

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Especialização em Harmonização Orofacial

Patrícia Pereira Batalha

**TOXINA BOTULÍNICA E SUA HISTORICIDADE:
indicações terapêuticas e estéticas.**

**São Paulo
2021**

Patrícia Pereira Batalha

**TOXINA BOTULÍNICA E SUA HISTORICIDADE:
indicações terapêuticas e estéticas.**

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Márcia Maria Altavista Romão.
Área de concentração: Odontologia.

**São Paulo
2021**

AGRADECIMENTOS

A DEUS, por me dar saúde, capacidade física, emocional e intelectual para iniciar este novo projeto e finalizar este trabalho acadêmico.

A minha família, por estar ao meu lado, me incentivar, alegrar, consolar e acreditar que eu poderia concluir com êxito essa nova capacitação.

À professora Profa. Dra. Márcia Maria Altavista Romão, que nos ensinou sabiamente ao longo deste curso de especialização. Suas aulas contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal.

À Odontologia, cuja especialidade me faz cuidar não apenas da saúde bucal das pessoas, mas faz com que eu devolva sorrisos e autoestima aos meus pacientes. Eles são o motivo de tanto estudo e tanto trabalho.

“Use a sua vida para servir ao mundo, e você vai descobrir que ele também lhe serve.”

(Oprah Winfrey)

RESUMO

Nesta pesquisa acadêmica de revisão são abordados aspectos históricos da origem e descoberta da toxina botulínica do tipo A (TBA), que advém de um micro-organismo gram positivo anaeróbio, estrito e esporulado, chamado *Clostridium Botulinum*. Em seguida, explora-se conceitos moleculares sobre a estrutura e a síntese dessa toxina, com ênfase nos mecanismo de ação que ela promove dentro da célula humana. O mecanismo de ação é explicado em sua perspectiva farmacêutica para uso medicinal e também estético. A toxina é uma forma de tratamento menos invasiva e dolorosa, já que não é necessário a realização de uma cirurgia. Ela é inserida por via intramuscular na região onde se deseja obter resultado. É imprescindível que o médico conheça profundamente os efeitos e contraindicações da toxina, determinados níveis da anatomia humana e as utilizações terapêuticas e estéticas desse fármaco. O presente estudo tem como objetivo analisar o caráter histórico da toxina botulínica, suas principais indicações terapêuticas e estéticas, o qual utilizou-se do método de revisão de literatura.

Palavras-chave: conceito histórico da toxina botulínica; toxina botulínica do tipo A; mecanismo de ação; doenças; estética facial.

ABSTRACT

In this academic review research, historical aspects of the origin and discovery of botulinum toxin type A (TBA), which comes from an anaerobic, strict and sporulated gram positive microorganism, called *Clostridium botulinum*, are discussed. Then, molecular concepts about the structure and synthesis of this toxin are explored, with emphasis on the mechanisms of action it promotes within the human cell. The mechanism of action is explained in its pharmaceutical perspective for medicinal and therapeutic use as well as aesthetic. The toxin is a less invasive and painful form of treatment, as surgery is not required. It is inserted intramuscularly in the region where you want to obtain a result. It is essential that the physician deeply knows the effects and contraindications of the toxin, certain levels of the human anatomy and the therapeutic and aesthetic uses of this drug. This study aims to analyze the historical character of botulinum toxin, its therapeutic and aesthetic properties, which used the literature review method.

Keywords: historical concept of botulinum toxin; botulinum toxin type A; mechanism of action; illnesses; facial aesthetics.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Historicidade da toxina botulínica	14
QUADRO 2 - Doenças indicadas para o tratamento com a toxina botulínica do tipo A	22

LISTA DE FIGURA

FIGURA 1 - Ligação química intracelular.....	19
FIGURA 2 - Internalização celular	19
FIGURA 3 - Bloqueio	20
FIGURA 4 - Rebrotamento e restabelecimento da junção neuromuscular	21

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	Problema da pesquisa	10
1.2	Objetivo geral	10
1.2.1	Objetivo específico	10
1.3	Justificativa	10
2	REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1	A toxina botulínica do tipo A	12
2.1.1	Conceito histórico.....	12
2.1.2	Processo de fabricação.....	16
3	METODOLOGIA	17
3.1	Tipos de estudo	17
3.2	Base de dados	17
3.3	Procedimento de coleta de dados	17
4	DISCUSSÃO E RESULTADOS	18
4.1	Mecanismo de ação da toxina botulínica	18
4.2	Finalidades terapêuticas da toxina botulínica do tipo A	21
4.3	Finalidades estéticas da toxina botulínica do tipo A	23
4.4	Contraindicações	24
5	CONCLUSÃO	25
	REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

Alguns medicamentos revolucionaram a medicina e trouxeram um prolongamento à vida humana. Dentre eles estão: a penicilina, os corticosteroides, os retinoides e também a toxina botulínica. ¹

A princípio, a toxina botulínica era usada no tratamento de algumas doenças, como o estrabismo e o blefaroespasma. Um casal de médicos canadenses percebeu que esta toxina tinha propriedades que iam além da cura de determinadas doenças.

