

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"Júlio de Mesquita Filho"
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

TOXINA BOTULÍNICA: MECANISMOS DE AÇÃO E APLICAÇÕES
ESTÉTICAS

MIRIÃ THRINYA MADEIRA MIRANDA

PROFA. DRA. TATIANA CALISSI PETRI

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto de Biotecnologia,
Campus de Botucatu, UNESP, para
obtenção de Bacharel em Ciências
Biomédicas.

Botucatu

2024

MIRIÃ THRINYA MADEIRA MIRANDA

TOXINA BOTULÍNICA: Mecanismos de ação e aplicações estéticas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biotecnologia de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" como requisito parcial para obtenção do diploma de graduação e título de Bacharel em Ciências Biomédicas sob orientação da Profa. Dra. Tatiana Calissi Petri.

Botucatu

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Miranda, Miriã Thrinya Madeira.

Toxina botulínica: mecanismos de ação e aplicações na
estética / Miriã Thrinya Madeira Miranda. - Botucatu, 2024

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências
biomédicas) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Instituto de Biociências, Botucatu

Orientador: Tatiane Calissi Petri

Capes: 31302017

1. Estética. 2. Face - Cuidado e higiene. 3. Pele - Rugas.
4. Rejuvenescimento. 5. Toxinas botulínicas tipo A.

Palavras-chave: Estética; Mecanismos de ação;

Rejuvenescimento facial; Rugas; Toxina botulínica tipo A.

MIRIÃ THRINYA MADEIRA MIRANDA

TOXINA BOTULÍNICA: Mecanismos de ação e aplicações estéticas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Estadual Paulista, como parte das exigências para a obtenção do título de Bacharel, do curso de Graduação em Ciências Biomédicas.

Botucatu, 02 de dezembro de 2024.
(data da defesa)

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Márcia Guimarães da Silva
IBB - UNESP

Profa. Dra. Luciane Alarcão Dias Melicio
IBB - UNESP

DEDICATÓRIA

Eu dedico este trabalho, que representa uma grande realização pessoal e profissional, à minha mãe, que apoiou todos meus grandes sonhos, e à minha irmã, que me reergueu em todos momentos difíceis e nunca me deixou cair.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à minha mãe que me criou sozinha e o fez da melhor forma possível, sempre me incentivando academicamente e apoiando meus grandes sonhos, sem medir esforços. Obrigada por acreditar em mim e me ajudar a conquistar tudo que tenho.

À minha irmã, que foi e sempre será meu alicerce e meu porto seguro. Eu não seria nada sem você e agradeço todos os dias por ter você na minha vida.

Ao meu pai (in memoriam), que, pelo curto tempo que tivemos, me fez sentir amada, me ensinou a amar e esteve presente através da família. Te sinto todos os dias em meu coração. Obrigada por me ensinar que "a vida é amor".

Também agradeço à família que construí em Botucatu, minha namorada, Giovanna Luiza, e meus cachorros, Lucas Bernardo e Maria Filomena, que depois de dias difíceis, eram meu conforto ao voltar para casa. Vocês fazem meus dias mais felizes e tornaram essa jornada muito mais leve. Obrigada por serem minha família.

Às amigas mais sinceras que construí, Douglas e Cindy. Sem vocês eu não teria chegado até aqui. Muito obrigada, não só pelos dias bons, mas também por estarem comigo nos momentos mais difíceis. Quero levar vocês para a vida toda.

Por fim, agradeço à UNESP por ter me aberto tantas portas, nacionais e internacionais. Sou imensamente grata por cada oportunidade que tive e que completamente mudaram a minha vida.

RESUMO

O envelhecimento promove diversas alterações estéticas na pele, como rugas e linhas de expressão. Estas são causadas majoritariamente pela perda de colágeno e alta atividade muscular. Com isso, a toxina botulínica do tipo A é uma importante ferramenta para o tratamento de rugas e linhas de expressão, minimizando os efeitos do envelhecimento. Sua aplicação é minimamente invasiva, temporária, dose-dependente, segura e eficaz, sendo indicada para o rejuvenescimento facial e com duração de até 6 meses. Sua segurança depende dos conhecimentos de anatomia, técnicas de injeção e dosagens adequadas para cada área a ser tratada. Dentre seus efeitos adversos, podemos citar: dor, edema, eritema, equimoses, cefaléia, infecção e algumas outras complicações severas. Portanto, é inerente que o profissional esteja devidamente capacitado para realizar o procedimento com segurança e entregar resultados satisfatórios. Este estudo tem como escopo elucidar os mecanismos de ação da toxina botulínica do tipo A, bem como compreender outros aspectos importantes para sua aplicação, como reconstituição, armazenamento, imunogenicidade, indicações e contraindicações voltadas para o rejuvenescimento facial.

Palavras chave: *toxina botulínica tipo A; estética; rejuvenescimento; mecanismos de ação farmacológica.*

ABSTRACT

Aging promotes various aesthetic changes in the skin, such as wrinkles and expression lines. These are primarily caused by the loss of collagen and high muscle activity. Consequently, botulinum toxin type A is an important tool for the treatment of wrinkles and expression lines, minimizing the effects of aging. Its application is minimally invasive, temporary, dose-dependent, safe, and effective, being recommended for facial rejuvenation with a duration of up to 6 months. Its safety depends on knowledge of anatomy, injection techniques, and appropriate dosages for each area to be treated. Among its adverse effects, we can mention: pain, edema, erythema, bruising, headache, infection, and some other severe complications. Therefore, it is essential that the professional is properly trained to perform the procedure safely and deliver satisfactory results. This study aims to elucidate the mechanisms of action of botulinum toxin type A, as well as to understand other important aspects for its application, such as reconstitution, storage, immunogenicity, its indications and contraindications related to facial rejuvenation.

