procedimento estético. Também é importante saber as informações de sua farmacologia e a sua utilização na área da saúde. A problemática de estudo é a seguinte: quais são os benefícios estéticos e riscos relacionados ao uso de toxina botulínica do tipo A?

O objetivo geral foi compreender as vantagens e desvantagens do uso da toxina botulínica do Tipo A para fins estéticos. Os objetivos específicos foram apresentar os aspectos históricos, a taxonomia e fisiologia do *Clostridium botulinum*; relatar as informações farmacológicas da toxina botulínica do tipo A e seu uso na área da saúde; e discorrer sobre o uso da toxina botulínica do tipo A em procedimentos estéticos, com seus riscos e benefícios a pele.

REVISÃO DE LITERATURA

Este capítulo faz uma breve introdução dos aspectos históricos, a taxonomia e fisiologia do *Clostridium botulinum*. Essa bactéria é responsável pela toxina que origina o botulismo e as toxinas botulínicas utilizadas no campo da saúde e estética, onde se dá ênfase a toxina botulínica do tipo A que é o foco deste estudo.

A primeira referência a respeito da toxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* foi entre 1817 e 1820, com os estudos de Justinius Kemer, um físico e poeta alemão que se destacou ao publicar, em 1822, os aspectos dessa bactéria. Isso ocorreu com a origem do botulismo, uma doença causada por ingestão dessa bactéria em comida contaminada, que causou a morte de várias pessoas na Europa, no



século XVII (JULIANO; CARDOSO, 2014).

Em 1897, aconteceram experimentos pela professora de bacteriologia Emile Van Erman-gem, na Universidade de Ghent, na Bélgica, com a finalidade de obtenção do crescimento no meio de cultura da bactéria *Clostridium botulinum*. Essa pesquisa teve a intenção de analisar a relação causa e efeito de intoxicação por essa bactéria devido um surto de intoxicação alimentar, que envenenou 23 músicos em Ellezeller, na Bélgica, depois de terem ingerido presunto cru. A pesquisadora isolou a bactéria e resultou em sua toxina que servia de medida para a doença (SANTOS; MENDONÇA, 2012).

Os surtos de botulismo acontecem em todos os continentes, contudo, a quantidade e letalidade dos casos estão diminuindo devido ao uso de soro

antitoxina botulínica. No entanto, o botulismo ainda provoca riscos à Saúde Pública, mesmo sendo considerada uma doença rara, pois alguns casos ocorrem no mundo. No nível de Brasil, há notificação sistêmica de casos e surtos isolados desde 1999. A maioria dos casos tem a toxina identificada como do tipo A e os alimentos frequentes são as conservas caseiras (OUAGARI et al., 2002).

Em 2011, a Organização Mundial de Saúde (OMS) através da Rede Internacional de Autoridades em Inocuidade de Alimentos da Organização Mundial da Saúde (INFOSAN) alertou a respeito de casos de botulismo alimentar. Na Finlândia foram registrados dois casos que se associaram a ingestão de azeitonas orgânicas com recheio de amêndoas. Em março desse mesmo ano, o Brasil teve um surto da



doença em Santa Catarina, foram sete indivíduos que ingeriram toucinho com mortadela. Porém, somente seis dos casos foram confirmados e um foi a óbito. Assim, é essencial o acompanhamento e tratamento da patologia (ANVISA, 2011).

Conforme dados do Ministério da Saúde, em 2011 o botulismo teve a seguinte distribuição a nível mundial: 38 casos no Texas devido à alimentação com pimenta; 08 casos na Itália pela alimentação com queijo cremoso; 08 casos no Alaska que se relacionaram com muhtuk (baleia); 01 caso nos EUA pela ingestão de ovos em conservas; 02 casos na África pela ingestão de peixe enlatado; e 05 casos em Portugal pela alimentação com presunto (CARVALHO; ROHLFS, 2012).

O diagnóstico acontece através de sintomas e sinais, que surgem de 4 até 36 horas após a

ingestão de toxina, no caso de consumo da toxina que origina o botulismo alimentar, que é o tipo mais frequente. Assim, ocorre uma progressiva paralisação que se inicia na face, com sintomas de visão dupla, progredindo para os membros. Entre os sinais mais comuns dessa doença tem a paralisia simétrica flácida, que descende com paralisias bulbares proeminentes (disfagia, diplopia, disfonia e disartria) e o indivíduo apresenta um quadro febril. Além disso, há possibilidade de disfunção autonômica que inclui prisão de ventre, midríase e incontinência urinária (ROWLANDS et al., 2010).

