

FACULDADE DE SETE LAGOAS

ISABELLE ARRIVABENE DOS SANTOS

**O USO OFF-LABEL DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: benefícios da técnica de
injeção intradérmica**

SÃO LUÍS

2022

ISABELLE ARRIVABENE DOS SANTOS

**O USO OFF-LABEL DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: benefícios da técnica de
injeção intradérmica**

Artigo científico apresentado ao Curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FÁCSETE como requisito parcial para a conclusão do Curso de Harmonização Orofacial.

Orientador: Prof. Dr. Diogo Rubim

SÃO LUÍS

2022



Isabelle Arrivabene dos Santos

O USO OFF-LABEL DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: benefícios da técnica de injeção intradérmica

Trabalho de conclusão de curso de especialização *Lato sensu* da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em harmonização orofacial.

Área de concentração: odontologia.

Aprovada em 13 / 06 / 2022 pela banca constituída dos seguintes professores:



Prof. Dr. Diogo Rubim
Orientador



1º Examinador



2º Examinador

Sete Lagoas 13 de junho 2022.

O USO OFF-LABEL DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: benefícios da técnica de injeção intradérmica

THE OFF-LABEL USE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A: benefits of the intradermal injection technique

Isabelle Arrivabene dos Santos¹

RESUMO

A aplicação de toxina botulínica é um dos procedimentos estéticos mais solicitados no mundo, do que decorre a relevância desta revisão bibliográfica sobre o uso off-label da toxina botulínica tipo A, especialmente da técnica de injeção intradérmica - um dos usos off-label mais comuns na prática estética -, que permite uma melhor calibração de ação com um resultado suave e natural, resultando em benefícios de melhora da textura da pele e lifting facial pelo relaxamento e não paralisação do músculo.

Palavras-chave: Toxina Botulínica A. Injeção Intradérmica. Microbotox. Mesobotox.

ABSTRACT

Botulinum toxin application is one of the most requested aesthetic procedures in the world, hence the relevance of this literature review on the off-label use of botulinum toxin type A, especially the intradermal injection technique - one of the most common off-label uses in aesthetic practice - which allows a better calibration of action with a smooth and natural result, resulting in benefits of improving skin texture and face lifting by relaxing and not paralyzing the muscle.

Key words: Botulinum Toxin A. Intradermal Injection. Microbotox. Mesobotox.

¹ Especialista em Endodontia (UNINGÁ) e Saúde da Família (UNASUS/UFMA) e Pós- Graduanda em Harmonização Orofacial (FACSETE). E-mail: isarrivabene@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A toxina botulínica é uma poderosa neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* que foi aprovada para fins estéticos no campo da dermatologia desde 2002, mas foi relatada pela primeira vez para reduzir o aparecimento de rugas faciais em 1992 por Alastair e Jean Carruthers (SATRIYASA BK, 2019).

A mesma consiste em uma mistura de proteínas junto com a neurotoxina que é responsável pelo resultado e mecanismo de ação do produto. A toxina, se divide em uma cadeia leve e uma cadeia pesada, onde ambas são ligadas por ligação dissulfeto (VARGAS DCO e PERDÓMO HAG, et al., 2018; SHAR AR, 2018).

A neurotoxina botulínica existe em sete diferentes sorotipos denominados A, B, C, D, E, F e G. Sendo a toxina do tipo A e do tipo B as utilizadas para fins estéticos em países desenvolvidos. No Brasil, a toxina do tipo A (BoNt/A) é a comercializada para os profissionais da saúde (LI ZJ, 2013; VARGAS DCO e PERDÓMO HAG, et al., 2018, STEINSAPIR KD, et al., 2015).

Seu mecanismo de ação envolve a inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, produzindo assim o resultado final do relaxamento muscular. Devido aos seus anexos em tecidos moles, os músculos faciais puxam a pele e produzem expressões faciais. A aplicação de BoNt/A intramuscular, pode amenizar as linhas de expressões dinâmicas. No entanto, a sua eficácia e o bom perfil de segurança da toxina levaram à expansão de suas aplicações para outros fins como contorno facial, correção de assimetria facial e rejuvenescimento (SATRIYASA BK, 2019).

