

**INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA
CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL**

PEDRO GONÇALVES DA SILVA GUERRA NETO

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: AÇÕES FARMACOLÓGICAS
E RISCOS DO USO NOS PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS
FACIAIS**

**RECIFE
2016**

PEDRO GONÇALVES DA SILVA GUERRA NETO

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: AÇÕES FARMACOLÓGICAS
E RISCOS DO USO NOS PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS
FACIAIS**

Monografia apresentada ao Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional, como parte dos requisitos para obtenção do título de Especialista em Biomedicina Estética.

Orientador (a): Prof. Esp. Rosângela Guzzi Sampaulo

**RECIFE
2016**

G935t

Guerra Neto, Pedro Gonçalves da Silva, 1969-

Toxina botulínica tipo A: ações farmacológicas e riscos de uso nos procedimentos estéticos faciais / Pedro Gonçalves da Silva Guerra Neto. – Recife : Ed. do Autor, 2016

44f. : il.

Orientadora: Prof^a. Esp. Rosângela Guzzi Sampaulo.

Monografia (Especialista em Biomedicina Estética) – Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa. Centro de Capacitação Educacional.

Resumo em português e inglês.

Inclui referências.

1. TOXINAS BOTULÍNICAS – USO TERAPÊUTICO. 2. TOXINAS BOTULÍNICAS – EFEITOS COLATERAIS. 3. FACE – RUGAS – EFEITO DE IMPLANTES. 4. PELE – RUGAS – CUIDADO E TRATAMENTO. 5. BELEZA FÍSICA (ESTÉTICA). 6. BOTULISMO – HISTÓRIA. 7. FARMACOLOGIA – USO TERAPÊUTICO – PESQUISA. I. Sampaulo, Rosângela Guzzi. II. Título.

CDU 315.262

CDD 315.329 364

PEDRO GONÇALVES DA SILVA GUERRA NETO

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: AÇÕES FARMACOLÓGICAS
E RISCOS DO USO NOS PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS
FACIAIS**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Biomedicina
Estética

Recife, ____ de _____ de 2016

EXAMINADOR

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

DEDICATÓRIA

À minha esposa Carlla, pelo amor e eterno companheirismo que guiam
nossas vidas.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente eu agradeço à Deus, por me dar força durante a minha caminhada e fé nos momentos ruins. Ao

E aos meus pais, exemplos de vida e dedicação. Através dos quais pude chegar aonde cheguei e conquistar o que conquistei. A vocês, meu AMOR, CARINHO, RESPEITO e GRATIDÃO.

EPÍGRAFE

“Escolha um trabalho que você ame e você não terá que trabalhar nem um dia de sua vida.” Confúcio.

RESUMO

A história da toxina botulínica tipo iniciou-se com a sua descoberta pelo físico alemão, Justinus Kerner em 1822, alguns anos depois identificou-se que ela interfere na excitabilidade do sistema nervoso motor e autonômico após a ingestão da *Clostridium Botulinum* presente em comida contaminada, sendo reconhecidos atualmente oito tipos sorológicos (A, B, C1, C2, D, E, F e G). Quanto a sua síntese, na natureza, as neurotoxinas botulínicas são produzidas como parte de um complexo molecular, variando em tamanho e composição, associado a proteínas não tóxicas do tipo hemaglutinínicas e/ou não hemaglutinínicas. Sua ação farmacológica se dá pelo bloqueio da liberação da acetilcolina ao nível do terminal pré-sináptico através da desativação das proteínas de fusão, impedindo que a acetilcolina seja lançada na fenda sináptica e assim não permitindo a despolarização do terminal pós-sináptico; em consequência a contração muscular fica bloqueada. Sendo utilizado em várias situações clínicas, principalmente no tratamento de blefaroespasmos, distonias cervicais, e distúrbios espásticos. Com a finalidade estética a toxina botulínica A também pode ser empregada em situações como redução de rugas, lifting facial, hipertrofia orbicular, entre outras. Quando são verificados anticorpos circulantes contra a toxina botulínica tipo A, pode-se fazer uso dos sorotipos de toxina botulínica menos potentes, como os tipos B ou F, pois investigações recentes mostraram que não existem reações cruzadas entre elas. Além dos aspectos imunológicos, podem também ser identificados efeitos adversos autolimitados, a mesma não se encontra isenta da ocorrência de complicações. As complicações podem ser divididas em leves ou severas. Os leves incluem assimetrias, edema, cefaleia leve, náuseas após aplicação, ptose palpebral, ptose das sobrancelhas, dor no sítio de aplicação, acentuação das bolsas gordurosas em pálpebras inferiores e leve queda da pálpebra inferior. Já as severas incluem diplopia, paralisia do músculo reto lateral do olho, ptose palpebral severa, lagofalmo, incompetência do músculo orbicular da boca, disfagia, alteração do timbre da voz, síndrome do olho seco, oftalmoplegia e cefaléia severa. Podemos observar também que existem situações onde a aplicação da toxina botulínica é contraindicada, como por exemplo, em gestantes e lactantes, casos de doenças neuromusculares, pacientes alérgicos aos componentes do produto, pacientes em uso de medicamentos que apresentem interação. Desta forma podemos concluir por meio dessa revisão de literatura, que a toxina botulínica tipo A possui, sozinha ou como procedimento auxiliar, utilidade relevante no tratamento das marcas de expressão resultantes do envelhecimento, bem como aplicações terapêuticas de grande relevância. Apresenta eficácia clínica, embora aplicações repetidas possam levar à redução destes efeitos por imunização em alguns casos. Os efeitos adversos relatados são pouco severos e estão relacionados com a reação inflamatória da aplicação ou com a inativação da toxina.

Palavras-chave: Toxina botulínica A, riscos, farmacologia, efeitos.

ABSTRACT

The history of botulinum toxin began with its discovery by German physicist, Justinus Kerner in 1822, a few years after it was found that it interferes in the excitability of the motor nervous system and autonomic after ingestion of *Clostridium Botulinum* present in contaminated food, with eight currently recognized serological types (a, B, C1, C2, D, E, F and G). As its synthesis in nature botulinum neurotoxins are produced as part of a molecular complex, varying in size and composition, associated non-toxic proteins hemagglutinins type and / or non hemagglutinins. Its pharmacological action takes place by blocking the release of acetylcholine at the presynaptic terminal level by disabling of the fusion proteins, preventing the acetylcholine is released in the synaptic cleft and not allowing the depolarization of the postsynaptic terminal; as a result muscle contraction is blocked. As used in many clinical situations, particularly in the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, and spastic disorders. With the aesthetic purpose botulinum toxin A can also be used in situations such as wrinkle reduction, facelift, orbicularis hypertrophy, among others. When circulating antibodies against botulinum toxin type A are checked, one can make use of botulinum toxin serotypes less potent, such as type B or F, since recent investigations showed that no cross-reactions between them. In the immunological aspects, self-limiting adverse effects, it is not free from the occurrence of complications can also be identified. Complications can be divided into mild or severe. Mild include asymmetry, edema, mild headache, nausea after application, ptosis, ptosis of the eyebrows, pain at the injection site, accentuation of the fat bags in lower eyelids and a slight drop of the lower eyelid. Already include severe diplopia, paralysis of the lateral rectus muscle of the eye, severe ptosis, lagophthalmos, incompetence of the orbicularis oris muscle, dysphagia, change in voice timbre, dry eye syndrome, ophthalmoplegia and severe headache. We can also observe that there are situations where the application of botulinum toxin is contraindicated, such as in pregnant and lactating women, cases of neuromuscular diseases, patients allergic to product components, patients using drugs that present interaction. Thus we can conclude through this literature review, the botulinum toxin type A has, alone or as an auxiliary procedure, significant utility in the treatment of marks resulting from aging expression as well as therapeutic applications of great importance. It has clinical efficacy, although repeated applications may lead to a reduction of these effects by immunization in some cases. Reported adverse effects are not severe and are related to the inflammatory reaction of application or the inactivation of the toxin.

Keywords: Botulinum Toxin A, risks, pharmacology, side effects

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| INTRODUÇÃO | 9 |
| 1 - A TOXINA BOTULÍNICA | 11 |
| 1.1 - HISTÓRICO..... | 11 |
| 1.2 - TAXONOMIA E FISILOGIA DO <i>Clostridium botulinum</i> | 12 |
| 1.3 - SÍNTESE DA TOXINA BOTULÍNICA..... | 13 |
| 2 - DADOS FARMACOLÓGICOS DA TOXINA BOTULÍNICA | 15 |
| 3 - USOS NÃO COSMÉTICOS DA TOXINA BOTULÍNICA | 19 |
| 3.1 - BLEFAROESPASMO ESSENCIAL BENIGNO E ESPASMO HEMIFACIAL.... | 19 |
| 3.2 - MIGRÂNIA..... | 21 |
| 3.3 - ESTRABISMO..... | 22 |
| 3.4 - SÍNDROME DE HIPERIDROSE..... | 23 |
| 3.5 - DISTONIA CERVICAL..... | 24 |
| 4 - OS PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS | 26 |
| 4.1 - ASPECTOS IMUNOLÓGICOS..... | 29 |
| 5 - RISCOS DE USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NOS PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS FACIAIS | 31 |
| 5.1 - EFEITOS COLATERAIS E COMPLICAÇÕES DA TOXINA BOTULÍNICA..... | 31 |
| 5.2 - CONTRA INDICAÇÕES..... | 32 |
| CONCLUSÃO | 35 |
| REFERENCIAS | 38 |

INTRODUÇÃO

Dentre todos os órgãos do corpo humano, a pele é o que mais exhibe as perdas cumulativas do envelhecimento. O envelhecimento da pele é dividido em dois tipos: O decorrente do amadurecimento normal, comum a todos os indivíduos, denominado intrínseco, e o decorrente de fatores ambientais, denominado extrínseco (exposição aos raios ultravioleta, poluentes, tabagismo, estresse e outros hábitos de vida) (CONSALVO, 2006).

De acordo com a cultura das sociedades ocidentais modernas, as rugas faciais, são sinais de envelhecimento, muitas vezes sendo associadas a fraqueza ou ausência de saúde e vitalidade. Porém nesta última década, técnicas para redução de rugas ganharam popularidade por serem relativamente não invasivas e acessíveis quando comparadas a procedimentos cirúrgicos resultando na diminuição desses sinais do envelhecimento. Neste contexto a toxina botulínica (“botox”) se tornou a principal modalidade estética isoladamente ou associada a outros tratamentos para este fim (YANOF, 2008). Desta forma, são inúmeras as aplicações da toxina botulínica, destacando-se as áreas da Oftalmologia, da Neurologia e da Dermatologia.