Key words: *botulinum toxin type A; aesthetics; rejuvenation; mechanisms of pharmacological action.*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVOS.....	14
3 METODOLOGIA.....	15
4 RESULTADOS.....	16
4.1 ASPECTOS GERAIS DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A.....	16
4.2 RECONSTITUIÇÃO E ARMAZENAMENTO.....	17
4.3 MECANISMO DE AÇÃO.....	18
4.4 IMUNOGENICIDADE.....	21
4.5 TÉCNICAS DE APLICAÇÃO.....	22
4.6 INDICAÇÕES ESTÉTICAS.....	23
4.7 EFEITOS ADVERSOS E CONSIDERAÇÕES DE SEGURANÇA.....	25
6 DISCUSSÃO.....	26
6 CONCLUSÃO.....	27
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação tridimensional da TBA.....	17
Figura 2 - Liberação normal da acetilcolina na contração muscular.....	20
Figura 3 - Bloqueio da liberação da acetilcolina sob ação da TBA.....	20
Figura 4 - Músculo faciais utilizados no tratamento com TBA.....	23
Figura 5 - Resultados antes e depois da aplicação de TBA em músculos faciais para o tratamento e prevenção de rugas e linhas de expressão.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TBA - Toxina botulínica do tipo A

ACH - Acetilcolina

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo natural, gradual e dinâmico, que pode ser dividido em intrínseco e extrínseco. Isto é, causado por fatores internos, como queda de níveis hormonais, formação de radicais livres e encurtamento dos telômeros, e externos, como exposição solar, poluição, tabagismo e alcoolismo (Fagnani, *et al.*, 2013).

Com o passar dos anos, diversos sinais de envelhecimento se tornam cada vez mais aparentes, como as rugas dinâmicas e estáticas. A primeira trata-se daquelas visíveis quando há contração muscular, também conhecida como linhas de expressão, enquanto as estáticas ocorrem mesmo quando o músculo se encontra em repouso (Nunes Gouveia, *et al.*, 2020)

Por sua vez, as rugas e linhas de expressão são consequência da perda de colágeno e alta atividade muscular. Seu tratamento e prevenção podem ser feitos através de diversos procedimentos estéticos, mas a toxina botulínica vem ganhando destaque por sua eficiência e segurança (De Sousa Brito, Borges Marquez Barbosa, 2020).

A toxina botulínica, conhecida popularmente como “botox”, é uma neurotoxina produzida por uma bactéria chamada *Clostridium botulinum*. Quando ingerida em grandes quantidades, a bactéria é capaz de bloquear os sinais nervosos do cérebro para o músculo, causando uma paralisia generalizada, conhecida como botulismo. No entanto, quando injetada em pequenas quantidades, causa um relaxamento local, bloqueando apenas o impulso nervoso que estimula o músculo-alvo (De Oliveira, *et al.*, 2022).

O botulismo, transmitido através da ingestão de alimentos contaminados ou infecção de feridas, causa a paralisia dos músculos da face, membros e respiratórios (De Sousa Brito, Borges Marquez Barbosa, 2020). Sua primeira descrição foi publicada em 1817, pelo médico alemão Justinus Kerner, que associou as mortes por intoxicação alimentar com a toxina encontrada em salsichas infectadas. Assim, a doença passou a ser um problema de saúde pública no século 19, com o advento da conservação de alimentos. Atualmente, com o maior controle da preparação industrial de alimentos, o botulismo é considerado raro e não há necessidade de vacinação (França Saraiva Wanderley, *et al.*, 2021; De Mello Sposito, 2009).

Por muitos anos, a toxina foi considerada causadora de doenças e, apenas na década de 1970, foi descoberta como agente terapêutico. Em 1989, após anos de pesquisa, foi aprovada para tratamento de estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial. Posteriormente, muitos outros usos clínicos foram estudados, tornando-se uma ferramenta importante para distúrbios do movimento. No ano 2000, foi finalmente aprovada para o tratamento de rugas faciais, passando a ser assim altamente comercializada (França Saraiva Wanderley, *et al.*, 2021; De Mello Sposito, 2009).

A Toxina Botulínica do tipo A (TBA) atua diretamente na paralisação do músculo e, por isso, é recomendada para tratar rugas já existentes e prevenir o aparecimento de novos vincos na pele. É uma técnica não cirúrgica, minimamente invasiva, temporária, dose-dependente, potente e eficaz, e, por isso, é uma das mais utilizadas para o rejuvenescimento facial (Nunes Gouveia, *et al.*, 2020).

A busca por tratamentos faciais tem crescido significativamente no Brasil, com ênfase em TBA. Sua combinação com preenchedores de ácido hialurônico e bioestimuladores de colágeno tem mostrado resultados satisfatórios devido sua ação preventiva no processo de envelhecimento (Giro Berwanger, Martins, 2023).

Além da estética, os diferentes sorotipos da toxina, principalmente A e B, podem ser utilizados no tratamento de patologias odontológicas, oftalmológicas e neurológicas, como bruxismo, contrações involuntárias, rigidez muscular, estrabismo, hiperidrose, entre outras. No entanto, estes não serão o foco do estudo apresentado (De Paulo, Gobbi de Oliveira, 2018).

Desta maneira, com o aumento da sua procura, é fundamental que o profissional biomédico conheça todos os processos inerentes ao procedimento, desde a estrutura química da molécula até suas técnicas de aplicação. Tudo isso, para que haja resultados satisfatórios, naturais e com segurança, visando o bem-estar do paciente.

2 OBJETIVOS

Este trabalho de revisão tem como objetivo geral compreender os mecanismos de ação da toxina botulínica do tipo A, quando injetada nos músculos faciais para fins estéticos. Ademais, serão abordados outros aspectos importantes para sua aplicação, como estrutura química da molécula, reconstituição, armazenamento, imunogenicidade, técnicas de aplicação, indicações e contraindicações.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho constitui uma revisão bibliográfica de caráter descritivo, com o objetivo de detalhar minuciosamente os mecanismos de ação e outros diferentes processos envolvidos na aplicação de toxina botulínica do tipo A. A coleta de dados foi realizada através da busca de artigos científicos publicados no PubMed e Google Acadêmico. Para isso, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: toxina botulínica tipo A, estética, rejuvenescimento e mecanismos de ação farmacológica. Para pesquisas mais direcionadas, empregou-se o uso do operador booleano AND. No total, foram encontrados 1708 artigos que contemplam toxina botulínica, estética e mecanismos de ação, além de 1868 artigos abrangendo toxina botulínica e rejuvenescimento. Foram apenas selecionadas publicações feitas nos últimos vinte anos e que apresentavam conteúdos voltados à estética facial. Os principais critérios de exclusão foram materiais com finalidades terapêuticas e fora do período temporal previamente estabelecido. Após análise, 17 artigos datados de 2009 a 2024 foram escolhidos. Foi realizada uma leitura analítica de todos os estudos a fim de organizar as informações obtidas e construir um trabalho completo, aprofundando os conhecimentos ao redor da toxina botulínica e descrevendo sistematicamente seus processos agregados.