As injeções podem ser realizadas em diferentes níveis, obtendo efeitos diferentes. De fato, as injeções podem ser diretamente intramusculares, subcutâneas ou intradérmicas (“injeções multiníveis”). O nível de injeções regula a potência do efeito no músculo: se o nível for profundo (injeção intramuscular), o efeito será forte, enquanto se for médio ou superficial (subcutâneo e intradérmico), o efeito será suave. Isto permite uma calibragem fina da ação sobre a atividade muscular, obtendo uma alta personalização do tratamento, com um resultado estético pessoal perfeito (IOZZO et al, 2014).

Um método de aplicação chamado de “microbotox” ou “mesobotox” foi desenvolvido por Wu no ano 2000, visando fornecer efeitos de aparência mais natural para os pacientes.

O objetivo deste artigo é fornecer uma boa revisão da literatura sobre a injeção intradérmica da toxina botulínica tipo A no tratamento para redução de rugas faciais e aparência da pele, como também expor variadas combinações com outros ativos e formas de aplicação da BoNT/A intradérmica.

INJEÇÃO INTRADÉRMICA DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

O uso off-label da toxina botulínica tipo A em uma variedade de procedimentos cosméticos tornou-se mais popular nos últimos anos. Um dos usos off-label mais comuns na prática estética é a técnica de injeção intradérmica, que demonstrou fornecer benefícios em termos de melhora da textura da pele e lifting facial (SMALL R., 2014).

A técnica de injeção intradérmica ou subdérmica, também conhecida como “microbotox” ou “mesobotox” envolve o uso de uma concentração de BoNT/A mais baixa do que a tradicional utilizada na técnica de injeção intramuscular, e injetada em várias alíquotas minúsculas sobre as áreas avaliadas necessárias (PETCHNGAOVILAI C, 2009).

O método envolve a injeção sistemática de múltiplas pápulas de BoNT-A altamente diluído em intervalos de 0,8 a 1,0 cm na derme ou na interface entre a derme e a superfície dos músculos faciais. Propõe-se que as micro-injecções suavizem as marcas da pele, induzam a atrofia em massa do suor glândulas sebáceas e enfraqueçam a superfície das fibras musculares que se inserem na pele (SMAS), reduzindo assim as linhas finas e rugas faciais (CALVANI F, 2019).

A BoNT-A diluída impede a difusão nos músculos mais profundos, o que muitas vezes leva a uma aparência “congelada”. A diminuição do suor e sebo pela diminuição da atividade da glândula melhora a aparência (qualidade) da pele especialmente na testa (SATRIYASA BK, 2019).

Há difusão da toxina nas células dérmicas (facilitada pela diluição alta), onde o BoNT-A pode alterar as taxas de biossíntese de colágeno e produção de substâncias inflamatórias/ citocinas (CONH JE, 2020).

A diluição da TB para microdoses se inicia com a diluição de um frasco de 100U de toxina botulínica com 2ml de soro fisiológico 0,9%. Dessa solução, retira-se 0,04ml (duas unidades) acrescentando-se 0,40ml (volume correspondente a 10 “unidades”) de soro fisiológico 0,9% em seringa BD Ultra Fine II® curta de 1ml e agulha 8mm, completando volume total de 0,48ml (12 “unidades”). Essa é a diluição final, sendo cada 0,04ml – 01 unidade (PETCHNGAOVILAI C, 2009).

EFICÁCIA DA TÉCNICA

Tem sido sugerido que, em termos de tratamento de rugas faciais, não há diferença na duração dos efeitos antirrugas da BoNT/A por aplicação intradérmica e intramuscular (SIRITHANABADEEKUL P, 2018). Com a técnica intramuscular tradicional, os efeitos clínicos imediatos são geralmente observados dentro de 1 a 4 dias após o tratamento, com picos de efeitos observados em 1 a 4 semanas e resquícios até 60-120 dias (SATRIYASA B, 2019, COHN J, 2020).

