



CENTRO UNIVERSITÁRIO GOYAZES
CURSO DE BIOMEDICINA

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: AÇÕES FARMACOLÓGICAS E RISCOS DO USO

Hellen Cristina Tavares de Moura
Vitória Santos Mariano

Orientadora: Prof^a Ma. Carla Caroline Cunha Bastos

Trindade – GO
2022

CENTRO UNIVERSITÁRIO GOYAZES
CURSO DE BIOMEDICINA

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: AÇÕES FARMACOLÓGICAS E RISCOS DO USO

Hellen Cristina Tavares de Moura
Vitória Santos Mariano

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Biomedicina do
Centro Universitário Goyazes —
UniGoyazes, como um dos requisitos para
a obtenção do título de bacharel em
Biomedicina.**

Orientadora: Prof^a Ma. Carla Caroline Cunha Bastos

Trindade – GO
2022

Hellen Cristina Tavares de Moura
Vitória Santos Mariano

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: AÇÕES FARMACOLÓGICAS E RISCOS DO USO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Biomedicina do
Centro Universitário Goyazes —
UniGoyazes, como um dos requisitos para
a obtenção do título de bacharel em
Biomedicina.

Prof^a Ma. Carla Caroline Cunha Bastos (Orientadora)
Centro Universitário Goyazes – UniGoyazes

Prof^a Ma. Hellen Karine Paes Porto
Centro Universitário Goyazes – UniGoyazes

Prof^a Esp. Letícia Rodrigues Borges de Ávila
Centro Universitário Goyazes – UniGoyazes

Trindade – GO

12/12/2022

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: AÇÕES FARMACOLÓGICAS E RISCOS DO USO

Hellen Cristina Tavares de Moura¹

Vitória Santos Mariano

Carla Caroline Cunha Bastos²

RESUMO

Desde que a toxina botulínica tipo A foi aprovada no Brasil para tratamento de linhas glabellares, seu uso cresceu muito nos últimos anos. Considerando tal fato, este artigo tem como objetivo investigar as ações farmacológicas e os riscos associados à aplicação da toxina botulínica A, principalmente, na melhora da aparência de rugas estáticas. Para o alcance desse fim, foi realizada uma revisão da literatura em artigos nacionais e estrangeiros, nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *National Library of Medicine* (NIH/PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), entre o período de 2010 a 2022. Na busca, foram utilizados os seguintes descritores: toxina botulínica, agressões exógenas e contração muscular repetida. Ao final do estudo, foi possível constatar que a injeção intradérmica da toxina botulínica A é um método eficaz e seguro para tratar imperfeições da pele, sendo poucos os efeitos adversos, os quais podem estar relacionados à reação inflamatória ou à inativação da substância.

PALAVRAS-CHAVE: Toxina botulínica. Tratamento. Saúde estética. Eficácia clínica.

BOTULINUM TOXIN TYPE A: PHARMACOLOGICAL ACTIONS AND RISKS OF USE

ABSTRACT

Since botulinum toxin type A was approved in Brazil for the treatment of glabellar lines, its use has grown a lot in recent years. Considering this, this article aims to investigate the pharmacological actions and risks of botulinum toxin A, mainly in improving the appearance of static wrinkles. Therefore, a literature review was carried out in the databases: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), National Library of Medicine (NIH/PubMed) and Scientific Electronic Library Online (SciELO), between the period of 2010 to 2022. In the search, the descriptors were used: botulinum toxin, exogenous aggression and repeated muscle contraction. At the end of the study, it was possible to verify that the intradermal injection of botulinum toxin A is an effective method to treat skin imperfections, with few adverse effects, which may be related to the inflammatory reaction or the inactivation of the substance.

KEYWORDS: Botulinum toxin. Treatment. Aesthetic health. Clinical efficacy.

¹ Acadêmicas do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Goyazes - UniGoyazes.

² Orientadora e professora do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Goyazes - UniGoyazes.

INTRODUÇÃO

A pele, considerada o maior órgão do corpo humano, possui uma extensão equivalente a dois metros quadrados, a qual é responsável por revestir o organismo, isolar os órgãos do meio exterior e proteger o corpo de fatores como, raios ultravioletas, poluição, toxinas e variações extremas de temperatura (MENDONÇA; RODRIGUES, 2011; LUCA *et al.*, 2013). Com funções vitais e essenciais para a vida, a pele também garante a homeostase do organismo, promovendo a termorregulação, a vigilância imunológica, a sensibilidade e a defesa contra agressões exógenas (químicas, físicas ou biológicas) e contra a perda de água e proteínas para o meio externo (BAGATIN, 2018).

