



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA CURSO
BIOMEDICINA**

SUZANE CRISTINA VITÓRIO DOS SANTOS

**O uso de toxina botulínica no tratamento de rugas hipercinéticas
faciais: uma revisão de literatura**

SALVADOR – BA

2019

SUZANE CRISTINA VITÓRIO DOS SANTOS

**O uso de toxina botulínica no tratamento de rugas hiperkinéticas
faciais: uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Profa. Dra. Jaqueline Goes de Jesus.
Co-orientador: Prof. Dr. Vinicius Said de Lima.

SALVADOR – BA

2019

SUZANE CRISTINA VITÓRIO DOS SANTOS

**O uso de toxina botulínica no tratamento de rugas hipercinéticas faciais: uma
revisão de literatura**

Esta monografia foi julgada adequada à obtenção do grau de Bacharel em
Biomedicina e aprovada em sua forma final pelo Curso de Biomedicina da Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Salvador – BA, 22 de maio de 2019.



Profa. Dra. Jaqueline Goes de Jesus
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública



Profa. Dra. Mariana Toledo Biscaia Raposo Mourão e Lima
Unime



Profa. Dra. Marina von Ammon Ribeiro Ferraz
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Dedico este trabalho a minha filha Ísis, meu filho Lucas, meus primos Luan, Letícia e Emily; minhas irmãs Silvana e Cristiane, ao meu irmão Luciano (in memoriam), meu sobrinho Bernardo, minhas mães Lícia e Walmir, minhas tias Luciene, Nélia, Célia, Tânia e tios Paulo e Carmelito (in memoriam) e aos meus avós Noélia (in memoriam), Tomaz (in memoriam) e ao meu namorado Ícaro, por me incentivarem, contribuírem e acreditarem em mim ao longo da minha formação acadêmica. Agradeço aos meus amigos, a professora Jaqueline Goes e imensamente ao Professor e amigo Vinícius Said, pois sem todo o apoio e atenção dele, jamais teria retomado os meus estudos e ter conseguido realizar meus objetivos. Enfim, sem todos vocês nada disso seria possível!!!!

*"Frequentemente é necessário ter mais coragem para ousar
fazer certo do que temer fazer errado"*

Abraham Lincoln.

RESUMO

A toxina botulínica é uma potente neurotoxina derivada da bactéria gram-positiva *Clostridium botulinum*. Sete sorotipos distintos são conhecidos: A, B, C, D, E, F e G. As formas mais utilizadas para tratamento estético são os tipos A e B; sendo no Brasil, utilizada apenas a toxina do tipo A. Sua eficiência já foi comprovada no tratamento de condições patológicas como a hiperidrose, todavia vem sendo bastante utilizada para a correção de rugas dinâmicas. As rugas dinâmicas são uma parte natural da animação facial, produzidas pela contração muscular retratando as emoções. Neste trabalho abordamos o uso da toxina botulínica no tratamento de rugas hipercinéticas faciais, através de uma revisão bibliográfica. O estudo incluiu 6 artigos nacionais, 33 internacionais e 3 bulas de toxinas comerciais. Foi possível concluir que existem muitas vantagens na terapia com a toxina, pois trata-se de um método eficaz; reversível e não cirúrgico. Todavia, é desvantajoso por ser um método caro e não permanente.

Palavras-chave: toxinas botulínicas, estética, *Clostridium botulinum*, toxinas botulínicas tipo A, envelhecimento da pele.

ABSTRACT

The botulinum toxin is a potent neurotoxin derived from gram-positive bacterium *Clostridium botulinum*. Seven different serotypes are known: A, B, C, D, E, F and G. The most commonly used forms for esthetic treatment are types A and B; although in Brazil only the toxin type A is being used. Its efficiency has already been proven in the treatment of pathological conditions such as hyperhidrosis, however it has been widely used for the correction of dynamic wrinkles. Dynamic wrinkles are a natural part of facial animation, produced by muscle contraction portraying emotions. In this work we discuss the use of botulinum toxin in the treatment of facial hyperkinetic wrinkles, through a literature review. The study included 5 Brazilian papers, 32 international papers and 3 commercial toxin inserts. It was possible to conclude that there are many advantages on toxin therapy, as this is an effective method; reversible and non-surgical. However, disadvantageous because it is an expensive and not permanent method.

Keywords: botulinum toxins, esthetics, *Clostridium botulinum*, botulinum toxins - type A, skin aging.

SUMÁRIO

1. Artigo científico ----- 8

 Introdução ----- 8

 Metodologia ----- 9

 Resultados e Discussão ----- 9

 Conclusão ----- 18

 Referências ----- 19

2. Proposta de submissão ----- 22

 2.1 Revista ----- 22

 2.2 Regras para Submissão ----- 22

1. Artigo Científico

O uso de toxina botulínica no tratamento de rugas hiperkinéticas faciais: uma revisão de literatura

Suzane Cristina Vitória dos Santos¹; Vinícius Said de Lima²; Jaqueline Goes de Jesus^{1*}

¹ Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Rua Silveira Martins, nº 3386, Salvador, Bahia, Brasil.

² Associação Brasileira de Estudos em Saúde e Estética, Av. Prof. Magalhães Neto, nº 1856, Salvador, Bahia, Brasil.