Sirithanabadeekul *et al.* em 2018, comparou a eficácia da concentração comum (diluição de 7,5 mL para dar 6,67 unidades por 0,1 mL) vs. diluição de injeção intradérmica (diluição de 15 mL para dar 3,33 unidades por 0,1 mL) de toxina botulínica tipo A (Dysport) para lifting facial em asiáticos, em mulheres na faixa etária de 32 a 61 anos, e ambas as concentrações ofereceram redução da flacidez e rugas faciais, sem diferença estatística. Os efeitos aumentaram gradualmente e duraram um mínimo 12 semanas com ambas as concentrações.



Figura 1: rosto de uma paciente antes do procedimento (A, D e G), semana 2 (B, E e H), a semana 12 (C, F, I) mostrando a redução de flacidez e rugas faciais. A face direita (G, H, I) foi submetida a concentração comum e a face esquerda à injeção intradérmica (D, E, F).

Wanitphakdeedecha *et al.* realizou um estudo com trinta indivíduos de idade média entre 20 a 35 anos e leve flacidez facial, onde utilizou-se da diluição de 500 U de toxina botulínica (Dysport; Ipsen Biopharm Ltd.) em 7 mL de cloreto de sódio usando um técnica de injeção intradérmica, os efeitos a longo prazo foram avaliados e acompanhados até 6 meses após o tratamento, e a melhora foi estatisticamente significativa.

Dado a dose correta, técnica adequada e boa seleção do paciente, a técnica intradérmica também pode produzir resultados significativos com efeitos duradouros de até 3 meses, semelhantes à longevidade dos efeitos relatados anteriormente para a técnica intramuscular tradicional.

A aplicação da toxina botulínica nos músculos periorbitais é utilizada para reduzir as linhas de expressão na região, corrigir a altura das sobranceiras e tratar blefaroespasmos. Essa área de aplicação pode gerar efeitos colaterais indesejáveis como ptose palpebral, edema das pálpebras inferiores, linha de demarcação artificial entre a área tratada do músculo orbicular e região malar, xeroftalmia, ectrópio, estrabismo e hematomas (EL-MINAWI H *et al.*, 2010).

Baseado nisso, um estudo realizado com 300 pacientes, de 18 a 72 anos, demonstrou alto índice de eficácia segundo o grau de satisfação do paciente, com 86% dos casos relatando que o resultado foi melhor com a aplicação de microdoses de TB em relação a tratamento prévio somente com pontos clássicos. Em nenhum dos casos ocorreu a linha de demarcação esteticamente inaceitável entre a pálpebra inferior e a região malar, sendo portanto uma técnica considerada bem eficaz e segura. (OLIVEIRA GB, ROSSI NCP, MOREIRA BMT, 2016).

No que diz relação aos diferentes componentes de envelhecimento da região inferior da face e pescoço, um estudo realizado por Awaida *et al.* mostra que pacientes previamente tratados com a elevação Nefertiti foram injetados usando a técnica de microbotox com uma dose média de 154U. Bandas platismais com contração, bochechas e volume do pescoço atingido apresentaram uma melhoria estatisticamente significativa.

A técnica de microbotox melhorou as papadas e o volume do pescoço mais do que a técnica de Nefertiti, enquanto as bandas platismais em repouso e com contração foram melhoradas pela técnica de Nefertiti. Cem por cento dos pacientes estavam satisfeitos com ambos os procedimentos.

VARIAÇÃO DA TÉCNICA INTRADÉRMICA DE TOXINA BOTULÍNICA A

Calvani *et al.* destacou em estudo a injeção de microdoses de toxina botulínica pela técnica de microagulhamento com dispositivo elétrico como uma possível variante das técnicas botulínicas até então conhecidas. A solução de botox nessa técnica é hiperconcentrada quando comparada à diluição tradicional ou comparada ao microbotox ou mesobotox. Além disso, a técnica de injeção é diferente porque não são realizadas microgotículas superficiais espalhadas, mas quantidades pequenas, homogêneas e controladas de solução são injetados.

Observou-se em 63 pacientes, que o microtrauma induziu a produção de fatores de crescimento pela multiplicação de fibroblastos e a síntese de colágeno e elastina (MILANI SF, 2021, KIM J, 2018). Portanto, o objetivo desta técnica foi de misturar 2 métodos diferentes que são tão valiosos para melhorar a textura da pele, tratar manchas prematuras que nem sempre requerem terapias mais importantes, melhorar a regulação do sebo das glândulas sebáceas e dar aos participantes uma visual mais fresco, com uma mudança refinada e elegante.