A primeira camada da pele, denominada de epiderme, contém o sistema ceratinocítico (abriga pelos, unhas e glândulas), o sistema melânico (garante a tonalidade da pele e protege da radiação solar); as células de Merkel (ligadas ao sistema nervoso) e as células dendríticas epidermais, ou células de Langerhans, responsáveis pela vigilância imunológica (ARAÚJO, 2012). Resistentes ao desgaste e às infecções, as camadas superficiais da epiderme são impermeáveis, o que evita a dessecação e impede a passagem de água para a superfície corporal. Por ser composta pelo tecido epitelial e não abrigar vasos sanguíneos, a epiderme tem como único meio de alimentação de suas células a difusão dos leitos capilares da derme, o que faz com que as células morram à medida que se dividem e são empurradas para longe da fonte de alimento (GUIRRO; GUIRRO, 2012).

A parte mais externa da epiderme é feita de células chamadas de corneócitos, as quais possuem formato achatado e estão dispostas em camadas que variam entre 10 a 15 micrômetros de espessura, com exceção das regiões palmares e plantares, onde, em razão de maior atrito, podem se tornar mais densas. A composição química do estrato córneo é de 75 a 80% de proteína fibrosa, 5 a 10% de lipídeos (colesterol, ácidos graxos e ceramidas) e 5 a 10% de outros compostos, incluindo aminoácidos, fator natural de hidratação e água (CRIT *et al. apud* TEIXEIRA, 2013).

A derme, segunda camada da pele, trata-se de um tecido conjuntivo com fibras proteicas, vasos sanguíneos, terminações nervosas, órgãos sensoriais e glândulas, cuja função é servir de suporte para extensas redes vasculares e nervosas, e anexos cutâneos que derivam da epiderme (BARBOSA, 2011). Segundo

Agnes (2010), a derme é formada por uma matriz extracelular e por fibras de colágeno e de elastina, que contribuem para dar força e elasticidade à pele. As fibras de colágeno, além conferirem robustez, também produzem as características visíveis da pele do indivíduo. A matriz extracelular (MEC), por sua vez, é uma rede complexa, constituída por quatro grandes classes de macromoléculas — colágenos, proteoglicanos (PGs), glicosaminoglicanos (GAGs) e glicoproteínas adesivas — que viabilizam uma estrutura física de sustentação à matriz tecidual e determinam a hidratação e o volume do tecido, ao criar espaços para o transporte de moléculas, organização dinâmica e resistência às forças de compressão (BARBOSA, 2011).

A derme está ligada à fáscia dos músculos subjacentes através de um tecido conjuntivo chamado de hipoderme. Essa terceira camada é formada por componentes de origem mesodérmica, tais como, vasos e nervos, e de origem ectodérmica, como os pró-colágenos, que se encontram organizados em fila por elastina, glicoproteínas não colagênicas, fibrilas e miofibrilas de sustentação. Seus principais componentes celulares são: fibroblastos, adipócitos e macrófagos (GUIRRO; GUIRRO, 2012).

Embora não seja considerada uma das camadas da pele, mesmo mantendo uma estreita relação funcional com a derme, a hipoderme desempenha um papel importante, pois fixa a pele nas estruturas subjacentes, podendo ser designada como tela subcutânea, tecido subcutâneo, fáscia superficial ou panículo adiposo, uma vez que é constituída por adipócitos divididos por delicados septos de colágeno com estruturas nervosas, vasculares e linfáticas (VELASCO *et al.*, 2011). A hipoderme também tem participação no metabolismo energético, que está relacionado à degradação de ácidos graxos e à prevenção da perda de calor (isolamento térmico) e na proteção mecânica (amortecedor de traumas) (BARBOSA, 2011).

Com o envelhecimento natural do ser humano, todas as três camadas sofrem uma série de mudanças: diminuição da espessura da derme e da epiderme; perda da camada de gordura subjacente; perda da elasticidade; comprometimento da função de barreira; diminuição da produção de óleos essenciais, como o sebo; diminuição do número de extremidades nervosas, glândulas sudoríparas e vasos sanguíneos; redução de melanócitos, entre outras alterações. Como consequência disso, a pele fica mais sensível às lesões e a sua recuperação torna-se mais lenta (GUIRRO; GUIRRO, 2012).

Por isso, o cuidado com esse extenso e importante órgão do corpo humano, além de promover benefícios para a saúde, como a prevenção do melanoma, possibilita uma melhor satisfação pessoal e um aumento do bem-estar. Isso ocorre porque a autoestima, por estar relacionada à aparência física, pode ser diretamente afetada pelo estado em que se encontra a pele, uma vez que ela é a parte mais visível do corpo e está ligada à maneira como as pessoas se enxergam e se relacionam umas com as outras. Assim, é compreensível que os indivíduos busquem meios de manter sua pele bem cuidada, não apenas por questões de saúde física, mas também, por estética (LUCA *et al.*, 2013).

Nesse contexto, a ciência desempenha um papel fundamental, pois contribui com a criação de procedimentos que amenizam os danos causados pelo contínuo contato do órgão com os meios externos, sendo a toxina botulínica (TXB-A) um dos principais métodos usados para o alcance dessa finalidade (FABBROCINI *et al.*, 2019). Popularmente conhecida como Botox®, a toxina botulínica tipo A enfraquece a contração muscular subjacente hiperativa, causando um achatamento da pele facial e uma aparência estética melhorada. O efeito, embora temporário, oferece uma nova abordagem para a correção de rugas, imperfeições e cicatrizes (BAGATIN, 2018).