*Autor correspondente: jaquelinegoes@bahiana.edu.br

Introdução

O envelhecimento é um processo biológico inevitável, no qual fatores intrínsecos e extrínsecos desencadeiam progressivamente a perda da integridade estrutural e da função fisiológica da pele¹. As rugas são formadas por atrofia dérmica e contrações repetitivas da musculatura facial subjacente². De acordo com o grau das rugas em músculos hiperativos específicos, pode-se injetar pequenas quantidades de toxina botulínica, causando relaxamento muscular localizado, o que suavizará a pele sobrejacente e reduzirá as rugas². A toxina botulínica é uma neurotoxina derivada *Clostridium botulinum*, uma bactéria Gram-positiva anaeróbia, que exerce seu efeito na junção neuromuscular inibindo a liberação de acetilcolina, causando denervação química temporária².

Mesmo que todos os sorotipos inibam a liberação de acetilcolina dos terminais nervosos, suas proteínas-alvo intracelulares, suas características de ação e suas potências variam substancialmente². Os diferentes tipos de Toxina botulínica entram nas terminações nervosas colinérgicas periféricas, onde cada tipo por afinidade, cliva uma ou duas das três proteínas centrais do aparelho de neuroexocitose, resultando em inibição temporária e reversível da liberação de neurotransmissores³. A quantidade de neurotoxina é medida em unidades, de acordo a L-D50 (a dose de toxina que é letal em 50% dos camundongos Swiss Webster fêmeas por injeção peritoneal) da toxina específica. É recomendado utilizar as unidades exclusivas recomendadas por cada fabricante, porque a dosagem é tanto local e toxina específica⁴.

Existem sete sorotipos diferentes da neurotoxina botulínica, denominados A, B, C, D, E, F e G. A Toxina Botulínica tipo A conhecida também como Botox®, Dysport®, Xeomin®, Botulift® dentre outras, tem sido o sorotipo mais amplamente estudado para fins estéticos, sendo considerado um dos mais revolucionários métodos de rejuvenescimento facial, constituindo o procedimento cosmético não cirúrgico mais realizado no mundo⁵.

Após a utilização da Toxina Botulínica, novos receptores de acetilcolina, fisiologicamente acabam por reverter o processo de inibição instalado conferindo segurança no processo terapêutico e no organismo humano. Este processo ocorre pois a ação da neurotoxina não atinge o Sistema Nervoso Central (SNC), não havendo assim, bloqueio da liberação da acetilcolina, fazendo com que o processo seja reversível e reaplicável, conforme a necessidade de uso ao longo dos anos. O intervalo mínimo para aplicação da BT-A é de seis meses, no entanto isso varia de acordo com o perfil de cada paciente, a fim de evitar o risco de induzir resposta imunológica⁶. Nesse artigo indicaremos os benefícios do uso da toxina botulínica tipo A em procedimentos estéticos para o tratamento de rugas hiperkinéticas faciais.

Metodologia

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica acerca do uso de toxina botulínica tipo A para o tratamento das rugas hiperkinéticas faciais. Para tanto, foram utilizados artigos e trabalhos científicos publicados em revistas indexadas, no período de 1996 a 2017, abordando temas como toxinas botulínicas, estética, *Clostridium botulinum*, toxinas botulínicas tipo A, envelhecimento da pele dentro da área da Estética. A pesquisa foi realizada nas bases de dados Scielo, PubMed e Lilacs.

Para a seleção das fontes, foram consideradas como critério de inclusão, as bibliografias que abordassem o mecanismo de ação da toxina botulínica ou seu uso com finalidade estética e, conseqüentemente, foram excluídas aquelas que não atenderam ao tema proposto. As seguintes palavras-chave foram utilizadas: toxinas botulínicas, estética, *Clostridium botulinum*, toxinas botulínicas tipo A, envelhecimento da pele.

Resultados e Discussão

Foram selecionados 6 artigos nacionais, 33 artigos internacionais e 3 bulas de toxinas botulínicas comerciais.

Histórico

Na década de 1920 foram investigadas pela primeira vez possibilidades clínicas da toxina botulínica. No final da década de 1970, o Dr. Ed Maumenee sugeriu ao Dr. Alan Scott que a BTX-A poderia funcionar como um agente músculo-paralítico. Em um estudo de comparação em que BTX-A, fluorofosfato de diisopropila, veneno de cobra e álcool absoluto foram injetados nos músculos extra-oculares de macacos, Scott demonstrou a clara superioridade da BTX-A no realinhamento muscular efetivo sem causar danos a saúde do macaco em geral. Em 1980, Scott demonstrou o primeiro uso terapêutico em humanos no tratamento de estrabismo em que uma forma cristalina da toxina foi injetada intramuscularmente no músculo extraocular apropriado, denervando-a transitoriamente e resultando em realinhamento ocular⁷.

Nos últimos 25 anos, muitas indicações clínicas para a toxina botulínica foram descobertas. Tem sido usado no tratamento de blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonia cervical, dor neuropática, enxaqueca e hiperidrose. Pode até desempenhar um papel no tratamento da obesidade. As possibilidades cosméticas da Toxina Botulínica surgiram em 1987, quando um dos autores (JDAC) observou um amolecimento de linhas glabellares em pacientes cujo estrabismo e/ou blefarospasmo foram tratados com a mesma^{8,9}. Em 1992, foi descrita pela primeira vez na literatura médica, o uso de toxina botulínica tipo A da marca Botox® (Allergan, Irvine, Califórnia) para fins cosméticos⁶. A eficácia da toxina botulínica tipo A para melhoria das linhas de animação facial (dinâmicas) foi descoberta quando os pacientes foram tratados com quimiodenervação para distúrbios espásticos faciais experimentados com melhora cosmética¹⁰.

