

**Núcleo de Estudos e Treinamento Ana Carolina Puga– NEPUGA**  
**Pós-Graduação em Farmácia Estética**

**RITTA DE CÁSSIA VILAR HONÓRIO COSTA**

**INAIÁ CLARA EILEEN EGAN**

**ELANE PEREIRA DE MOURA**

**TOXINA BOTULÍNICA NO REJUVENESCIMENTO FACIAL: CONCEITOS  
FARMACOLÓGICOS E ANATÔMICOS PARA SUA UTILIZAÇÃO**

**Monografia apresentada ao NEPUGA para obtenção do título de especialista  
em Farmácia Estética**

**RECIFE**

**2019**

**Núcleo de Estudos e Treinamento Ana Carolina Puga– NEPUGA**

**Pós-Graduação em Farmácia Estética**

**RITTA DE CÁSSIA VILAR HONÓRIO COSTA**

**INAIÁ CLARA EILEEN EGAN**

**ELANE PEREIRA DE MOURA**

**TOXINA BOTULÍNICA NO REJUVENESCIMENTO FACIAL: CONCEITOS**

**FARMACOLÓGICOS E ANATÔMICOS PARA SUA UTILIZAÇÃO**

**Monografia apresentada ao NEPUGA para obtenção do título de especialista  
em Farmácia Estética**

**RECIFE**

**2019**

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	<b>4</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>5</b>
<b>2. OBJETIVO</b> .....	<b>8</b>
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1 A expressão facial no desenvolvimento das rugas</b> .....	<b>9</b>
<b>3.2 Toxina Botulínica – Histórico</b> .....	<b>12</b>
<b>3.3 Aspectos Farmacológicos da Toxina Botulínica</b> .....	<b>18</b>
<b>3.3.1 Estrutura e Sorotipos</b> .....	<b>18</b>
<b>3.3.2 Obtenção da Toxina Botulínica Tipo A</b> .....	<b>21</b>
<b>3.3.3 Mecanismo de Ação</b> .....	<b>22</b>
<b>3.3.3.1 Ligação ou União</b> .....	<b>23</b>
<b>3.3.3.2 Internalização</b> .....	<b>24</b>
<b>3.3.3.3 Bloqueio e Efeito Intracelular sobre as Proteínas SNARE</b> .....	<b>26</b>
<b>3.3.4 Duração do Efeito e Recuperação da Atividade Neuronal</b> .....	<b>28</b>
<b>3.3.5 Fatores que influenciam a eficácia da Toxina Botulínica</b> .....	<b>29</b>
<b>3.3.6 Farmacocinética: Absorção e Difusão da Toxina Botulínica</b> .....	<b>30</b>
<b>3.3.7 Outros Aspectos Farmacológicos</b> .....	<b>31</b>
<b>3.3.7.1 Contraindicações</b> .....	<b>31</b>
<b>3.3.7.2 Toxicidade</b> .....	<b>31</b>
<b>3.3.7.3 Antigenicidade e Immunogenicidade</b> .....	<b>32</b>
<b>3.4 Preparações Comerciais Disponíveis no Brasil</b> .....	<b>33</b>
<b>3.4.1 Características dos produtos</b> .....	<b>33</b>
<b>3.4.2 Comparação Clínica dos produtos</b> .....	<b>37</b>
<b>3.5 Procedimentos Básicos e Avançados</b> .....	<b>37</b>
<b>3.5.1 Procedimentos Básicos com Toxina</b> .....	<b>37</b>
<b>3.5.2 Procedimentos Avançados com Toxina</b> .....	<b>38</b>
<b>3.6 Anatomia Facial</b> .....	<b>39</b>
<b>3.6.1 Regiões da Face</b> .....	<b>40</b>
<b>3.6.2 Limites dos Segmentos Faciais</b> .....	<b>40</b>
<b>3.6.3 Anatomia Muscular da Face e Pescoço</b> .....	<b>41</b>
<b>3.6.3.1 Visão Frontal dos Músculos da Face</b> .....	<b>41</b>
<b>3.6.3.2 Visão Oblíqua dos Músculos da Face</b> .....	<b>42</b>
<b>3.6.3.3 Visão Lateral dos Músculos da Face</b> .....	<b>43</b>
<b>3.7 Anatomia Funcional dos Músculos Faciais para uso de Toxina Botulínica</b> .....	<b>44</b>
<b>3.7.1 Os Músculos da Expressão facial</b> .....	<b>44</b>
<b>3.7.2 Terço Superior da Face</b> .....	<b>44</b>
<b>3.7.2.1 Complexo Glabellar</b> .....	<b>45</b>
<b>3.7.2.2 Região frontal</b> .....	<b>46</b>
<b>3.7.2.3 Região orbicular dos olhos</b> .....	<b>47</b>
<b>3.7.3 Terço Médio da Face</b> .....	<b>48</b>
<b>3.7.3.1 Músculo Nasal</b> .....	<b>50</b>
<b>3.7.3.2 Músculo levantador do Lábio Superior e Asa do Nariz</b> .....	<b>51</b>
<b>3.7.3.3 Músculo Depressor do Septo Nasal</b> .....	<b>53</b>