¹

Em pouco tempo de pesquisa, esse casal constatou a eficácia dela no campo da cosmetologia. Nos últimos vinte anos, foi um dos recursos mais usados no tratamento de rugas hiperdinâmicas da face, suavização de linhas de expressão e tantos outros distúrbios dermatológicos. ¹

A toxina botulínica trabalha na atenuação específica da força muscular considerando as consequências em toda aparência. Logo, quando se realiza uma aplicação da toxina na frente, também produzirá sequelas nos olhos e nas sobrancelhas. ²

Atualmente, é um dos medicamentos mais significativos para o rejuvenescimento, sendo possível modular de forma equilibrada o processo de envelhecimento. Portanto, torna-se imprescindível conhecê-la minuciosamente, além de suas possíveis aplicações práticas nas especialidades que cuidam da estética facial. ¹

A face humana basicamente é composta pela derme, pelos vasos sanguíneos, pelos músculos e pelos ligamentos. Entre eles há uma interação complexa e magnífica, que proporciona o desempenho das funções biológicas e das expressões faciais. Logo, conhecer a anatomia topográfica dos músculos faciais é importante para o sucesso do procedimento. ²

Espera-se que a toxina botulínica propicie a pele um resultado jovial, simétrico e saudável. Após o tratamento, o paciente deve manter as funções físicas e funcionais dos músculos e expressar naturalmente seus sentimentos, ainda que o enrugamento no local tratado seja consideravelmente minimizado. ²

O efeito da toxina se potencializa ao longo do tempo, sendo assim o paciente deve aguardar algumas semanas, geralmente ele verificará uma mudança gradual

no aspecto e na viscosidade da região tratada. Após esse período, ele e o profissional poderão avaliar e mensurar os resultados obtidos com o tratamento. ²

1.1 Problema da pesquisa

Qual é a origem da toxina botulínica do tipo A? Como ela age dentro da célula humana? Quais são suas principais indicações terapêuticas e estéticas?

1.2 Objetivo geral

A proposta desta monografia é realizar uma revisão bibliográfica sobre a historicidade da toxina botulínica do tipo A, origem e estrutura molecular, e suas indicações terapêuticas e estéticas.

1.2.1 Objetivo específico

Os objetivos específicos desse trabalho acadêmico são:

- Explicar a origem da toxina botulínica do tipo A e sua historicidade.
- Elucidar sua respectiva estruturação molecular e seu mecanismo de ação dentro da célula humana.
- Identificar as principais indicações dessa toxina, tanto com a finalidade terapêutica quanto estética.

1.3 Justificativa

Presentemente, há poucos agentes terapêuticos e estéticos tão expressivos em resultado quanto à toxina botulínica. O Conselho Federal de Odontologia (CFO) autoriza o uso da toxina botulínica para a atuação da classe odontológica em várias condições estéticas faciais e terapêuticas. Em razão disso, houve um aumento no número de pesquisas relacionadas a este fármaco: seu mecanismo de ação e suas aplicações clínicas. ³

Há sete sorotipos bem consolidados de toxina botulínica: A, B, C1, D, E, F e G. Todos agem sobre a musculatura, mas com especificações distintas quanto ao mecanismo de ação, efeito, indicação e nível de potência. As toxinas botulínicas dos

tipos A e B mostram ótimos resultados terapêuticos em pacientes com diversas características, especialmente nos casos em que há envolvimento muscular.³⁻⁵

Portanto a toxina botulínica do tipo A é a mais empregada na prática médico-odontológica. De acordo com o CFO, somente profissionais devidamente habilitados podem realizar procedimentos utilizando a toxina botulínica. Entretanto, embora esta toxina já seja conhecida e frequentemente utilizada no meio médico, o assunto carece de conhecimento atrelado às particularidades do trabalho do cirurgião-dentista.³

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A toxina botulínica do tipo A

“A toxina botulínica do tipo-A (TBA) é um agente biológico obtido laboratorialmente, sendo uma substância cristalina estável, liofilizada em albumina humana e apresentada em frasco a vácuo estéril, para ser diluída em solução salina.”⁴

“A TBA é produzida naturalmente pelo *Clostridium Botulinum*, uma bactéria anaeróbia, que produz oito tipos sorológicos de toxina, sendo a do tipo-A a mais potente e por isto utilizada clinicamente.”⁴