ASSOCIAÇÃO DA TÉCNICA INTRADÉRMICA DE TOXINA BOTULÍNICA A COM OUTROS ATIVOS

JongSeo Kim, MD em seu estudo, combinou ácido microhialurônico e o microbotox inventando uma solução de injeção única na qual o ácido hialurônico (S-HA) é misturado com a toxina botulínica A. Para reduzir o risco de formação de nódulo dérmico, foram utilizados AH monofásico polidensificado e injetor automático, sendo a quantidade de toxina foi de aproximadamente 0,04 U e a quantidade de S-HA foi de 0,001 cc por local de injeção intradérmica. Em 50 pacientes, as mudanças nas rugas finas foram medidas usando um derma scope, e a hidratação dérmica foi medida pela perda de água transepitérmica e pelos níveis de hidratação do estrato córneo. A conclusão foi que as alterações da perda de água transepitérmica e hidratação do estrato córneo foram estatisticamente significativas em 4 e 8 semanas (MILANI SF, 2021).



Figura 2: A e C. Antes da aplicação da mistura de ácido hialurônico e toxina botulínica e; B e D. 4 semanas após a aplicação mostrando melhora significativa na região de orbicular dos olhos e malar que tornaram-se mais brilhantes.

EFEITOS NO ASPECTO DA PELE

Quando o tecido alvo da toxina botulínica é um grupo muscular, ocorre paresia por denervação química, quando é uma glândula, a mesma perde sua função de secreção.

O efeito da toxina na glândula sebácea ainda é abstrato, pois até o momento não foi comprovado a relação da glândula sebácea com o receptor colinérgico e se a presença da acetilcolina realmente estimula a sua secreção e consequente destruição. Mesmo sem essa comprovação, estudos sugerem que a pele oleosa pode ser mais suscetível à regulação colinérgica do que a pele normal devido à maior abundância de sebócitos com mais receptores colinérgicos, porém, segundo alguns estudos esses achados podem ser respondidos por secreção das glândulas sudoríparas na mesma região ou até mesmo maior síntese de colágeno (MIN P, et al., 2015; LI ZJ, 2013; BERTOSSE D, et al., 2019).

Yasmina Ahmed El Attar e Ahmad Nofal avaliaram sobre a eficiência do microbotox para o tratamento de poros faciais largos. Trinta e cinco pacientes com poros faciais largos receberam uma única sessão de microbotox. Medições objetivas em relação à melhoria do tamanho dos poros foram confirmadas por exame dermatoscópico e a satisfação do paciente foi medida pela escala de satisfação Likert. O acompanhamento dos pacientes foi feito por 1 ano e os resultados médios objetivos foram de 87,2%. Concluiu-se assim que uma única sessão de tratamento de microbotox foi segura e eficaz para a redução do tamanho dos poros faciais. Melhora da textura e oleosidade da pele também foi observado (KIM JONGSEO, 2018).



Figura 3 e 4: (A) Paciente com poros dilatados antes da injeção intradérmica de microbotox. (B) Melhora significativa após 1 semana da aplicação).

CONCLUSÃO

Os atuais estudos demonstram que as toxinas botulínicas exibem características biológicas e efeitos sobre muitos tipos de células humanas, o que vem aumentando as indicações de uso da mesma. Aparentemente, essas toxinas têm uma zona de influência bem maior do que o foi originalmente entendido, e esses eventos são baseados em respostas celulares individuais e os impactos colinérgicos da BoNT – A.

A técnica de injeção intradérmica de toxina botulínica tipo A tornou-se eficiente na maioria dos artigos científicos encontrados. Isso pode ser alcançado hiperdiluído a BTA e distribuindo através de vários pontos de injeção para cada área (“injeções multiponto”). Além disso, as injeções podem ser realizadas em diferentes níveis (“injeções multinível”). O nível das injeções regula a potência do efeito no músculo: se o nível for profundo (intramuscular), o efeito será forte, enquanto se for médio ou superficial (subcutâneo e intradérmico), o efeito será suave.

Isso permite uma calibração fina da ação sobre a atividade muscular com um resultado estético pessoal.

