

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

Ana Carolina Chipoletti Prado

Toxina botulínica e as suas complicações: Uma revisão de literatura

São José dos Campos

2022

Ana Carolina Chipoletti Prado

Toxina botulínica e as suas complicações: Uma revisão de literatura

Monografia apresentada ao Programa de pós-graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas - Facsete, como requisito parcial a obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Área de Concentração: Odontologia

Orientadora: Prof^a Dr^a Cristiana Tengan

São José dos Campos

2022

Prado Chipoletti Carolina Ana

Toxina botulínica e as suas complicações: Uma revisão de literatura/ Ana Carolina
Chipoletti Prado - 2022

21f.

Orientadora: Profa Dra Cristiana Tengan

Monografia (Especialização em Harmonização Orofacial) - Faculdade Sete
Lagoas - Facsete, 2022.

1: Harmonização, Botox, Toxina Botulínica.

I. Profa Dra Cristiana Tengan (orientadora)



Ana Carolina Chipoletti Prado

Toxina botulínica e as suas complicações: Uma revisão de literatura

Monografia apresentada ao curso de Pós-graduação da Faculdade Sete Lagoas – FACETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Odontologia

Aprovada em ____/____/____ pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

São José dos Campos, Abril de 2022.

Dedico este trabalho aos meus pais, que foram fundamentais para esse sonho se tornar realidade.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Rogério de Lima Romeiro, pelo incentivo confiança e apoio nesta empreitada.

A min há orientadora e amiga Cristiana Tengan, que sempre esteve comigo me apoiando e auxiliando no que foi preciso.

A todos da Equipe HOF TEAM BRAZIL, professores, que se dispõem a todos os momentos a dividir seus conhecimentos e experiências.

A Rafaela Mariano, Natália Passos, Carol Soares, colegas de profissão e de curso que se tornaram amigos, trocando experiências de profissão e de vida.

“O problema do mundo é que tolos e fanáticos estão sempre cheios de convicção, enquanto sábios estão sempre cheios de dúvidas!”

Bertrand Russel

RESUMO

A toxina botulínica (TB) é uma neurotoxina (NT) derivada da fermentação da bactéria anaeróbica gram positiva *Clostridium botulinum*, sendo um dos compostos naturais mais potentes conhecidos até o momento. Dentre os sete tipos de NT, a do tipo A e tipo B são as empregadas na prática clínica sendo a primeira a mais utilizada. Devido a sua versatilidade e um mecanismo de ação específico tornou-se uma alternativa no uso terapêutico e cosmético em todo mundo, levando em consideração a sua técnica minimamente invasiva. Entretanto, assume-se alguns riscos e possíveis complicações decorrentes do uso dessa substância. O objetivo desse estudo foi revisar a literatura abordando os eventos adversos decorrentes do uso terapêutico e cosmético da TB. Os resultados mostraram que apesar de ser um procedimento considerado seguro e minimamente invasivo, a aplicação da TB pode causar algumas complicações como ptose palpebral, edema local, dores de cabeça, disfagia, hipersensibilidade, botulismo, paralisia generalizada e depressão respiratória. No entanto, geralmente, estes eventos são transitórios e passageiros. A sua técnica de aplicação aparentemente usual requer cuidados imprescindíveis desde a avaliação clínica, diluição e habilidade de aplicação. Assim, é de fundamental importância, os cuidados constantes em todas as etapas do procedimento, de forma a evitar possíveis complicações.

Palavras-chave: Toxina Botulínica. Efeitos Adversos. Neurotoxina.

ABSTRACT

Botulinum Toxin (TB) is a neurotoxin (NT) derived from the fermentation of grampositive anaerobic bacteria *Clostridium botulinum*, being one of the most potent natural compounds known to date. Among the seven types of NT, type A and type B are those applied in clinical practice, the first being the most used, which has a mechanism of action that inhibits the release of acetylcholine in the neuromuscular junction. Due to its versatility and a specific mechanism of action it has become an alternative in the most popular therapeutic and cosmetic use worldwide, considered a minimally invasive technique. However, some risks and possible complications arising from the use of this substance are assumed. The aim of this study was to review the literature addressing adverse events arising from the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin. The results showed that despite being considered a safe procedure, the application of TB can cause some complications such as eyelid ptosis, local edema, headaches, dysphagia, hypersensitivity, botulism, generalized paralysis and respiratory depression. However, these events are usually transient and transient, and application related. Their relatively usual application technique requires essential care in both the clinical assessment, dilution and skill of the practitioner. Thus, the constant care in the application of this toxin is of fundamental importance, in order to contain episodes of possible complications. **Keywords:** Botulinum toxin, Adverse events. Neurotoxin.