2.1.1 Conceito histórico

A toxina botulínica tipo A foi pesquisada profundamente por Schantz Johnson e sua equipe há 30 anos. Eles iniciaram as investigações em Fort Detrick e depois na universidade de Wisconsin, neste local eles produziram pela primeira vez essa toxina.⁵

A TBA surgiu como medicamento para algumas doenças, logo seu início histórico não está ligado à estética. Muller e Justinus Kernes detectam e denominam a doença botulismo na Alemanha. Já em 1985 o prof. Evan Ermangem consegue isolar a bactéria *Clostridium Botulinum* na Bélgica. Nesta época já havia ocorrido 34 casos de paralisia com 3 mortes.^{5,6}

O Estados Unidos sofreu um grande surto de botulismo no início do ano 1900, o que resultou na falência da indústria de alimentos enlatados. Em 1920, o prof. Dr. Herman Sommer consegue dissociar a neurotoxina, após muitas tentativas na universidade da Califórnia. Já em 1943, ocorrem alguns rumores sobre possíveis armas biológicas – botulismo e carbúnculo – em meio a segunda Guerra Mundial.^{4, 6-8}

A *Academy of Sciences* auxiliada pelos pesquisadores E. B. Fred e Ira Baldwin da Universidade de Wisconsin e de Stanhope Bayne-Jones da Universidade de Yale desenvolvem um laboratório sob a égide das Forças Armadas americanas em Camp Detrick, posteriormente chamado de Fort Detrick no estado de Maryland

visando a investigação dessas bactérias, ou seja, os danos e as possibilidades de proteção contra elas.⁶

Em meados de 1944 o Dr. Edward J. Schantz e Dr. Erik A. Johnson aliam-se à equipe de Fort Detrick para pesquisar o botulismo. Em 1946, o Dr. Edward J. Schantz e Dr. Erik A. Johnson em parceria com o Dr. Carl Lamanna, elaboram e purificam a toxina na forma mais pura, isto é, cristalina. O Dr. Duff consegue aprimorar os experimentos anteriores e desenvolver uma forma potencializada e purificada da toxina.^{6,9-10}

O Dr. Vernon Brooks indica o uso para o tratamento da hiperfunção muscular. Entre a década de 60 e 70 o prof. Alan B. Scott contacta o instituto de pesquisa Fort Detrick e inicia sua pesquisa no tratamento ao estrabismo. Em 1972, Fort Detrick encerra seus trabalhos de pesquisa, após o decreto de fechamento sancionado pelo então presidente Nixon - *Biological and Toxins Weapons Convention*.^{6,8-9}

O Dr. Alan B. Scott e o Dr. Schantz realizam testes em pessoas ligadas à Universidade de Winconsin, entre 1977 e 1978. Já em 1979, eles desenvolvem a toxina cristalina do tipo A e submetem ao *Federal and Drug Administration*¹(FDA).⁵

Em 1989, a toxina botulínica do tipo A é consentida pelo FDA como segura e eficaz para o tratamento dos distúrbios do movimento. Por fim, na década de 90, o *National Institutes of Health* incluiu a toxina botulínica no rol de medicamentos dos Estados Unidos.⁵⁻⁸

Apenas em 1992, houve a primeira publicação envolvendo a toxina botulínica com a finalidade estética e foi realizada pelo casal de médicos canadenses (a oftalmologista Jean Carruthers e o dermatologista Alastair Carruthers). O quadro 1, apresenta uma síntese da historicidade da toxina botulínica por meio de uma linha do tempo.⁸

¹ Federal and Drug Administration: O FDA é uma agência reguladora ligada ao departamento de saúde do governo norte-americano. Em geral, todos os produtos das mais variadas áreas, como alimentos, remédios, cosméticos e, até mesmo, produtos para animais, devem passar por aprovação nessa agência antes de serem vendidos.

QUADRO 1 - Historicidade da toxina botulínica

Ano	Acontecimento
Século XVIII	O primeiro incidente de botulismo alimentar foi documentado no século 18, quando o consumo de carne e salsichas deu origem a muitas mortes em todo o reino de Württemberg no sul da Alemanha Ocidental.
1817 a 1822	O médico do distrito Justinus Kerner (1786-1862) publicou as primeiras descrições precisas e completas dos sintomas do botulismo alimentar entre 1817 e 1822 e atribuiu a intoxicação a um veneno biológico.
1895	Um surto de botulismo na pequena aldeia belga de Ellezelles levou à descoberta do patógeno <i>Clostridium Botulinum</i> por Emile Pierre Van Ermengem.
1900	Surto de botulismo nos Estados Unidos.
1920	Prof. Dr. Herman Sommer consegue dissociar a neurotoxina.
1943	Rumores sobre possíveis armas biológicas – botulismo e carbúnculo – em meio a segunda Guerra Mundial. A <i>Academy of Sciences</i> desenvolveu um laboratório sob a égide das Forças Armadas americanas (Fort Detrick), visando a investigação dessas bactérias, ou seja, os danos e as possibilidades de proteção contra elas.
1944	Dr. Edward J. Schantz e Dr. Erik A. Johnson aliam-se à equipe de Fort