As linhas faciais superiores, incluindo linhas verticais de glabelo, linhas laterais e linhas horizontais da testa, foram as primeiras áreas documentadas para a aplicação estética da toxina botulínica tipo A¹⁰. O efeito da Toxina Botulínica depende da localização, volume e concentração administrados que, por sua vez, são relativos à profundidade, localização e tamanho do músculo alvo¹¹.

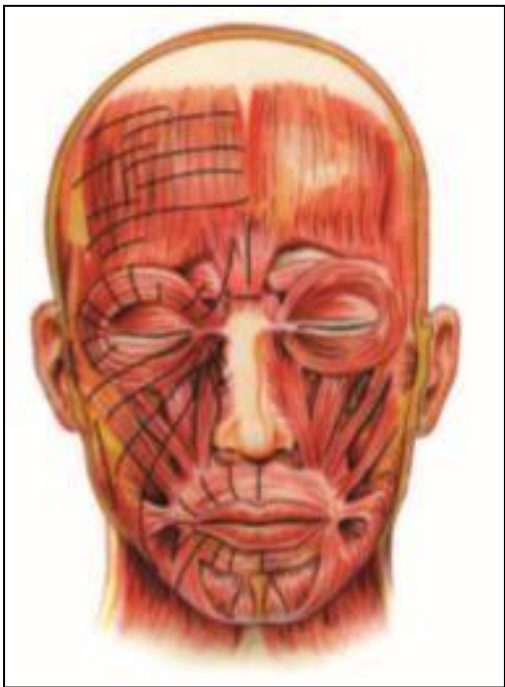


Figura 1. Músculos da face. Representação das rugas hipercinéticas formadas a partir da sua ação⁵ (Adaptado de SPOSITO, 2009).

As formulações de Toxina Botulínica são vendidas na forma liofilizada e devem ser reconstituídas com soro fisiológico antes da utilização. Os fabricantes de Botox® (Allergan Inc), Dysport (Ipsen Pharmaceuticals) recomendam que seus produtos devem ser reconstituídos com solução salina sem conservantes, na qual é a prática mais utilizada^{12,13,14}. É recomendável seguir as diretrizes do fabricante para o armazenamento e manuseio de todos os produtos da toxina botulínica. Especificamente, recomenda-se que a Toxina Botulínica reconstituída com soro fisiológico não preservado seja armazenada refrigerado (entre 2 e 8 °C) por no máximo 4 horas. Embora o produto provavelmente ainda esteja em plena potência após 4 horas, a esterilidade não pode mais ser garantida além desse ponto. No entanto, do ponto de vista prático, uso de BOTOX reconstituído ao longo de alguns dias, é prática comum e não foram relatados, nem eventos adversos nem perda significativa de potência resultante disso¹⁵.

Modo de ação, farmacologia e avaliação clínica

O mecanismo de ação da Toxina Botulínica nos terminais nervosos é resumido em cinco etapas principais: Sendo que a primeira etapa há uma ligação da Toxina Botulínica nos terminais nervosos colinérgicos periféricos na qual ela possui alta afinidade e especificidade; Logo após a essa etapa ocorre a Internalização da Toxina Botulínica; Desta forma acontece a terceira etapa chamada de translocação que é quando a cadeia leve é translocada através da membrana da vesícula; a penúltima etapa consiste na liberação da cadeia leve e dissociação da ligação

dissulfeto, e por finalizar as etapas, ocorre enfim a clivagem das proteínas SNARE (a cadeia leve cliva SNAP-25) resultando em bloqueio da liberação de neurotransmissores e, portanto, neuroparalisia¹⁶. Isso inibe a exocitose sináptica e incapacita a transmissão neural resultando em bloqueio da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular e, conseqüentemente, bloqueando a contração muscular¹⁷.

A inibição da neuroexocitose induzida por BoNT depende de vários fatores incluindo como a dose utilizada, o sorotipo da toxina, tipo de terminal nervoso colinérgico afetado e também a espécie animal¹⁸.

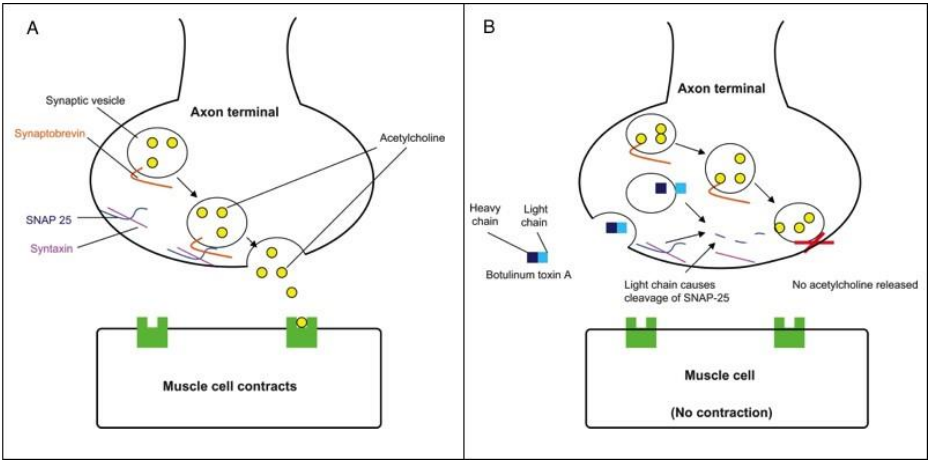


Figura 2. Mecanismo de ação da toxina botulínica. A) Contração normal das células musculares faciais; acetilcolina liberada do terminal nervoso se difunde pela fenda sináptica e se liga ao seu receptor na célula muscular. B) Ausência de contração após aplicação da toxina botulínica. Após a injeção de toxina botulínica tipo A no músculo, a neurotoxina é absorvida pelo terminal pré-sináptico, impedindo a liberação da acetilcolina na fenda sináptica. (Adaptado de TREMAINE; MCCULLOUGH, 2010)