Na aplicação para prevenção dos sinais do envelhecimento, foi a partir de 1990 que esta toxina tornou-se conhecida. Em abril de 1992, o Food and Drug Administration (FDA) aprovava definitivamente seu uso. Por ser o nome do medicamento de referência utilizado para fins estéticos – Botox®, o procedimento ficou conhecido por todos como “Botox”. Porém podemos descrever a existência de outras marcas disponíveis no mercado: Dysport, Xeomin e Prosigne (SILVA, 2009).

A toxina botulínica transformou-se rapidamente em um dos procedimentos não-cirúrgicos mais populares dos Estados Unidos e também do Brasil, no qual foi liberada desde 1992 pelo Ministério da Saúde. Ela foi o início de uma variedade de técnicas não-invasivas para o envelhecimento: a era dos injetáveis, que utiliza injeções intradérmicas ou subcutâneas para promover o rejuvenescimento facial ou liquid-lift, como nominaram os norte-americanos (FRANCISCHELLI NETO, 2010).

Embora apresente alta margem de segurança, a utilização da toxina botulínica pode levar a efeitos adversos, associados ou não à denervação química. Estes efeitos se apresentam de forma moderada e transitória e com baixa

frequência, segundo a maioria dos trabalhos publicados, embora poucos destes enfatizem e caracterizem a ocorrência dos Efeitos adversos (COTÉ, 2005).

Assim este estudo tem o objetivo de descrever as ações farmacológicas e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais decorrentes do uso da toxina botulínica tipo a, abordando o histórico do desenvolvimento desta toxina, assim como os aspectos taxonômicos e fisiológicos de *Clostridium botulinum*, microrganismo responsável pela sua produção, relatar os tipos de toxina botulínicos utilizados na terapêutica, as ações farmacológicas do subtipo A, suas aplicações, descrevendo os procedimentos estéticos faciais e os riscos associados a seu uso para este fim.

1 - A TOXINA BOTULÍNICA

1.1 - HISTÓRICO

No século XVII o Botulismo, doença causada pela ingestão da *Clostridium Botulinum* presente em comida contaminada, causava várias mortes na Europa. A História desta substância tão proclamada inicia-se com a descoberta de um Físico, Justinius Kerner (TING, 2004).

O físico alemão foi o primeiro a referenciar o Botulismo, no ano de 1822, atribuindo-lhe a designação de “envenenamento por salsicha”. Esta designação deveu-se ao facto da “salsicha” ter sido a causadora desta intoxicação. J. Kerner concluiu que seria um “veneno” a causa da doença, especulando mais tarde, um uso terapêutico para esta toxina (PANICKER, 2003)

O Botulismo pode ocorrer de quatro formas distintas: pode resultar da infeção com esporos bacterianos, em crianças, que produzem e libertam a toxina no corpo; no caso do botulismo infeccioso entérico, as bactérias crescem no intestino; o botulismo de feridas acontece quando há uma ferida que é infetada e a forma mais comum ocorre após a ingestão da toxina, botulismo de origem alimentar (MÜNCHAU, 2000).

Justinius Kerner associou mortes resultantes de intoxicação com um veneno encontrado em salsichas defumadas (do latim *botulus*, que significa salsicha). Ele concluiu que tal veneno interferia na excitabilidade do sistema nervoso motor e autonômico. Ele também foi capaz de relatar alguns dos sintomas neurológicos desta toxina e que são de conhecimento atual: vômitos, espasmos intestinais, ptose, disfagia, falha respiratória e midríase (dilatação da pupila, em função da contração do músculo dilatador da pupila).

Tal como foi referido anteriormente, J. Kerner propôs um uso terapêutico para esta toxina. Assim, sugeriu que esta poderia ser usada para diminuir a atividade do sistema nervoso simpático, quando este está associado a desordens nos movimentos, hipersecreção de fluidos corporais, úlceras provocadas por doenças malignas, delírios e raiva (TING, 2004).

A toxina botulínica foi à primeira proteína microbiana a ser utilizada por meio de injeção para o tratamento de doenças humanas (JOHNSON, 1992). Esta toxina tem sete tipos diferentes nomeados de A até G e é desde há muito conhecida pelos seus

efeitos paralisantes sobre a musculatura voluntária humana através da inibição da liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares (TRUONG, 2009).

A maioria dos estudos iniciais sobre o mecanismo de ação da toxina botulínica foram realizados com o tipo A desta toxina. Apesar de bloquear a transmissão nas sinapses colinérgicas do sistema nervoso periférico, a condução ao longo dos axónios não é afetada. A denervação química dura vários meses, e a recuperação da neurotransmissão e da atividade muscular requer surgimento de novas terminações nervosas e conexões funcionais em placas motoras (JOHNSON, 1992).

1.2- TAXONOMIA E FISIOLOGIA DO *Clostridium botulinum*

Clostridium botulinum é uma anaeróbia, Gram positiva, bacilo formador de esporos, que produz potentes exotoxinas neurologicamente dirigidas. Oito tipos sorológicos (A, B, C1, C2, D, E, F e G) são reconhecidos de acordo com a especificidade antigénica de cada exotoxina.

Eles partilham sequência de aminoácidos, semelhanças estruturais e funcionais e qualquer ato sobre as diferentes partes do mesmo receptor alvo, barra C2, que não é uma neurotoxina. Curiosamente, embora muito semelhante ao tétano, às toxinas botulínicas exercem o efeito oposto de uma paralisia flácida contrária à rigidez muscular e espasmos que levou o termo leigo 'tétano'.

Sorotipos A e B são as únicas formas disponíveis no mercado e, ao mesmo tempo em que têm funções muito semelhantes, eles são antígenicamente muito diferentes o que permite que aqueles poucos que desenvolveram anticorpos para ainda beneficiar de um tratamento da neurotoxina (OSAKO, 1991).

Bioquimicamente, toxina botulínica A é uma estrutura complexa com a fórmula química $C_{6760}H_{10447}N_{1743}O_{2010}S_{32}$ e peso molecular de 150 kDa (FIGURA 1). O polipeptídeo compreende 2 cadeias: uma leve (50 kDa) e uma pesada (100 kDa) unidos por uma ligação dissulfureto, que é interrompido por ativação de toxina.

A toxina botulínica A existe "*in vivo*" em forma complexa envolvida por uma camada de proteínas hemaglutinina que protegê-la de ser destruída pelo ambiente altamente ácido do suco gástrico quando ingerido.

Depois da absorção e de um correspondente aumento no pH, essas proteínas libertam a neurotoxina para causar os efeitos bem conhecidos do botulismo.

Botulismo é uma intoxicação alimentar grave causada pela ingestão de alimentos que contêm as neurotoxinas (geralmente A, B e E) formadas durante o crescimento do microrganismo. Embora os esporos sejam resistentes ao calor e possam sobreviver em alimentos processados de forma inadequada, a toxina lábil é desnaturada pelo cozimento (SETLOW, 2007).

É importante, no entanto, observar que a toxina botulínica A tem efeitos diferentes quando injetado na pele e o frasco padrão de toxina botulínica A tem a concentração 200 milhões de vezes menor que a dose letal (CARTEE, 2011).

1.3 SÍNTESE DE TOXINA BOTULÍNICA

Os microorganismos produtores das neurotoxinas botulínicas são diversos. Inicialmente eles foram designados como *Clostridium botulinum* e responsabilizados pela síntese de sete sorotipos de toxina nomeados de A-G. Mais tarde identificados como sete cepas de *C. botulinum* A, B, C, D, E, F, e G (POULAIN, 2008).

O sorotipo G atualmente é atribuído ao *C. argentinense*. Dependendo do ecossistema em que as bactérias cresçam ou produzam esporos, os tipos de *C. botulinum* afetam diferentes subconjuntos de espécies vivas. Muitas variantes são conhecidas pela cepa principal; além disto, algumas cepas sintetizam mais de um sorotipo de toxina botulínica como A e B; A e F; e B e F (POULAIN, 2008).

Muitas espécies de *Clostridium* diferentes do *C. botulinum*, mas bioquimicamente e geneticamente relacionadas, como o *C. butyricum* e *C. baratii* também produzem neurotoxinas botulínicas. O *C. butyricum* produz o sorotipo E, 96,9% idêntico ao produzido pelo *C. botulinum* E; e o *C. baratii* produz a neurotoxina F (POULAIN, 2008; POPOFF, 2001).

Assim, a classificação inicial do *C. botulinum* em sete cepas se torna insatisfatória; a nova classificação adotada divide o *C. botulinum* em quatro grupos fisiológicos e agrega as cepas do *C. butyricum* e *C. baratii* (POULAIN, 2008).

Na natureza, as neurotoxinas botulínicas são sintetizadas como parte de um complexo molecular, variando em tamanho e composição, associado a proteínas não tóxicas do tipo hemaglutinínicas e/ou não hemaglutinínicas (AOKI, 2004). Os sorotipos A, B, C1 e D hemaglutinino positivo formam complexos de 500kDa e 300kDa. Os sorotipos E, F e D hemaglutinino negativo formam somente pequenos complexos de 300kDa. (AOKI, 2004; SILBERSTEIN, 2004).

As neurotoxinas botulínicas são metaloproteases que se ligam com extrema especificidade aos terminais nervosos pré-sinápticos, são internalizados e evitam a exocitose de neurotransmissores, principalmente nas junções neuromusculares (TIGHE, 2012).

Dependendo do tecido alvo, as neurotoxinas botulínicas podem bloquear a inervação colinérgica neuromuscular ou colinérgica autonómica de glândulas exócrinas e músculos lisos (TIGHE, 2012).

Cada sorotipo de neurotoxina botulínica é sintetizado como uma cadeia polipeptídica simples com uma massa molecular de cerca de 150kDa (proteína precursora com atividade intrínseca baixa). Esta é clivada, quer pelo *Clostridium* quer por proteases de tecidos, a uma cadeia leve de 50kDa e uma cadeia pesada de 100kDa (SINHAA, 2006, HUANG, 2000).

Estas cadeias são ligadas por uma ponte de dissulfureto e um segmento proteico, chamado cinto, que se estende a partir da cadeia pesada e envolve a cadeia leve. A toxina ativa madura consiste de três módulos: a cadeia leve Zinco-Protease N-terminal (50kDa) e a cadeia pesada que engloba o domínio N-terminal de translocação (50kDa) e o domínio C-terminal de ligação ao recetor (50kDa). Este último é composto por dois subdomínios localizados na extremidade C-terminal da cadeia pesada (TIGHE, 2012, D. SINHAA, 2006).