4 RESULTADOS

4.1 ASPECTOS GERAIS DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A

Clostridium botulinum é uma bactéria Gram (+) anaeróbica que, naturalmente, por meio da esporulação, produz oito tipos de neurotoxinas botulínicas, identificadas pelas letras A, B, C1, C2, D, E, F e G (França Saraiva Wanderley, *et al.*, 2021). Dentre todos, a TBA está em destaque, devido sua eficácia e efeito prolongado em aplicações estéticas para correção de rugas e linhas de expressão. A substância é produzida em laboratório para fins estéticos e terapêuticos, sendo potencialmente enfraquecida, para que seus efeitos sejam apenas locais e não resultem em patologia (De Oliveira, *et al.*, 2022).

Sua manipulação é feita por meio de uma cultura da bactéria supracitada, produzindo uma substância cristalina estável. Posteriormente, ela é submetida a diferentes métodos de secagem e adição de albumina humana, que funciona como um estabilizador da proteína. A purificação da solução é realizada a partir de uma série de precipitações em ambiente ácido, retirando todos os resíduos contaminantes. Ela é essencial para evitar reações adversas e diminuir seu potencial imunológico. Por fim, o produto é esterilizado por meio de filtrações e embalado à vácuo em frasco estéril congelado (Laboissière Cardoso, 2020).

Existem sete marcas comerciais aprovadas pela ANVISA no Brasil, com eficácia e segurança comprovadas, mas com diferenças na composição, indicações e potências: Botox®, Xeomin®, Prosigne®, Dysport®, Botulift®, Botulim® e Nabota® (De Oliveira, *et al.*, 2022). A sua parésia local ocorre entre o terceiro e décimo dia após a aplicação, com picos de ação durante a segunda ou terceira semana. Sua duração é de 3 a 6 meses e se faz necessário reaplicações periódicas para manutenção de efeitos prolongados (De Paulo, Gobbi de Oliveira, 2018).

A molécula da TBA é formada por uma cadeia polipeptídica simples e única de 150 kDa, que é composta por duas porções, L e H. A cadeia leve (L), de 50 kDa, possui atividade catalítica e seu sítio ativo é uma cavidade contendo íon zinco. Ela é responsável pela atividade metaloproteásica zinco dependente que impede a liberação dos neurotransmissores, através do bloqueio das vesículas de fusão pré-sinápticas (DE MELLO SPOSITO, 2009).

A cadeia pesada (H) está subdividida em Hc, domínio de ligação, e Hn, domínio de translocação, com 50 kDa cada. A primeira está relacionada com a atividade de fusão da membrana e formação de canais iônicos seletivos transmembrânicos, ligando-se ao neurônio. Já a segunda, com a ligação específica aos receptores neuronais existentes na sua superfície externa. Logo, a cadeia H como um todo é essencial para a ligação aos receptores extracelulares e internalização na célula nervosa, além da translocação da cadeia L para o citoplasma do neurônio. A imagem tridimensional da TBA está representada na Figura 1 (De Mello Sposito, 2009).

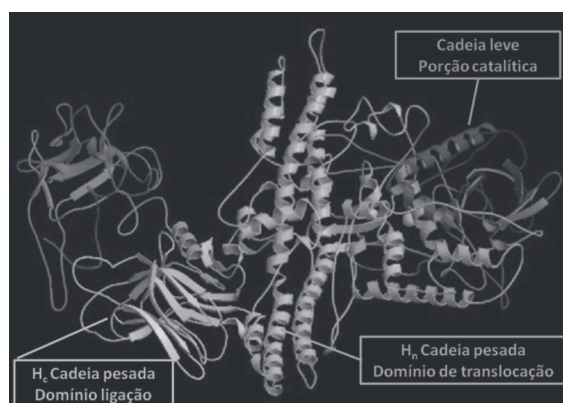


Figura 1 - Representação tridimensional da TBA
Fonte: De Mello Sposito, 2009

Dessa forma, a TBA apresenta três diferentes domínios com funções diferentes, unidas por uma ponte dissulfídica associada a um átomo de zinco. Esta forte ligação é fundamental para a integridade e, por conseguinte, atividade biológica da molécula. Quando sintetizada em laboratório para fins terapêuticos, é associada a proteínas não tóxicas, que protegem a neurotoxina da degradação (De Mello Sposito, 2009; Laboissière Cardoso, 2020).

4.2 RECONSTITUIÇÃO E ARMAZENAMENTO

A TBA é adquirida e armazenada em frasco-ampola que contém 100 unidades de toxina na forma de pó liofilizado. Por isso, faz-se necessário sua reconstituição com soro 0,9% estéril sem conservantes. O procedimento de diluição não é complexo, porém requer cautela para que não haja quebra e inativação das moléculas. As proporções toxina-diluinte ficam a critério do profissional, uma vez

que a quantidade de unidades será a mesma e é mensurada de acordo com a necessidade de cada paciente (Mosconi, 2018).

A proteína é sensível ao calor e à luz, portanto, deve ser mantida sob condições de temperatura controladas. Recomenda-se armazená-la em ambiente escuro entre 2°C e 8°C, podendo variar de acordo com a marca e recomendações do fabricante. Além disso, alguns outros cuidados são importantes, como: manter o produto em sua embalagem original, evitar contaminações, proteger contra a luz direta, manter longe de fontes de calor, evitar agitações excessivas, vibrações ou quedas bruscas e verificar regularmente as datas de validade (INDREL, 2023).