<b>3.7.4 Terço Inferior da Face .....</b>	<b>54</b>
<b>3.7.4.1 Músculo Orbicular da Boca .....</b>	<b>56</b>
<b>3.7.4.2 Músculo Depressor do Angulo da Boca .....</b>	<b>57</b>
<b>3.7.4.3 Músculo Mentoniano .....</b>	<b>59</b>
<b>3.7.4.4 Platisma .....</b>	<b>60</b>
<b>4 METODOLOGIA .....</b>	<b>63</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>64</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>66</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>68</b>

## RESUMO

Na atualidade têm-se cultuado intensamente a prevenção do envelhecimento e a preservação da beleza. A pele constitui um dos mais importantes órgãos de interação do ser humano com o meio em que vive, sofrendo alterações constantes no decorrer dos anos. A atrofia dérmica associada a mímica da musculatura facial hiperdinâmica contribui para a formação de linhas e rugas visíveis, sendo estas uma característica proeminente do envelhecimento. A toxina botulínica vem se tornando a principal modalidade estética para o tratamento das rugas e marcas de expressão. Utilizada inicialmente para o tratamento de alterações oftalmológicas como o estrabismo, a toxina botulínica tipo A rapidamente demonstrou a sua eficácia no campo da estética e cosmiaatria. A partir da década de 90 ela passou a ser utilizada para o tratamento das rugas hipercinéticas da face e logo vários distúrbios estéticos foram beneficiados com a sua utilização. Hoje se firmou como um dos mais importantes medicamentos para o rejuvenescimento, sendo capaz de modular de forma harmônica o processo do envelhecimento. Apesar de ser um fármaco de manejo simples, seguro e com efeitos unicamente motores, o constante aparecimento de novas indicações para o tratamento com essa toxina nos traz a necessidade de um conhecimento mais aprofundado. Com esse objetivo, fizemos uma revisão de literatura acerca do uso estético da toxina botulínica, visando descrever o processo de envelhecimento, anatomia facial e aspectos farmacológicos desse medicamento. A metodologia utilizada foi baseada em revisão de literatura, artigos científicos das bibliotecas virtuais do google acadêmico e scielo. Foi possível concluir que é essencial um correto conhecimento anatômico e farmacológico, para que se realize uma técnica de administração segura e eficaz, em qualquer uma de suas indicações.

**Palavras-chave:** rugas, envelhecimento facial, toxina botulínica, anatomia facial, farmacologia.

1. Ritta de Cássia Vilar Honório Costa. Graduação em Farmácia (2007) pela Universidade Federal da Paraíba - UFPB; Especialista em Gestão da Assistência Farmacêutica (2012) pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC.
2. Inaiá Clara Eileen Egan. Graduação em Enfermagem (2010) pela Instituição de Ensino Superior de Olinda – FUNESO, Terapeuta em Acupuntura Chinesa, Pós-graduada pela ABA-PE, 2012.
3. Elane Pereira de Moura. Graduação em Farmácia pela Universidade Maurício de Nassau (2012), Pós-graduada em farmácia Clínica e Hospitalar pela UNINTER.