A ligação da toxina aos nervos, centrais e periféricos, é seletiva e saturável. A especificidade colinérgica da toxina é determinada pela metade C-terminal da cadeia pesada, enquanto a toxicidade intracelular é conferida pela cadeia leve (BAPTISTA, 2005).

2 – DADOS FARMACOLOGICOS DA TOXINA BOTULÍNICA

Após a ligação com o terminal nervoso evidencia-se a internalização depois de 20 min e ela é máxima após 90 min (GÖSCHEL, 1997). A internalização é seguida de endocitose dentro de vesículas de natureza desconhecida (AOKI, 2001a). O passo seguinte é chamado de redução (clivagem proteolítica) (MONTECUCCO, 1998) e acontece dentro da célula nervosa, sob condições de acidificação (AOKI, 2001a), liberando a cadeia L catalítica (MONTECUCCO, 1998), responsável por bloquear a neuroexocitose, com ação sobre os neurotransmissores, através da atividade de uma endopepdase zinco dependente específica para cada um dos 3 sítios de ligação dentro do sistema neurotóxico (AOKI, 2001a; AOKI, 2001b) sob pH ácido (MONTECUCCO, 1998).

A Toxina Botulínica A age nas proteínas da membrana pré-sinápticas, quebrando a membrana proteica da vesícula sináptica, na SNAP-25 em 3 diferentes pontos de clivagem perto do terminal-C (AOKI, 2001a; AOKI, 2001b; HAMBLETON, 1992). A neurotoxina do tipo A está assim associada a uma proteólise seletiva da proteína sináptica SNAP-25, agindo como uma protease zinco dependente (AOKI, 2001a; AOKI, 2001b; HAMBLETON, 1992; JOHNSON 1999). A SNAP-25 é um resíduo protéico, ligado a superfície da membrana e é requerida no crescimento do axônio.

A função específica destas metaloproteases consiste em auxiliar no duplo reconhecimento dos substratos, baseado na interação com o ponto de clivagem e com o segmento não contínuo que contém a estrutura modificada comum para a VAMP, SNAP-25, e a syntaxin.

As diferentes neurotoxinas reconhecem as estruturas terciárias de seus alvos VAMP, SNAP-25 e sintaxina. Estes alvos compartilham entre si um pequeno trecho de cadeia que é chamado “tema principal”. Este aparece em duas vezes na VAMP, quatro vezes na SNAP-25 e 2 vezes na sintaxina. Os peptídeos correspondentes a sequência específica do “tema principal”, nos três alvos proteicos, são inibidos in vivo e in vitro pela atividade da neurotoxina, independentemente da sua origem ou tipo. Anticorpos antitoxina apresentam reação cruzada entre os e três alvos.

Estes resultados indicam que, o “tema principal” fica exposto e adota uma configuração similar para cada um dos três alvos das neurotoxinas. Além disto, as neurotoxinas específicas para a VAMP, para a SNAP-25, e para a syntaxin

apresentam reação cruzada entre si, competindo pelo mesmo sítio de ligação, porém não são capazes de induzir a clivagem, e em consequência o efeito tóxico, de um alvo que não seja o seu específico.

Todos estes dados indicam que a Toxina Botulínica é muito específica em termos tanto da ação junto à proteína alvo na parede da membrana sináptica, como da quebra da ponte peptídica levando à clivagem da molécula. Esta especificidade está baseada em uma dupla checagem reconhecendo o sítio de clivagem de um lado e o “tema principal” adicional, comum aos 3 alvos proteicos-VAMP, SNAP-25 e syntaxin, de outro.

Assim, elas reconhecem os seus substratos proteicos através de dois sítios que interagem com a região que inclui a cadeia peptídica a ser quebrada, e a região de ligação similar à VAMP, SNAP-25 e syntaxina. Isto justifica a reação cruzada de anticorpos e a inibição cruzada dos diferentes tipos de neurotoxinas (HAMBLETON, 1992).

Em relação à recuperação funcional neuronal, após a injeção e bloqueio com as diferentes neurotoxinas, esta pode ocorrer a partir da ação de novos terminais para a liberação da acetilcolina ou da recuperação dos terminais bloqueados (HAMBLETON, 1992). A duração do bloqueio induzido pela BoNT, variando de semanas a meses, excede em muito o tempo de recuperação dos alvos de ação da neurotoxina, sugerindo que apesar da ação proteolítica necessária para a remoção dos componentes do sistema exotóxico de bloqueio, a persistência dos efeitos sobre a liberação dos neurotransmissores envolve outras ações intracelulares (HAMBLETON, 1992). Além disto, a duração assim como a eficácia do bloqueio também está relacionada às doses e formulações dos sorotipos utilizados (LEW, 1997). A via metabólica da toxina não está devidamente documentada, porém pode ser explicada pela presença de proteases que levam a uma proteólise de degradação das cadeias polipeptídicas presentes na molécula. Supõe-se que a biodisponibilidade do medicamento é absoluta, com uma cinética de primeira ordem (LEW, 1997).

Ainda para a garantia da estabilidade da toxina, devemos nos ater ao fato de que ela é sensível a forças mecânicas, especialmente frente ao calor (acima de 40° C) e em pH alcalino. Ela pode se tornar inativa quando de formam bolhas de ar na interface ar-líquido na diluição, acusando estiramento e modificação do formato da

cadeia (BORODIC, 1996). A toxina também pode se desnaturar na presença de nitrogênio e dióxido de carbono da atmosfera (BORODIC, 1996).

A sequência completa dos, aproximadamente, 1270 aminoácidos que compõem os diferentes sorotipos de neurotoxina, já foi estabelecida. A descoberta de que as diferentes neurotoxinas de *Clostridium* responsáveis pelo botulismo e pelo tétano são zinco proteases específicas para diferentes proteínas do sistema neuroexocitótico, que é clivado em diferentes pontes peptídicas, sugere a possibilidade de uma origem evolucionária para estas toxinas.

Diferentes sítios de ataque, da mesma estrutura supramolecular, garantem que espécies animais não se tornem resistentes para todos os tipos de neurotoxinas. Por outro lado, mutações nos locais de proteólise em ratos e galinhas as tornaram resistentes ao tétano e à toxina botulínica tipo B.

A redução da espasticidade em áreas maiores que as esperadas após a injeção de toxina botulínica tipo A, e não relacionadas com a difusão do produto, podem sugerir uma ação sobre o sistema gama reduzindo o sinal Ia aferente dos fusos espinhais (LEW, 1997). Além disto, estudos clínicos sugerem que o sorotipo A deve ter uma atividade antinociceptiva, além da atividade já bem conhecida sobre os motoneurônios e sobre outros nervos colinérgicos (LEW, 1997).

Um fato importante a ser considerado, neste modelo inibitório, altamente específico, é avaliá-lo de modo a modificá-lo como um agente terapêutico para o tétano e para o botulismo. Porém, para serem efetivos in vivo, estes agentes inibidores da toxina necessitariam cruzar o plasmalema. Outro fator a ser considerado, frente ao neurotropismo da cadeia Hn, é a determinação de receptores nesta cadeia das neurotoxinas, que poderiam ser utilizados para carrear moléculas biológicas e/ou drogas para dentro das células nervosas.

Um fato importante a ser considerado, neste modelo inibitório, altamente específico, é avaliá-lo de modo a modificá-lo como um agente terapêutico para o tétano e para o botulismo. Porém, para serem efetivos in vivo, estes agentes inibidores da toxina necessitariam cruzar o plasmalema. Outro fator a ser considerado, frente ao neurotropismo da cadeia Hn, é a determinação de receptores nesta cadeia das neurotoxinas, que poderiam ser utilizados para carrear moléculas biológicas e/ou drogas para dentro das células nervosas. Em resumo, a toxina botulínica A atua bloqueando a liberação da acetilcolina ao nível do terminal pré-sináptico através da desativação das proteínas de fusão, impedindo que a

acetilcolina seja lançada na fenda sináptica e assim não permitindo a despolarização do terminal pós-sináptico; em consequência a contração muscular fica bloqueada (BANDYOPADHYAY, 1987; MALIZIO, 2000).

Para este processo, existem as seguintes hipóteses:

- 1- Bloqueio dos canais de cálcio,
- 2- Alteração do metabolismo do cálcio,
- 3- Mudanças na função mitocondrial,
- 4- Bloqueio dos sítios de ligação na membrana plasmática,
- 5- Mudanças nos poros de transmissão.

Por outro lado, o bloqueio não interfere na produção da acetilcolina e por este motivo ele é reversível, após alguns meses (OHISHI, 1984).

Além disto, a demonstração de brotamentos neuronais nos sítios bloqueados parece ser indicativa do esforço natural de reinervação, que garante a reversibilidade do procedimento (BANDYOPADHYAY, 1987; BANDYOPADHYAY, 1997). A atividade da toxina botulínica A sobre as glândulas sudoríparas parece estar ligada à regulação da produção glandular por sinapses parassimpáticas. Ela bloquearia a sinapse pós-ganglionar parassimpática das glândulas sudoríparas, reduzindo drasticamente a sua secreção (JOHNSON, 1999; COFLIED, 1994).

3 - USOS NÃO COSMÉTICOS DA TOXINA BOTULÍNICA

Nos últimos 20 anos, a toxina botulínica tipo A tem sido usada para o tratamento de uma variedade de desordens caracterizadas por contração inapropriada e involuntária dos músculos estriados e lisos (ERBGUTH, 1996; CHARLES, 2004). Esta toxina está aprovada pela FDA para o tratamento de blefaroespasma (contração involuntária dos músculos do olho), estrabismo, distonias cervicais (desordem neuromuscular envolvendo a cabeça e o pescoço) e recentemente para o tratamento das linhas glabulares e hiperidrose axilar primária severa. Outros usos da toxina botulínica tipo A que são amplamente conhecidos, mas não aprovados pela FDA, incluem desordens espásticas associadas com injúria ou doença do sistema nervoso central tais como: trauma, derrame, esclerose múltipla, paralisia cerebral e distonias focais afetando os membros, a face, a mandíbula e as cordas vocais. O tratamento e a prevenção das dores de cabeça crônica e dores músculo esqueléticas estão emergindo com o uso dessa toxina (CHARLES, 2004).

3.1 - BLEFAROESPASMO ESSENCIAL BENIGNO E ESPASMO HEMIFACIAL

A toxina botulínica tipo A foi aplicada clinicamente na década de 80 por Scott para o tratamento do estrabismo paralítico (SCOTT, 1980) e posteriormente revolucionou o tratamento do blefaroespasma essencial e outras distonias focais (distonia oromandibular, Síndrome de Meige, espasmo hemifacial e distonia cervical), permanecendo hoje a principal terapia para essas condições.