Quando a paralisia progride acontece o óbito do indivíduo por parada respiratória. O diagnóstico laboratorial também é precário para a detecção de toxina botulínica. Embasando-se no ensaio de letalidade do rato, a



bactéria e toxinas são identificadas nas amostragens de feridas, soro ou fezes, onde se utiliza um antissoro que identifica o tipo de toxina (BHUNIA, 2018).

Pode-se fazer uma sementeira da cultura de *Clostridium botulinum*, em que esses microorganismos vão crescer de forma anaeróbia em meio de Robertson, ágar sangue, ou em cultura líquida junto com carne cozida em sua constituição. Os métodos de cultura da bactéria apresentam pouco desenvolvimento, com falta de materiais de identificação e isolamento mais eficientes. Nas últimas décadas, fazem-se ensaios in vitro rápidos e sensíveis (MARQUES, 2014).

Os exames de técnica molecular são direcionados aos genes da neurotoxina, são propícios para detectar e identificar a bactéria, mas não consegue detectar a neurotoxina ativa bio-

logicamente. Assim, é um método que não pode ser utilizado de forma isolada, mas auxilia para identificar. Entre esses tipos de métodos tem os estandardizados que detecta a toxina com setas negras; o método de triagem rápida com setas cinza; e métodos que caracterizam os isolados através de setas brancas (ROWLANDS et al., 2010).

Clostridium botulinum é uma bactéria anaeróbia, bacilo originador de esporos, Gram positiva, atua na produção de exotoxinas neurológicas potentes e dirigidas. Apresenta os seguintes tipos sorológicos: A; B; C1; C2; D; E; F; e G, que são reconhecidos conforme a especificação antigénica presente em cada exotoxina. Esses tipos partilham uma sequência de aminoácidos, com semelhança funcional e estrutural, além de qualquer ação nas diversas partes de um único

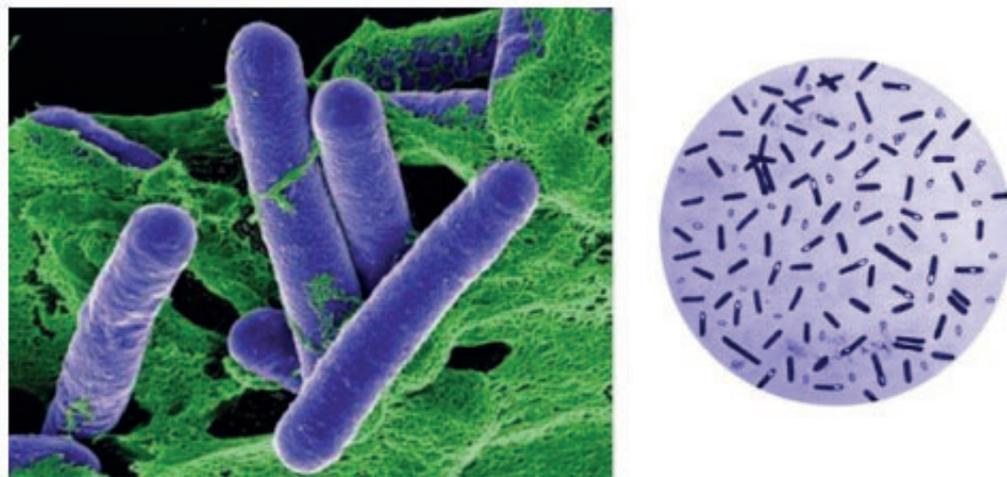


receptor alvo, a barra C2, não se tratando de uma neurotoxina (CERESER et al., 2008).

As bactérias *Clostridium botulinum* são consideradas as mais importantes, pertencem à família Clostridiaceae. São do tipo bastonete (Figura

1), de maneira bacilar, anaeróbia obrigatória, gram-positiva, movimenta-se por flagelos peritricos e formam endósporos, originando-se uma protuberância no corpo do microorganismo (MARQUES, 2014).