O objetivo desta pesquisa, portanto, é analisar as ações farmacológicas e os riscos associados ao uso da toxina botulínica A, principalmente, nos tratamentos estéticos. Estudar esse tema se justifica pelo fato de que a substância tem ganhado cada vez mais popularidade no Brasil, por ser acessível e pouco invasiva quando comparada a outros procedimentos cirúrgicos. No entanto, o tratamento, a resposta clínica e a duração dos resultados ocorrem de forma individualizada, pois dependem de fatores relacionados à idade, sexo ou a formação de anticorpos antitoxina botulínica do paciente, sendo, desse modo, necessário investigar seus possíveis efeitos sobre o organismo.

METODOLOGIA

A abordagem que fundamentou o desenvolvimento desta pesquisa foi a qualitativa, que compreende um conjunto de técnicas que visam à análise e interpretação de fenômenos. Dentro dessa abordagem, este artigo ganhou um caráter exploratório, que tem como objetivo proporcionar maior familiaridade com o

tema, com vistas a torná-lo mais explícito ou a construir hipóteses (GIL, 2002).

Como método de investigação do assunto, foi feita uma revisão integrativa da literatura em artigos nacionais e estrangeiros, nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *National Library of Medicine* (NIH/ PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), entre o período de 2010 a 2022, cujo objetivo foi obter uma síntese acerca das ações farmacológicas e riscos associados ao uso da toxina botulínica tipo A. De acordo com Codato (2006), o método escolhido possibilita extrair conclusões gerais a respeito de determinados assuntos e análises de pesquisas importantes que poderão subsidiar novos rumos para a ciência. Além disso, indica as lacunas do conhecimento que requerem novos estudos para serem preenchidas.

Os principais descritores utilizados nesta revisão foram: toxina botulínica, agressões exógenas e contração muscular repetida. Os critérios de inclusão dos artigos na revisão consistiram em: as produções científicas deveriam estar disponíveis na íntegra, seja na língua portuguesa, espanhola ou inglesa; apresentar consonância com os objetivos do estudo e não abordar apenas os efeitos positivos da toxina botulínica. Por fim, dentre os autores analisados, destacam-se: Guirro e Guirro (2012), Uebel *et al.* (2019), Cavalcante *et al.* (2020) e Soares (2015).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 52 artigos nas bases de dados nacionais e internacionais, dos quais foram selecionados 26 artigos nacionais e 3 internacionais, totalizando 29 artigos que atenderam aos critérios de inclusão.

Envelhecimento cutâneo

O avanço da idade em qualquer ser humano provoca alterações importantes no organismo como um todo, visto que as células somáticas começam a morrer e não são mais substituídas por novas, como acontece na juventude. Dentre essas transformações, está o envelhecimento cutâneo, que é aquele decorrente da passagem do tempo, determinado principalmente por fatores genéticos, estado hormonal e reações metabólicas. Nele estão presentes os efeitos naturais da

gravidade, como as linhas de expressão, a diminuição da espessura da pele e o ressecamento cutâneo (GUIRRO; GUIRRO, 2012).

A proteína colágeno, um componente de grande importância para o tecido conjuntivo, é um dos fatores que a ciência levanta para explicar o porquê ocorre a degradação do organismo com o passar dos anos. Considerando que a função da proteína é dar firmeza, sustentação e elasticidade à pele, e que o corpo diminui sua produção com o avançar da idade, é natural que o tecido conjuntivo entre em declínio e impeça que uma camada de gordura se mantenha sobre a pele, fazendo surgir, assim, rugas e flacidez (ESTRELA *et al.*, 2014; GUIRRO; GUIRRO, 2012).

Há indícios de que o estresse oxidativo (desequilíbrio entre a produção de radicais livres e os mecanismos de defesa da pele) também pode influenciar na iniciação e na condução de eventos que causam o envelhecimento, uma vez que ele altera os ciclos de renovação celular e desencadeia doenças inflamatórias ou reações alérgicas na pele. Além disso, células do sistema imunológico diminuem com o envelhecimento, o que afeta a capacidade da pele de afastar o estresse ou as infecções que podem prejudicar sua saúde. Assim, com o avançar da idade, diminui-se a imunidade e aumenta-se a incidência de infecções, malignidades e deterioração estrutural (POLJASK; DAHMANE; GODIC, 2012).

Embora o fato cronológico seja bastante decisivo para o envelhecimento, há também as causas extrínsecas, que podem ser até mais agressivas à pele, gerando manchas, linhas de expressão profundas, aspereza e, em situações mais graves, o câncer. São alguns desses fatores: exposições excessivas ao sol (atinge os fibroblastos, causando alterações na elasticidade), poluição ambiental (diminuição dos antioxidantes), má alimentação (o déficit de vitaminas diminui a quantidade de antioxidantes e, conseqüentemente, a defesa do organismo contra os radicais livres), excesso de consumo de álcool (causa desidratação, ressecamentos e fissuras) e abuso de tabaco (isquemia, diminuição do colágeno e vitamina A) (GUIRRO; GUIRRO, 2012).