Keywords: Melasma, treatment, clinical protocol, micro needling.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1. CONCEITO	12
2.2. HISTÓRICO	12
2.3. MECANISMO DE AÇÃO	14
2.4. APLICAÇÕES	16
2.4. CONTRAINDICAÇÕES	18
5. DISCUSSÃO	19
6. CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS	23

1. INTRODUÇÃO

A Toxina Botulínica (TB) é um dos compostos naturais mais potentes conhecido até o momento, o seu potencial toxicológico aliado a um mecanismo de ação específico faz da substância um produto muito utilizado no âmbito terapêutico e cosmético (SPOSITO, 2004, 2009).

A TB é derivada da fermentação da bactéria anaeróbia gram positiva *Clostridium botulinum*, a neurotoxina (NT) atualmente é denominada Onabotulinum toxin, e possui oito diferentes sorotipos identificados, destes, a do tipo A e B possuem utilidades clínicas, em especial o subtipo A (SPOSITO, 2009).

Os efeitos conhecidos da TB são decorrentes da inibição da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos colinérgicos, bloqueando a propagação do impulso nervoso, impedindo assim a contração muscular (DRESSLER; ADIB SAHERI; REIS BARBOSA, 2005).

Os primeiros estudos sobre a TB foram realizados há cerca de dois séculos, quando o físico e médico alemão Justinus Kerner reconheceu o efeito das NT sobre os músculos esqueléticos e a função parassimpática (TING; FREIMAN, 2004). A TB foi aplicada, pela primeira vez, com fins terapêuticos, por Alan Scott e Edward Schantz, em 1968, para correção do estrabismo, sendo uma alternativa ao método cirúrgico (CERESER et al. 2008; KLEIN, 1996). A utilização da TB na área oftalmológica despertou o interesse e possibilitou o uso em outras áreas (TING; FREIMAN, 2004).

A partir de 1992, o casal canadense Alastair Carruthers e Jean Carruthers começou a promover a utilização da TB para fins estéticos, hoje com mais de 6,6 milhões de aplicações anualmente é o procedimento cosmético, não cirúrgico, mais realizado nos EUA (MAJID, 2010).

A aplicação da TB pode causar alguns efeitos adversos os quais dividem-se em localizados e generalizados. Os efeitos localizados podem ser hematomas, inchaço, dor e estão diretamente associados ao local da injeção. Os efeitos adversos generalizados ocorrem devido à disseminação da TB distante do local da injeção, onde os sintomas assemelham-se aos casos de botulismo (NAUMANN; JANKOVIC, 2004).

Embora o emprego da TB seja considerado relativamente segura, a utilização cada vez mais frequente dessa substância, faz com que questões de segurança 14 sejam sempre investigadas. Portanto, este trabalho tem como objetivo revisar a literatura abordando os eventos adversos decorrentes do uso terapêutico e cosmético da TB.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CONCEITO

A TB é uma exotoxina proveniente da bactéria anaeróbia gram positiva chamada de Clostridium botulinum, atualmente, denominada Onobotulinum toxin pela Food and Drug Administration (FDA). Por conta da sua capacidade de formar esporos consegue sobreviver à meios hostis, podendo estar presentes em alimentos, água e solo (AOKI, 2001; SPOSITO, 2009).

Sete diferentes cepas de Clostridium botulinum foram descritas, são elas: A, B, C, D, E, F e G. Todos os subtipos são estruturalmente muito semelhantes e em todos há a inibição da acetilcolina, porém, cada cepa produz uma neurotoxina com toxicidade específica (DRESSLER; ADIB SAHERI; REIS BARBOSA, 2005; MAJID, 2010). No entanto dentre as sete NT existentes, os subtipos A e B são utilizados na prática clínica, por serem as mais potentes (MAJID, 2010).

2.2 Histórico

Os primeiros casos de intoxicação por TB foram registrados entre 1817 e 1820, porém apenas em 1822 que Justinus Kerner escreveu a primeira monografia sobre o assunto após observar sintomas de intoxicação devido ao consumo de salsicha contaminada, denominando-a “envenenamento por salsicha” (MUTHANE; PANIKAR, 2003). Neste estudo o médico também relatou alguns dos sintomas neurológicos decorrentes da ingestão da toxina e concluiu, que ela se desenvolvia em meios anaeróbicos, que interrompia algum tipo de neurotransmissor do sistema nervoso periférico e autônomo e que era letal em pequenas doses (TING; FREIMAN, 2004).

O botulismo é uma doença fatal causada pelas toxinas produzidas pela bactéria *Clostridium botulinum*, a doença foi descrita pela primeira vez por Müller e Justinius Kerner, na Alemanha (GELLI; JAKABI; DE SOUZA, 2002). Dentre os sintomas neurológicos citados por Justinus Kerner estavam: vômitos, espasmos intestinais, ptose, disfagia, falha respiratória e midríase, que são sintomas relacionados ao sistema nervoso simpático, foi então que Justinus propôs o uso terapêutico da TB. Kerner tentou por diversas vezes produzir artificialmente esta substância, e depois de todas as tentativas falharem ele concluiu que ela tinha origem biológica, sendo esta uma descoberta decisiva para a época (TING; FREIMAN, 2004).