O blefaroespasma essencial benigno (BEB) é uma doença idiopática que afeta o músculo orbicular oculi, observando-se como consequência o fechamento involuntário, espasmódico e bilateral das pálpebras, por vezes com dificuldade de abertura palpebral (apraxia). Nas formas graves o paciente pode apresentar cegueira funcional e nas formas moderadas pode levar a uma limitação nas atividades diárias, como leitura, dificuldade para caminhar e trabalhar (KENNEDY et al., 1985). A etiologia permanece desconhecida, mas pode haver disfunção da coordenação central dos impulsos sensoriais visuais e resposta motora para as pálpebras. O blefaroespasma pode ser desencadeado por medicamentos, como os

neurolépticos e pode haver predisposição genética em 9,5% (DUTTON & FOWER, 2007).

O espasmo hemifacial (EH) caracteriza-se por contrações tônicas, paroxísticas e involuntárias, limitadas aos músculos de uma das hemifaces, inervados pelo sétimo nervo craniano. Geralmente tem início no músculo orbicular e se espalha progressivamente, comprometendo todos os músculos da hemiface acometida, persistindo durante o sono, ao contrário do que ocorre no BEB (SCHELLINI et al., 2006). Ressonância magnética pode mostrar compressão vascular da raiz do 7º nervo (TAN et al., 2002).

O blefaroespasma essencial e o espasmo hemifacial geralmente acometem idosos, de ambos os sexos. O tratamento com a toxina botulínica A é eficiente (melhora em 91,30% dos pacientes tratados), com índice muito baixo de complicações (SCHELLINI et al. 2006).

O uso da toxina botulínica para o BEB, descrito inicialmente em 1983 (SCOTT, 1985), teve a dose total e o padrão de aplicação estabelecidos empiricamente. A prática comum limita a dose total periorbitária da toxina tipo A para 12,5 a 25U por olho para Botox® e 50 a 100U para Dysport®, injetada abaixo da pele e dentro do músculo orbicular. Os benefícios do tratamento duram em média 13 semanas, embora em alguns pacientes possa durar mais ou menos (DUTTON & FOWER, 2007).

Os locais de aplicação da toxina incluem a margem medial e lateral da pálpebra superior, centro e margem lateral da pálpebra inferior e injeções sobre a sobrancelha evitando-se o centro da pálpebra superior para reduzir o risco de atingir o músculo elevador da pálpebra, que é causa comum de ptose. As injeções são aplicadas perto da margem palpebral, atingindo o músculo de Riolan. Esse feixe de fibras, localizada na metade posterior da pálpebra superior, é o principal iniciador do fechamento da pálpebra superior e as aplicações neste local são efetivas em pacientes com blefaroespasma palpebral (PANG & O'DAY, 2006).

Existem dois riscos potenciais quando se excede a dose de toxina botulínica tipo A recomendada para blefaroespasma. O primeiro é o risco de efeitos adversos relacionados ao efeito paralisador da droga nos músculos estriados, como o lagoftalmos com exposição, ptose, fraqueza facial, e diplopia por fraqueza dos músculos extraoculares (LEVY et al. 2006). O segundo é o potencial de desenvolver

anticorpos contra a toxina botulínica, que pode levar a taquifilaxia, toxicidade sistêmica e ausência de resposta a toxina tipo A (AOKI, 2003a).

De acordo com PANG & O'DAY (2006), tratando pacientes com blefaroespasmos essencial e espasmo hemifacial idiopático com terapia de Botox® que excedeu as 50 U por lado, com duração maior que 12 meses e intervalos menores que 3 meses, observaram que 60% dos pacientes obtiveram melhora durante o período de 3 a 15 anos e sem evidência de resistência secundária. Os efeitos colaterais foram pequenos, temporários e menos frequentes com altas doses.

Segundo LEVY et al. (2006), em pacientes selecionados com blefaroespasmos que são refratários ao regime de tratamento convencional, o aumento da dose de toxina botulínica acima de 100U (125, 150U) por sessão é bem tolerada e pode prolongar o intervalo entre as sessões, melhorar a qualidade de vida desses pacientes ou ambos.

SILVEIRA-MORIYAMA et al. (2005) observaram que 93% dos pacientes com blefaroespasmos tratados com toxina botulínica tipo A no Hospital das Clínicas em São Paulo apresentaram melhora após a primeira injeção da toxina e não houve decréscimo nas respostas quando os dados do primeiro e último tratamento foram avaliados. Ocorreram efeitos adversos em pelo menos 53% dos pacientes tratados, mas não houve casos de resistência à toxina.

LASALVIA et al. (2006) ao avaliar o custo do tratamento para blefaroespasmos essencial e espasmo hemifacial com toxina botulínica tipo A (Dysport®) observaram que o custo total anual do tratamento foi de R\$ 1.239,32 para o blefaroespasmos essencial e R\$ 661,72 para o espasmo hemifacial. O tratamento com Dysport® promoveu melhora funcional significativa nos dois grupos. O procedimento tem custo elevado, principalmente devido ao preço da toxina, entretanto, pela análise econômica da saúde, fica demonstrado que o procedimento possui excelente relação custo-benefício.

3.2 - MIGRÂNIA

Migrânea é caracterizada por dor de cabeça severa que está associada com náusea, vômito e sensibilidade ao som e a luz nos picos de ataque (DODICK, 2004). Pacientes com surtos frequentes ou migrânea refratária, devem ser considerados para o tratamento profilático. A terapia preventiva é recomendada em uma das

seguintes situações: dores de cabeça frequentes; migrânicas recorrentes que interferem com a rotina diária; falha, contraindicações de aumento da dose ou efeitos adversos com as terapias em uso; custo excessivo das terapias; preferência do paciente e a presença de condição incomum, como a migrânea hemiplégica, migrânea basilar ou com áurea prolongada (SILBERSTEIN et al., 2000).

A transmissão de sinais de dor do sistema nervoso central para a periferia, na migrânea, não está bem esclarecida, mas envolve ativação de fibras trigeminais nociceptivas aferentes nas paredes dos vasos por dano tecidual ou neuropeptídeos vasoativos algesiogênicos extravasados, levando a propagação da dor (DUTTON & FOWER, 2007).

Recentemente a toxina botulínica tipo A está em intensiva investigação clínica para o Tratamento de migrânea e outros tipos de dores de cabeça. Estudos têm apontado para um efeito antinociceptivo da toxina botulínica que está separada de sua atividade neuromuscular, mas que também é mediada pelo bloqueio enzimático da liberação de neurotransmissores. Toxina botulínica pode reduzir a dor diminuindo a sensibilização tanto periférica quanto central, que parecem estar relacionadas com a etiologia da migrânea (AOKI, 2003b). A redução na atividade sensorial aferente vindo dos músculos pericraniais e cervicais, e uma inibição da sensibilização periférica e central trigeminal, pode ser o mecanismo potencial pelo qual a toxina botulínica exerce seus efeitos terapêuticos na migrânea, dores de cabeça tensionais e outras desordens primárias nesses tipos de dores (BURSTEIN et al., 2000).

Embora a dose e os locais de aplicação ainda não foram especificados, os pontos principais incluem a glabella (músculo procerus e corrugador), os músculos frontais, temporais e occipitais (DODICK et al. 2004). DUTTON & FOWLER (2007) indicam a aplicação de 50 a 100U nos músculos frontais, no mínimo 2 cm acima da sobrancelha para prevenir ptose, aplicações de 30 a 40U nos músculos temporais de cada lado e se necessária faz-se a aplicação de 20U nos músculos occipitais.

3.3 - ESTRABISMO

Estrabismo é um termo geral usado em casos de desalinhamento dos eixos visuais (desvio dos olhos) associado a um desequilíbrio dos músculos de extraoculares, ocorrendo entre 2 a 4 % da população (KOWAL et al., 2007).

A toxina botulínica foi primeiramente usada na oftalmologia, por Alan Scott (1980), para tratar o estrabismo. O objetivo era enfraquecer a força de contração de músculos opostos específicos para proporcionar o alinhamento dos olhos. A aplicação desta toxina requer o uso de um guia por eletromiografia (EMG) para que o posicionamento da agulha seja realizado dentro do músculo alvo (DUTTON & FOWER, 2007), ou então cirurgia a céu aberto.

A injeção de toxina botulínica tipo A no tratamento de esotropia em crianças pode ser uma alternativa ao procedimento cirúrgico de estrabismo, visto que 8 de 11 pacientes (72,7%) tiveram uma resposta favorável ao tratamento (TENGRISORN, 2002).

CRONEMBERGER et al. (2006) avaliando a eficácia da toxina botulínica no tratamento de estrabismo horizontal em crianças com paralisia cerebral, observaram que uso da toxina botulínica pode ser considerado como boa alternativa de tratamento em crianças com diagnóstico de paralisia cerebral e esotropia. No grupo das esotropias, no seguimento de dois anos 47,1% tiveram bons resultados, com apenas uma aplicação de toxina botulínica.

3.4 - SÍNDROME DE HIPERIDROSE

Hiperidrose pode ser definida como uma produção excessiva de suor além da quantidade necessária para retornar a temperatura corporal ao normal, com uma distinção entre as formas primárias e secundárias. A forma primária idiopática ou essencial da hiperidrose envolve hiperidrose focal, principalmente das palmas das mãos, solado dos pés, axila e face. Acredita-se ser inerente e usualmente aparece na adolescência, em decorrência principalmente de fatores emocionais. A hiperidrose secundária é causada por doença e induz a produção de suor generalizada. As causas comuns incluem infecção crônica, neoplasia e várias disfunções endócrinas, pode ser também sinal de várias desordens neurológicas e efeitos colaterais de drogas (KREYDEN & SCHEIDEGGER, 2004).

A toxina botulínica tem sido utilizada no tratamento da hiperidrose da face, axila e palmas das mãos e a superfície total do corpo tratada é menor que 3%, em contraste ao tratamento cirúrgico, onde a secção dos gânglios torácicos nos níveis T2 e T3 causam anidrose em 20% da superfície corpórea (GLOGAU, 2004).

A quantidade de droga usada nas palmas das mãos depende da área de superfície total, mas a dose média é de 120U de Botox® por palma. Transpiração na testa e face pode ser tratada pela injeção de 2 a 4 U de Botox® a cada 2cm ao longo da linha anterior do couro cabeludo de um lado ao outro, outra aplicação 2cm abaixo dessa linha e uma terceira aplicação sobre uma linha horizontal no terço inferior da testa (GLOGAU, 2004).