Toxina botulínica tipo A

O uso da toxina botulínica tipo A (TXB-A) é autorizado por agências reguladoras importantes, como a ANVISA³, do Brasil, e o FDA⁴, dos Estados Unidos, as quais são responsáveis por atestar a eficácia e a segurança de inúmeras substâncias e produtos. No caso da TXB-A, ela tem sido amplamente utilizada em diversos fins, especialmente, na redução dos impactos do envelhecimento, visto que pequenas doses do composto injetadas sob a pele bloqueiam temporariamente os músculos que estimulam os movimentos da face (BACHA; MUDRIK, 2016).

De acordo com Menezes *et al.* (2022), apesar do tratamento com a TXB-A, ser temporário, de dose-dependente e reversível, seu uso se apresenta como um dos principais recursos para melhorar assimetrias faciais, pois, através da aplicação, é possível aliviar as rugas frontais, peribucais, mentuais e glabellares; estabilizar a ponta nasal; corrigir lábios caídos; elevar as sobrancelhas, dentre outros procedimentos de correção de imperfeições. Isso acontece porque a toxina botulínica é uma das neurotoxinas mais potentes para ligar-se aos sistemas colinérgicos pré-sinápticos e impedir a liberação de acetilcolina (substância que promove a passagem da informação entre o nervo e o músculo. Se o músculo não recebe a acetilcolina, ele não contrai), bloqueando assim, a transmissão neuromuscular.

Em relação à composição da toxina botulínica, cada dose contém 100U de neurotoxina, 0,5 mg de albumina humana e 0,9 mg de cloreto de sódio. Dependendo da indicação clínica, pode ser diluída em 1 a 8ml de solução salina a 0,9%, criando uma dose final de 1.25 a 10U por 0,1ml (SILVA; FERRARI, 2011). O seu armazenamento é feito a uma temperatura de 2°C – 8°C, por um período aproximado de 24 meses. Após a diluição, o componente deve ser usado até 4 horas depois, se armazenado de 2°C – 8°C, ou, utilizado até 6 semanas, se armazenado a 4°C (SOARES, 2015).

³ A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, é responsável por criar normas e dar suporte para todas as atividades de controle sanitário no país. A toxina botulínica tipo A está regularizada no órgão sob o registro nº. 101470045. Disponível em: <www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em: 25 jan. 2023.

⁴ A *Food and Drug Administration* é responsável por proteger a saúde pública, garantindo a segurança, eficácia e proteção de medicamentos humanos e veterinários, produtos biológicos e dispositivos médicos nos Estados Unidos. Disponível em: <www.fda.gov/about-fda/what-we-do>. Acesso em: 25 jan. 2023.

Dentre todos os tipos de substâncias existentes, apenas as toxinas do tipo A (TXB-A) e B (BTX-B) estão disponíveis comercialmente, porém, a do tipo A é a mais comum na prática clínica. Atualmente, existem diferentes tipos de preparações de TXB-A: a *AbobotulinumtoxinA* (nome comercial: DYSPORT®), a *IncobotulinumtoxinA* (nome comercial: XEOMIN®) e a *OnabotulinumtoxinA* (nome comercial: BOTOX®) (FIGUEIREDO, 2016).

O conhecido BOTOX® (*OnabotulinumtoxinA*) foi aprovado pela FDA em 1989 para o tratamento do blefaroespasma, estrabismo e espasmo hemifacial associado à distonia, em pacientes com idade superior a 12 anos. Em 2004, foi aceito pelo FDA no tratamento de hiperidrose axilar severa em adultos, cuja aplicação consistia em injeções intradérmicas 2.5 a 5U da toxina, realizadas num padrão de grade, em 45 ou 50 pontos de 1 a 2cm de intervalo, com agulhas de pequeno calibre. As doses administradas podiam ser de 50U, chegando até 200U por região e 400U por tratamento, variando de acordo com a região a ser tratada. Após a aplicação, pôde-se observar uma diminuição de aproximadamente 75% na produção de suor (LAKRAJ *et al.*, 2013). Desde então, o mesmo método vem sendo utilizado com sucesso em outros locais afetados pela hiperidrose, como palmas, face, plantas, virilhas e couro cabeludo (SOARES, 2015).

Para fins de rejuvenescimento, foi no ano 2000 que a infiltração de toxina botulínica teve a aceitação da ANVISA como procedimento seguro para paralisar os músculos da face e prevenir rugas. A aprovação aconteceu antes dos EUA, que só tiveram liberação do FDA para uso estético em 2002. De lá para cá, os resultados desses tratamentos estéticos têm sido promissores, com um curto tempo de procedimento e recuperação e poucos efeitos colaterais.