Ressalta-se que, após reconstituída, a mescla apresenta estabilidade de 24 horas. Por isso, deve ser utilizada no menor tempo possível. A toxina que fica armazenada durante semanas, tende a perder sua eficácia e aumentar o risco de contaminação (Laboissière Cardoso, 2020).

4.3 MECANISMO DE AÇÃO

Por serem consequência do aumento das atividades musculares, as rugas dinâmicas e estáticas podem ser tratadas e prevenidas pelo uso da TBA. Esta, atua de forma local como um bloqueador neuromuscular temporário, inibindo a contração do músculo-alvo através do bloqueio da transmissão de impulsos nervosos. A seguir, será descrito o mecanismo de ação da proteína quando injetada nos músculos faciais para fins estéticos (Gomes de Nascimento, *et al.*, 2020).

O tecido muscular é caracterizado pela sua contratilidade, ou seja, capacidade de se contrair, e excitabilidade, capacidade de responder a um estímulo nervoso. Ele é constituído por células alongadas, em forma de fibras, que estão agrupadas em feixes. Os filamentos finos são compostos por actina, tropomiosina e troponina, e os filamentos grossos de miosina (Teixeira Silva, 2024).

Para que ocorra a contração, é necessário um impulso nervoso (estímulo), que é enviado pelo sistema nervoso através de um nervo. Este é transmitido por meio de diversos neurônios até chegar ao músculo. Esse ponto de encontro é denominado junção neuromuscular, um tipo de fenda sináptica onde a extremidade do axônio entra em contato com as fibras musculares. Nesse local, é liberado um neurotransmissor, chamado acetilcolina (ACH), responsável por estimular as fibras musculares e liberar íons cálcio (Teixeira Silva, 2024).

O cálcio atua na troponina, constituinte dos filamentos finos, alterando sua configuração e fazendo com que o sítio de ligação da actina seja exposto. Com isso, as cabeças de miosina e actina se ligam, deslizando-se entre si, o que resulta na contração das fibras e, conseqüentemente, do músculo. Ao final do estímulo, o cálcio é imediatamente rebombeado para o interior da musculatura, finalizando o processo de contração (Teixeira Silva, 2024).

Para entender a ação da TBA, é necessário compreender o funcionamento do sistema nervoso, que é formado por uma extensa rede de células nervosas. Esse conjunto de células, denominadas neurônios, regula as funções fisiológicas e as reações aos estímulos externos. Os neurônios podem ser pré-ganglionares, conectando o sistema nervoso central e gânglios, ou pós-ganglionares, que conduzem os estímulos dos gânglios até o órgão efector (Laboissière Cardoso, 2020).

Uma transmissão neuromuscular, entre um neurônio e fibra muscular, se inicia com o transporte da colina do líquido extracelular para o citoplasma do neurônio. Em seguida, ocorre a sua acetilação junto à acetil coenzima A através da enzima colina acetiltransferase, formando a ACH. O potencial de ação transmitido pelos neurônios até a junção neuromuscular abre os canais das membranas sinápticas, permitindo o aumento de cálcio intracelular. Com isso, ocorre a fusão das vesículas de ACH pela ação das proteínas SNAREs e liberação dos neurotransmissores no espaço sináptico. Estes, se ligam aos receptores na junção neuromuscular, o que resulta na contração muscular (Laboissière Cardoso, 2020).

A toxina botulínica age sobre a liberação da ACH nas junções neuromusculares, diminuindo a contração muscular. Como visto anteriormente, essa propriedade é interessante para o tratamento de patologias relacionadas com o movimento e também de rugas dinâmicas e estáticas (De Mello Sposito, 2009).

Uma vez injetada no músculo, a TBA se liga a um receptor de alta afinidade encontrado nos neurônios colinérgicos, produtores de ACH, dos nervos motores. Essa interação ocorre através do domínio de ligação da cadeia pesada e inicia o seu processo de internalização. A entrada da molécula de TBA para o interior da célula nervosa ocorre por meio de endocitose, isto é, formação de vesículas. Esse processo é mediado pelos domínios de translocação e ligação da cadeia pesada, facilitando a passagem da cadeia leve, parte tóxica do produto, para o compartimento citoplasmático do terminal nervoso (Laboissière Cardoso, 2020).

Ao entrar no axônio, a ponte dissulfídica que une a cadeia L e H da proteína é clivada, liberando a cadeia leve (parte ativa da molécula) no citoplasma. A cadeia leve é responsável por quebrar as ligações peptídicas do complexo SNARE, que é formado pelas proteínas SNAP-25 e SYNTAXIN. Tanto a SNARE quanto as ligações peptídicas são específicas para cada sorotipo da toxina, sendo que a TBA quebra especificamente a SNAP-25 (Laboissière Cardoso, 2020; Aquino de Souza, 2023).

Essa atividade proteolítica ocorre apenas na presença de zinco e impede a fusão das vesículas de ACH com a membrana celular do terminal nervoso. Dessa forma, não há a liberação de ACH nas fendas sinápticas, impossibilitando a contração muscular (De Mello Sposito, 2009). A seguir, a Figura 2 ilustra o processo normal de liberação de ACH, resultando em contração muscular, e a Figura 3, a ação da TBA no bloqueio de sua liberação.