A estrutura tridimensional mostra que as neurotoxinas contêm um domínio de ligação (cadeia pesada), um domínio catalítico (cadeia leve) e um domínio de translocação²⁰. De acordo com Jankovic (2004), a ação da toxina botulínica envolve um processo de quatro etapas: (1) alta afinidade, ligação específica ao sorotipo pelas cadeias pesadas a receptores na membrana pré-sináptica de terminações nervosas colinérgicas; (2) internalização dependente da energia mediada pelo aceitador do complexo (endocitose); (3) transloção do endossoma ácido para o citosol; e (4) clivagem enzimática pela cadeia leve, uma protease dependente de zinco, de proteínas selecionadas que são críticas para a fusão da vesícula de acetilcolina pré-sináptica com a membrana pré-sináptica, prevenindo assim a liberação de acetilcolina na sinapse (fig. 1).

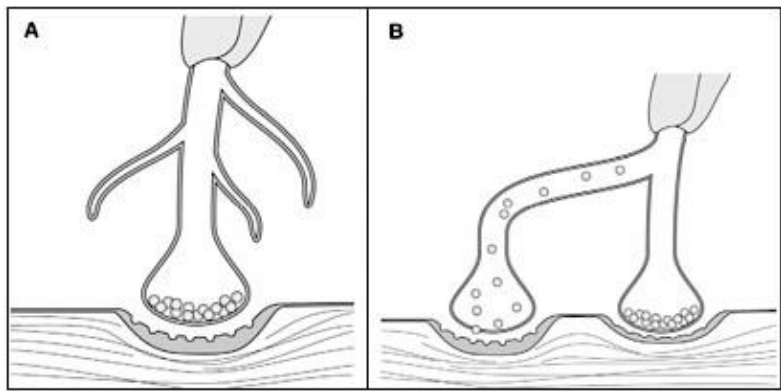


Figura 3. Rebrotamento axonal. A toxina botulínica induz atrofia de denervação reversível na junção neuromuscular. A) Fase inicial: ocorre a brotação axonal não colateral. B) Estes terminais nervosos estabelecem uma nova junção neuromuscular funcional que substitui a placa motora original²¹. (Adaptado de LAM, 2003).

Fisiologia da gênese das rugas hipercinéticas

O envelhecimento cutâneo é um processo biológico complexo que afeta várias camadas cutâneas, especialmente a derme, resultando na modificação do material genético. Entre os eventos que ocorrem nesse processo, estão: a deficiência de componentes nutricionais em diferentes tecidos, destruição tecidual por exposição ao sol, o efeito dos radicais livres na membrana celular, entre outras. O impacto no tecido cutâneo é a perda de elasticidade, redução na capacidade de regular níveis de água, e processo de renovação menos eficiente. As consequências são atrofia da pele e um processo geral de degeneração²².

Com o avanço da idade, a mudança histológica mais pronunciada na pele afeta principalmente a camada basal. O achatamento desta camada e um menor conteúdo dérmico alteram as propriedades mecânicas da pele. A pele envelhecida observada clinicamente, apresenta uma recuperação elástica reduzida após a deformação, com aspecto flácido, enrugado e desidratado^{23,24}.

As rugas são macro-cicatrizes clinicamente observáveis, sendo que este processo manifesta-se com cada exposição intermitente aos raios UV, onde houve cicatriz solar adicional (fotoenvelhecimento), que culmina por alterar a integridade estrutural da derme²⁵.

As rugas podem ser divididas ainda em três categorias: rugas finas, rugas de expressão, dobras e rugas gravitacionais. As rugas ou linhas de expressão são enquadradas ainda em outra categoria, a das rugas dinâmicas. Estas são decorrentes de movimentos repetitivos dos músculos da expressão facial, e aparecem apenas com o movimento. As rugas estáticas (finas) aparecem mesmo na ausência de movimento, e ocorre devido a fadiga das estruturas que constituem pele, devido a repetição de movimentos, e se manifestam, assim como as dinâmicas, ao redor dos olhos, na fronte, glabella, sulco nasogeniano e região perioral. As rugas gravitacionais assim

como as outras classificações, decorrem da flacidez do envelhecimento facial, e em conjunto com diversas alterações, ocasionam a ptose da estrutura facial²⁶. O uso constante dos músculos ligados à mímica facial, implicam no surgimento de rugas dinâmicas nas regiões de linhas periorbitárias, frontais e glabellares, tendo como tratamento a aplicação de toxina botulínica na área afetada²⁷.

Uso da toxina botulínica para fins estéticos

Na tentativa de atenuar os sinais reveladores de envelhecimento, originados pelo estresse, gravidade e emoções negativas, as injeções de toxina botulínica tipo A têm sido usadas para diminuir as indesejáveis rítmicas expressivas e negativas da face, produzindo uma fraqueza reversível dos músculos miméticos hiperfuncionais de expressão facial²⁸.