Ações farmacológicas

Sobre o mecanismo de ação da toxina botulínica A, Santos (2021) relata que, logo após a injeção intramuscular, a substância atinge o nervo terminal colinérgico, quebra as proteínas de fusão que são essenciais para a mediação da exocitose do neurotransmissor, no caso a acetilcolina, e inibe a contração muscular nas fibras que recebem a toxina. Com isso, ocorre a paralisação temporária das terminações nervosas motoras colinérgicas e, conseqüentemente, a minimização das linhas de expressões.

Ao ser aplicada no plano muscular, a substância não interfere nas regiões da face diretamente envolvidas com funções de abrir e fechar os olhos, por exemplo. Ou seja, é possível reduzir a força muscular, melhorando a aparência, sem interferir na fisiologia local. Outro benefício é que a toxina não ultrapassa a barreira cerebral e não inibe a liberação da acetilcolina ou de qualquer neurotransmissor a esse nível. Também não se liga às fibras nervosas dos troncos nervosos ou da região pós-sináptica. A ligação acontece no nível dos receptores específicos existentes na membrana da terminação nervosa (BRATZ, 2016; SIQUEIRA, 2015).

As neurotoxinas da TXB-A são sintetizadas como uma cadeia polipeptídica simples e única de 150kDa, que é composta por 3 porções de 50kD, a porção L, Hc, e Hn. Essas porções da cadeia molecular têm funções distintas no processo de intoxicação celular e no bloqueio funcional. A cadeia Hc é responsável pela ligação com o neurônio motor e a cadeia Hn é responsável pela internalização e translocação da membrana da célula nervosa. Quando quebrada por proteases, origina a forma ativa, formando assim, duas novas cadeias: uma pesada e uma leve. A cadeia pesada (H) é dividida em duas porções, Hc e Hn, que juntas somam 100KDa, sendo responsável pela ligação aos receptores extracelulares e internalização na célula nervosa. A cadeia leve (L) é a forma ativa da toxina, porção catalítica, que inibe a exocitose de sinaptossomos contendo acetilcolina. Ela pesa 50kDa e é responsável pela atividade metaloproteásica zinco dependente que impede a liberação dos neurotransmissores, através do bloqueio das vesículas de fusão pré-sinápticas (BRATZ, 2016).

Assim, a ação da TXB-A pode ser sintetizada em três etapas: ligação, internalização e bloqueio (FUJITA *et al.*, 2018; UEBEL *et al.*, 2019). O estudo de Uebel *et al.* (2019) demonstra que na etapa I, chamada de ligação, que acontece depois de ser administrada a TXB-A no músculo do tipo intradérmico, ou conforme o local que será colocada, se dá a junção da molécula ativa da TXB-A ao seu receptor. Na etapa II, a toxina botulínica A se liga aos receptores da cadeia pesada (Hc e Hn) e, a partir do procedimento de internalização, a TXB-A entra na célula nervosa pelo processo de endocitose. Nesse estágio, a cadeia pesada tem a função de fazer o transporte para que a cadeia leve penetre no citoplasma do axônio no momento da ligação neural. Já na etapa III, há o bloqueio que paralisa o músculo, no qual a cadeia leve se liga ao neurônio ao ser liberada, ocorrendo uma clivagem da proteína

Snap-25 e dos aminoácidos responsáveis pela união das vesículas sinápticas (UEBEL *et al.*, 2019).

Os efeitos da injeção começam a ser sentidos entre o décimo e o décimo quarto dia após a aplicação e sua duração é em torno de 6 semanas a 6 meses. Na medida em que vai perdendo o seu efeito, a função neuromuscular volta a se recuperar, a partir do brotamento de novas fibras nervosas do nervo original ou por meio da regeneração das proteínas de acoplamento das vesículas de acetilcolina, num período de quatro meses. Nessa fase, o paciente poderá ser avaliado em relação à possibilidade de se recomendar uma nova aplicação em tempo devido (CAVALCANTE *et al.*, 2020).

O tratamento, a resposta clínica e a duração do efeito ocorrem de forma individualizada, pois dependem de fatores relacionados ao paciente, como a idade, sexo, procedimento associado ou ainda a formação de anticorpos antitoxina botulínica. Como a TXB-A é considerada uma substância estranha pelo organismo, pode haver o desenvolvimento de uma resposta imune, principalmente, quando há aplicação repetida. Para se evitar o processo de imunorresistência, indica-se utilizar a menor dose efetiva, fazendo com que o intervalo de tempo entre as aplicações seja o maior possível. Cabe ressaltar, também, que dosagens inadequadas, erros de preparação e armazenamento, e uma administração errada do fármaco também podem interferir nos efeitos (BRATZ, 2016).