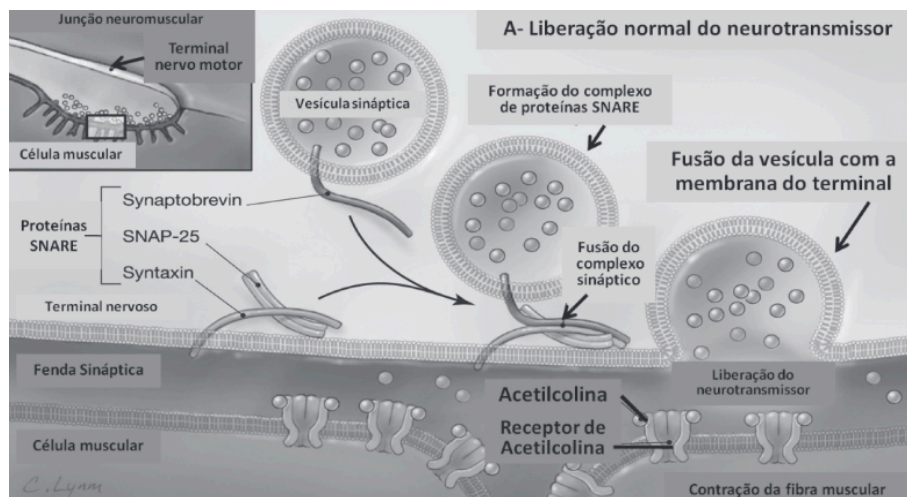


Figura 2 - Liberação normal de acetilcolina na contração muscular
Fonte: De Mello Sposito, 2009

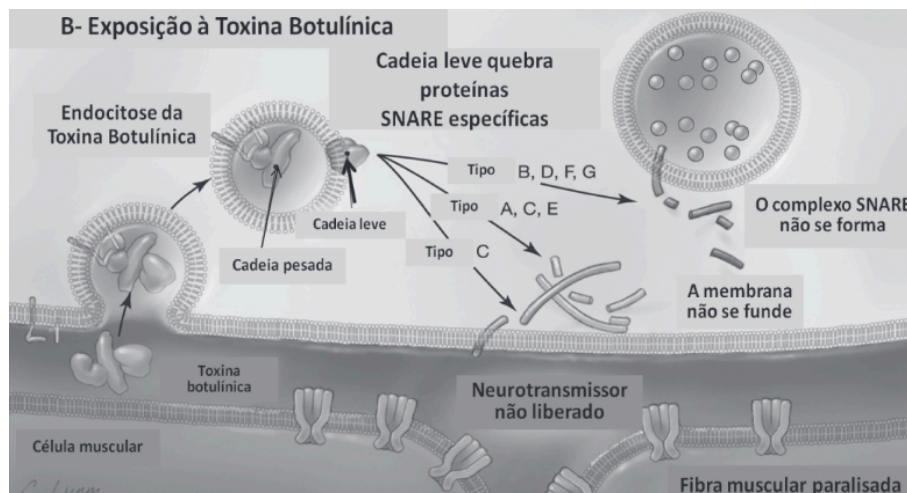


Figura 3 - Bloqueio da liberação de acetilcolina sob ação da TBA
Fonte: De Mello Sposito, 2009

Após aproximadamente dois meses, ocorre o brotamento de novos terminais nervosos, que se conectam com as fibras musculares, formando novas fendas sinápticas. Com isso, a capacidade de contração muscular gradativamente se restabelece à medida que os efeitos da toxina enfraquecem. Ao final do processo, as junções neuromusculares originais recuperam sua função e os brotamentos regridem, retornando suas atividades para sua forma inicial (Aquino de Souza, 2023).

A neurotoxina não atinge o sistema nervoso central, conferindo segurança ao tratamento. O processo é reversível e reaplicável por quantidade de vezes necessárias até atingir o objetivo estético. O início da resposta fisiológica é estabelecido em seis horas, mas os resultados se tornam visíveis dentro de 24 a 72 horas. O bloqueio dura em média duas semanas a seis meses, dependendo da dose e fatores individuais (Laboissière Cardoso, 2020).

Além disso, a TBA possui outros mecanismos de ação terapêuticos que afetam: os fusos musculares (efeito antidistônico), podendo ser utilizada como tratamento de patologias distônicas; a liberação de peptídeos relacionados com a dor (efeito antinociceptiva); o sistema nervoso autônomo, auxiliando em condições com hiperatividade da musculatura lisa, como disfunção do esfíncter anal, anismo, fissura anal, etc; tecidos glandulares, importante para o bloqueio de hipersecreções, como hiperidrose e hiperlacrimação; bexiga e próstata, melhorando incontinência urinária e obstruções com ou sem hiperplasia (De Mello Sposito, 2009).

4.4 IMUNOGENICIDADE

A imunogenicidade refere-se à capacidade de um produto de induzir uma resposta imunológica. Como a toxina botulínica é produzida por bactérias, o corpo humano pode reconhecê-la como um corpo estranho (antígeno) e estimular a produção de anticorpos. Estes se ligam à TBA, diminuindo sua efetividade e produzindo células de memória, que irão provocar novas respostas imunes em aplicações sequenciais (Dos Santos, *et al.*, 2023; De Mello Sposito, 2009).

Alguns outros fatores contribuem para a resposta imunológica, conhecida como "efeito vacina". A presença de proteínas acessórias não tóxicas associadas, como lactose e albumina, o próprio sistema imune do paciente, a fabricação e

armazenamento da toxina são variáveis de risco para a falha terapêutica (Dos Santos, *et al.*, 2023).

Muitas vezes, erros de fabricação e armazenamento podem levar à inativação parcial de moléculas, cujo potencial imune é mantido. Portanto, a quantidade de toxina inativa em uma preparação determina seu potencial para induzir uma resposta imunológica. Quanto maior esse potencial, menor a qualidade imunológica do produto (De Mello Sposito, 2009).

Na literatura, há uma deficiência de estudos que comprovam a imunogenicidade da TBA para fins estéticos e sua correlação com o “efeito vacina”. As doses usadas para os tratamentos não parecem resultar em taxas significativas na formação de anticorpos. Entretanto, é importante ressaltar que uma baixa concentração de TBA colabora com a redução da resposta imunológica (Dos Santos, *et al.*, 2023).

Para minimizar o desenvolvimento de anticorpos e garantir a eficácia do tratamento, é recomendado o uso de baixas doses terapêuticas associadas a intervalos maiores entre as sessões. Dado que, a diminuição do intervalo entre as aplicações pode aumentar a probabilidade de indução da resposta imune, com formação de anticorpos. Conforme indicado na bula, as reaplicações devem obedecer o período mínimo de três meses (Dos Santos, *et al.*, 2023).