Na Síndrome de Frey, a transpiração facial gustatória se dá pela regeneração aberrante de fibras secretomotoras parassimpáticas do nervo facial para as glândulas sudoríparas após remoção da parótida, infecção ou trauma. Após o estímulo gustatório, os sinais clínicos incluem transpiração patológica periauricular, e também rubor envolvendo os vasos da pele (KREYDEN & SCHEIDEGGER, 2004). Para o tratamento com toxina botulínica os nervos pós-simpáticos pós-ganglionares para as glândulas sudoríparas são atingidos nas áreas afetadas. Tipicamente, 0,5 a 0,8U/cm² são injetados intradermicamente em 10 a 25 locais distintos (DUTTON & FOWLER, 2007).

3.5 - DISTONIA CERVICAL

O principal uso da toxina botulínica na neurologia consiste no tratamento de pacientes com distonias focais e, entre estas, um dos maiores subgrupos é o de pacientes com distonia cervical (BENTSIANOV, ZALVAN, BLITZER, 2004).

Distonia cervical (DC) é uma distonia focal envolvendo a musculatura cervical, cujas manifestações clínicas resultam em assimetria, espasmo muscular involuntário no pescoço, causando torção, inclinação, flexão ou movimentos de extensão da cabeça, podendo ser combinados com elevação ou movimento anterior dos ombros. A dor está presente em 60% dos pacientes, sendo o principal fator debilitante da DC (COMELLA & PULLMAN, 2004). Alguns pacientes apresentam hipertrofia muscular associada (BENTSIANOV, ZALVAN, BLITZER, 2004).

Uma variedade de medicamentos orais tem sido utilizada no tratamento da DC, incluindo agentes anticolinérgicos, baclofeno e benzodiazepínicos. No entanto, os benefícios resultantes do uso dessas medicações são suplantados pela ocorrência de efeitos colaterais (COMELLA & PULLMAN, 2004).

A toxina botulínica A e mais recentemente a toxina botulínica tipo B encontram-se aprovadas para o tratamento da DC e constituem, atualmente, a

terapêutica de primeira linha para esta patologia, uma vez que apenas um limitado número de músculos precisa ser tratado, além da baixa incidência de efeitos colaterais e tolerabilidade nos pacientes tratados (FERREIRA et al., 2006). Um importante fator que influenciará no resultado do tratamento da DC com toxina botulínica é a identificação do(s) músculo(s) mais envolvido(s), assim como a administração de doses adequadas de toxina botulínica em cada um desses músculos. A eletromiografia pode ser útil neste processo (COMELLA & PULLMAN, 2004).

4 - OS PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

A aplicação da toxina botulínica em estética teve início a partir da observação clínica, onde pacientes tratados ao nível da face, para diferentes condições distônicas, tinham em consequência também uma atenuação das linhas de expressão. O primeiro trabalho publicado neste sentido data de 1992 escrito por Carruthers e colaboradores descreve o tratamento das linhas glabellares (HAMJIAN, 1994).

Desde então, inúmeros trabalhos tem sido publicados e o tratamento se estendeu para: hiperhidrose localizada (axilar, palmar e plantar), rugas do terço superior da face (pés-de-galinha, linhas frontais e levantamento de sobrancelhas), lifting facial, hipertrofia orbicular, bunny-lines (linhas de coelho), linhas supra labiais, peau d'orange, mentonianas, linhas cervicais, bandas platismais e assimetrias faciais (KLEIN, 2000).

As assimetrias faciais podem ocorrer naturalmente por utilização assimétrica dos músculos da face ou serem induzidas por doenças como a paralisia facial, anteriormente descrita ou, ainda, pela condução equivocada de tratamentos estéticos com ou sem a utilização da toxina botulínica. As linhas do “coelho” resultam da contração do músculo nasal, devendo ser aplicada a toxina botulínica, de forma a reduzir estas linhas e a tensão muscular (KLEIN, 2000).

Ahn et al. (2000) relataram que as principais áreas da face em que se pode utilizar a toxina botulínica são a região frontal, a glabella (entre os supercílios) e a região periorbitária (pés de galinha). O efeito da aplicação pode demorar para aparecer de 48 a 72 horas, sendo observada ação completa por volta de 15 a 20 dias. O procedimento deve ser repetido a cada quatro meses para manutenção. Este tempo pode variar de acordo com cada indivíduo. O procedimento pode ser repetido diversas vezes e, com a continuidade do tratamento, a duração do efeito tende a aumentar.

As rugas de expressão, hiperkinéticas, são mais facilmente notadas no um terço superior da face, onde os tratamentos cirúrgicos são bastante invasivos e com resultados menos exuberantes (HAMJIAN, 1994; WIEDER, 1998; SPOSITO, 2000). Por isto, o terço superior da face tem sido alvo de tratamento com Toxina botulínica A e este tem sido relatado como de grande sucesso em inúmeros estudos

científicos. O terço médio e inferior da face tem seus músculos envolvidos especialmente com a função da boca, porém por suas características anatômicas, possuem funções bastante específicas ora funcionando como agonistas, ora como antagonistas e quase sempre como fixadores e sinergistas em um movimento conjunto e complexo, que influencia diretamente a função desta área da face (BRANDT, 1998).

Carvalho et al. (2003) indicaram a toxina botulínica no tratamento das distonias faciais. Esta toxina age bloqueando a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular e nas sinapses colinérgicas periféricas, causando paralisia muscular. No estudo realizado pelos autores, a toxina botulínica mostrou-se eficaz em 87,5% dos pacientes e a duração média do efeito da droga situou-se principalmente entre 30 e 90 dias.

Além disto, os músculos superficiais da face estão envolvidos com a porção superficial do sistema musculo aponeurotico superficial (BRANDT, 1998; HUANG, 2000). Deste modo, a abordagem desta região é complexa e requer uma avaliação criteriosa por parte do médico, com um diagnóstico preciso e técnica de aplicação adequada. O terço inferior da face refere-se especialmente aos músculos ao redor da boca. Estes músculos têm ações funcionais como: mastigação, deglutição e articulação de sons; e ação nas expressões da face como: o sorriso, o “biquinho” e a expressão de birra ou descontentamento. Assim, o conjunto dos músculos responsáveis pela elevação do lábio superior e pelo sorriso, é também responsável por movimentos que irão favorecer o aparecimento do sulco nasogeniano nos seus estágios iniciais, quando ainda não existe ptose de pele ou aumento significativo da gordura malar (HUANG, 2000).

O músculo orbicular dos lábios, além do fechamento da boca, é responsável pelas rugas em formato de “raios de sol” em torno dos lábios. O depressor do ângulo da boca traciona o ângulo para baixo e junto com o depressor do lábio inferior, forma a porção distal do “bigode de chinês” ou “linha de marionete” na sua fase inicial, antes que haja ptose de pele associada. O músculo mentoniano pode responder pela linha transversa em forma de meia lua no queixo (ZACHERY, 2004).

A correção das rugas de expressão não representa somente uma questão estética ou de vaidade, mas de melhora da autoestima. Muitas pessoas, por terem expressões carregadas sofrem com discriminação, intolerância e isolamento social. Para estas pessoas o tratamento não representa beleza, mas uma porta para a

integração social. Alguns indivíduos, que procuram tratamento estético, sofrem com a vergonha da sua aparência e com o seu consequente isolamento. Outros ainda vêm nos tratamentos estéticos a possibilidade de aparentarem jovialidade, compatível com o seu estado de saúde e com suas necessidades profissionais, em um mundo onde não só a capacidade, mas a aparência e a idade contam muito (ZACHERY, 2004).

Ao nível da face, não só as rugas de expressão podem ser corrigidas, mas também as assimetrias de diferentes etiologias (BONI, 2000; BINDER, 1998; LEBEDA, 1994; HAMJIAN, 1994)

As assimetrias, especialmente aquelas provocadas por sequelas de paralisias ou por traumas faciais são em muitos casos irreversíveis. Por serem muito incapacitantes, tanto do ponto de vista funcional como do ponto de vista estético, podem precipitar ou agravar quadros emocionais. A correção destas condições através do reequilíbrio da musculatura, adaptando músculos agonistas, antagonistas, fixadores ou mesmo sinergistas de determinados movimentos, terá como consequência uma melhora da função e das condições estéticas. Mais uma vez é indispensável dizer o que isto pode representar, em termos de qualidade de vida, para uma pessoa acometida por esta condição patológica (ZACHERY, 2004).

No estudo de Gimenez (2009), após aplicação de toxina botulínica tipo A com finalidade estética, observou-se que, em longo prazo, houve maior porcentagem de pacientes com amenização ou aspecto inalterado de rugas estáticas e dinâmicas das regiões frontal e glabellar da face, em relação a pacientes com acentuação das mesmas. Não houve variação estatisticamente significativa das médias dos intervalos entre as aplicações. A dose total de toxina botulínica aumentou de forma estatisticamente significativa até a terceira aplicação, mantendo-se sem variação significativa a partir de então.

A área da face mais fácil de tratar com a toxina botulínica é a “testa”. O músculo frontal é repetidamente contraído ao longo do tempo, o que conduz ao enrugamento das áreas de pele que cobrem a estrutura em questão. Os músculos encurtam durante a contração, pelo que a pele sobrejacente, que perde elasticidade ao longo do tempo, é dobrada (perpendicularmente ao eixo de contração muscular), resultando em rugas horizontais, já que as fibras do frontal são orientadas verticalmente, resultando no encurtamento da pele da “testa” e na elevação das sobrancelhas (NUNES, 2010).

4.1 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

A toxina botulínica tipo A é uma proteína imunogênica que pode levar à formação de anticorpos circulantes neutralizantes do tipo imunoglobulina G. Aproximadamente um terço das falhas terapêuticas estão relacionadas à presença destes anticorpos. Quando são verificados anticorpos circulantes contra a toxina botulínica tipo A, pode-se fazer uso dos sorotipos de toxina botulínica menos potentes, como os tipos B ou F, pois investigações recentes mostraram que não existem reações cruzadas entre eles (BENEDETTO, 1999). É possível reação cruzada entre anticorpos contra diferentes sorotipos de toxina, especialmente entre os sorotipos C e D ou E e F, bem como contra a toxina do tétano (AOKI, 2001)

O desenvolvimento de anticorpos contra a toxina botulínica tipo A está relacionado a aplicações repetidas, dose utilizada a cada aplicação, dose total cumulativa e intervalo entre as aplicações (GOSCHEL, 1997), sendo, portanto mais frequentes em pacientes que receberam altas doses Sequenciais por longos períodos (SPOSITO, 2002).