Riscos do uso da Toxina Botulínica

Quanto aos riscos de uso, López (2011) descreve que, na testa, a complicação mais significativa do tratamento do frontal é a ptose da sobrancelha — ocorre quando a borda palpebral superior está posicionada abaixo de sua posição normal. A pálpebra em posição mais baixa pode cobrir parte do eixo de visão, dificultando o campo visual e interferindo na estética facial. Segundo o autor, em alguns pacientes mais velhos e em alguns pacientes do sexo masculino, a pele redundante pode ser criada sob a sobrancelha (pseudoptose) e, portanto, são casos que devem ser abordados com cautela. Em seus estudos, López (2011) afirma que a toxina botulínica funciona melhor em pacientes mais jovens do sexo feminino (20 – 45 anos de idade). Já Alves *et al.* (2012) relatam que as complicações mais comuns são no “pé de corvo”, onde podem ocorrer hematomas, diplopia, ectrópio ou

pálpebra inferior lateral caída e sorriso assimétrico devido à injeção do zigomático maior.

Alterações ocasionadas pela toxina botulínica no lábio superior são relatadas nos estudos de Cavalcante *et al.* (2020), Estrela *et al.* (2014) e Fabbrocini *et al.* (2009), os quais descrevem o enrugamento do lábio superior e linhas do lábio superior. A causa é explicada pelo fato de que muitos dos músculos da face central inferior, especialmente aqueles usados na expressão facial, também estão envolvidos nas funções da boca e das bochechas. Um sorriso assimétrico, morder o interior de uma bochecha flácida, ou incompetência da boca manifestada por babar e driblar são possíveis complicações do uso excessivamente entusiasmado da toxina botulínica na parte inferior da face.

Graf (2018) destaca os efeitos no depressor *angulioris*. A procura de aplicação de Botox® nessa área se deve à preocupação com a curva para baixo no canto da boca que produz uma aparência desanimada. Alguns praticantes injetam diretamente no depressor *angulioris* para obter melhora, todavia, o autor sustenta que 2-3U de Botox® enfraquece esse músculo e permite que os elevadores do canto da boca atuem com menos oposição.

Jezabel *et al.* (2016) comentam sobre a aplicação nas pregas nasolabiais. Nas pesquisas dos autores, alguns médicos trataram o elevador do lábio superior *alaeque nasi* na tentativa de suavizar a parte súpero-medial do sulco nasolabial. Eles usaram doses relativamente baixas (2-3U de toxina botulínica por lado), mas relataram uma resposta inexpressiva. Nos indivíduos que obtiveram amolecimento das dobras, alguns apresentaram alongamento do lábio superior que, por si só, começou a envelhecer.

Em relação à área *mentalis*, Santos *et al.* (2016) afirmam que a injeção de 5 a 10U de Botox® na ponta do queixo pode produzir uma melhora significativa nesse aspecto, mas é importante manter-se bem longe da dobra mental, embora isso possa ser suavizado pela injeção. Os autores alertam que a injeção na área da prega mental pode facilmente produzir uma boca incompetente. Já Uebel *et al.* (2019) apontam que a toxina botulínica injetada no platisma para aliviar as bandas platismais e as linhas horizontais do pescoço é uma técnica que não produz complicações significativas, mas o uso de doses maiores (75-100U) pode gerar fraqueza dos flexores do pescoço e disfagia.

Como efeitos colaterais mais leves, a literatura cita: edemas, cefaleia, náuseas, hematoma local e dores nos músculos vizinhos — os quais são reações localizadas decorrentes de trauma por qualquer injeção, mas normalmente regredem logo nas primeiras horas da aplicação. A dor pode ser amenizada quando se usa agulhas de menor calibre e pomadas anestésicas. Em função da alta vascularização da região de face, podem ocorrer hematomas e equimoses que são amenizadas com compressão por alguns minutos da área afetada, sem massagem, para auxiliar na homeostasia e diminuir o hematoma (SOARES, 2015; BRATZ, 2016).

Por fim, as principais contraindicações do uso da toxina botulínica são: pacientes gestantes ou lactantes; local de aplicação que apresente infecções (virais, fúngicas ou bacterianas); pacientes com distúrbios neuromusculares; pessoas com distúrbios neurológicos; pacientes sensíveis aos componentes da fórmula da toxina botulínica ou albumina humana; pessoas que usam medicamentos (antibióticos aminoglicosídeos) ou outros que interfiram na ação neuromuscular devido ao risco de potencializar o mecanismo de ação da toxina; pacientes apresentando febre ou qualquer sintoma de doença e pacientes com intolerância a lactose (em relação à Dysport®, pois se trata de um dos elementos da composição) (SOARES, 2015; BRATZ, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pele não é um simples invólucro que recobre o corpo humano, mas trata-se de uma arquitetura complexa, um verdadeiro órgão, que preenche funções múltiplas e precisas, as quais são essenciais para a sobrevivência. Com o envelhecimento, a diminuição da retenção de água e da elasticidade, entre outras alterações celulares e fatores ambientais e comportamentais, acabam por culminar no declínio de função dos órgãos e do organismo como um todo. No caso da pele, é comum haver a perda gradativa de maciez e viço, assim como, o aparecimento de rugas e imperfeições. Aliás, as rugas são as marcas mais evidentes do envelhecimento e seu principal alvo é a face — fato esse que têm levado homens e mulheres a buscarem na ciência métodos de correção para esses sinais.