	Detrick para pesquisar o botulismo.
1946	Dr. Edward J. Schantz e Dr. Erik A. Johnson em parceria com o Dr. Carl Lamanna, elaboraram e purificaram a toxina na forma mais pura, isto é, cristalina.
1960/1970	O prof. Alan B. Scott contacta o instituto de pesquisa Fort Detrick e realiza testes clínicos em humanos para tratar o estrabismo e o blefaroespasma.
1972	Fort Detrick encerra seus trabalhos de pesquisa.
1979	Eles desenvolvem a toxina cristalina do tipo A e submetem ao Food and Drug Administration (FDA).
1987	O interesse pelo uso cosmético da toxina botulínica surgiu a partir do relato de uma paciente que referiu melhora da aparência de suas rugas glabellares após o tratamento do blefaroespasma com a toxina.
1990	O <i>National Institutes of Health</i> incluiu a toxina botulínica no rol de medicamentos dos Estados Unidos.
1992	Ocorreu a primeira publicação do uso cosmético da toxina botulínica, pelo casal de médicos canadenses, Alastair e Jean Carruthers.

Fonte: elaborado pela autora, baseado em Sposito MMM ⁴ e Schantz EJ, Johnson EA ⁵

2.1.2 Processo de fabricação

A TBA é originária da produção de uma cultura de *Clostridium Botulinum*. Ela é vendida na forma congelada, estéril e a vácuo. Sua produção ocorre em meio contendo amina N-Z e extrato de levedura. ^{4,11}

Por meio de diversas precipitações em meio ácido ocorre a purificação da solução, com o intuito de formar um complexo cristalino composto por uma proteína ativa de grande peso molecular e uma proteína tipo hemaglutina associada. ^{6,15}

A TBA na composição cristalina – utilizada de forma terapêutica - foi concebida inicialmente no ano de 1979, a partir de cultura da cepa Batch 79-11, e admitida pelo FDA em Dezembro de 1989, como uma droga “Órfã” que desenvolveu-se para a forma e marca comercial chamada BOTOX®. ¹¹⁻¹³

O processo de purificação é essencial, pois retira-se todos os resquícios, de modo a deixar a toxina sem a presença dos ácidos ribonucléicos e outros componentes contaminantes. ⁴⁻⁵

Houve muitas pesquisas com o objetivo de aprimorar a qualidade do produto. Hoje em dia, a toxina tem uma redução da carga proteica total, sem adulteração da potência. Portanto, desde 1998 este produto possui 80% menos proteína no complexo da neurotoxina que a preparação original. ^{13,15}

A TBA em preparação terapêutica, isto é, para utilização médica deve obedecer a alguns requisitos: não apresentar outros efeitos conhecidos a não ser a paralisia da musculatura causando um relaxamento local; a difusão, quando existir, deve ser feita de modo vagaroso para os músculos adjacentes aos injetados; as alterações devem se prorrogar ao longo de várias semanas; e não apresentar implicações sistêmicas. ¹³⁻¹⁵

3 METODOLOGIA

3.1 Tipos de estudo

Esta monografia foi elaborada por meio de uma revisão bibliográfica narrativa. A premissa desse trabalho foi uma revisão de literatura baseada na origem e historicidade da toxina botulínica. Narrativas que abordassem os mecanismos de ação da toxina dentro da célula humana e suas principais indicações para o rejuvenescimento facial e também para o tratamento terapêutico.

3.2 Base de dados

A monografia utilizou o artigo científico “Toxina botulínica tipo A – propriedades farmacológicas e uso clínico” da autora Sposito como principal fonte acadêmica. Ademais, foram pesquisados trabalhos científicos, monografias, sites de pesquisas e teses das plataformas mais fidedignas no ramo da saúde. Dentre elas: Google Acadêmico, Surgical & Cosmetic Dermatology, Acta Fisiátrica e Anual Review of Microbiology.

3.3 Procedimento de coleta de dados

A escolha da bibliografia ocorreu em detrimento do título e do resumo apresentado, porém só constam aquelas que apresentaram a literatura em sua integralidade. Buscou-se como palavra-chave: conceito histórico da toxina botulínica; e para o cruzamento com o descritor principal os seguintes vocábulos: Toxina botulínica do tipo A; mecanismo de ação; tratamento para doenças e indicações na estética facial.