O primeiro subtipo descoberto foi o B, quando o microbiologista Émile Pierre Marie Van Ermengem investigava o tecido post-mortem de indivíduos contaminados após um surto de botulismo, que ocorreu na vila belga de Elezelles, em 1895. Após a análise, Emile estabeleceu uma forte ligação entre o botulismo e uma bactéria, após isolar com sucesso, a bactéria, o microbiologista deu-lhe o nome de *Bacillus botulinus*, sendo esta, mais tarde renomeada para *Clostridium botulinum* (MAJID, 2010).

Depois de alguns anos ocorreu um surto semelhante na Alemanha, com efeitos paralisantes similares. Para tratar os enfermos afetados pelo botulismo utilizou-se um antissoro para TB do tipo B, porém sem sucesso. Foi então que a bactéria foi isolada e a toxina identificada era do subtipo A (SPOSITO, 2004, 2009).

As TB são os compostos naturais mais potentes conhecidos, esse potencial toxicológico aliado a um mecanismo de ação específico, faz dessa substância um produto muito útil nas ciências médicas, porém letal em determinada dose, despertando o interesse da indústria bélica para a criação de armas biológicas (MAJID, 2010).

Na Alemanha durante a primeira guerra mundial surgiram às primeiras tentativas de desenvolver armas biológicas a partir de cepas da TB, porém todas fracassaram. Durante a segunda guerra mundial o governo americano elaborou um plano para assassinar oficiais japoneses de alta patente, por meio do envenenamento com TB. Um grande lote foi produzido e após o período de testes em macacos, os animais sobreviveram e o projeto foi abandonado, porém até hoje não se sabe se os macacos são imunes à TB (SPOSITO, 2009).

Após tomar ciência da intenção do uso da toxina como arma biológica de guerra, a Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos, junto com os Professores Fred e Ira Baldwin da Universidade de Wisconsin e do Professor Stanhope Bayne-Jones, da Universidade de Yale, montaram um laboratório, para investigar os perigos dessas substâncias e desenvolver meios de proteção (National Academy of Sciences, 1978).

A TB foi usada, pela primeira vez em 1968, com fins terapêuticos no tratamento ao estrabismo, por Alan Scott e Edward Schantz. Alan Scott era um oftalmologista que queria encontrar uma substância que fosse capaz de bloquear o neurotransmissor envolvido na atividade muscular causadora do estrabismo. Para tal, ele considerou a opinião científica de Edward Schantz sobre a TB, e concluiu que a substância seria uma alternativa ao método cirúrgico. Em 1978, Alan Scott obteve a autorização da FDA para aplicar a toxina em voluntários portadores de estrabismo (CERESER et al., 2008).

Em 1979, Schantz produziu um grande lote de TB, constituído de 200 mg de toxina cristalizada aprovada para o uso em seres humanos, porém, esta preparação manteve a sua toxicidade e foi suspenso o seu uso (KLEIN, 1996).

Vários lotes de TB bem como todas as pesquisas relacionadas foram comprados no ano de 1991 por um farmacêutico da empresa chamada "Allergan Inc." que posteriormente patentearam a TB com o nome de Botox® (SCHANTZ; JOHNSON, 1997).

A utilização da TB na área oftalmológica despertou o interesse e possibilitou o uso para outros fins terapêuticos e estéticos (TING; FREIMAN, 2004). A utilização da TB com intuito cosmético teve início em 1990, após o oftalmologista Jean Carruthers e seu marido Alastair Carruthers observarem o desaparecimento de algumas rugas de expressão como efeito secundário da aplicação da TB tipo A, no tratamento do blefaroespasma (TING; FREIMAN, 2004).

A partir de 1992, o casal canadense começou a promover a utilização do Botox® para fins estéticos, revolucionando a indústria cosmética. Em 1996, eles publicaram o primeiro artigo sobre o uso dessa substância para fins estéticos (TING; FREIMAN, 2004).

2.3 Mecanismo de ação

Todos os efeitos conhecidos da TB são decorrentes da inibição da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos colinérgicos, a nível da junção neuromuscular incluindo os dos neurônios pré e pós-ganglionares simpático e parassimpáticos (SIMPSON, 2000).

Em circunstâncias normais, a contração muscular ocorre quando as vesículas pré-sinápticas liberam a acetilcolina através de exocitose e ligam-se aos receptores de acetilcolina nas células musculares (WENZEL, 2004).

A fusão sináptica é mediada por proteínas conhecidas como SNARE, que funcionam como âncoras das vesículas que contém acetilcolina (WENZEL, 2004). A inibição da liberação de acetilcolina é um evento proteolítico intracelular, no qual a NT deve ser internalizada no terminal sináptico. Sendo assim, esse processo de inibição envolve a ligação da NT ao terminal colinérgico, internalização e proteólise (SPOSITO, 2009). As NT do *Clostridium botulinum* são produzidas como uma cadeia peptídica simples de 150 kDa, composta por 3 porções de 50 kDa, sendo que essas porções da cadeia são conectadas entre si por pontes dissulfídicas proteases dependentes (AOKI, 2001).