Figura 1 – *Clostridium botulinum*



Fonte: Marques (2014, p. 12)

588

Ainda que as toxinas sejam parecidas com o tétano, as do tipo botulínicas atuam com efeito de uma paralisia flácida oposta aos espasmos e rigidez muscular, consideradas por muito tempo com a terminação leiga de ‘téta-

no’. Os tipos sorológicos A e B são os únicos formatos presentes no mercado, mesmo com funções parecidas, são antígenos diferenciados, permitindo aos poucos anticorpos desenvolvidos para beneficiar os tratamentos de neu-



rotoxina (JULIANO; CARDOSO, 2014).

No sentido bioquímico, a toxina botulínica do tipo A possui estrutura complexa, tendo a formulação química C6760H-10447N1743O2010S32. O seu peso molecular é de 150 kDa. Apresenta duas cadeias no polipeptídeo, sendo uma pesada de 100 kDa e outra leve com 50 kDa, unidas por ligação de dissulfureto, onde se rompe com a ativação de toxina (FREITAS, 2015).

A toxina botulínica do tipo A se apresenta 'in vivo' com formato complexo envolta numa camada de proteínas hemaglutinina, que protege da destruição do ambiente elevadamente ácido do suco gástrico, quando acontece ingestão. Após a absorção e da correspondente elevação no pH, tais proteínas liberam a neurotoxina, que ocasiona a doença do botulismo (JULIANO; CARDOSO,

2014).

Inicialmente, a maioria das pesquisas feitas em relação ao mecanismo de atuação da toxina botulínica foi com o tipo A. Ainda que bloqueie a transmissão de sinapses colinérgicas, localizadas no sistema nervoso periférico (SNP), a condução não afeta os axónios. Ocorre uma denervação química que perdura alguns meses, onde a recuperação da atividade muscular e de neurotransmissão necessita da origem de conexões funcionais e novas terminações nervosas em placas do sistema motor (FREITAS, 2015).

O princípio ativo de toxina botulínica é um complexo proteico que se origina da bactéria *Clostridium botulinum*. Tal complexo proteico possui uma neurotoxina de 150 mil Daltons e proteínas acessórias atóxicas, que se associam de maneira não



covalente para estabilizar e proteger o componente da farmacologia ativa, que resulta em um peso molecular finalizado entre 300 mil até 900 mil Daltons (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

O peso molecular e a composição total do sistema de macromoléculas são dependentes do sorotipo e espécie de bactéria *Clostridium botulinum* que os produziram, que varia pelos métodos de análise e purificação. No sentido comercial, as toxinas botulínicas tipo A e B são obtidas em laboratório, sendo elementos estáveis e cristalinos, liofilizados, que se associam à albumina humana e usadas de forma diluída, com soluto de NaCl a 0,9% (ROWLANDS et al., 2010).

Acontecem diversas etapas na transmissão neuromuscular colinérgica, tais como a sintetização, armazenagem, li-

bertação, ligamento, degradação e reciclagem da acetilcolina. No processo de sintetização, transporta-se a colina por meio de um fluido extracelular, que vai até o citoplasma do neurônio colinérgico através de um processo de cotransporte com sódio. No interior da célula acontece uma reação enzimática com acetil-CoA, originando-se a acetilcolina e depois vai ser armazenada nas vesículas sinápticas, no formato de grânulo (MARQUES, 2014).

Na condição fisiológica, o complexo precisa dissociar-se e liberar a neurotoxina pura, que tais sistemas multiméricos se estabilizam em pH ácido. A toxina botulínica apresenta uma cadeia proteica leve e outra pesada, que se ligam através de uma ponte dissulfeto. A cadeia pesada se responsabiliza pela internalização de toxina botulínica em terminais colinérgicos de pré-sinap-



se. Em contrapartida, a cadeia leve apresenta zinco-endopeptidase, que se responsabiliza pelos efeitos de toxicidade (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

A origem do sistema Soluble NSF Attachment Protein Receptor (SNARE) é um procedimento que libera energia e vai fornecer para a fusão de membrana. O fator N-etilmaleimidasesensível solúvel (NSF), é um receptor de proteína que se associa ao complexo SNARE, tem o papel crítico de originar a ponte proteica para promover a fusão da membrana, que liga os lipídios de 2 camadas bilipídicas e leva, em sequência, a exocitose da vesícula para libertar os neurotransmissores na fenda sináptica. Caso aconteça dano em uma ou mais proteína SNARE, as vesículas de acetilcolina não conseguem fazer a ligação com a membrana da pré-sinapse para fundirem-se e

liberar o neurotransmissor, direcionando-o a fenda sináptica, isto é, não ocorre a neurotransmissão e consequente contração muscular (MARQUES, 2014).