4 DISCUSSÃO E RESULTADOS

4.1 Mecanismo de ação da toxina botulínica

A toxina botulínica age exclusivamente no terminal nervoso periférico colinérgico, impedindo a liberação de acetilcolina. Em contrapartida, ela não transpõe a barreira cerebral e não reduz a liberação de acetilcolina ou outro neurotransmissor a esse grau.⁴

A continuidade da ação inclui: difusão, neurotropismo, ligação, internalização e toxicidade intracelular que é efetuada pela grande ligação da toxina com os receptores específicos da parede intracelular do terminal pré-sináptico. A toxina não se associa às fibras nervosas dos troncos nervosos ou da região pós-sináptica.⁴

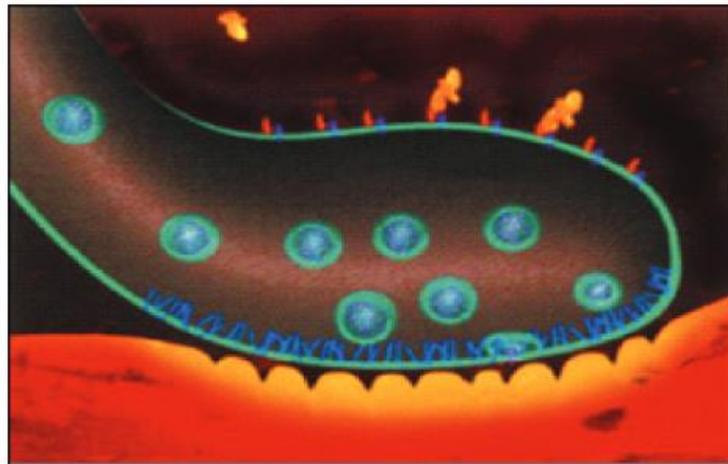
A TBA vincula-se ao terminal da placa motora. Há comprovações de que a cadeia pesada seja a causadora desta ligação. A ligação ocorre no nível dos receptores específicos presentes na membrana da terminação nervosa. A cadeia pesada é neurotrópica, exclusiva para as terminações nervosas colinérgicas.⁴

A TBA é internalizada por endocitose para o endossoma e daí para o citossoma através de um processo onde parece estar envolvido com um sensor de pH (5,5 ou menos) que ajuda na mudança da configuração da molécula. Após a internalização a cadeia leve da molécula é liberada no citoplasma da terminação nervosa.⁴

Na figura 1, a toxina está no citoplasma da célula, a cadeia leve proporciona a cisão das proteínas de fusão, atrapalhando a liberação da acetilcolina para a fenda sináptica. Essa movimentação produz uma denervação química funcional², diminuindo a contração muscular de forma distinta. A proliferação do potencial de ação, a despolarização do nervo terminal os canais de Na, K, e Ca não são comprometidos pela toxina.⁴

² A denervação química funcional produz uma atrofia do músculo, mas, posteriormente, o músculo acaba desenvolvendo novos receptores extrajuncionais para a acetilcolina e a debilidade que se instalara acaba se revertendo.

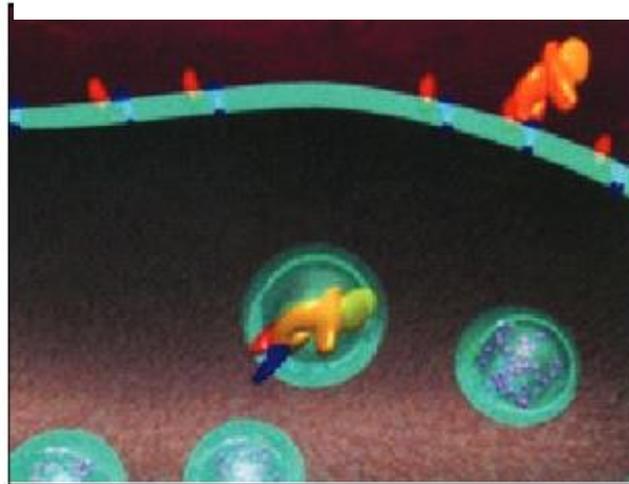
FIGURA 1 - Ligação química intracelular



Fonte: Sposito MMM ⁴

Na figura 2, observa-se a despolarização que leva a um fluxo de cálcio e passageiramente há um acréscimo do cálcio intracelular, que induz a um release sincrônico e a um potencial. A toxina restringe esse potencial a um singelo estímulo.⁴