Primeiro, a toxina liga-se irreversivelmente aos receptores na membrana présináptica da terminação nervosa motora. Esses receptores pré-sinápticos são 20 responsáveis pela endocitose da NT na terminação nervosa motora. Após a internalização as proteases bacterianas endógenas clivam as TB de cadeia simples, tornando a toxina ativa, com duas cadeias, uma pesada de 100 kDa e uma leve de 50 kDa, ligadas por uma ponte dissulfídica (SPOSITO, 2004, 2009).

A cadeia pesada tem especificidade colinérgica e é responsável por ligar-se ao tecido neural, enquanto a porção leve atua como uma endopeptidase, de zinco, com atividade proteolítica no N-terminal, fazendo com que ocorra o deslocamento da toxina para o citoplasma do terminal axônico, através de endocitose mediada por clatrina (SPOSITO, 2004, 2009).

Ao acontecer esta ligação, da parte leve da cadeia com as proteínas SNARE as vesículas contendo acetilcolina não conseguem ancorar no terminal axônico. Este processo é responsável pelo bloqueio da transmissão sináptica excitatória, levando à chamada paralisia flácida (SETLER, 2002). A ligação da TB aos terminais nervosos, centrais e periféricos é seletiva e saturável. Onde a região C-terminal da cadeia pesada, designada HC, liga-se de forma específica ao sorotipo do terminal receptor dos terminais axônicos dos neurônios colinérgicos, enquanto a toxicidade intracelular é designada pela cadeia leve. A ligação é específica uma vez que um sorotipo não consegue ocupar nem inibir outro receptor, sendo irreversível e independente de atividade nervosa (EVANS et al., 1986).

Quando a clivagem da ligação dissulfídrica ocorre, antes de ser internalizada na célula, a cadeia leve não consegue penetrar na membrana do terminal axônico, acarretando a perda total da toxicidade. Por outro lado, quando a quebra da ligação 21 dissulfídrica ocorre após a entrada na célula, liberando a cadeia leve no citoplasma, há impedimento da liberação da acetilcolina para a fenda sináptica. Esse processo faz com que ocorra uma desenervação química, consequentemente reduzindo a contração muscular de forma seletiva (SPOSITO, 2009).

Administrações de novas doses de TB com o passar do tempo são necessárias pois ocorrem regenerações neurais, fazendo com que o neurônio invadido seja reativado (SPOSITO, 2009).

2.4 Aplicações

A utilização da TB foi aprovada em 1989, pela FDA para o tratamento do estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial. A utilização na área oftalmológica despertou o interesse e possibilitou o uso em outras áreas, e em 2000 o FDA aprovou a utilização da TB para distonia e linhas hipercinéticas (SPOSITO, 2009).

Atualmente existe uma gama de aplicações que estão agrupadas nas seguintes categorias: neurologia, fisioterapia, otorrinolaringologia, oftalmologia, urologia, estética, distúrbios gastrointestinais e proctológicos, ginecologia, ortopedia, dermatologia e tratamento sintomático da doença de Parkinson (Tabela 2) (MAJID, 2010; MAZZUCO; HEXSEL, 2010; SPOSITO, 2009).

Na área estética existe grande aplicabilidade da TB, onde ela é utilizada para suavizar as linhas de expressão no tratamento do franzimento glabellar vertical, rugas de dano actínico, linhas laterais, elevação ou modelagem das sobrancelhas, assimetria facial, vincos em lábio superior, rugas e ondulações no mento. Relatos desde meados dos anos 90 descreveram a TB como sendo altamente eficaz na hiperidrose axilar, palmar e plantar (CARRUTHERS; CARRUTHERS, 1998; TRINDADE DE ALMEIDA; SECCO; CARRUTHERS, 2011).

Apesar do potencial de toxicidade sistêmica da TB-A, a injeção intramuscular, tem um perfil de segurança aceitável, com uma das maiores margens de segurança já conhecido para um medicamento prescrito. Atualmente é um dos agentes farmacêuticos mais estudados, com mais de 3000 artigos publicado, mais de 30 anos de uso clínico e mais de 10 milhões de tratamentos com TB-A apenas no ano de 2012 (DAYAN, 2013).

A TB apresenta grande aplicabilidade na área odontológica podendo ser utilizada terapêuticamente no bruxismo, na hipertrofia do músculo masseter, 25 sialorreia, assimetria do sorriso, disfunções temporomandibulares e no sorriso gengival. Tem sido descrita sua utilização também na área da implantodontia, para reduzir a força muscular do músculo masseter e temporal, em casos de grandes reabilitações com carga imediata (CARVALHO; SHIMAOKA; ANDRADE, 2013)

2.5 Contraindicações

Em geral, a TB é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da formulação ou com distúrbios da junção neuromuscular (miastenia grave, esclerose amiotrófica, miopatias) em coadministração com antibióticos aminoglicosídeos ou estreptomicina, interações medicamentosas com quinidina, bloqueadores dos canais de cálcio, sulfato de magnésio, succinilcolina, polimixina, presença de distúrbio hemorrágico ou terapia anticoagulante, na gravidez e lactação (ALLERGAN, 2014; YIANNAKOPOULOU, 2015).