As injeções no corrugador e no músculo prócero bilateralmente foram consideradas efetivas para o tratamento de sulcos de sobrancelha glabellares verticais (“linhas de expressão”). Injeções em múltiplos locais no músculo frontal eliminam linhas horizontais na testa e injeções no músculo orbicular lateral são muito eficazes no tratamento das rugas do canto lateral (“pés de galinha”) ²⁹. A colocação inapropriada da dose de toxina botulínica, no entanto, pode resultar em perda de expressão facial e complicações desfigurantes³⁰.

Toxina botulínica no tratamento das rugas hiperkinéticas

Na face superior, a toxina botulínica é mais comumente usada para eliminar ou diminuir as linhas glabellares (músculos próceros e corrugadores), as rítmicas da testa (músculo frontal) e os pés de galinha (músculo orbicular dos olhos). Na face inferior, a toxina botulínica pode ser usada para tratar linhas labiais periorais (orbicular da boca, depressor do ângulo da boca e músculos mentuais)³¹.

As comissuras orais (músculos depressores do ângulo da boca) são outra área popular para a administração de toxina botulínica tipo A na face inferior. Como nas linhas dos lábios periorais, as rítmicas de comissuras orais não devem ser tratadas em pacientes nos quais a incompetência oral teria um impacto significativo no paciente (cantores, músicos, mergulhadores, etc.). Uma injeção é dada em cada lado diretamente no músculo depressor do ângulo da boca, cobrindo o corpo mandibular³¹.

O rosto contém muitos músculos e, portanto, é bem suprido de nervos e vasos sanguíneos. O conhecimento da anatomia facial é, portanto, um pré-requisito para ser apto a

realizar procedimentos estéticos com a Toxina Botulínica, a fim de maximizar a eficácia e minimizar o risco de eventos adversos³². Além das informações fornecidas pelo fabricante, existem várias diretrizes para a aplicação da Toxina Botulínica que contêm discussão detalhada da anatomia facial, indicação de doses e locais ideais para injeção (com base na severidade das rugas, tamanho e forma do músculo e o grau de imobilização requerido pelo paciente), e recomendações para o ângulo da injeção para entrega ótima da toxina ao músculo alvo^{33,34}. Para real eficácia, as injeções devem ser feitas em músculos relaxados³⁵. Erickson *et al.* recomendam que os pacientes estejam sentados eretos durante o procedimento, embora não haja consenso sobre esse aspecto do tratamento. O objetivo da prevenção das rugas é mais aplicável a pacientes mais jovens³⁶.

Após a aplicação, os pacientes devem ser instruídos a permanecerem acordados por pelo menos 4 horas para evitar a difusão do produto na direção errada, embora não haja dados para confirmar a necessidade dessa ação. Alguns profissionais da saúde também instruem os pacientes a contrair os músculos tratados durante as primeiras duas horas a fim de distribuir a toxina para todo o músculo, mas, novamente, isso pode ser desnecessário³⁷. Recomenda-se também, que logo após a aplicação da toxina, o paciente seja orientado a não se deitar e abaixar a cabeça, bem como não realizar atividades físicas no dia da aplicação, para que desta forma, a toxina não seja difundida para músculos adjacentes, e não ocorra assimetrias faciais⁶.

A toxina botulínica tipo A, tornou-se um componente substancial do rejuvenescimento facial trazendo benefícios no tratamento facial de músculos miméticos para suavizar rugas indesejadas, covinhas ou bandas podendo também produzir aprimoramento não cirúrgico da estética facial como elevação de sobrancelha, redução de mandíbula quadrada e correção do sorriso gengival. Quanto aos riscos, podemos citar a perda completa de movimento facial, que é bastante indesejada, pois leva a uma aparência plana e congelada, interferindo na sua função natural, podendo também alterar o equilíbrio dos músculos faciais causando ptose e criar um agrupamento dinâmico não natural do músculo orbicular do olho, transição abrupta das linhas da testa, ou recrutamento muscular secundário. Os músculos miméticos do rosto servem a muitas funções importantes: expressar linguagem e emoções, salivação e ingestão de alimentos, proteção e lubrificação ocular. Portanto, o estudo equilibrado de um plano de tratamento, pode evitar muitas dessas consequências garantindo assim um bom resultado estético⁴.

Em caso de repetidas aplicações, a toxina produzirá mudanças cumulativas nas junções neuromusculares, desta forma, o número de brotamentos axonais também aumentará com o número de injeções. Com o surgimento de brotamentos nervosos, o tônus muscular será parcialmente restaurado. Com o tempo ocorrerá o restabelecimento das proteínas de fusão e a evolução dos brotamentos, de modo em que ocorra a recuperação da junção neuromuscular⁵.

Várias das complicações discutidas acima podem ser potencialmente evitadas. Por exemplo, para evitar a indução de equimoses com injeção superficial, o paciente deve ser aconselhado a evitar o Ácido Acetilsalicílico(aspirina), os antiinflamatórios não-esteróides (AINES) e altas doses de vitamina E³⁸ por pelo menos uma semana antes da injeção. Da mesma forma, deve-se remover a maquiagem antes da injeção para permitir uma melhor visualização da área de tratamento e evitar pequenos vasos superficiais³⁹. Para diminuir o desconforto para o paciente, pode ser recomendado o uso de lidocaína tópica antes do procedimento, e a injeção lenta de pequenas quantidades de toxina botulínica tipo A concentrada usando uma agulha de calibre 30-34^{39,40,41}.