Pesquisas bioquímicas de paciência e engenhosas mostram que tais toxinas são proteases de elevada especificidade para clivar proteínas SNARE, com pré-sinapse envolvida e processo de exocitose de vesículas da sinapse na terminação nervosa. A eliminação das proteínas da pré-sinapse é o embasamento para a atividade das toxinas e liberação dos neurotransmissores (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Enfim, percebe-se que houve um avanço nas pesquisas a respeito da bactéria *Clostridium botulinum* e das toxinas botulínicas. Contudo, no sentido do botulismo ainda há necessidade de mais pesquisas para desenvolver



diagnósticos laboratoriais precisos, para a prevenção e tratamento da doença.

METODOLOGIA

Quando se pensa em pesquisa logo se evidencia uma gama de autores representativos neste contexto, entretanto, no presente estudo foi utilizado o conceito de pesquisa definido por Minayo et al (2007, p. 16), referem-se à pesquisa como “a atividade básica da ciência na sua indagação e construção de realidade. É a pesquisa que alimenta a atividade de ensino e a atualiza frente à realidade do mundo, portanto, a pesquisa vincula pensamento e ação”.

Para Marconi e Lakatos (2009), a pesquisa exploratória visa prover o pesquisador de maior conhecimento sobre o tema ou problema de pesquisa

em perspectiva. Utiliza métodos bastante amplos e versáteis, tais como, levantamentos em fontes secundárias - livros, artigos, periódicos, levantamento de experiências, estudos de casos selecionados e observação informal.

Segundo Fachin (2006, p. 80), entende-se por pesquisa qualitativa:

Os estudos que podem descrever a complexidade de determinado problema, analisar a integração de certas variáveis, compreender e classificar processos de mudanças de determinado grupo e possibilita, em maior nível de profundidade, o entendimento das particularidades do comportamento dos indivíduos.

Portanto, foi uma revisão de literatura de pesquisa descritiva qualitativa; de 7 (sete)



artigos científicos que tem como tema o tratamento com toxina botulínica tipo A. Foram feitas pesquisas no meio digital e livros, de obras publicadas entre 2002 e 2018.

As bases de dados foram de sites da saúde, tais como BVS, BIREME, SCIELO e CNPQ. Além de sites de faculdades, que foram usados os seguintes descritores de procura: ação farmacológica; autoimagem; procedimento estético; toxina botulínica tipo A. Foram excluídos os estudos que apresentarem problemas na metodologia, em relação às normas da ABNT; e aqueles fora do período de publicação estipulado acima.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A toxina botulínica do tipo A atua nas proteínas de

membranas pré-sinápticas, onde quebra a membrana proteica de vesícula sináptica, ou seja, na SNAP-25, em três locais de clivagem próximos ao terminal-C. Essa neurotoxina associa-se a uma proteólise seletiva de proteína sináptica SNAP-25, que atua como protease dependente de zinco (SPOSITO, 2004).

A SNAP-25 trata-se de um resíduo proteico, que liga a superfície da membrana e é solicitada para o crescimento de axônio. Especificadamente, estas metaloproteases tem a função de auxiliar no reconhecimento duplo dos substratos, embasando-se na interatividade entre o ponto de clivagem e o segmento descontínuo que apresenta a estrutura comum modificada para a sintaxina, SNAP-25 e VAMP. As neurotoxinas diferentes conseguem reconhecer as estruturas terciárias dos alvos sintaxina, SNAP-



25 e VAMP (NETO, 2016).

Os alvos acima mencionados compartilham entre si um trecho pequeno de cadeia que é denominado ‘tema principal’. A aparição deste na VAMP é de 2 vezes; na SNAP-25 é de 4 vezes; e na sintaxina é de 2 vezes. A sequência específica de peptídeos que correspondem ao ‘tema principal’ nos alvos podem ser inibidos in vitro e in vivo através da atividade da neurotoxina, que independe do tipo ou da origem. Além disso, os anticorpos anti-toxina possuem reação cruzada com os alvos.