Estas contraindicações são classificadas em absolutas e relativas. As absolutas são alergia conhecida ao medicamento ou aos seus componentes, infecção no sítio do bloqueio, gravidez, lactação, expectativa irreal do paciente e instabilidade emocional. Já as contraindicações relativas são: presença de doença neuromuscular como a síndrome pós-pólio, miastenia gravis, esclerose lateral amiotrófica, pessoas que necessitam da expressão facial, coagulopatia associada e/ou descompensada, doença autoimune, falta de colaboração do paciente e uso de potencializadores como aminoglicosídeos por até quatro semanas antes do procedimento (SPOSITO, 2004; YIANNAKOPOULOU, 2015).

Contudo, pacientes com suspeita de distúrbio da junção neuromuscular devem ser sistematicamente testados antes da administração da TB e, em seguida, podem ser tratados com cautela, mesmo se a TB for usada em pequenas doses (YIANNAKOPOULOU, 2015).

3. DISCUSSÃO

A TB tornou-se uma das alternativas mais populares no uso terapêutico e cosmético. Trabalhos recentes relataram que um número cada vez maior de dentistas está utilizando este produto em seus pacientes, pois também afirmam que as utilizações terapêuticas da TB têm abrangido uma grande variedade de condições médicas e cirúrgicas (DALL'MAGRO et al. 2015; SILVA et al., 2017).

A presente técnica está em constante avanço e crescimento, sendo empregada nas áreas de neurologia, fisioterapia, otorrinolaringologia, oftalmologia, urologia, estética, distúrbios gastrointestinais e proctológicos, ginecologia, ortopedia, dermatologia e tratamento sintomático da doença de Parkinson (MAJID, 2010; MAZZUCO; HEXSEL, 2010; SPOSITO, 2009). Entretanto para a aplicação da TB-A é indispensável que o profissional esteja apto, cauteloso e que tenha conhecimento anatômico, muscular, nervoso e subcutâneo da face. Também é de suma importância que a qualidade do produto seja mantida durante sua estocagem e armazenamento, bem como seja aplicada em doses corretas e com técnicas apuradas, garantindo sua segurança (MAZZUCO; HEXSEL, 2010; SPOSITO, 2004).

O tratamento com a TB-A é relativamente fácil de executar e melhora substancialmente a qualidade de vida dos pacientes. É um método seguro, eficaz, sendo um procedimento ambulatorial bem tolerado e com poucas contraindicações (MAJID, 2010; SPOSITO, 2004; YIANNAKOPOULOU, 2015).

Embora a utilização da TB seja considerada segura, efeitos adversos podem vir a ocorrer, tanto decorrentes da sua aplicação com finalidades estética quanto terapêutica. Na maioria dos casos os efeitos adversos são leves e estão associados ao próprio desconforto da injeção, causando edema, eritema e dor, que regredem nas primeiras horas. No entanto os efeitos adversos graves são mais comuns de acontecer após o uso da TB com fins terapêuticos. O que pode estar relacionado a doses mais altas ou presença de comorbidades (YIANNAKOPOULOU, 2015).

A maior preocupação quanto aos efeitos adversos está relacionada à disseminação sistêmica da TB, onde o paciente desenvolve os sintomas semelhantes ao botulismo. Yaraskavitch, Leonard e Herzog (2008), por acreditar que a TB possa se espalhar pelo sangue ou pelo sistema nervoso, causando efeitos de desnervação e fraqueza na musculatura adjacente ao local da injeção, os autores realizaram um estudo com gatos, onde relataram que as injeções de TB-A produzem uma perda significativa de força no músculo alvo e uma menor perda no músculo adjacente. Esses dados corroboram com o primeiro estudo epidemiológico que investigou o efeito da difusão à distância da TB no tratamento de espasticidade que foi realizado por Roche et al. (2008). Dos 187 pacientes que receberam injeções de toxina, cinco apresentaram eventos adversos atribuídos à difusão sistêmica de TBA, onde dois deles foram graves, apresentaram enfraquecimento muscular difuso com incapacidade de andar.

No entanto, outros estudos como o de Zagui e colaboradores (2008) verificaram que 17,74 % dos pacientes que receberam TB-A apresentaram reações adversas mais brandas, sendo que a ptose palpebral foi a reação adversa com maior incidência. De forma semelhante, em 2009, Brin e colaboradores verificaram que os efeitos adversos que tiveram um índice significativamente maior no grupo de tratamento com TB em comparação com o grupo placebo foram, novamente, ptose palpebral, distúrbio sensorial palpebral e edema palpebral. Com isso, os autores concluíram que os efeitos adversos observados foram leves à moderados, na sua maioria relacionados à injeção física do produto ou a efeitos farmacológicos locais, confirmando a segurança e tolerabilidade da TB-A.