Segundo o fabricante da Xeomin®, existem dados limitados de estudos para o uso em pacientes com mais de 65 anos, quanto a indicação de uso em linhas hipercinéticas faciais. Até existirem estudos adicionais nesta faixa etária, não é recomendado para pacientes com idade superior a 65 anos. A aplicação de XEOMIN® em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos não foi testada, e por isso atualmente não é recomendada até que mais dados estejam disponíveis⁴².

Contra-indicações para o uso da Toxina Botulínica

De acordo com TREMAINE & MCCULLOUGH(2010), os fabricantes Allergan Inc. (Botox ®) e Medicis Aesthetics Inc (Dysport TM), afirmam existir várias contraindicações para o uso de toxina botulínica tipo A, incluindo infecção ativa no local da injeção ou história de reação de hipersensibilidade a qualquer um dos ingredientes (ex.: albumina humana, lactose ou solução salina).

Existem alguns possíveis riscos para aplicação de toxina botulínica, como por exemplo, a utilização de doses elevadas, podendo acarretar intensas paralisias neuromusculares, que não são aparentes logo após a aplicação, e podem incluir fraqueza generalizada, ptose, diplopia, distúrbios da deglutição ou da fala ou paralisia da musculatura respiratória⁴².

Ainda é possível relatar outros riscos, que poderão ocorrer com o uso da toxina, a exemplos de ptose superciliar e aparência de máscara, causadas por excesso de paralisia do músculo frontal, que é de bastante importância aos pacientes que se utilizam da expressão facial profissionalmente pois se tornarão inexpressivos. A ptose superciliar se unilateral levará a uma assimetria facial, podendo ser controlada através da utilização de uma técnica de aplicação correta associada a doses adequadas do medicamento. Outro exemplo de intercorrência é a elevação excessiva da cauda do supercílio, este efeito é especialmente importante em homens

que ficarão com uma expressão afeminada, isto ocorre por uma ação compensatória da porção lateral do músculo frontal quando toda a região central da testa e glabella estiverem paralisadas, logo, a correta técnica de aplicação e dosagem do medicamento podem evitar estas complicações. No Terço médio e inferior da face pode ocorrer também a ptose do lábio superior que acontece quando o músculo elevador do lábio superior é afetado durante a aplicação, por erro de técnica ou de dose. Pode ocorrer também, dificuldade para a movimentação dos lábios decorrente de doses elevadas sobre o músculo orbicular dos lábios para o tratamento das rugas periorais, resultando em dificuldade para assobiar, fumar, tocar instrumentos de sopro, etc. É necessária atenção redobrada também, para os procedimentos que o paciente se submeta após a aplicação de toxina botulínica, e que poderão interferir na duração dos resultados, como por exemplo, o uso de eletroestimulação facial com microcorrentes utilizados para o tratamento da flacidez facial, pois esse tratamento poderá induzir a contração dos músculos tratados com toxina e diminuir a duração dos efeitos da mesma sobre estes músculos⁵.

A toxina comercializa sob nome Dysport TM pode conter pequenas quantidades de proteína de leite de vaca e os pacientes que são alérgicos a isso não devem ser tratados com este produto. Baixas doses de toxina botulínica podem induzir uma crise neuromuscular. Pacientes com distúrbios neuromusculares preexistentes, incluindo miastenia gravis, síndrome de EatonLambert e esclerose lateral amiotrófica, não devem receber injeções de toxina botulínica.

De acordo com as bulas dos medicamentos, os pacientes que tomam antibióticos aminoglicosídeos, como exemplos, a amicacina, neomicina, estreptomicina, tobramicina e gentamicina, devem evitar a toxina botulínica, porque essa combinação pode potencializar o efeito da neurotoxina. Os pacientes também devem evitar injeções de toxina botulínica se estiverem tomando outros medicamentos que interfiram na transmissão neuromuscular, como sulfato de magnésio, succinilcolina, penicilamina, tetraciclinas, bloqueadores dos canais de cálcio, lincosamidas, polimixinas ou anticolinesterases^{12,13,42}.

Apesar da falta de evidências de teratogenicidade, ambos os medicamentos não devem ser administrados durante a gravidez, por se tratarem de fármacos de categoria C. Da mesma forma, não deve ser usada em pacientes lactantes, pois não existem estudos comprovando a ausência de sua excreção no leite humano. Além disso, a toxina tipo A não deve ser usada em indivíduos com distúrbio de sangramento e, se usada em pacientes que tomam medicamentos que afetam a coagulação, sua administração deve ser feita com cautela^{12,13,42}.

Conclusão

De acordo com os autores aqui citados, a toxina botulínica bloqueia a liberação de acetilcolina do terminal pré-sináptico da junção neuromuscular. Além disso, podemos ressaltar que outros medicamentos e doenças interferem na junção neuromuscular e nos efeitos da toxina botulínica.

Os principais determinantes da resposta clínica ao tratamento são a preparação da toxina, a anatomia individual do paciente, as relações de dose e resposta, o tempo de armazenamento da toxina após a reconstituição e a imunogenicidade. Para minimizar a resistência do anticorpo, deve-se usar a menor dose eficaz possível, usando o tratamento em intervalos de pelo menos 3 meses, a fim de evitar injeções de reforços. O uso contínuo da toxina botulínica, respeitando a margem de 3 meses entre as aplicações, ao reduzir as tensões mecânicas, permite que os sistemas de reparo da pele funcionem de maneira mais eficiente, restabelecendo colágeno e miofibrilas.