4.5 TÉCNICAS DE APLICAÇÃO

A TBA deve ser injetada nos músculos-alvos, de acordo com os objetivos estéticos. O seu tratamento é indicado principalmente para o terço superior da face, reduzindo rugas glabellares (músculo prócero e corrugador), frontais (músculo frontal) e periorbitais (lateral do músculo orbicular dos olhos). Entretanto, também é possível tratar áreas do terço médio e inferior, amenizando rugas nasais, periorais e mentuais (Laboissière Cardoso, 2020).

Há duas principais formas de aplicação da TBA no rejuvenescimento facial. A técnica padrão consiste na injeção em ângulo perpendicular à pele e a técnica de microinjeção utiliza doses pequenas em locais superficiais. Ambas são feitas via intramuscular por meio de agulhas de calibre 30 ou 32 injetadas no músculo a ser tratado. Antes da aplicação, devem ser feitas marcações nos pontos de injeção, mantendo uma distância de 1cm dos músculos não desejados. Existem outras vias

de aplicação utilizadas para tratamentos não-estéticos, que não abrangem os objetivos do estudo (Laboissière Cardoso, 2020).

4.6 INDICAÇÕES ESTÉTICAS

No rejuvenescimento facial, a TBA é aplicada nos músculos da expressão facial visando a melhora da aparência das rugas dinâmicas causadas pela atividade muscular. Ainda, foi comprovado sua eficácia em suavizar e prevenir o aparecimento de rugas estáticas (França Saraiva Wanderley, *et al.*, 2021).

Por isso, o tratamento pode ser feito nos músculos frontais (I), prócero (II), corrugador do supercílio (III), orbicular do olho (IV), nasal (V), orbicular dos lábios (VI), depressor do ângulo da boca (VII) e mental (VIII) (Nunes Gouveia, *et al.*, 2020). A seguir, a Figura 4 descreve todos os músculos mencionados acima.

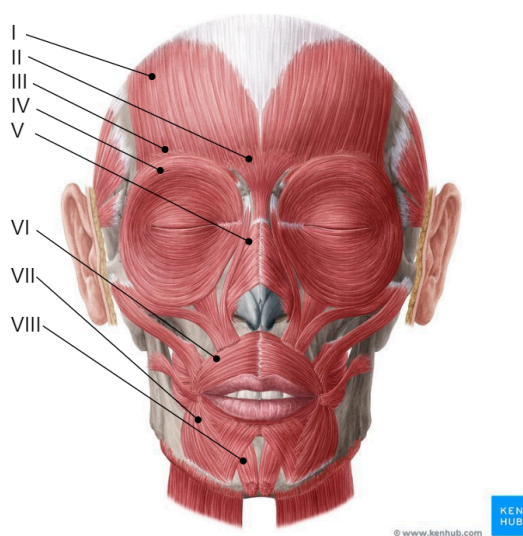


Figura 4 - Músculos faciais utilizados no tratamento com TBA
Fonte: KenHub, 2023 [imagem editada]

A contração do músculo frontal ocasiona a formação de rugas horizontais que, com o passar do tempo, podem marcar permanentemente. A aplicação de pontos de TBA paralelos ao músculo suaviza linhas dinâmicas e estáticas, além de promover o arqueamento das sobrancelhas. Já as rugas glabellares, localizadas entre as duas sobrancelhas, ocorrem pela contração do músculo corrugador do supercílio e prócero. Alguns pontos de toxina em ambos músculos podem minimizar o aparecimento das linhas verticais, que causam expressão de preocupação e raiva (Nascimento Orrico Infantini, 2022).

O tratamento de rugas periorbitais, conhecidas como “pés de galinha”, é feito através do bloqueio lateral do músculo orbicular dos olhos. Os pontos de aplicação devem estar distribuídos entre a cauda da sobrancelha e o arco zigomático, formando um semicírculo. É recomendado que as aplicações sejam superficiais, devido a presença de pequenos vasos. No entanto, injeções próximas ao arco zigomático podem ser levemente mais profundas, onde há contração muscular máxima (Laboissière Cardoso, 2020).

Ademais, o tratamento com a neurotoxina também é indicado para as rugas nasais e mentuais, elevar os cantos da boca e corrigir assimetrias faciais. Todos os pontos devem manter uma distância de 0,5 a 1cm entre si, respeitando o distanciamento de 1cm de estruturas importantes, como bordas ósseas da órbita, sobrancelhas e comissura labial. Não existe uma dose padrão por área ou grupo muscular, visto que a força dos músculos é diferente entre cada paciente (Laboissière Cardoso, 2020; Nascimento Orrico Infantini, 2022).

A seguir, na Figura 5, encontra-se um caso clínico de aplicação de toxina botulínica para o tratamento de linhas de expressão. Foram feitos diferentes pontos nos músculos frontais, corrugadores, orbiculares dos olhos e nasais. À esquerda, está registrado o antes e, à direita, os resultados finais após aplicação.



Figura 5 - Resultados antes e depois da aplicação de TBA em músculos faciais para o tratamento e prevenção de rugas e linhas de expressão.
Fonte: Nascimento Orrico Infantini, 2022

4.7 EFEITOS ADVERSOS E CONSIDERAÇÕES DE SEGURANÇA

A revisão bibliográfica desenvolvida no presente trabalho apontou para uma baixa incidência de intercorrências na aplicação de TBA. No entanto, deve ser utilizada com cautela de acordo com suas indicações. No primeiro momento, é importante realizar uma anamnese detalhada, a fim de coletar dados relevantes para a identificação de contraindicações e escolha da estratégia de tratamento com base na queixa do paciente (Laboissière Cardoso, 2020).

No que tange às contraindicações, estas podem ser absolutas, em que o procedimento deve ser totalmente desconsiderado, ou relativas, em que alguns sinais de alerta devem ser examinados. Dentre as contraindicações absolutas, podemos citar: alergias aos componentes da substância, infecções nos locais de injeção, doenças neuromusculares, imunológicas ou coagulopatias, gestantes e lactantes. Dentre as contraindicações relativas, temos: doenças miastenias graves, esclerose lateral amiotrófica, miopatias, Síndrome de Lambert-Eaton, coagulopatias, doenças autoimunes, lesões dermatoses no local do tratamento e uso de alguns medicamentos. As interações medicamentosas estão relacionadas com drogas que interferem na ação muscular e na junção neuromuscular (Laboissière Cardoso, 2020).