Em 2011, Trindade de Almeida, Secco e Carruthers, confirmaram a segurança da TB a longo prazo, através de um estudo que acompanhou 194 pacientes que receberam um total de 4.402 tratamentos em um período médio de 9 anos. Um pouco mais tarde Ababneh, Cetinkaya, Kulwin (2014) realizaram um estudo para avaliar a eficácia e segurança de injeções TB-A após 10 anos consecutivos no tratamento para blefaroespasma e espasmo hemifacial. Assim como os resultados obtidos no estudo de Zagui e colaboradores em 2008, os efeitos adversos mais comuns incluíram ptose palpebral, olho seco e lagofalmo. Os efeitos adversos ocorreram em 11,1 % no primeiro ano e 3,8% no último ano. A eficácia do tratamento sustentado exigiu doses mais elevadas, entretanto, menos reações adversas se desenvolveram, assim como nos relatos feitos por Trindade De Almeida, Secco, Carruthers (2011).

Outro estudo que corrobora com esses achados, é o estudo de Coté et al., (2005) onde a grande maioria dos relatos associados ao uso cosmético, foram de efeitos adversos não graves, sendo um total de 995, onde 623 (63 %) foram relatados de falta de efeito. Outros efeitos adversos relatados em comum foram 33 reações no local de injeção (19 %), ptose palpebral (11 %), fraqueza muscular (5 %) e dor de cabeça (5 %).

Em 1999, foi investigado pela primeira vez por Kessler e colaboradores, a disfagia relatada por alguns pacientes após o tratamento de pelo menos 6 injeções de TB para distonia cervical. De acordo com autores, apenas 25% dos pacientes não tiveram efeitos adversos durante o curso do tratamento e o efeito mais frequente foi a disfagia. No entanto, estudos em animais com distúrbios do movimento, demonstram que existe um padrão de segurança a longo prazo, em que a eficácia dos tratamentos supera os efeitos adversos mais observados, que geralmente são pouco frequentes e de natureza leve e estão relacionados com o volume de injeção e o músculo utilizado, bem como falha na técnica (DAYAN, 2013).

Cavallini et al., (2014), realizaram uma revisão sistemática para investigar a segurança no uso de três formulações de TB-A aprovadas para estética facial, Um total de 8.787 pacientes foram incluídos e os efeitos adversos relacionados ao tratamento, que incluíram ptose palpebral (2,5 %), ptose da testa (3,1 %), distúrbios sensoriais dos olhos (3 %) e assimetrias labiais e desequilíbrios na face inferior (6,9%).

De La Torre Canales et al., (2019) realizou uma revisão sistemática com 16 estudos, avaliando os efeitos adversos após injeção de TB-A na área orofacial. Concluindo que os efeitos adversos que mais são relatados são aqueles mais brandos (edema, prurido e dor no local da injeção). Outros efeitos adversos como, fraqueza muscular regional, assimetria facial de curto prazo, dificuldade em engolir, alterações na fala, sorriso assimétrico e pequeno desvio oral foram encontrados em menor proporção, e apenas dois estudos relataram efeitos colaterais graves, como parestesia transitória do ramo bucal do nervo facial e redução do tamanho dos músculos mastigatórios. A maioria dos estudos relatou uma resolução espontânea de efeitos adversos leves, suportando a ideia de que o tratamento com TB-A é bem tolerado e relativamente seguro. Vale ressaltar também que clinicamente, as injeções terapêuticas de TB-A são geralmente administradas em intervalos de 3 a 6 meses. Os efeitos colaterais graves relatados na nesta revisão sistemática vieram principalmente de estudos que executaram uma ou múltiplas sessões de injeção de TB-A na região orofacial. Portanto, é importante analisar a eficácia do TB-A para a finalidade desejada, uma vez que dependendo do objetivo, seus efeitos não são muito diferentes que de outras técnicas. De La Torres Canales e colaboradores também afirmam que isso ocorre principalmente devido à falta de padronização dos protocolos terapêuticos.

Por fim, é importante, considerar a falta de evidências sobre a aplicação da TB-A (Silva et al., 2017) e sobre o desenvolvimento de efeitos colaterais, antes de iniciar este tratamento. Reforça-se a grande importância de estabelecer um protocolo de tratamento, com padronização de técnicas e doses da TB a ser aplicada, além da realização de mais estudos objetivos quantitativos e qualitativos.

4. CONCLUSÃO

Por meio deste trabalho foi possível concluir que a TB apesar de poder causar diversos efeitos adversos, pode ser considerada segura, pois na maioria das vezes estes são transitórios e passageiros, estando altamente relacionados com a aplicação. Alguns efeitos graves podem ocorrer, mas em menor escala, sendo mais comum nos pacientes que a utilizam para fins terapêuticos.