Não existe consenso da dose máxima a ser utilizada para que se evite a formação de anticorpos, porém um estudo conduzido por Biglan e colaboradores (1986) revelou a ausência da formação de anticorpos em pacientes que receberam dose menor que 50 U por sessão.

Estatisticamente, a formação de anticorpos ocorre mais em aplicações com doses superiores a 200 U, em intervalos inferiores ou iguais a um mês e injeções endovenosas acidentais (BORODIC, 1995). Jankovic e Schwartz (1995) observaram relação entre a dose total cumulativa de 1.709 U e a formação de anticorpos e se preconiza a não aplicação de doses complementares com intervalo inferior a três meses.

A resistência imunológica tem sido descrita em torno de 3 a 5% dos pacientes tratados por distonia cervical, e não é conhecida, até o presente momento, a porcentagem de pacientes que desenvolvem anticorpos após aplicação com finalidade estética (MATARASSO, 1998; SANKHLA, 1998).

Estudos têm demonstrado que a frequência de formação de anticorpos é de aproximadamente 12 casos para 7.000 tratamentos. Os pacientes que desenvolvem anticorpos receberam doses maiores que 400 U ou 100 U com aplicações repetidas em intervalos inferiores há um mês (SCHANTZ, 1993)

O poder antigênico da neurotoxina não está relacionado com a dose DL50 injetada, mas com a quantidade de toxina em nanogramas, proteína total, utilizada por injeção, uma vez que a resposta imune irá ocorrer contra a massa antigênica exposta por inoculação (GOSCHEL, 1997).

Na primeira formulação de toxina botulínica tipo A, comercializada até 1998, complexo de neurotoxina originada da cepa 79-11, cada 100 U do frasco continha 25 ng de proteínas. Com a utilização da nova formulação, contendo a cepa BCB 2024, então aprovada pelo FDA, cada 100 U de toxina do frasco passou a conter 4, 8 ng de proteínas. Mesmo após a significativa diminuição da carga protéica com a utilização da nova cepa, denotando menor potencial para formação de anticorpos em seres humanos, este fato requer estudos complementares que o comprovem (BENEDETTO, 1999).

5 - RISCOS DE USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NOS PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS FACIAIS

5.1 - EFEITOS COLATERAIS E COMPLICAÇÕES DA TOXINA BOTULÍNICA

Apesar da aplicação da toxina botulínica com finalidade estética ser considerada procedimento seguro, sendo seus efeitos adversos auto limitados, a mesma não se encontra isento da ocorrência de complicações. Atualmente, o número de procedimentos estéticos cirúrgicos e não cirúrgicos com finalidade de rejuvenescer a face aumentaram significativamente em número, sendo a aplicação de toxina botulínica tipo A uma das principais responsáveis por este incremento (FERREIRA, 2004).

Ao mesmo tempo, ocorreu um aumento do número de complicações após as aplicações de toxina botulínica tipo A, as quais podem ser classificadas em leves ou severas. As complicações leves incluem assimetrias, edema, cefaleia leve, náuseas após aplicação, ptose palpebral, ptose das sobrancelhas, dor no sítio de aplicação, acentuação das bolsas gordurosas em pálpebras inferiores e leve queda da pálpebra inferior (FERREIRA, 2004). Por outro lado, as complicações severas incluem diplopia, paralisia do músculo reto lateral do olho, ptose palpebral severa, lagoftalmo, incompetência do músculo orbicular da boca, disfagia, alteração do timbre da voz, síndrome do olho seco, oftalmoplegia e cefaléia severa (FERREIRA, 2004).

Com o uso cada vez mais difundido da toxina botulínica tipo A, as complicações tendem a ser mais frequentes, sendo importante diagnosticá-las e tratá-las. Na maioria dos casos, o tratamento envolve apenas sintomáticos e precisam ser individualizados. Deve ser sempre preenchido o Termo de Consentimento Informado antes da aplicação da toxina botulínica tipo A, e realizada documentação fotográfica criteriosa (FERREIRA, 2004). Complicações a longo prazo ou intercorrências clínicas latentes devido a aplicações de toxina botulínica tipo A não foram reportadas.

A utilização da técnica de eletromiografia de fibra única, SFEMG ("single fiber electromyography"), demonstrou alteração na transmissão neuromuscular em músculos situados à distância do local de injeção de toxina botulínica tipo A* para o tratamento de distonias em pacientes que receberam doses entre 285 U a 570 U em

seus tratamentos (LANGE, 1988). O padrão de alteração observado demonstra que esta se deve à disfunção pré-sináptica. Este achado leva à conclusão de que a toxina botulínica tipo A, injetada localmente, migra, provocando efeitos à distância. O mecanismo responsável por tal migração não é conhecido, porém existem indícios de que a mesma se deva ao transporte vascular da toxina (LANGE, 1988).

Não são observados casos de fraqueza generalizada após tratamento das distonias com altas doses de toxina botulínica tipo A, mas as alterações observadas são de extrema importância clínica. Pacientes que se mantêm por período indeterminado com alterações da transmissão neuromuscular, mesmo que subclínicas podem estar mais suscetíveis a efeitos de outras drogas que, por seu mecanismo de ação ou efeitos colaterais, atuem na transmissão neuromuscular, como alguns antibióticos ou anestésicos (LANGE, 1988).

5.2 - CONTRA INDICAÇÕES

A toxina botulínica é contraindicada em gestantes e lactantes, casos de doenças neuromusculares, pacientes alérgicos aos componentes do produto, pacientes fazendo uso de aminoglicosídeos, anti-inflamatórios, anticoagulantes e drogas que atuam na junção neuromuscular (KLEIN, 2001). Sadick (2001) descreveu que a aplicação de toxina botulínica para todas as indicações é considerada segura, com poucas complicações e efeitos colaterais. Não há relatos de ocorrência de efeitos adversos letais, tendo sido seguidas as regras de preparação. Contudo, as complicações técnicas dependentes são: ptose palpebral, leve náusea, edema, hematoma local e cefaleia.

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

As complicações possíveis com o tratamento com toxina botulínica são divididas entre relativas, raras e descritas. As complicações com risco relativo são: dor, hematoma, sensação de perda de força, sintomas gripais e gastrintestinais e infecção local. As complicações raras são: alergia – erupção de pele difusa (anafilaxia não descrita); atrofia focal; diplopia, dificuldade de acomodação visual; formação de anticorpos (3-5%); sudoração alterada. Já as complicações descritas são: ptose de pálpebra e de sobrancelhas; disfagia; alteração da expressão ou face paralisada (máscara); assimetria; alteração funcional; fraqueza muscular intensa ou generalizada. As complicações relativas são evitáveis ou facilmente resolvíveis; as raras realmente têm incidência muito baixa, porém a formação de anticorpos é um efeito altamente indesejável e requer cuidados especiais por parte do médico. As complicações descritas, por sua vez, normalmente se devem a erro de técnica, erro na avaliação clínica e funcional do paciente para o procedimento, erro de dose ou de diluição (SPOSITO, 2004).

Além destas contraindicações, Silva (2009) contraindica a toxina botulínica A, em pacientes com doenças do sistema nervoso periférico ou com desordens neuromusculares, em coadministração de antibióticos que contêm aminoglicosídeos ou outros agentes que interferem na transmissão neuromuscular, uso no tratamento de pacientes com processos inflamatórios presentes na pele e no local em que é realizada a aplicação. No tocante às complicações da aplicação de toxina botulínica na face, algumas são descritas por Silva (2009). As complicações podem ser classificadas em dois grupos: as que provêm da injeção e as decorrentes do próprio produto. As derivadas da injeção são: edema e eritema, dificuldade de acomodação visual, ptose e dor ao elevar a pálpebra e agravamento das rugas. As reações adversas mais frequentes são as dores de cabeça, a disfagia e a hipersensibilidade.

Granero (2010) ressaltou que a aplicação em locais inadequados ou o uso de doses erradas pode acarretar resultados indesejados, como desvios musculares ou expressões de aspecto artificial. Os efeitos colaterais são raros, mas pode ocorrer dor de cabeça leve (cefaleia) e transitória após a aplicação e também a formação de pequena equimose no local da picada da agulha. A ptose palpebral é reversível em cerca de duas semanas. No entanto, o autor destaca que a maior frequência de complicações ocorre na zona inferior da face. A aplicação no platisma resulta, por vezes, em disfagia e em mudanças na zona das cordas vocais. Destacou-se, também, a ocorrência de infecção respiratória e náuseas.

Segundo Nunes (2010), o uso das toxinas está contraindicado em doentes que padeçam de qualquer patologia neuromuscular susceptível de amplificar o efeito das mesmas, tais como miastenia gravis ou esclerose lateral amiotrófica. Os efeitos adversos mais comuns são ardor, dor, edema e eritema no local da injeção, assimetria, ptose palpebral, reação de hipersensibilidade imediata, urticária, dispneia e anafilaxia, em casos mais extremos. A injeção nunca deve ser realizada numa área infectada.

CONCLUSÃO

Este estudo teve o objetivo de descrever as ações farmacológicas e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais decorrentes do uso da toxina botulínica tipo A, desta forma podemos concluir que História desta substância iniciou-se com a sua descoberta de um físico alemão, Justinius Kerner no ano de 1822. Este físico associou mortes resultantes de intoxicação com um veneno encontrado em salsichas defumadas (do latim *botulus*, que significa salsicha). Ele concluiu que tal veneno interferia na excitabilidade do sistema nervoso motor e autonômico e era observado pela ingestão da *Clostridium Botulinum* presente em comida contaminada. Posteriormente foi observado que o *Clostridium Botulinum*, uma bacilo anaeróbio, Gram positiva, formador de esporos, produz potentes exotoxinas neurologicamente dirigidas, sendo reconhecidos de acordo com a especificidade antigênica de cada exotoxina oito tipos sorológicos (A, B, C1, C2, D, E, F e G).

Dentre todos os sorotipos os tipos A e B são as únicas formas disponíveis no mercado e, ao mesmo tempo em que têm funções muito semelhantes, eles são antigenicamente muito diferente o que permite que aqueles poucos que desenvolveram anticorpos para ainda beneficiar de um tratamento através da neurotoxina. Quanto a sua síntese, na natureza, as neurotoxinas botulínicas são sintetizadas como parte de um complexo molecular, variando em tamanho e composição, associado a proteínas não tóxicas do tipo hemaglutinínicas e/ou não hemaglutinínicas. Elas têm apresentam suas ações farmacológicas bloqueando a liberação da acetilcolina ao nível do terminal pré-sináptico através da desativação das proteínas de fusão, impedindo que a acetilcolina seja lançada na fenda sináptica e assim não permitindo a despolarização do terminal pós-sináptico; em consequência a contração muscular fica bloqueada.