Existem alguns efeitos adversos que podem ser observados, mas geralmente são leves e passageiros. No local da aplicação, o paciente pode apresentar eritema, dor, edema, equimoses, cefaléia, sensibilidade, náuseas e infecção localizada. Estes, causados pelo trauma da injeção, regredem naturalmente, e podem ser evitados se obedecidos os protocolos técnicos (Nunes Gouveia, *et al.*, 2020).

As principais complicações severas incluem ptose de sobrelanceira, ptose labial, ptose palpebral, paralisia do músculo facial, diplopia, assimetrias e hematomas. Estas podem ocorrer devido ao armazenamento errôneo do produto, doses inadequadas, erro na manipulação ou má aplicação, e tendem a regredir de forma espontânea entre 2 a 4 semanas (Nascimento Orrico Infantini, 2022).

A ptose palpebral, queda da pálpebra superior, é uma das complicações mais relevantes da TBA. Isso porque, ela afeta o campo de visão do paciente. Normalmente, ela é causada por diluições muito altas, injeções muito próximas a borda orbital, intensa manipulação da área e maiores difusões (De Sousa Brito, Borges Marquez Barbosa, 2020).

A ptose de sobrancelhas é uma intercorrência comum advinda da tentativa de tratamento do músculo frontal. Aplicações muito próximas às sobrancelhas ou com altas doses pode levar à fraqueza muscular e conseqüente queda unilateral ou bilateral. Já a ptose labial é resultado de uma sobredosagem da neurotóxica no lábio superior. Como conseqüência, ocasiona uma incapacidade de aproximar os lábios, dificultando a alimentação e fala (França Saraiva Wanderley, *et al.*, 2021).

Apesar das complicações serem na maioria leves, podem causar desconforto e preocupação ao paciente. Ainda, uma vez que a toxina é instalada, não é possível reverter seus efeitos. Portanto, é de suma importância que o profissional saiba como evitar e tratar tanto as complicações leves quanto severas (França Saraiva Wanderley, *et al.*, 2021; Laboissière Cardoso, 2020).

5 DISCUSSÃO

Como descrito por diversos autores, a TBA é um dos tratamentos de rejuvenescimento facial mais buscados atualmente, devido sua eficácia e segurança (De Mello Sposito, 2009; Laboissière Cardoso, 2020; Nunes Gouveia, *et al.*, 2020). A neurotoxina, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, apresenta um mecanismo de ação altamente específico, que, através da revisão de literatura, foi minuciosamente descrito.

Ao ser aplicada nos músculos faciais, a TBA age inibindo a liberação da ACH, um neurotransmissor fundamental para a contração muscular. Conseqüentemente, há uma redução temporária da atividade muscular, o que ocasiona uma suavização de rugas e linhas de expressão (De Mello Sposito, 2009). Estudos de Nascimento Orrico Infantini (2022) demonstraram eficácia comprovada para o tratamento de rugas glabulares, na testa, nariz e ao redor dos olhos. Ainda, Laboissière Cardoso (2020) cita outros usos da TBA, que pode ser aplicada no terço médio e inferior da face para a minimização de rugas mentuais, elevar os cantos da boca e corrigir assimetrias faciais.

No entanto, é importante destacar que existem complicações associadas ao uso da TBA. Estas podem ser leves, como eritema, dor e edema, ou severas, como ptose palpebral e assimetrias faciais. Para minimizar o risco de intercorrências, é inerente dominar as técnicas de injeção, utilizar doses adequadas e realizar o armazenamento correto do produto. Além disso, faz-se necessário conhecer todas

as contraindicações do procedimento (Laboissière Cardoso, 2020; Nascimento Orrico Infantini, 2022).

A imunogenicidade da neurotoxina, embora não tenha sido amplamente investigada, é um aspecto importante a ser considerado em aplicações consecutivas. Como apontado por Dos Santos et al. (2023), o desenvolvimento de anticorpos pode reduzir a eficácia do tratamento, fenômeno conhecido como “efeito vacina”. Por isso, é necessário respeitar o intervalo mínimo de três meses entre sessões e utilizar as dosagens dentro dos limites terapêuticos.

Para alcançar resultados estéticos satisfatórios e minimizar a ocorrência de efeitos adversos, é fundamental que os profissionais tenham conhecimento absoluto da anatomia facial, técnicas, dosagens, reconstituição e armazenamento do produto. Além disso, devem estar preparados para manejar quaisquer complicações que possam surgir (Nunes Gouveia, *et al.*, 2020; Nascimento Orrico Infantini, 2022).

6 CONCLUSÃO

Ante todo o ponderado, é possível concluir que a TBA, quando utilizada de forma correta, é uma importante ferramenta para o rejuvenescimento facial. A compreensão de seu mecanismo de ação, associado ao correto manuseio e técnicas de aplicação são inerentes para entregar resultados satisfatórios e minimizar a incidência de complicações. Dentre suas diferentes aplicações estéticas, o tratamento é majoritariamente voltado ao terço superior da face, tratando e prevenindo rugas dinâmicas e estáticas. No entanto, outras áreas faciais também recebem o tratamento. Dessa forma, é de suma importância que o profissional esteja devidamente capacitado para realizar o procedimento, estudando a fundo todos os aspectos abordados ao longo do presente trabalho.

O presente trabalho evidencia a necessidade de novos estudos controlados e de longo prazo para avaliar os efeitos do uso frequente da toxina principalmente em termos de segurança e eficácia. Além disso, há uma escassez de artigos que abordam a imunogenicidade da neurotoxina quando utilizada para fins estéticos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FAGNANI, Sandra, *et al.* Envelhecimento cutâneo. **Revista de Trabalhos Acadêmicos**, Campus Niterói, 2013. Disponível em: <http://revista.universo.edu.br/index.php?journal=1reta2&page=article&op=viewArticle&path%5B%5D=1464>. Acesso em: 7 out. 2024.