As doses de toxina botulínica disponíveis são expressas em unidades (U) de atividade biológica. Uma unidade de toxina é igual à dose letal intraperitoneal mediana calculada LD50 em humanos e camundongos. A variação nos protocolos de ensaio LD50 levou a diferenças nos

efeitos de toxinas produzidas por diferentes fabricantes. Os efeitos do Botox (dose a dose) são superiores às do Dysport, que por sua vez é mais potente quando comparado para Myobloc. Para Botox e Dysport, soro fisiológico livre de conservante estéril é usado para reconstituição, sendo usado com 4 horas de reconstituição. Alguns autores têm defendido o uso de solução salina preservada para reconstituição; nesse caso, o prazo de validade aumenta para um mês (SUGANO; FERNANDEZ; REHDER, 2013).

Sabe-se também que tem um efeito temporário, com duração de 4-6 meses, variando de acordo com o metabolismo da pessoa e a hiperatividade do músculo envolvido no processo. O resultado máximo obtido com o uso do BTX é visto em 15 dias, e de 3 a 5 dias sua ação já é percebida.



A BTX atua causando relaxamento muscular bloqueando a acetilcolina, um neurotransmissor que transporta mensagens do cérebro para as fibras musculares, impedindo assim a contração muscular. Conhecido principalmente por seu uso estético, a BTX tem sido amplamente utilizado para fins terapêuticos, tratando várias condições como desordens temporomandibulares, bruxismo, dor de cabeça, orofacial dor, sialorréia, espasmo facial, hipertrofia masseter, implantes dentários e, também, reduzir o sorriso gomoso e sorriso assimétrico. Nas terapias, sua aplicação de injeção é por via muscular e, em estética, por via subcutânea.

Homens e mulheres são influenciados por fatores culturais e certos padrões determinantes da beleza. As faces triangulares e em forma de coração são

consideradas delicadas, enquanto as faces com aumento do volume menor são vistas como ‘rudes’ em muitas culturas. O contorno facial inferior é determinado pelo osso mandibular e por tecidos moles, como pele, tecido subcutâneo e músculo masseter.

As principais causas do terço inferior e largo da face (face quadrada) são ângulo mandibular proeminente e hipertrofia muscular. Em termos clínicos, a hipertrofia masseter se apresenta como um aumento simétrico ou assimétrico no músculo masseter. Ocorre mais frequentemente entre 20 e 40 anos, não é específico ao gênero e é mais comum na população asiática. Essa condição foi primeiramente descrita por Legg em 1880 e ainda tem uma origem desconhecida. Algumas de suas possíveis causas incluem hiperatividade mastigatória e sistema estomatognático,



disfunções, mas essas condições não estão presentes em todos os casos (ZAGUI; MATAYOSHI; MOURA, 2008).

A hipertrofia masseter foi tratada clinicamente devido a queixas estéticas. Os tratamentos disponíveis vão da ressecção combinada de músculos e ossos a injeções de toxina botulínica no músculo masseter. O uso dessa toxina foi descrito pela primeira vez em 1994, e desde então vários estudos sobre essa técnica têm publicados, muitos deles realizados na Ásia (KLEIN et al., 2014).

A eficácia das injeções de toxina botulínica em redução do volume do músculo masseter tem sido comprovada por ultrassom, tomografia computadorizada, eletromiografia e varredura tridimensional, bem como por fotografias e avaliação da satisfação de pacientes. Embora essa

técnica tenha mostrado bons resultados, a dosagem da toxina e o local da injeção ainda não estão bem estabelecidos, e seu uso na população não asiática tem sido pouco investigado na literatura.

A toxina botulínica aplicada em procedimentos estéticos teve início através da observação clínica, em que os indivíduos tratados ao nível facial, para diversos condicionantes distônicos, em consequência, apresentavam um atenuante de linhas de expressão. Em 1991, aconteceu a publicação da primeira pesquisa nesse sentido, por Carruthers e colaboradores, onde descreveram o tratamento de linhas glabellares (RIBEIRO et al., 2014).

Portanto, a toxina botulínica pode ser usada na parte frontal da face, a área periorbitária dos 'pés de galinha' e a glabella localizada entre os supercílios. Após a aplicação vai surtir efeito



entre 48 até 72 horas, em que a ação completa ocorre em torno de 15 até 20 dias. Esse procedimento tem de ser feito a cada 4 meses, como medida de manutenção, bem como o tempo pode ser diferente conforme a atuação no paciente.