Quanto as suas aplicações a toxina botulínica A está aprovada pela para o tratamento de blefaroespasm (contração involuntária dos músculos do olho), estrabismo, distonias cervicais (desordem neuromuscular envolvendo a cabeça e o pescoço) e recentemente para o tratamento das linhas glabellares e hiperidrose axilar primária severa. Outros usos da toxina botulínica tipo A que são amplamente conhecidos, mas não aprovados pela FDA, incluem desordens espásticas associadas com injúria ou doença do sistema nervoso central tais como: trauma, derrame, esclerose múltipla, paralisia cerebral e distonias focais afetando os

membros, a face, a mandíbula e as cordas vocais. O tratamento e a prevenção das dores de cabeça crônica e dores músculo esqueléticas estão emergindo com o uso dessa toxina.

Com a finalidade de tratamentos estéticos faciais podemos concluir que a toxina botulínica A pode ser empregada na redução de rugas do terço superior da face (pés-de-galinha, linhas frontais e levantamento de sobrancelhas), no lifting facial, hipertrofia orbicular, bunny-lines (linhas de coelho), nas linhas supra labiais, peau d'orange, mentonianas, linhas cervicais, bandas platismais assim como nas assimetrias faciais.

Durante esses tratamentos podem, algumas vezes, ocorrer falhas terapêuticas, pois a toxina botulínica tipo A é uma proteína imunogênica que pode levar à formação de anticorpos circulantes neutralizantes do tipo imunoglobulina G. Aproximadamente um terço das falhas terapêuticas estão relacionadas à presença destes anticorpos. Quando são verificados anticorpos circulantes contra a toxina botulínica tipo A, pode-se fazer uso dos sorotipos de toxina botulínica menos potentes, como os tipos B ou F, pois investigações recentes mostraram que não existem reações cruzadas entre elas.

Apesar da aplicação da toxina botulínica com finalidade estética ser considerada procedimento seguro, sendo seus efeitos adversos autolimitados, a mesma não se encontra isenta da ocorrência de complicações. As complicações podem ser divididas em leves ou severas. Os leves incluem assimetrias, edema, cefaleia leve, náuseas após aplicação, ptose palpebral, ptose das sobrancelhas, dor no sítio de aplicação, acentuação das bolsas gordurosas em pálpebras inferiores e leve queda da pálpebra inferior. Já as severas incluem diplopia, paralisia do músculo reto lateral do olho, ptose palpebral severa, lagoftalmo, incompetência do músculo orbicular da boca, disfagia, alteração do timbre da voz, síndrome do olho seco, oftalmoplegia e cefaléia severa.

Podemos observar também que existem situações onde a aplicação da toxina botulínica é contraindicada, como por exemplo, em gestantes e lactantes, casos de doenças neuromusculares, pacientes alérgicos aos componentes do produto, pacientes fazendo uso de aminoglicosídeos, anti-inflamatórios, anticoagulantes e drogas que atuam na junção neuromuscular.

Desta forma podemos concluir por meio dessa revisão de literatura, que a toxina botulínica tipo A possui, sozinha ou como procedimento auxiliar, utilidade

relevante no tratamento das marcas de expressão resultantes do envelhecimento, bem como aplicações terapêuticas de grande relevância. Apresenta eficácia clínica, embora aplicações repetidas possam levar à redução destes efeitos por imunização em alguns casos. Os efeitos adversos relatados são pouco severos e estão relacionados com a reação inflamatória da aplicação ou com a inativação da toxina.

Estudos clínicos são necessários no sentido de padronização da dose, diluição e forma de aplicação, fatores relacionados com o sucesso terapêutico. Como todo medicamento novo, os estudos sobre a toxina botulínica tipo A devem ser continuados devido à carência de informações sobre os efeitos colaterais a longo prazo, já que seu uso para fins estéticos e também terapêuticos tem-se intensificado nos últimos tempos.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

A MÜNCHAU, K P BHATIA - Uses of botulinum toxin injection in medicine today. University Department of Clinical Neurology, Institute of Neurology, London WC1N 3BG. (2000).

AHN, H.Y.; PARK, D.H.; HAN,C.G. Botulinum toxin A for the treatment of facial hyperkinetic wrinkles in Koreans. *Plast Reconstr Surg*, v.105, n.2, p. 778-84, 2000.

ANN P. TIGHE, GIAMPIETRO SCHIAVO - Botulinum neurotoxins: Mechanism of action. Elsevier Ltd. (2012).

AOKI K R. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol*. 2001; 248(Suppl 1):3-10.

AOKI K. R. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicon*. 2001; 39(12):1815-20.

AOKI, K.R. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 43(Suppl 1):S9-15, 2003a.

AOKI K. R. Pharmacology of Botulinum neurotoxins. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;15(2):81-5.

BANDYOPADHYAY ET AL.: Role of heavy and light chains of botulinum neurotoxin in neuromuscular paralysis. *J Biol Chem* 1997; 262(6):2660-2663.

BANDYOPADHYAY S, CLARK A W, DASGUPTA B R, SATHYAMOORTHY V. Role of the heavy and light chains of botulinum neurotoxin in neuromuscular paralysis. *J Biol. Chem*. 1987 262: 2660-3.

BAPTISTA, PEDRO SOARES E RITA- Toxina Botulínica. 2005. Disponível em WWW:<URL:http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0405/toxina_botulinica/template.htm>.

BENEDETTO A V. The cosmetic use of Botulinum toxin type A. *Int J Dermatol*. 1999;38:641-55.

BENTSIANOV, B.; ZALVAN, C.; BLITZER, A. Noncosmetic uses of botulinum toxin. *Clin Dermatol*, 22(1):82-8, 2004.

BIGLAN AW, GONNERING R, LOCKHART LB, RABIN B, FUERSTE FH. Absence of antibody production in patients treated with botulinum A toxin. *Am J Ophthalmol*. 1986; 101:232-5.

BINDER WJ, BLITZER A, BRIN MF. Treatment of hyperfunctional lines of the face with botulinum toxin A. *Dermatol Surg* 1998; 24(11): 1198-205.

BONI R, KREYDEN OP, BURG G. Revival of the use of botulinum toxin: application in dermatology. *Dermatology*. 2000; 200(4):287-91.

BORODIC G E, PEARRE L B, SMITH K L, PHELAU A T, FERRANTER. Botulinum B toxin as an alternative to botulinum A toxin: histological study. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1995;9:182-90.

BORODIC G, JOHNSON E, GOODNOUGH M, SCHANTZ E. Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. *Neurology*. 1996; 46(1):26-9.

BRANDT F S, BELLMAN B. Cosmetic use of botulinum A exotoxin for the aging neck. *Dermatol Surg* 1998; 24:1232-4.

BURSTEIN, R.; YARNITSKY, D.; GOOR-ARYEH, I. et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 47:614 –24, 2000.

CARTEE T V, MONHEIT G D. An overview of botulinum toxins: past, present, and future. *Clin Plast Surg* 2011;38:409e26.

CARVALHO, R.M.L.S. et al. Tratamento do blefaroespasm e distonias faciais correlatas com toxina botulínica – estudo de 16 casos. *Arq. Bras. Oftalmol.*, São Paulo, v.66, n.1, p. 13-16, jan-fev. 2003.

CHARLES, P.D. Botulinum neurotoxin serotype A: a clinical update on non-cosmetic uses. *Am J Health Syst Pharm*, 61 (22 Suppl 6): S11-23, 2004,

COFLIED J A, CONSIDINER R V, SIMPSON L L. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. In: JANKOVIC J et al: *Neurologycal disease and therapy. Therapy with botulinum toxin*. 25:3-13, 1994.

COMELLA, C.L.; PULLMAN, S.L. Botulinum toxins in neurological disease, 29(5):628-44, 2004.

CONSALVO, L.; DAHBAR, M.; SANTISTEBAN, M.M.; STENGEL, F.M. Cutaneous photoaging. *Arch Argent Dermatol*, v.56, n.1, p.1-15, 2006.

COTÉ TR, MOHAN AK, POLDER JA, WALTON MK, BRAUN MM. Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(3): 407-15. Comment in: *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):1080-2.

CRONEMBERGER, M.F.; MENDONÇA, T.S.; BICAS, H.E.A. Botulinum toxin treatment for horizontal strabismus in children with cerebral palsy. *Arq Bras Oftalmol*, 9(4):523-529, 2006.

D. SINHAA, K. KARRI, A.S. ARUNKALAIVANAN - Applications of Botulinum toxin in urogynaecology. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* (2006)

DODICK, D.; BLUMENFELD, A.; SILBERSTEIN, S.D. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders. *Clinics in Dermatology*, 22:76-81, 2004.

DUTTON, J.J.; FOWLER, A.M. Major Review. Botulinum toxin in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*, 52 (1):13-31, 2007.

ERBGUTH, F.J. Historical note on the therapeutic use of botulinum toxin in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60(2):151, 1996.

Ferreira MC, Salles AG, Gimenez RP, Soares MFD. Complications with the use of botulinum toxin type A in facial rejuvenation: report of 8 cases. *Aesth Plast Surg*. 2004;28:441-4.94

FERREIRA MC, Salles AG, Gimenez RP, Soares MFD. Complications with the use of botulinum toxin type A in facial rejuvenation: report of 8 cases. *Aesth Plast Surg*. 2004;28:441-4.

FERREIRA, J.J.; COUTO, M.; COSTA, J.; COELHO, M.; ROSA, M.M.; SAMPAIO, C. Botulinum toxin for the treatment of pain syndromes. *Acta Reumatol Port*, 31(1):49-62, 2006.

FRANCISCHELLI NETO, M. Tratamento para rejuvenescimento facial. *Naturale*, 2010. Disponível em: < http://www.naturale.med.br/texto_facial.pdf>. Acesso em: 14 maio 2013.

GIMENEZ, R.P. Análise retrospectiva das alterações da dinâmica facial após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A. 2006. 120 f. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, 2006.

GLOGAU, R.G. Hyperhidrosis and botulinum toxin A: patient selection and techniques *clinics in dermatology*, 22:45-52, 2004.

GÖSCHEL H, WOHLFARTH K, FREVERT J, DENGLER R, BIGALKE H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies- Therapeutic consequences. *Exp Neurol* 1997; 147(1):96-102.

GOSCHEL H, WOHLFARTH K, FREVERT J. Botulinum A toxin therapy. Neutralizing and nonneutralizing antibodies: therapeutic consequences. *Exp Neurol*. 1997;147: 96.