FIGURA 2 - Internalização celular

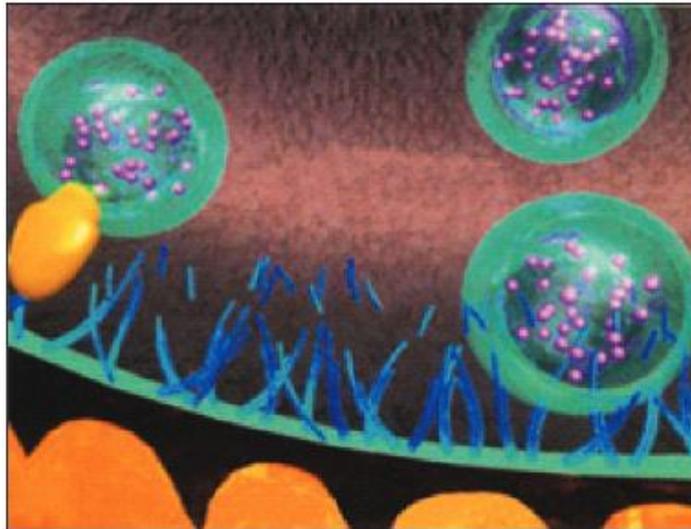


Fonte: Sposito MMM ⁴

“A TBA não afeta diretamente a síntese ou o armazenamento da acetilcolina ou a condução de sinais elétricos ao longo da fibra nervosa.” Existem confirmações de que a desnervação química conduzida pela toxina propõe a elevação de

brotamentos axonais laterais. Por meio destes brotamentos nervosos o tônus muscular é medianamente reconstituído (figura 3). Ao longo do tempo há a restauração das proteínas de fusão e a involução dos brotamentos de modo que a junção neuromuscular se restabelece. ⁴

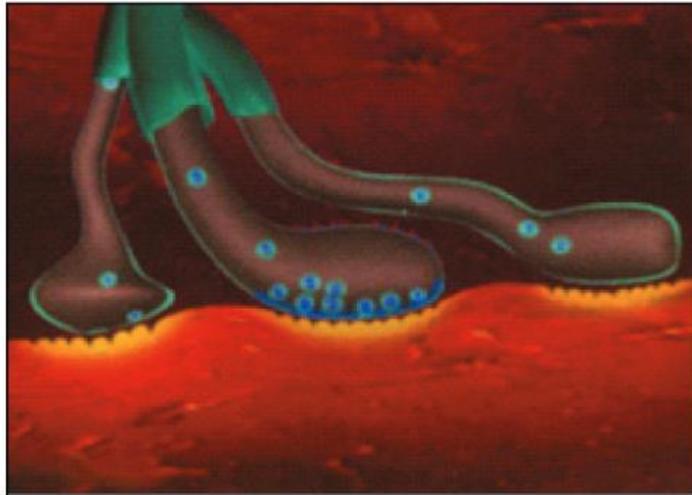
FIGURA 3 - Bloqueio



Fonte: Sposito MMM ⁶

O *Blake Widow Spider Venom* (BWSV) é antagonista à toxina botulínica do tipo – A, pois através do composto ativo alfa – latrotoxina – os aminopiridenos aumentam o cálcio intracelular, impedem a voltagem dos canais de potássio e contrapõem a ação da toxina (figura 4). ⁴

FIGURA 4 - Rebrotamento e restabelecimento da junção neuromuscular



Fonte: Sposito MMM ⁶

4.2 Finalidades terapêuticas da toxina botulínica do tipo A

A toxina botulínica do tipo A é indicada para tratamentos de estrabismo, blefaroespasmos associado com distonia, distonia cervical (torcicolo espasmódico), espasmos hemifacial, espasticidade muscular, linhas faciais hiperfuncionais e hiperhidrose. ¹⁶

No ramo da Odontologia é recomendada para os casos de disfunção temporomandibular (bruxismo, briqueamento e hipertrofia do músculo masseter), assimetrias labiais e dor orofacial. Também é eficiente no tratamento do sorriso gengival. ¹⁷

A toxina botulínica do tipo A possui duas ações complementares: associa-se aos receptores terminais dos nervos motores bloqueando a condução neuromuscular e entra nos terminais nervosos onde inibe a liberação da acetilcolina. ¹⁶

A toxina botulínica do tipo A, por via intramuscular, realiza uma paralisia muscular localizada por denervação química. Por exemplo, na doença blefaroespasmos, a toxina botulínica do tipo A, promove uma paralisia sobre os músculos, reduzindo as contrações anormais e excessivas. ¹⁶

No estrabismo, ela age sobre pares de músculos, promovendo um prolongamento atrofico do músculo injetado e um correspondente encurtamento do antagonista do músculo. Após a aplicação periocular da Toxina Botulínica Tipo A, músculos distantes apresentam modificações eletrofisiológicas durante várias semanas, paralelas à duração da paralisia clínica local, mas não apresentam fraqueza ou outras alterações clínicas. ¹⁶