NUNES GOUVEIA, Beatriz, *et al.* O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos. **Revista Brasileira Militar de Ciências (RBMC)**, Goiás, ano 2020, v. 6, n. 16, p. 56-63, 3 dez. 2020. DOI <https://doi.org/10.36414/rbmc.v6i16.72>. Disponível em: <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/72/49>. Acesso em: 6 out. 2024.

DE SOUSA BRITO, Aline; BORGES MARQUEZ BARBOSA, Daniela. **A utilização da toxina botulínica tipo A para alcançar a estética facial**. Revista Terra & Cultura, Londrina, ano 2020, v. 36, ed. 70, p. 75-86, Junho 2020. Disponível em: <http://publicacoes.unifil.br/index.php/Revistatest/article/view/1354/1251>. Acesso em: 7 out. 2024.

FRANÇA SARAIVA WANDERLEY, Juliana, *et al.* Toxina Botulínica e sua relevância na estética orofacial: Revisão de literatura. **Revista Cathedral**, [S. l.], ano 2021, v. 3, n. 3, p. 69-82, 1 set. 2021. Disponível em: <http://cathedral.ojs.galoa.com.br/index.php/cathedral/article/view/364/118>. Acesso em: 6 out. 2024.

DE PAULO, Elton Vicente; GOBBI DE OLIVEIRA, Renata Cristina. Avaliação e sugestão de protocolo estético para aplicação de toxina botulínica do tipo A em pacientes adultos. **Revista UNINGÁ**, Maringá, PR, v. 55, ed. 4, p. 158-167, dez. 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/thrin/Downloads/karina,+Editor+da+revista,+55+4+art+15+ok.pdf>. Acesso em: 13 out. 2024.

GIRO BERWANGER, Fernanda Yvoce; MARTINS, Wesley. Toxina botulínica em procedimentos estéticos: Uma revisão integrativa da literatura. **Research, Society**

and Development, [s. l.], ano 2023, v. 12, ed. 6, 1 jul. 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i6.42271>. Acesso em: 13 out. 2024.

DE OLIVEIRA, Jaqueline Kelli *et al.* Aplicações da toxina botulínica do tipo A para melhorar o processo de envelhecimento. **Revista Eletrônica de Trabalhos Acadêmicos**, Goiânia, v. 7, ed. 10, 2022. Disponível em: <http://revista.universo.edu.br/index.php?journal=3GOIANIA4&page=article&op=viewFile&path%5B%5D=12107&path%5B%5D=6853>. Acesso em: 7 out. 2024.

LABOISSIÈRE CARDOSO, Nathália. **O uso de toxina botulínica no tratamento de rugas dinâmicas**. Centro Universitário de Brasília, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/15042/1/Nathalia%20Laboissiere.pdf>. Acesso em: 2 nov. 2024.

DE MELLO SPOSITO, Maria Matilde. **Toxina Botulínica do Tipo A: Mecanismo de ação**. Acta Fisiátrica, [S. l.], ano 2009, v. 16, n. 1, p. 25-37, 9 mar. 2009. DOI 10.11606/issn.2317-0190.v16i1a103037. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/103037>. Acesso em: 16 out. 2024.

KENHUB. **Músculos da face**. [S. l.], 7 nov. 2023. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/musculos-faciais>. Acesso em: 3 nov. 2024.

TEIXEIRA SILVA, Flávia; RIGOLDI BONJARDIM, Leonardo. **Contração Muscular. Fisiologia Básica**, [s. l.], 2024. Disponível em: https://cesad.ufs.br/ORBI/public/uploadCatalogo/15181716022012Fisiologia_Basica_aula_5.pdf. Acesso em: 20 out. 2024.

TORREJAIS, M.M. **Fuso muscular e junção neuromuscular**. [S. l.]: UNIOESTE, 2024. Disponível em: <https://www.unioeste.br/portal/microscopio-virtual/tecido-muscular/fuso-muscular-e-juncao-neuromuscular#:~:text=O%20fuso%20muscular%20é%20uma,uma%20cápsula%20de%20tecido%20conjuntivo>. Acesso em: 27 out. 2024.

MOSCONI, P. M.; OLIVEIRA, R. C. G. de. ESTUDO DA TOXINA BOTULÍNICA E SUA DILUIÇÃO. **Revista Uningá**, [S. l.], v. 55, n. S3, p. 84–95, 2018. DOI: 10.46311/2318-0579.55.eUJ776. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uninga/article/view/776>. Acesso em: 28 oct. 2024.

INDREL. **Armazenamento Adequado da Toxina Botulínica**: Garantindo sua Eficácia e Segurança. [S. l.], 28 jun. 2023. Disponível em: <https://www.indrel.com.br/2023/06/armazenamento-toxina-botulinica/#:~:text=A%20toxina%20botulínica%20é%20uma%20proteína%20sensível%20ao%20calor%20e,sup,eriores%20a%2025°C>. Acesso em: 29 out. 2024.

AQUINO DE SOUZA, Kamila, *et al.* IMUNOGENICIDADE ASSOCIADA AO TRATAMENTO COM TOXINA BOTULÍNICA. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. e414227, 2023. DOI: 10.47820/recima21.v4i1.4227. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/4227>. Acesso em: 2 nov. 2024.

DOS SANTOS, Bruna Naiara, *et al.* Fator de imunogenicidade e intervalo entre aplicações da toxina botulínica tipo A. **FMU Centro Universitário**, [s. l.], ano 2023, v. 11, ed. 6, 30 nov. 2023. Disponível em: <https://revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ACIS/article/view/2918>. Acesso em: 2 nov. 2024.

NASCIMENTO ORRICO INFANTINI, Raissa Helena. **Aplicação de Toxina Botulínica de forma preventiva no Terço Superior e Médio da Face**: Relato de caso clínico. Faculdade Sete Lagoas, [s. l.], 2022. Disponível em: <https://www.ciodonto.edu.br/monografia/files/original/bc3883e30da2453b78f471bd3ee4011b.pdf>. Acesso em: 3 nov. 2024.