GRANERO, L.H.M. Toxina botulínica. Entrevista ao Dr. Drauzio Varella, 2011. Disponível em: < <http://drauziovarella.com.br/letras/t/toxina-botulinica-2/>>. Acesso em 24 abril 2016.

HAMBLETON P. Clostridium Botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol* 1992; 239: 16-20.

Hamjian JA, Walter FO. Serial neurophysiological studies of intramuscular botulinum-A toxin in humans. *Muscle Nerve* 1994; 17: 1385.

HATHEWAY C L, Ferreira JL. Detection and identification of Clostridium botulinum neurotoxins. *Adv Exp Med Biol.* 1996;391:481-98.

HUANG W, ROGACHEFSKY A S, FOSTR J A. Browlift with botulinum toxin. *Dermatol Surg* 2000; 26(1): 56-60.

JANKOVIC J, SCHWARTZ K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology.* 1995;45(9):1743-6.

JOHNSON E A. Biomedical aspects of Botulinum toxin. *J. Toxicol- Toxin Reviews* 1999; 18(1):1-15.

JOHNSON, EDWARD J. SCHANTZ; ERIC A. - Properties and Use of Botulinum Toxin and Other Microbial Neurotoxins in Medicine. *MICROBIOLOGICAL REVIEWS*, American Society for Microbiology. (1992).

KENNEDY, R.H.; WALLER, R.R.; HENDERSON, J.W.; KESTY, K.R. Management of blepharospasm. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 1(4):253-61, 1985.

KLEIN, A. Botulinum toxin: beyond cosmesis. *Arch Dermatol*, v.136, p.539-541, 2000.

KLEIN, A.W. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Semin Cutan Med Surg*, v.20, n.2, p. 109-120, 2001.

KOWAL, L.; WONG, E.; YAHALOM, C. Botulinum toxin in the treatment of strabismus. A review of its use and effects. *Disabil Rehabil*, 29(23):1823-31, 2007.

KREYDEN, O.P.; SCHEIDEGGER, E.P. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botulinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. *Clinics in Dermatology*, 22:40-44, 2004.

Lange DJ, Brin MF, Fahn S. Distant effects of locally injected botulinum toxin: incidence and course. In: Fahn S, et al, editors. *Adv Neurol.* 1988;50:609-13.

LASALVIA, C.G.G.; PEREIRA, L.S.; CUNHA, M.C.; KITADAI, S.P.S. Costs and efficacy of type A botulinum toxin for the treatment of essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Arq Bras Oftalmol*, 69(5):701-5, 2006.

Lebeda F J, Hack DC, Gentry MK. Theoretical analyses of the functional regions of the heavy chain of botulinum neurotoxin. In: JANKOVIC, J. et AL: *Neurological disease and therapy. Therapy with botulinum toxin.* , 25: 51- 61, 1994

LEVY, R.L.; BERMAN, D.; PARIKH, M.; MILLER, N.R. Supramaximal doses of botulinum toxin for refractory blepharospasm. *Ophthalmology*, 113(9):1665-1668, 2006.

LEVY, R.L.; BERMAN, D.; PARIKH, M.; MILLER, N.R. Supramaximal doses of botulinum toxin for refractory blepharospasm. *Ophthalmology*, 113(9):1665-1668, 2006.

LEW M F, ADORNATO B T, DUANE D D, DYKSTRA D D, FACTOR S A, MASSEY JM, et al. Botulinum toxin type B: A double-blind placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology* 1997; 49(3): 701-7.

MALIZIO C J, GOODNOUGH M C, JOHNSON E A. Purification of Clostridium botulinum type A neurotoxin. In: *Methods in Molecular Biology - Bacterial Toxins - methods and protocols*. Totowa, NJ: Human Press; 2000. Cap. 2, p. 27-39.

MATARASSO SL. Complications of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. *Dermatol Surg*. 1998; 24:1249.

MONTECUCCO C., TONELLO F. BONTOXILYSIN. In: *Handbook of Proteolytic Enzymes*. Academy Press, NY-NY, cap. 510, pp. 1-5, 1998.

NUNES, M.S.A. *Medicina estética facial. Onde a arte e a ciência se conjugam*. 2010. 52f. [Dissertação de mestrado em Medicina]. Covilhã: Universidade da Beira Interior/Faculdade de Ciências da Saúde, 2010.

NUNES, M.S.A. *Medicina estética facial. Onde a arte e a ciência se conjugam*. 2010. 52f. [Dissertação de mestrado em Medicina]. Covilhã: Universidade da Beira Interior/Faculdade de Ciências da Saúde, 2010.

OHISHI I. Oral toxicities of Clostridium Botulinum type A and B toxins from different strain. *Infect Immun* 1984; 43: 487-90.

OSAKO M, KELTNER JL. Botulinum A toxin (Oculinum) in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1991;36:28e46.

PANG, AL-Y; O'DAY, J. Use of high-dose botulinum A toxin in benign essential blepharospasm: is too high too much? *Clinical and experimental ophthalmology*, 34: 441-444, 2006.

PANICKER J. N.; MUTHANE U. B.; Botulinum toxin: Pharmacology and its current therapeutic evidences for use, *Department of Neurology, India*, vol 51 (4), 2003, pg 455-46: pg 455.

POPOFF M. R, MARVAUD JC, RAFFESTIN S. Mechanism of action and therapeutic uses of botulinum and tetanus neurotoxins. *Ann Pharm Fr*. 2001; 59(3):176-90.

POULAIN B, POPOFF M. R., MOLGÓ J. How do the botulism neurotoxins block neurotransmitter release: from botulism to the molecular mechanism of action. *The Botulinum J*. 2008; 1(1):14-87.

SADICK, N.S. Overview of complications of non surgical facial rejuvenation procedures. *Clin Plast Surg*, v.1, p.109-120, 2001.

SANKHLA C, JANKOVIC J, DUANE D. Variability of the immunologic and clinical response in dystonic patients immunoresistant to botulinum toxin injections. *Mov Disord.* 1998;13(1):150-4.

SCHANTZ EJ, JOHNSON EA. Botulinum and Tetanus Neurotoxins: neurotransmission and biomedical aspects. New York: Olenum Press; 1993. p.657-9: Quality of botulinum toxin for human treatment.

SCHELLINI, S.A.; MATAI, O.; IGAMI, T.Z.; PADOVANI, C.R.; PADOVANI, C.P. Essential blepharospasm and hemifacial spasm: characteristic of the patient, botulinum toxin A treatment and literature review. *Arq Bras Oftalmol*, 69(1):23-6, 2006.

SCOTT, A.B. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*, 87:1044–9, 1980.

SCOTT, A.B.; KENNEDY, R.A.; STUBBS, H.A. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol*, 103:347–50, 1985.

SETLOW P. I will survive: DNA protection in bacterial spores. *Trends Microbiol* 2007;15:172e80.

SILBERSTEIN S. Botulinum neurotoxins: origins and basic mechanisms of action. *Pain Pract.* 2004;4 Suppl 1:S19-26

SILBERSTEIN, S.; MATHEW, N.; SAPER J, et al. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache*, 40:445– 50, 2000.

SILVA, J.F.N. A aplicação da toxina botulínica e suas complicações: revisão bibliográfica. 2009. 134f. [Dissertação]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, 2009.

SILVEIRA-MORIYAMA, L.; GONÇALVES, L.R.; CHIEN, H.F.; BARBOSA, E.R. Botulinum toxin A in the treatment of blepharospasm: a 10 years experience. *Arq Neuropsiquiatr*, 63(2A): 221-4, 2005.

Sposito M M M. immunogenicity. In: Hexsel D, Almeida AT, editors. *Cosmetic use of botulinum toxin*. Porto Alegre: AGE; 2002. p.75-6.

Sposito MMM. Anatomia topográfica e funcional da face e sua importância na aplicação de toxina botulínica. In: Hexsel D. & Almeida, A.T.: *Uso cosmético da toxina botulínica*. Porto Alegre, Br.: Age Editora. caps.16 e 17, pp 88-98, 2000.

SPOSITO, M.M.M. Toxina botulínica tipo A – propriedades farmacológicas e uso clínico. *Revista acta fisiátrica*, v.11, supl. 1,p.S7-S44, nov. 2004.

TAN, N.C.; CHAN, L.L.; TAN, E.K. Hemifacial spasm and involuntary facial movements. *QJM*, 95(8):493-500, 2002. 46.

TENGTRISORN, S.; TREYAPUN, N.; TANTISARASART, T. Botulinum A toxin therapy on esotropia in children. *J Med Assoc Thai*, 85(11):1189-97, 2002.

TING P.; FREIMAN A.; "The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox"-review, Clin Med, vol. 4, 2004, pg 258–261: pg 258.

TRUONG DD, STENNER A, REICHEL G. - Current clinical applications of botulinum toxin. (2009).

Wieder JN, Moy RL. Understanding botulinum toxin: surg. anatomy of the frown, forehead, and periocular region. Dermatol Surg 1998; 24: 1172-4.

WILBER HUANG, JILL A. Foster and Arlene S. Rogachefsky - Pharmacology of botulinum toxin. J AM ACAD DERMATOL. (2000).

YANOFF, M.; DUKER, J.S. A toxina botulínica como modalidade estética isoladamente ou associada a outros tratamentos. eds. Ophthalmology. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 2008. ISBN: 978-0323057516 OPTICS *Atchison DA, Smith G. Optics of the Human Eye.

ZACHERY CB. Botulinum toxin type A: special characteristics and injection techniques for men. Cosmet Dermatol 2004; 17(11): 699-702.

ANEXO
DECLARAÇÃO

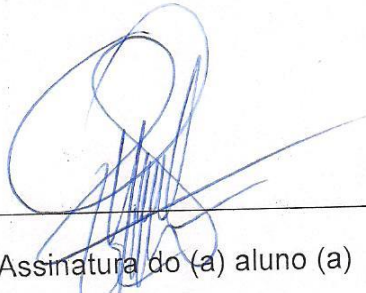
Eu, Pedro Gonçalves da Silva Guerra Neto, portador do documento de identidade RG 3446657, CPF nº 818.940.074-68, aluno regularmente matriculado no curso de Pós- Graduação em biomedicina estética, do programa de *Lato Sensu* do INESP – Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa, sob o nº 14020117 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

1. Sou o legítimo autor da monografia cujo título é: **“TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: AÇÕES FARMACOLÓGICAS E RISCOS DO USO NOS PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS FACIAIS ”**, da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;
2. Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citado sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

Em Recife, 21 / Julho de 2016.


Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo
funcionário da Secretaria da Pós-
Graduação *Lato Sensu*