## 1 INTRODUÇÃO

A preocupação pela busca da beleza e o rejuvenescimento tem sido um dos tópicos mais discutidos nas últimas décadas, tanto para as mulheres como para os homens<sup>1</sup>.

Na maioria das sociedades modernas, rugas faciais são sinais de envelhecimento, fraqueza ou ausência de saúde e vitalidade e as técnicas para redução de rugas ganharam popularidade por serem relativamente não-invasivas e acessíveis quando comparadas a procedimentos cirúrgicos. A toxina botulínica tornou-se a principal modalidade estética isoladamente ou associada a outros tratamentos para este fim<sup>2</sup>.

O tratamento utilizando a Toxina Botulínica (TB) está ganhando forte presença na atualidade, inclusive no Brasil, por ser um tratamento estético não invasivo, não ser cirúrgico e ter demonstrado grande eficácia em aplicações corretivas e preventivas na face, onde raramente provoca respostas imunológicas e efeitos colaterais, apresentando ainda a vantagem de uma recuperação rápida e pouco limitativa das atividades dos pacientes<sup>1,3</sup>.

A toxina botulínica é uma potente neurotoxina produzida por uma bactéria gram positiva, anaeróbia estrita e esporulada, chamada *Clostridium botulinum*. Ela se apresenta em sete diferentes sorotipos (A, B, C, D, E, F e G). Cada um desses sorotipos produz uma única forma neurotóxica, na qual bloqueiam seletivamente a neurotransmissão colinérgica, produzindo assim uma paralisia muscular. Para fins estéticos foi então destacada a Toxina botulínica A (TBA)<sup>3,4,5</sup>.

Os primeiros estudos a respeito do uso clínico da TBA surgem em 1973, onde oftalmologista Alan B. Scott publica o primeiro trabalho científico sobre o uso oftalmológico da toxina botulínica. Em 1989, Food and Drugs Administration (FDA) aprova uso da toxina tipo A para estrabismo, blefaroespasma e espasmos faciais em pacientes com que se voluntariavam para o tratamento<sup>6</sup>.

Visto a melhoria no rejuvenescimento facial a TBA passou a ser estudada para uso cosmético e em 1992 o casal Carruthers publica o primeiro trabalho científico sobre o uso da toxina botulínica tipo A para tratamento estético das rugas glabellares.

Porém apenas no ano 2000 a TBA foi aprovada no Brasil pela ANVISA para uso em rugas dinâmicas<sup>1,3,6</sup>.

Desde então, esse tornou-se o procedimento não invasivo mais popular para o rejuvenescimento facial, mantendo um crescimento progressivo no número de tratamentos realizados, chegando a mais de 6,7 milhões de aplicações em 2014, incitando a criação de uma gama de novos procedimentos minimamente invasivos para uso estético<sup>2,6,7</sup>.

Devido ao sucesso e resultado alcançado com tratamento estético das linhas e rugas de expressão com uso da TBA, particularmente no terço superior da face, sendo este tratamento reconhecidamente seguro e eficaz e demonstrado resultados surpreendentes, o seu uso evoluiu para também abranger os terços médios e inferior da face<sup>4</sup>.

O tratamento com TB é indicado para modelar a sobrancelha e nariz, linhas de expressão na testa, levantar os cantos da boca, suavizar rugas dinâmicas tanto na face como pescoço e colo, bem como corrigir assimetrias faciais<sup>5</sup>.

Neste sentido, a função motora da musculatura esquelética facial é o alvo da ação química da TBA, que é indicada para atenuar as rugas hipercinéticas e promover harmonia facial por meio do equilíbrio entre os músculos<sup>6</sup>.

É de fundamental importância o conhecimento da anatomia da face para se iniciar no vasto campo da aplicação de TBA, seja para tratamento estético ou terapêutico. Esse conhecimento envolve pormenores de cada músculo, sua origem, inserção, força de tração e sua função como agonista ou antagonista das mímicas faciais<sup>6</sup>.