O procedimento com a toxina pode acontecer várias vezes, em que o efeito tende a aumentar com a continuação de aplicações. No caso das rugas hiperkinéticas ou de expressão, são mais notadas na parte superior (1/3) da face, onde as cirurgias plásticas são bem invasivas e de resultados de baixa exuberância (JULIANO; CARDOSO, 2014).

Neste sentido, a terça parte superior da face é alvo para tratar com toxina botulínica do tipo A, apresentando sucesso nas pesquisas científicas. Já o terço médio e inferior da face possui musculatura envolvida com a

funcionalidade da boca, contudo, devido aos seus aspectos anatômicos, possui função específica de antagonista ou agonista e na maioria das vezes como sinergistas e fixadores do movimento complexo e conjunto, que vai influenciar de forma direta na funcionalidade dessa região facial.

Corrigir as rugas de expressão não é somente uma questão de vaidade ou estética e, sim, a melhoria de autoestima. Vários indivíduos sofrem discriminação, isolamento e intolerância social devido às expressões faciais carregadas. Assim, essas pessoas veem no tratamento um acesso à integração social, não somente como um fator de beleza.

Na face, o tratamento com toxina não vai atuar somente nas rugas de expressão, mas nas diversas assimetrias etiológicas. Em especial, aquelas assimetrias decorrentes de sequelas por trau-



mas ou paralisias faciais, que em alguns casos são irreversíveis. Devido à incapacitação, tanto de forma estética como funcional essas sequelas podem agravar ou precipitar os quadros emocionais.

Deste modo, essas condicionantes podem ser corrigidas por meio do reequilíbrio muscular, na adaptação de musculatura antagonista, agonista, fixadores ou de sinergia em certos movimentos e, em consequência, vai melhorar a funcionalidade e estética facial. Ressaltando-se que esse tratamento é indispensável para melhoria da qualidade de vida das pessoas acometidas com tal patologia.

Uma pesquisa feita com a aplicação de toxina botulínica A, com objetivo estético, observou-se ao longo prazo que muitos pacientes tiveram o aspecto de rugas dinâmicas e estáticas inalteradas ou amenização da região

glabellar e frontal da face, comparando-se com os pacientes que tiveram acentuação delas. Não aconteceu variação estatística significativa nas médias e intervalos de aplicações. A dosagem total da toxina elevou de maneira significativa até a 3ª aplicação, mantendo-se invariável a partir da 4ª aplicação (RIBEIRO et al., 2014).

A melhor área de tratamento facial com toxina botulínica é da testa, pois a musculatura frontal é contraída repetidamente e direciona ao enrugamento de áreas da pele que cobrem essa estrutura. Portanto, a musculatura encurta no processo de contração, onde se localiza a pele sobrejacente e vai perdendo a elasticidade ao longo dos anos, quando fica dobrada ou perpendicular ao eixo da contração muscular. Isso resulta em rugas faciais horizontais, em que as fibras frontais se



direcionam verticalmente e ocasiona o encurtamento da pele na área de elevação das sobrancelhas e da testa.

Entre as complicações pelo uso de BTX podem acontecer algumas reações adversas e complicações em decorrência do produto ou da injeção. A maioria dos problemas é considerada leve e transitória, mas causam certo desconforto e preocupação aos pacientes (SPOSITO, 2004).

Qualquer substância inserida por meio intramuscular ocasiona reações no local, em decorrência de trauma. Entre os mais comuns tem a dor, eritema e equimose. O eritema refere-se à vermelhidão da pele, em consequência da vasodilatação de capilares cutâneos; já o edema ocorre quando acumula líquido no tecido. Os dois traumas se associam a própria injeção e o volume de líquido que foi injetado. No caso

de diluições de BTX maiores, o edema será maior. Tais complicações regridem espontaneamente na primeira hora, sem necessidade de tratamento. Os pacientes que apresentam associação a flacidez, pode ocorrer um edema vespertino, que cede no decorrer do dia (ZAGUI; MATAYOSHI; MOURA, 2008).