A toxina botulínica do tipo A não cura essas patologias, mas promove uma atenuação dos sintomas ou sequelas. É um tratamento reversível, rápido, seguro e eficaz. Atualmente, é a opção terapêutica mais utilizadas para essas doenças, pois possui uma aplicação fácil e há baixo índice de complicações. O quadro 2 apresenta algumas doenças que são indicadas para o tratamento com uso de aplicação da toxina botulínica do tipo A. ¹⁷

QUADRO 2 - Doenças indicadas para o tratamento com a toxina botulínica do tipo A

Doença	Sintomas
Espasticidade	Rigidez muscular excessiva provocada por sequelas do AVC, paralisia cerebral, esclerose múltipla, traumatismos cranianos e raquimedulares.
Distonias	Doenças que promovem contrações musculares intensas, com posturas anormais e dolorosas. Pode acontecer nos músculos do pescoço, boca e língua e membros do corpo.
Blefaroespasm	Piscamentos constantes e simultâneos dos olhos.
Espasmo Hemifacial	Doença de contrações rítmicas e involuntárias nos músculos de um dos lados do rosto. Conhecida como “Tique nervoso”,
Hiperidrose	Suor excessivo nas axilas, mãos, pés e/ou outras partes do corpo.
Bruxismo	Excessivo aperto ou ranger dos dentes

	durante o sono ou vigília.
Sorriso Gengival	Descobrimto excessivo da gengiva, isto é, maior que 3 mm.

Fonte: elaborado pela autora, baseado em SBD ¹⁶ e Alves AS, et. al ¹⁷

4.3 Finalidades estéticas da toxina botulínica do tipo A

A aplicação da toxina botulínica em estética começou a partir da análise clínica de pacientes que estavam sendo tratados para diferentes condições distônicas. O casal Carruthers percebeu que esses pacientes tinham uma suavização das linhas de expressão como consequência colateral ao tratamento do blefaroespasmos. Em 1992, o casal publicou o primeiro trabalho relacionando toxina à estética facial. ¹⁸

A partir desta descoberta várias pesquisas foram realizadas e o tratamento utilizando a toxina botulínica estendeu-se para a região frontal, periorbicular, glabellar e nasal. ¹⁸

A TBA é indicada para suavização de linhas de expressão no terço superior da face, pois neste local há um aparecimento maior de rugas de expressão, hipercinéticas, que são notórias aos pacientes. A TBA proporcionou a diminuição de tratamentos invasivos e percebe-se um grande investimento em pesquisa e trabalhos acadêmicos nesta área da face. ¹⁸

A toxina botulínica é recomendada para atenuar linhas de expressão e rugas profundas, como as linhas verticais entre as sobrancelhas, os pés-de-galinha nos cantos dos olhos, linhas horizontais no meio da testa e nas laterais. ¹⁶

Ademais, é indicada para o reposicionamento das sobrancelhas, neste processo o músculo é enfraquecido e relaxado, para não contrair. Esse tratamento evita a formação de novas rugas. ¹⁶

Porém, há músculos os quais não podem ser tratados, pois realizam funções imprescindíveis na expressão natural humana. É o caso do músculo que eleva as sobrancelhas e dos músculos da linha do sorriso, uma vez que eles são necessários para as expressões dessa região e até para comer. ¹⁶

A TBA pode não apenas suavizar as rugas de expressão facial, mas também corrigir as assimetrias de diversas etiologias. As assimetrias geralmente são

incapacitantes, tanto do ponto de vista funcional como do ponto de vista estético, além disso, elas aprofundam quadros de depressão ou tristeza emocional. ¹⁸

A correção destas situações ocorre com o reequilíbrio da musculatura, adaptando músculos agonistas, antagonistas, fixadores ou mesmo sinergistas de determinados movimentos. O resultado será uma melhoria no funcionamento e na estética facial. ¹⁸

Isto representará um acréscimo vertiginoso na qualidade de vida desses pacientes acometidos por esta condição patológica. ¹⁸

4.4 Contraindicações

O tratamento com a TBA é seguro e eficaz, entretanto em alguns casos ele não é recomendado ou pode gerar alguns efeitos colaterais. A TBA é contraindicada em qualquer paciente com hipersensibilidade à toxina ou outro componente da sua formulação. Infecção ativa no local de aplicação também é uma contraindicação absoluta. ¹

São consideradas contraindicações relativas ou passageiras: pacientes gestantes ou que estejam amamentando, assim como portadores de doença neuromuscular preexistente, como miastenia gravis e síndrome de Eaton Lambert. ¹