A TBA possui muitas vantagens, pois permite acesso a músculos específicos, tem efeito sustentável e reversível, não apresenta ausência de efeitos sensoriais, e suaviza rugas indesejadas, produzindo também aprimoramento não cirúrgico da estética facial. Apesar dos inúmeros benefícios, a toxina botulínica também apresenta efeitos adversos que incluem ptose, ectrópio, diplopia, contusões, queda de pálpebras, formação de hematomas e dores de cabeça temporárias.

Assim, é possível concluir que existem muitas vantagens na terapia com a toxina, se tratando de um método eficaz; reversível e não cirúrgico para o controle da hiperatividade da musculatura facial, através do relaxamento dos músculos contralaterais funcionais até que o local lesado se recupere. Em contrapartida também há desvantagens da terapia, sendo um método caro e, por não ser permanente, é contraindicado aos pacientes que necessitam de paralisia permanente.

Em adição, através deste estudo, foi possível constatar que o número de artigos, relatando o uso da toxina botulínica para fins estéticos, em pacientes com rugas hiperkinéticas, é baixo. Esses dados mostram a necessidade de mais publicações relacionadas ao tema.

Referências

1. Ilankovan V. Anatomy of ageing face. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52(3):195–202.
2. Small, REBECCA. Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *Am Fam Physician*, v. 90, n. 3, p. 168-175, 2014.
3. Montecucco C, Molgó J. Botulinum neurotoxins: revival of an old killer. *Curr Opin Pharmacol*. 2005; 5(3):274–279.
4. Hassouneh, B., & Newman, JP. Lasers, Fillers, and Neurotoxins. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2013; 21 (4), 585-598.
5. Sposito M.M.M. Toxina Botulínica do Tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico. *Acta Fisiátrica* 2009; 16(1): 25- 37.
6. Gimenez, R., Gemperli, R., Salles, A., & Ferreira, M. Análise retrospectiva das alterações das rugas faciais após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*. 2001; 25(2), 297-303.
7. Coleman, K. R., & Carruthers, J. Combination therapy with BOTOXtm and fillers: the new rejuvenation paradigm. *Dermatologic Therapy* 2006;19(3), 177–188.
8. Carruthers J, Carruthers A. BOTOX: beyond wrinkles. *Clin Dermatol* 2004; 22 : 89–93.
9. Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin type A. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 : 284–290.
10. Farahvash, M. REZA; Arad, SIMIN. Clostridium botulinum type A toxin for the treatment of upper face animation lines: an Iranian experience. *Journal of cosmetic dermatology*, v. 6, n. 3, p. 152-158, 2007.
11. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43(2): 249-259.
12. Botox ®. Irvine, CA: Allergan Inc; 2009. [folheto informativo do produto]
13. Dysport TM. Scottsdale, AZ: Medicis Aesthetics Inc; 2009. [folheto informativo do produto]
14. Garcia A, Fulton JE JR. Cosmetic denervation of the muscles of facial expression with botulinum toxin. A dose-response study. *Dermatol Surg* 1996;22:39-43.
15. Carruthers, A. Botulinum toxin type A: History and current cosmetic use in the upper face. *Disease-a-Month*, 2002; 48(5), 299–322.
16. Rossetto, O., Pirazzini, M., & Montecucco, C.. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nature Reviews Microbiology*, 2014; 12(8), 535–549.
17. Wheeler, A., & Smith, H. S.. Botulinum toxins: Mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology*, 2013; 306, 124–146.
18. Montecucco C, Molgó J. Botulinum neurotoxins: revival of an old killer. *Curr Opin Pharmacol*. 2005; 5(3):274–279.
19. Tremaine AM, McCullough JL. Botulinum toxin type A for the management of glabellar rhytids. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2010, Apr 7;3:15-23.
20. Jankovic, J. Botulinum toxin in clinical practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 75, n. 7, p. 951-957, 2004.
21. Lam, S. M.. The basic science of botulinum toxin. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 2003;11(4), 431–438.
22. Michalun, N.; Michalun M. V. Dicionário de ingredientes para cosmética e cuidados da pele. 3. ed. São Paulo: Senac, 2010.