Apesar da realização da técnica ser relativamente simples é de suma importância avaliar e conhecer as estruturas anatômicas, aspectos individuais dos pacientes e que o profissional tenha uma correta capacitação, respeitando a correta diluição e quantidade aplicada por região, para que o sucesso do procedimento seja efetivo evitando-se, assim, os efeitos adversos indesejáveis.

REFERÊNCIAS

- ABABNEH, O. H.; CETINKAYA, A.; KULWIN, D. R. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, v. 42, n. 3, p. 254–261, 1 abr. 2014.
- ALAM, M.; ARNDT, K. A.; DOVER, J. S. Severe, intractable headache after injection with botulinum A exotoxin: Report of 5 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 46, n. 1, p. 62–65, 2002.
- ALLERGAN. BOTOX®, BULA PARA O PACIENTE ANVISA, 2014. AMANTÉA, D. V. et al. A Utilização da Toxina Botulínica tipo A na Dor e Disfunção. v. 3, n. 10, p. 170–173, 2003.
- AOKI, K. R. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *Journal of Neurology*, v. 248, n. 1, p. I3–I10, 2001.
- BRIN, M. F. et al. Safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of facial lines: A meta-analysis of individual patient data from global clinical registration studies in 1678 participants. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 61, n. 6, p. 961- 970.e11, 2009.
- CALLAWAY, J. E.; AREZZO, J. C.; GRETHLEIN, A. J. Botulinum toxin type B: An overview of its biochemistry and preclinical pharmacology. *Disease-a-Month*, v. 20, n. 2, p. 127–136, 2001.
- CARRUTHERS, J.; CARRUTHERS, A. The Adjunctive Usage of Botulinum Toxin. *Dermatologic Surgery*, v. 24, p. 1244–1247, 1998.
- CARVALHO, R. C. R. de; SHIMAOKA, A. M.; ANDRADE, A. P. de. O Uso da Toxina Botulínica na Odontologia. Disponível em: . Acesso em: 25 junho. 2019.
- CAVALLINI, M. et al. Safety of botulinum toxin a in aesthetic treatments: A systematic review of clinical studies. *Dermatologic Surgery*, v. 40, n. 5, p. 525–536, 2014.
- CERESER, N. D. et al. Botulismo de origem alimentar. *Ciencia Rural*, v. 38, n. 1, p. 280–287, 2008.
- COBAN, A. et al. Iatrogenic botulism after botulinum toxin type A injections. *Clinical Neuropharmacology*, v. 33, n. 3, p. 158–160, 2010.
- COFFIELD, J. A. et al. In Vitro Characterization of Botulinum Toxin Types A, C and D Action on Human Tissues: Combined Electrophysiologic, Pharmacologic and Molecular Biologic Approaches. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 280, n. 3, p. 1489 LP – 1498, 1 mar. 1997. 37

COTÉ, T. R. et al. Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 53, n. 3, p. 407–415, 2005.

DALL’MAGRO, A. K. et al. Aplicações da toxina botulínica em odontologia. *Rev. Salusvita (Online)*, v. 34, n. 2, p. 371–382, 2015.

DAYAN, S. H. Complications from Toxins and Fillers in the Dermatology Clinic. Recognition, Prevention, and Treatment. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, v. 21, n. 4, p. 663–673, 2013.

DE LA TORRE CANALES, G. et al. Botulinum toxin type A applications for masticatory myofascial pain and trigeminal neuralgia: what is the evidence regarding adverse effects? *Clinical Oral Investigations*, v. 23, n. 9, p. 3411–3421, 2019.

DRESSLER, D. et al. Antibody-induced failure of botulinum toxin A therapy in cosmetic indications. *Dermatologic Surgery*, v. 36, n. SUPPL. 4, p. 2182–2187, 2010.

DRESSLER, D.; ADIB SAHERI, F.; REIS BARBOSA, E. Botulinum toxin: Mechanisms of action. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 63, n. 1, p. 180–185, 2005.

EVANS, D. M. et al. Botulinum neurotoxin type B: Its purification, radioiodination and interaction with rat-brain synaptosomal membranes. *European Journal of Biochemistry*, v. 154, n. 2, p. 409–416, 1986.

GELLI, D. S.; JAKABI, M.; DE SOUZA, A. Botulism: A laboratory investigation on biological and food samples from cases and outbreaks in Brazil (1982-2001). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, v. 44, n. 6, p. 321–324, 2002.

GLOGAU, R. G.; AXIBAL, E. Topical botulinum toxin. In: COHEN, J. L.; DAVID M. OZOG (Eds.). *Botulinum Toxins: Cosmetic and Clinical Applications*. 1. ed. Wiley-Blackwell, 2017. p. 317–328.

GREENE, P.; FAHN, S.; DIAMOND, B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Movement Disorders*, v. 9, n. 2, p. 213–217, 1994.