Nesse contexto de busca pelo rejuvenescimento, especialmente da pele do rosto, surge a toxina botulínica tipo A, uma substância que inicialmente era usada para outros fins, mas que se mostrou eficaz para melhorar a aparência da pele e

proporcionar bem-estar e aumento da autoestima a muitos pacientes. Conforme constatado nesta revisão de literatura, a aplicação correta da TXB-A possui como vantagem o fato ser minimamente invasiva e apresentar eficácia nos resultados.

No entanto, foi observado, também, que é imprescindível que a TXB-A seja usada por profissionais habilitados, que conheçam a anatomia das injeções e entendam a farmacologia do composto, a fim de poderem avaliar qual é a melhor maneira de ajudar seus pacientes. Entre os efeitos adversos mais comuns, este estudo levantou algumas complicações, dentre as quais se destacam: assimetrias, queda da pálpebra, enrugamento dos lábios e efeitos colaterais leves, como edemas, náuseas, hematoma local e dores musculares.

Conclui-se que é importante que o paciente esteja informado sobre a potência e uso desta substância, bem como, da duração do benefício e possíveis problemas decorrentes da aplicação. Por outro lado, verificou-se que os riscos sempre podem ser reduzidos dando o devido respeito às recomendações preconizadas, à técnica correta, ao rigor das dosagens e aplicações e ao conhecimento da anatomia da face por profissionais capacitados.

REFERÊNCIAS

- AGNES, Jones E. **Eletrotermoterapia: Teoria e prática**. Santa Maria: Palotti, 2010.
- ALVES, Pollyane Oliveira., *et al.* **Rejuvenescimento facial com cosmético** (2012). Disponível em: <periodicos.unincor.br/index.php/iniciacaocientifica/article/download/479/396> Acesso em: 10 set. 2022.
- ARAÚJO, Ana Paula Serra de. Lasers na promoção do rejuvenescimento facial. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 5, n. 3, p. 533-545, set./dez. 2012. Disponível em: <periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/2428>. Acesso em: 10 set. 2022.
- BACHA, Bruna Magalhães; MUDRIK, Paula Silva. **Microagulhamento: uma revisão bibliográfica**. Belo Horizonte-MG. 2016. Disponível em: <repositorio.unis.edu.br/handle/prefix/510>. Acesso em: 18 set. 2022.
- BAGATIN, E. **Envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmecêuticos**. Boletim dermatológico UNIFESP, São Paulo, Ano V, n. 17, p. 1-4, 2018.
- BARBOSA, Fernanda de Souza. **Modelo de impedância de ordem fracional para a resposta inflamatória cutânea**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <www.peb.ufrj.br/teses/Tese0140_2011_06_29.pdf>. Acesso em: 20 set. 2022.
- BRATZ, P. D. E. Toxina botulínica tipo A: Abordagens em saúde. **Revista Saúde Integrada**, Santo Ângelo, v. 8, ed. 16, 23 fev. 2016. Disponível em: <silo.tips/download/toxina-botulinica-tipo-a-abordagens-em-saude>. Acesso em: 18 set. 2022.
- CAVALCANTE, J. D. S. *et al.* **O impacto da Toxina Botulínica na estética facial**. Monografia. Pontifica Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Sociais e da Saúde Curso de Enfermagem, Goiânia, 2020.
- CODATO, Lucimar Aparecida Britto. Pesquisa em saúde: metodologia quantitativa ou qualitativa? **Revista Espaço para a Saúde**, Londrina, v.8, n.1, p. 34-35, 2006.
- ESTRELA, Jackelline Vieira., *et al.* Efeito do *led* na flacidez tissular facial. **Catussaba**. Ano 3, nº 2, abr. / set. 2014.
- FABBROCINI, Gabriela., *et al.* **Tratamento de rugas periorbitais por terapia de indução de colágeno**. v. 1, n. 3, p. 106-111, maio 2019. Disponível em: <docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/884350/2009_106.pdf#:~:text=A%20TIC%20%C3%A9%20um%20m%C3%A9todo,percut%C3%A2nea%20de%20col%C3%A1geno%20(IPC)>. Acesso em: 12 set. 2022.
- FIGUEIREDO, A. M. L. C. A. **Hiperidrose primária: abordagem terapêutica atual**. 2015. 58f. Dissertação (Mestrado) apresentado ao Programa de Mestrado Integrado em Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2016.

Disponível em: <estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/33284>. Acesso em: 18 set. 2022.

FUJITA, R. L. R. Aspectos relevantes do uso da Toxina Botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. **Revista Saber Científico**, Porto Velho, 2018.

GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4ª Ed. São Paulo: Atlas, 2002.