As rítmicas faciais foram completamente resolvidas no caso de pele jovem e bem reduzidas no caso de pele envelhecida, deixando um aspecto natural tanto nas rugas estáticas quanto nas dinâmicas com o uso da toxina botulínica intradérmica.

Ainda há muito a ser aprendido sobre essas toxinas e seus mecanismos de ação. Como tal, a evidência indica que existe terreno fértil para estudos futuros, o que é altamente provável para resultar em descobertas impactantes na medicina e estética.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATTAR Yasmina Ahmed El; NOFAL Ahmad. **Microbotox for the treatment of wide facial pores: A promising therapeutic approach**, J Cosmet Dermatol. 2020;00:1–6.

AWAIDA, Cyril J; JABBOUR, Samer F.; RAYESS, Youssef A; EL KHOURY, Joseph S; KECHICHIAN, Elio G.; NASR, Marwan W. **Evaluation of the Microbotox Technique: An Algorithmic Approach for Lower Face and Neck Rejuvenation and a Crossover Clinical Trial**. Plastic and Reconstructive Surgery. 2018, 142: 640-649.

CALVANI Francesco; SANTINI Stefania; BARTOLETTI Emanuele; ALHADEFF Alessandra. **Personal Technique of Microinfiltration With Botulin Toxin: The SINB Technique (Superficial Injection Needling Botulinum)**. Plastic Surgery 2019, Vol. 27(2) 156-161

COHN JE, GRECO TM. **Advanced techniques for the use of neurotoxins in non-surgical facial rejuvenation**. Aesthet Plast Surg. 2020; 1:1–2.

El-Minawi H, Elshazly MI, Zayed AA. **The effect of Periorbital Botox Injection on the Eye**. Kasr El Aini J Surg (Cairo) 2010;11 (3): 61-6.

GONCALVES, Rogério. **Novos Usos da Toxina Botulínica e seus Derivados na Harmonização Facial e Odontologia**. Disponível em: <https://institutovelasco.com.br/novos-usos-da-toxina-botulinica/>

IOZZO Ivano; TENGATTINI Vera; ANTONUCCI, Valentina A. **Multipoint and multilevel injection technique of botulinum toxin A in facial aesthetics**. Wiley Periodicals, Inc. 2014.

KIM Jongseo, **Clinical Effects on Skin Texture and Hydration of the Face Using Microbotox and Microhyaluronicacid**, PRS Global Open. 2018.

MILANI Suelen Figura; RIBAS, João Luiz Coelho. **Tratamentos estéticos utilizados para controle da oleosidade de pele**, Revista Eletrônica Acervo Saúde / Electronic Journal Collection Health. 2021.

OLIVEIRA, Guilherme Bueno de; ROSSI, Natália Cristina Pires; MOREIRA, Bárbara Maria Tarraf. **Tratamento da porção inferior do músculo orbicular dos olhos com**

microdoses de toxina botulínica: série de 300 casos. Surg Cosmet Dermatol 2016;8(3):206-9

PETCHNGAOVILAI C. Midface lifting com toxina botulínica: técnica intradérmica. J Cosmet Dermatol. 2009;8(4):312–6.

SATRIYASA BK. Botulinum toxin (Botox) A for reducing the appearance of facial wrinkles: a literature review of clinical use and pharmacological aspect. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2019;12:223.

SIRITHANABADEEKUL Punyaphat; LAPSOMBOONSIRI Siripan; RUNGJANG Atiya, THANASARNAKSORN Wilai. Split face comparison between common concentration vs double dilution of intradermal abobotulinum toxin type A (Dysport) injection for facial lifting in Asians. J Cosmet Dermatol. 2018;17:355–360.

SMALL R. Injeção de toxina botulínica para rugas faciais. Sou Fam Phys. 2014;90(3):168–75.

WANITPHAKDEEDECHA, Rungsima; YAN, Chadakan; APINUNTHAM, Chalermkwan; ROJANAVANICH, Viboon; CEMBRANO, Anne G.; EIMPUNTH, Sasima; MANUSKIATTI, Woraphong. Intradermal Micro-Dosing of Abobotulinumtoxin. A for Face-Lifting: How Long Does It Last? Maio 2020.