HIRSCH, R.; STIER, M. Complications and Their Management in Cosmetic Dermatology. *Dermatologic Clinics*, v. 27, n. 4, p. 507–520, 2009.

KESSLER, K. R. et al. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. *Journal of Neurology*, v. 246, n. 4, p. 265–274, 1999.

KLEIN, A. W. Cosmetic therapy with botulinum toxin: Anecdotal memoirs. *Dermatologic Surgery*, v. 22, n. 9, p. 757–759, 1996. 38

LOWE, N. J. et al. Dose-Response Study of the Safety and Efficacy of Botulinum Toxin Type A in Subjects with Crow ' s Feet. *Dermatologic Surgery*, v. 31, n. 3, p. 257–262, 2005.

MADEIRA, M. C. *Anatomia Da Face*. p. 238, 2004. MAJID, O. W. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 39, n. 3, p. 197–207, 2010.

MAZZUCO, R.; HEXSEL, D. Gummy smile and botulinum toxin: A new approach based on the gingival exposure area. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 63, n. 6, p. 1042–1051, 2010.

MUTHANE, U.; PANIKAR, J. Botulinum toxins: Pharmacology and its current therapeutic evidence for use. *Neurology India*, v. 51, n. 4, p. 455–460, 1 out. 2003.

NAUMANN, M.; JANKOVIC, J. Safety of botulinum toxin type A: A systematic review and meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*, v. 20, n. 7, p. 981– 990, 2004.

PEDRON, I. G.; MANGANO, A. Gummy Smile Correction Using Botulinum Toxin With Respective Gingival Surgery. *Journal of dentistry (Shiraz, Iran)*, v. 19, n. 3, p. 248–252, 2018.

PENA, M. A.; ALAM, M.; YOO, S. S. Complications With the Use of Botulinum Toxin Type A for Cosmetic Applications and Hyperhidrosis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, v. 26, n. 1, p. 29–33, 2007.

PERO, R.; LANERI, S.; FICO, G. *Botulinum Toxin Adverse Events*. IntechOpen, 2018.

ROCHE, N. et al. Undesirable distant effects following botulinum toxin type a injection. *Clinical Neuropharmacology*, v. 31, n. 5, p. 272–280, 2008.

SCHANTZ, E. J.; JOHNSON, E. A. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspectives in Biology and Medicine*, v. 40, n. 3, p. 317–327, 1997.

SETLER, P. E. Therapeutic use of botulinum toxins: Background and history. *Clinical Journal of Pain*, v. 18, n. 6 supplement 2002, 2002.

SILVA, B. L. et al. O Uso da Tozina Botulínica na Odontologia. *Rco*, v. 1, n. 5, p. 5– 9, 2017.

SILVA, J. F. N. DA; A. A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações. *Revisão Bibliográfica*. Universidade do Porto, 2011.

SIMPSON, L. L. Identification of the characteristics that underlie botulinum toxin potency: Implications for designing novel drugs. *Biochimie*, v. 82, n. 9, p. 943–953, 2000. 39

SPOSITO, M. M. DE M. Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. *Acta Fisiátrica*, v. 11, 2004.

SPOSITO, M. M. DE M. Artigo de revisão: Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. *Acta Fisiatr*, v. 16, n. 1, p. 25--37, 2009.

TING, P. T.; FREIMAN, A. The story of *Clostridium botulinum*: from food poisoning to Botox. *Clinical medicine (London, England)*, v. 4, n. 3, p. 258–261, 2004.

TRINDADE DE ALMEIDA, A. R.; SECCO, L. C.; CARRUTHERS, A. Handling botulinum toxins: An updated literature review. *Dermatologic Surgery*, v. 37, n. 11, p. 1553–1565, 2011.

TSUI, J. K. C. Botulinum toxin as a therapeutic agent. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 72, n. 1, p. 13–24, 1996.

WENZEL, R. G. Pharmacology of Botulinum Neurotoxin Serotype A. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 61, n. suppl_6, p. S5–S10, 1 nov. 2004.

WIEGAND, H.; ERDMANN, G.; WELLHÖNER, H. H. 125I-Labelled botulinum a neurotoxin: Pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. *NaunynSchmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v. 292, n. 2, p. 161–165, 1976.

YARASKAVITCH, M.; LEONARD, T.; HERZOG, W. Botox produces functional weakness in non-injected muscles adjacent to the target muscle. *Journal of Biomechanics*, v. 41, n. 4, p. 897–902, 2008.

YIANNAKOPOULOU, E. Serious and Long-Term Adverse Events Associated with the Therapeutic and Cosmetic Use of Botulinum Toxin. *Pharmacology*, v. 95, n. 1–2, p. 65–69, 2015.

ZAGUI, R. M. B.; MATAYOSHI, S.; MOURA, F. C. Efeitos adversos associados à aplicação de toxina botulínica na face: Revisão sistemática com meta-análise. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 71, n. 6, p. 894–901, 2008.