Quando acontecem equimoses em decorrência de lesões nos vasos sanguíneos, em consequência da injeção que provoca hematomas. Determinadas regiões da face são ricamente vascularizadas, o que favorece o surgimento de complicações. As mais comuns acontecem em distúrbios coagulantes ou devido à ingestão de anti-inflamatórios que contêm vitamina E ou ácido acetilsalicílico. No caso de lesão vascular, tem que fazer compressa por alguns minutos, sem utilização de maquiagem para o auxí-



lio na hemostasia.

A região de maior risco ao acontecimento de equimose é a periorbitária, que a pele é fina, contendo vasos sanguíneos superficiais e calibrosos. Também são relatadas náuseas e cefaleia após a aplicação de BTX, mas consideradas leves. A injeção pode causar traumas, mas há casos que se relacionam ao estado de ansiedade antes e durante o procedimento. Contudo, acontece regressão espontânea, que podem ser tratados em casos de muito desconforto, que raramente se prolongam por alguns dias e de forma intensa (SPOSITO, 2004).

Em um estudo com a BTX tipo A em uso estético, após 30 dias de aplicação, o paciente apresentava 2,5 mm de redução da margem inferior do lábio para a borda superior do incisivo central e redução de 3,5 mm da parte

superior da borda da cúspide até a borda inferior do lábio superior.

Diferença significativa foi observada desde a primeira consulta até o trigésimo dia após a aplicação da toxina botulínica (ZAGUI; MATAYOSHI; MOURA, 2008).

O uso do BTX é considerado seguro e eficaz procedimento, no entanto, pode estar associado a possíveis complicações como reação alérgica, eritema, dor e edema no local da injeção, dormência temporária, náusea, dor de cabeça, hipoestesia transitória, paralisia indesejada músculos adjacentes, alteração de voz e xerostomia.

Devido ao conhecimento do cirurgião-dentista sobre a cabeça e estruturas do pescoço, os procedimentos podem ser feitos conservadores e com segurança, desde que o clínico tenha treinamento específico e não



extrapola suas funções de trabalho. As contraindicações para o uso do BTX são para pacientes que apresentam miastenia grave e os com Síndrome de Lambert Eaton, lactantes ou mulheres grávidas, indivíduos com hipersensibilidade a um dos componentes da fórmula e pacientes que usam aminoglicosídeos, que é um medicamento de alta cura (KLEIN et al., 2014).

A BTX é indicada para terapêutica ou cosmética, contudo, há possibilidade de heterogeneidade clínica devido ao uso de dosagens maiores nos tratamentos terapêuticos (distonia cervical, hiperidrose, acidente vascular cerebral, espasticidade associada, entre outros). Algumas pesquisas apontam que as reações adversas associadas à utilização terapêutica de BTX são mais frequentes e graves, com convulsão e morte, do que

associadas na cosmetologia, pois se relaciona a altas dosagens, ao uso concomitante de outro medicamento ou devido à outra doença de base (ZAGUI; MATAYOSHI; MOURA, 2008).

Enfim, o estudo deixa evidente que as complicações com toxina botulínica podem acontecer principalmente nos tratamentos como farmacologia, devido às altas dosagens da substância no organismo, ou ainda, quando se associa a algum problema de saúde ou substância medicamentosa. Desta forma, a melhor maneira de prevenir as complicações com a toxina botulínica é a anamnese inicial antes dos tratamentos estéticos e clínicos, pois assim, o profissional tem condições de averiguar problemas de contraindicação de seu uso no paciente.

CONCLUSÃO



Logo, para que a toxina botulínica do tipo A possa ser utilizada em tratamentos estéticos faciais é importante que o profissional realize uma anamnese clínica para avaliar se o paciente não possui nenhuma contraindicação, assim como também, que sejam realizadas pesquisas mais profundas a fim de entender melhor os efeitos desse medicamento. Além disso, é importante que sejam analisadas as possíveis complicações que o medicamento pode provocar e como prevenir esses efeitos.

O estudo teve os objetivos alcançados com a abordagem da ação farmacológica e complicações pela toxina botulínica do tipo A. Houve um avanço nas pesquisas a respeito da toxina botulínica do tipo A, que é usada na farmacologia e na estética.

Entre as complicações

da toxina botulínica do tipo A, consideráveis comuns são: dores de cabeça e/ou dor na região da aplicação da agulha, eritema e equimose, pois qualquer substância inserida por meio intramuscular ocasiona reações no local, em decorrência de trauma. Contudo, os problemas ocorrem principalmente nos tratamentos como farmacologia, devido às altas dosagens no organismo, ou quando se associa a algum problema de saúde ou algum medicamento.