Em relação aos efeitos colaterais os mais comuns são edema, equimoses, cefaleia, dolorimento local, fraqueza muscular excessiva e relaxamento não intencional de músculos adjacentes aos tratados. ¹

É fundamental que o médico ou o cirurgião-dentista realize uma anamnese no paciente, conheça as contraindicações da inserção da toxina e possíveis adversidades que surjam ao longo do tratamento. ¹

5 CONCLUSÃO

A toxina botulínica do tipo A não promove a cura de doenças ou um rejuvenescimento permanente. Seu mecanismo de ação impede a liberação de acetilcolina, que acaba bloqueando a contração da musculatura, resultando em um relaxamento muscular provisório, por cerca de 03 a 06 meses. Porém, é um excelente composto químico na atenuação de sintomas e sequelas, garantindo aos pacientes uma melhor qualidade de vida.

Além disso, quando a aplicação é realizada de forma adequada, é uma opção de tratamento segura, pois apresenta pequenos índices de complicações e efeitos colaterais. Com a finalidade estética promove uma atenuação significativa das linhas de expressão localizadas no terço superior da face. Para fins terapêuticos inibe os neurotransmissores como a acetilcolina e neuropeptídios, apresentando assim uma ação anti-inflamatória e analgésica.

REFERÊNCIAS

1. Ayres EL, Sandoval MHL. Toxina Botulínica na Dermatologia. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 425 p. ISBN 9788527729437.
2. Kane M, Sattler G. Guia ilustrado para infiltrações estéticas com toxina botulínica. 1. ed. Rio de Janeiro: Di Livros Editora Ltda, 2016. 182 p. ISBN 9788580531053.
3. Barbosa CMR, Barbosa JRA. Toxina botulínica em Odontologia. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 394 p. ISBN 978853528539.
4. Sposito MMM. Toxina botulínica tipo A – propriedades farmacológicas e uso clínico. *Acta Fisiátrica*. 2004; 1(11):7-41. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2317-0190.v11iSupl.1a102495>.
5. Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum Toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 1997; 40(3):317-27.
6. Boni R, Kreyden OP, Burg G. Revival of the use of botulinum toxin: application in dermatology. *Dermatology*. 2000; 200(4):287-91.
7. Benedetto AV. The cosmetic uses of Botulinum toxin type A. *Int J Dermatol*. 1999;38(9):641-55.
- 10 Huag W, Rogachefsky AS, Foster JA. Browlift with botulinum toxin. *Dermatol Surg* 2000;26(1): 55-60.
8. Binder WJ, Blitzer A, Brin MF. Treatment of hyperfunctional lines of the face with botulinum toxin A. *Dermatol Surg* 1998; 24(11):1198-205.
9. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of Botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev* 1992; 52: 80-99.
10. Schantz EJ, Johnson EA. Quality of Botulinum toxin for human treatment. In: *Botulinum and Tetanus Neurotoxins: neurotransmission and biomedical aspects*. New York, Plenum Press, pp. 657-59, 1993.
11. Hatheway CL, Dang C. Immunogenicity of neurotoxins of *Clostridium Botulinum*. In: *Therapy with Botulinum toxin*. New York: Marcel Decker cap.8 pp. 93-107, 1994.
12. Schantz EJ, Johnson EA. Quality of Botulinum toxin for human treatment. In: *Botulinum and Tetanus Neurotoxins: neurotransmission and biomedical aspects*. New York: Plenum Press; 1993. p. 657-59.
13. Rossetto O, Seveso M, Caccin P, Schiavo G, Montecocco C. Tetanus and Botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. *Toxicon* 2001; 39(1): 27-41.
14. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol*. 2001; 248(Suppl 1):3-10.

15. Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, Sundhof TC, et al. Botulinum neurotoxin A selectivity cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 1993; 365: 160-3.
16. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Toxina Botulínica do Tipo A [internet]. 2017 [citado 10 nov. 2021]. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/procedimentos/toxina-botulinica-tipo-a/13/>
17. Alves AS, et. al. Indicações terapêuticas da toxina botulínica tipo A na odontologia: bruxismo e sorriso gengival [internet]. *Univale Revista de Odontologia*. 2017 [citado 10 nov. 2021]: 1-7. Disponível em: https://www.univale.br/wp-content/uploads/2019/10/ODONTO-2017_2-INDICA%C3%87%C3%95ES-TERAP%C3%8AUTCICAS-DA-TOXINA-BOTUL%C3%8DNICA....pdf
18. Hamjian JA, Walter FO. Serial neurophysiological studies of intramuscular botulinum-A toxin in humans. *Muscle Nerve* 1994; 17: 1385.