GRAF, Fabiola Zucco. **A utilização de eletrocautério no rejuvenescimento da região orbital superior**: um estudo de caso (2018). Disponível em: <www.novafisio.com.br/a-utilizacao-de-eletrocauterio-no-rejuvenescimento-da-regiao-orbital-superior-um-estudo-de-caso> Acesso em: 02 set. 2022.

GUIRRO E., GUIRRO R. **Fisioterapia Dermato Funcional**. 3ª Ed. São Paulo: Manole, 2012.

JEZABEL, Feru *et al.* **Aging decreases collagen IV expression in vivo in the dermo-epidermal junction and in vitro in dermal fibroblasts**: possible involvement of TGF- β 1. 2016. European Journal of Dermatology. p. 350-360. ago 2016. Disponível em: <pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-27124123>. Acesso em: 22 set. 2022.

LAKRAJ, A. A., *et al.* **Hyperhidrosis: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins**. **Toxins, New Haven**, v. 5, p. 821-840, apr. 2013. Disponível em: <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23612753/>. Acesso em: 18 set. 2022.

LÓPEZ, Justo Miguel Alcolea. **Actualización sobre aplicaciones de la toxina botulínica en estética facial**. Cir. plást. iberolatinoam. [online]. 2011, vol.37, n.1 pp.81-90. Disponible en: <scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922011000100012&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 18 set. 2022.

LUCA, Cristiane de., *et al.* A atuação da cosmetologia genética sobre os tratamentos antienvhecimento. **Revista de Saúde e Sustentabilidade**, vol. 8, n. 2, 2013. Disponível em: <www3.sp.senac.br/hotsites/blogs/InterfacEHS/wp-content/uploads/2013/09/88_artigo_InterfacEHS.pdf>. Acesso em: 10 set. 2022.

MENDONÇA, Rosimeri da Silva Castanho; RODRIGUES, Geruza Baima de Oliveira. **As principais alterações dermatológicas em pacientes obesos**. 2011. Disponível em: <www.scielo.br/j/abcd/a/xJ46tyQmLjzndNmsRQcSBJL/?lang=pt#>. Acesso em: 10 set. 2022.

MENEZES, Carla *et al.* **Toxina botulínica tipo A na enxaqueca crônica refratária: um estudo aberto**. Arq. Neuro-psiquiatr., São Paulo, v. 65, n. 3, p.596- 598, 2022. Disponível em: <www.scielo.br/j/anp/a/QwMmbbCmXrrMNdR6cmXnZjB/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 18 set. 2022.

POLJASK, Borut; DAHMANE, Raja; GODIC, Aleksandar. ***Intrinsic skin aging: the role of oxidative stress***. Acta Dermatovenereologica Alpina: Pannonica et Adriatica, Ljubljana, p.33-36, fev./mai. 2012. Disponível em: <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23000938/>. Acesso em: 18 set. 2022.

SANTOS, L. D. O. et al. **O uso da toxina botulínica como tratamento paliativo na dor miofascial**. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR, Vol.16, n.1, pp.60-65, Set – nov. 2016.

SANTOS, Leângela Pereira dos. **Toxina botulínica tipo a e o uso na estética facial: uma revisão de literatura integrativa**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) Centro Universitário Leão Sampaio, 2021 Disponível em: <sis.unileao.edu.br/uploads/3/BIOMEDICINA/TCC__LE__NGELA_PEREIRA_DOS_SANTOS.pdf>. Acesso em: 20 set. 2022.

SILVA, Wallison Junio Martins da; FERRARI, Carlos Kusano Bucalen. **Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento**. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <www.scielo.br/j/rbagg/a/WDTfDQWP8pKswVmLMFLwQQr/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 18 set. 2022.

SIQUEIRA, B. **A utilização da toxina botulínica do tipo A no tratamento da espasticidade**. 2015. Disponível em: <www.fisioweb.com.br>. Acesso em: 18 set. 2022.

SOARES, C. L. **Aplicações não cosméticas da toxina botulínica em dermatologia**. 2015. 53f. Dissertação (Mestrado) apresentado ao ciclo de 21 estudos de Mestrado integrado em Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2015. Disponível em: <estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/30500/1/Carolina%20Soares.pdf >. Acesso em: 18 set. 2022.

TEIXEIRA, Ana Paula. **Avaliação in vivo da pele humana facial por espectroscopia Raman confocal: ação de cosmético**. Dissertação (Mestrado) São José dos Campos, 2013. Disponível em: <sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=99665>. Acesso em: 10 set. 2022.

UEBEL, M. R., et al. **Uso da toxina botulínica na prevenção de rugas dinâmicas: uma revisão da literatura**. Universidade do Vale do Taquari. Lajeado – RS, 2019.

VELASCO, M. V. R., et al. **Hidrolipodistrofia ginoide: aspectos gerais e metodologia de avaliação da eficácia**. Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde. 2011, 36, (2), 85-94. Disponível em: <pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/lil-594946>. Acesso em: 10 set. 2022.