Ressaltando a importância da anamnese e registros antes de iniciar o tratamento como adjuvante da prevenção de complicações, para que o profissional consiga levantar problemas de contraindicação dessa substância. O estudo também deixou evidente a necessidade de pesquisas atualizadas, que abordem a toxina botulínica do tipo A



em tratamentos estéticos faciais e sua atuação nas rugas ou linhas de expressão mais profundas.

REFERÊNCIAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria de Vigilância em saúde. Nota técnica conjunta nº 001/2011.

Contaminação de Alimento pela Toxina Botulínica. Brasília, 2011.

BHUNIA, A. K. Foodborne microbial pathogens: mechanisms and pathogenesis. 2. ed. Alemanha: Editora Springer, 2018.

CARVALHO, Y. F. P. de; ROHLFS, D. B. Vigilância epidemiológica do botulismo alimentar. 2012. 14 f. (Pós-graduação) Universidade Católica de Goiás, Goiás, 2012.

CERESER, N. D. et al. Botulis-

mo de origem alimentar. Ciência Rural, Santa Maria, v.38, n.1, p.280-287, jan./fev, 2008.

COLHADO, O. C. G.; BOEING, M.; ORTEGA, L. B. Toxina botulínica no tratamento da dor. Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 59, n. 3, p. 366-381, maio/jun. 2009.

FACHIN, O. Fundamentos de metodologia. 5. ed. São Paulo: Saraiva, 2006.

FREITAS, G. W. de. Avaliação de potência de toxina botulínica tipo A por ensaios biológicos e método por cromatografia líquida em fase reversa. 2015. 64 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS), 2015.

JULIANO, J. A. F.; CARDOSO, A. M. Clostridium botulinum e



- suas toxinas: uma reflexão sobre os aspectos relacionados ao botulismo de origem alimentar. *Estudos, Goiânia*, v. 41, n. 3, p. 657-670, jul./set. 2014.
- KLEIN, F. H. de M. de S. et al. Remodelação facial inferior com toxina botulínica tipo A para o tratamento da hipertrofia masseter. *Análise Brasileira de Dermatologia*, v. 89, n. 5, p. 878-84, 2014.
- MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. Fundamentos da metodologia científica. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2009.
- MARQUES, J. R. S. A toxina botulínica: o seu uso clínico. 2014. 54 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2014.
- MINAYO, M. C. S.; SUELY, D. F.; CRUZ, O. N.; GOMES, R. Pesquisa social: teoria, método e criatividade. Petrópolis; Rio de Janeiro: Vozes, 1996.
- NETO, P. G. da S. G. Toxina botulínica tipo A: ações farmacológicas e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais. 2016. 44 f. Monografia (Especialista) – Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa, Centro de Capacitação Educaional, Recife, 2016.
- OUAGARI, Z. et al. Botulismo na Casablanca. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, Paris, v. 95, n. 4, p. 272- 275, 2002.
- RIBEIRO, I et al. 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, jan./jun. 2014.



- ROWLANDS, R. E. G. et al. Botulismo no Brasil, 2000-2008: epidemiologia, dados clínicos e diagnósticos laboratoriais. *Revista Inst. Med. Trop., São Paulo*, v. 52, n. 4, p. 183-186, jul./ago. 2010.
- SANTOS, J. L.; MENDONÇA, M. A. Contaminação dos alimentos por botulismo: uma revisão. *Anais... In: 7ª Amostra de produção científica da pós-graduação Latus Sensu da PUC de Goiás, Goiânia, 2012.*
- SPOSITO, M. M. de M. Toxina botulínica tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico. *Acta Fisiátrica*, v. 11, p. 7-44, 2004.
- SUGANO, D. M.; FERNANDEZ, C. L.; REHDER, J. R. C. de L. Uso da toxina botulínica para correção de estrabismo. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 72, n. 5, p. 321-5, 2013.
- ZAGUI, R. M. B.; MATAYOSHI, S.; MOURA, F. C. Efeitos adversos associados à aplicação de toxina botulínica na face: revisão sistemática com meta-análise. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia*, v. 71, n. 6, p. 894-901, 2008.