23. Elsner, P., Fluhr, J. W., Gehring, W., Kerscher, M. J., Krutmann, J., Lademann, J., Zouboulis, C. C.. Anti-Aging Data and Support Claims - Consensus Statement. JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2011; 9, S1–S32.
24. Trojahn, C. *et al.* Characterizing Facial Skin Ageing in Humans : Disentangling Extrinsic from Intrinsic Biological Phenomena. BioMed Research International, v. 2015, p. 1–9, 2015.
25. Kang, S., Chung, J. H., Lee, J. H., Fisher, G. J., Wan, Y. S., Duell, E. A., & Voorhees, J. J. Topical N-acetyl cysteine and genistein prevent ultraviolet-light-induced signaling that leads to photoaging in human skin in vivo. Journal of Investigative Dermatology. 2003; 120(5), 835-841.
26. Guirro, ELAINE CALDEIRA DE OLIVEIRA; Guirro, RINALDO ROBERTO J. Fisioterapia dermatofuncional: fundamentos, recursos, patologias. 3. ed. São Paulo: Manole, 2004.
27. Galderma. O processo de envelhecimento. In GALDERMA. Map Galderma. São Paulo, 2014. cap. 1, p. 11-25.
28. Benedetto AV. The cosmetic uses of Botulinum toxin type A. Int J Dermatol. 1999;38:641–55.
29. Matarasso A , Matarasso SL, Brandt FS, *et al.* Botulinum A exotoxin for the management of platysma bands. Plast Reconstr Surg 103:645–52,1999.
30. Kokoska MS, Amato JB, Hollenbeak CS, *et al.* Modifications of eyebrow position with botulinum exotoxin A. Arch Facial Plast Surg 2002;4:244–7.
31. Dayan SH, Maas CS. Botulinum toxins for facial wrinkles: beyond glabellar lines. Facial Plast Surg Clin North Am. 2007;15(1):31–39, vi.
32. Nestor, MARK; Ablon, GLYNIS; Pickett, ANDY. Key parameters for the use of abobotulinumtoxinA in aesthetics: onset and duration. Aesthetic surgery journal, v. 37, n. suppl_1, p. S20-S31, 2017.
33. Lee SH, Wee SH, Kim HJ, *et al.* Abobotulinum toxin A and onabotulinum toxin A for masseteric hypertrophy: a split-face study in 25 Korean patients. J Dermatolog Treat . 2013; 24 (2): 133-136.
34. Erickson BP, Lee WW, Cohen J, Grunebaum LD. The role of neurotoxins in the periorbital and midfacial areas . Facial Plast Surg Clin North Am . 2015; 23 (2): 243-255.
35. Stephan S, Wang TD. Botulinum toxin: clinical techniques, applications, and complications. Facial Plast Surg. 2011;27(6):529-539.
36. Coleman SR, Grover R. The anatomy of the aging face: Volume loss and changes in 3-dimensional topography. Aesthet Surg J. 2006;26(1S):S4–S9.
37. Klein, Arnold William. Contraindications and complications with the use of botulinum toxin. Clinics in dermatology, v. 22, n. 1, p. 66-75, 2004.
38. Hexsel D, Mazzuco, Zechmeister M, *et al.* Complicações e efeitos adversos: diagnóstico e tratamento. Em: Hexel D, Trindade de Almeida A, editores. Uso cosmético da toxina botulínica. Porto Alegre: AGE Editoria; 2002. pp. 233-239.
39. Pena MA, Alam M, Yoo SS. Complications with the use of botulinum toxin type A for cosmetic applications and hyperhidrosis. Semin Cutan Med Surg. 2007;26(1):29–33.
40. Wollina U, Konrad H. Managing adverse events associated with botulinum toxin type A. Am J Clin Dermatol. 2005;6(3):141–150.

41. Alam M, Dover JS, Arndt KA. Pain associated with injection of botulinum A exotoxin reconstituted using isotonic sodium chloride with and without preservative: A doubleblind, randomized controlled trial. *Arch Dermatol.* 2002;138(4):510–514.
42. Xeomin®. Dessau-Rosslau, GER: Merz Pharma GmbH & Co. KGaA; 2013. [folheto informativo do produto]

2. Proposta de submissão

2.1 Revista: Revista Brasileira de Estética

2.2 Regras para Submissão:

Normas de publicação de Revista Brasileira de Estética

A Revista Brasileira de Estética é uma publicação com periodicidade trimestral e está aberta para a publicação e divulgação de artigos científicos das várias áreas relacionadas à Estética.

Os artigos publicados em Revista Brasileira de Estética poderão também ser publicados na versão eletrônica da revista (Internet) assim como em outros meios eletrônicos (CDROM) ou outros que surjam no futuro. Ao autorizar a publicação de seus artigos na revista, os autores concordam com estas condições.

A Revista Brasileira de Estética assume o “estilo Vancouver” preconizado pelo Comitê Internacional de Diretores de Revistas Médicas, com as especificações que são detalhadas a seguir. Ver o texto completo em inglês das Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals no site do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), www.icmje.org, na versão atualizada de dezembro de 2013.

Submissões devem ser enviadas através de cadastro no portal. <http://www.plugfacil.com.br/RBE/Login.aspx?Autor=S> A publicação dos artigos é uma decisão dos editores, baseada em avaliação por revisores anônimos (Artigos originais, Revisões, Perspectivas e Estudos de Caso) ou não.

Como os leitores da Revista Brasileira de Estética têm formação muito variada, recomenda-se que a linguagem de todos os artigos seja acessível ao não-especialista. Para garantir a uniformidade da linguagem dos artigos, as contribuições às várias seções da revista podem sofrer alterações editoriais. Em todos os casos, a publicação da versão final de cada artigo somente acontecerá após consentimento dos autores.

Revisão

São trabalhos que expõem criticamente o estado atual do conhecimento em alguma das áreas relacionadas à Estética. Revisões consistem necessariamente em síntese, análise, e avaliação de artigos originais já publicados em revistas científicas. Todas as contribuições a esta seção que suscitarem interesse editorial serão submetidas a revisão por pares anônimos.

Formato: Embora tenham cunho histórico, revisões não expõem necessariamente toda a história do seu tema, exceto quando a própria história da área for o objeto do artigo. O texto deve conter um resumo de até 200 palavras em português e outro em inglês. O restante do texto tem formato livre, mas deve ser subdividido em tópicos, identificados por subtítulos, para facilitar a leitura.

Texto: A totalidade do texto, incluindo a literatura citada e as legendas das figuras, não deve ultrapassar 25.000 caracteres, incluindo espaços.

Figuras e Tabelas: mesmas limitações dos artigos originais.

Referências: Máximo de 100 referências.