Assim como, entender os aspectos farmacológicos da TBA, bem como seu mecanismo de ação é de extrema valia, para que se possa compreender qual o objetivo do tratamento, sua latência e seu tempo de duração. Nesse mesmo contexto, também é importante conhecer suas fragilidades moleculares, a fim de se obter a melhor eficácia possível com menores perdas e prejuízos<sup>6</sup>.

Deste modo, o presente trabalho visa, através de uma revisão bibliográfica, levantar informações importantes e fundamentais relacionados ao do uso estético

facial da TBA, abordando nesse contexto aspectos do processo de envelhecimento facial, da anatomia muscular facial e da farmacologia.

Através do conhecimento mais aprofundado nessas áreas, o profissional será capaz de ter um maior domínio na técnica de aplicação, minimizando os riscos e garantindo a segurança e eficácia do procedimento, obtendo o sucesso clínico esperado.

## **2 OBJETIVO**

Revisar os conceitos do tratamento para o rejuvenescimento estético facial através do uso da toxina botulínica tipo A, com foco na farmacologia e anatomia facial.

### **3 REVISAO DE LITERATURA**

#### **3.1 Envelhecimento Facial**

O padrão de beleza está relacionado a valores culturais e sociais. É notável que o interesse em parecer mais jovem sempre fez parte da história. A sociedade vigente determinou que a beleza está associada à juventude e atualmente o chamado rejuvenescimento facial vem apresentando suporte da indústria cosmética, propondo inúmeros tratamentos com o propósito de fornecer uma aparência mais nova<sup>8,9</sup>.

Na atualidade têm-se cultuado intensamente a prevenção do envelhecimento e a preservação da beleza. Quem é influenciado por essa tendência tende a considerar que a prevenção do envelhecimento não se trata de acrescentar anos à vida, mas sim vida aos anos que lhe restam<sup>6</sup>.

Sob esse aspecto, a pele constitui um dos mais importantes órgãos de interação do ser humano com o meio em que vive. Sofre alterações constantes e, por ser plástica e flexível, altera-se no decorrer da vida de qualquer pessoa, desenvolvendo rugas e outras mudanças desde a infância até a senilidade. Sendo assim o envelhecimento inevitável para qualquer pessoa<sup>6,8</sup>.

As manifestações na pele decorrentes do envelhecimento resultam no aparecimento de rugas, linhas de expressão, atrofia, ressecamento, flacidez, hipopigmentação e hiperpigmentação, alteração da vascularização e da espessura da pele<sup>10,11</sup>.

As rugas e linhas de expressão são sinais ou marca do desaparecimento da juventude. Pela sua importância estética, principalmente no sexo feminino, estes sinais do envelhecimento são motivos de atenção e de procura de cuidados e possíveis tratamentos<sup>10,12</sup>.

##### **3.1.1 A Expressão Facial no Desenvolvimento Das Rugas**

No tratamento da face, é imprescindível a conservação das expressões faciais. Com o passar dos anos, o envelhecimento leva a expressão de tristeza, cansaço, dureza ou ressentimento, causadas pela degeneração e atrofia das estruturas que compõem a face, logo as expressões negativas causam baixa autoestima e os pacientes acabam por buscar o rejuvenescimento com naturalidade<sup>6</sup>.

As expressões faciais também podem ser causas de rugas com o passar do tempo. A musculatura facial hiperdinâmica também contribui para a formação de linhas e rugas visíveis. De início, as linhas e rugas são vistas somente durante a expressão facial ativa, com o franzir da frente, a risada ou o sorriso, e são citadas como linhas dinâmicas. Ao longo do tempo, essas linhas se tornam marcadas de modo permanente na pele, resultando em linhas estáticas, que se apresentam quando em repouso.<sup>6,13</sup>



**Figura 1.** Demonstração de linha glabellares dinâmicas na contração do complexo glabella e ausência de linhas estáticas em repouso. Fonte: SMALL R., 2013.



**Figura 2.** Demonstração de linha glabellares dinâmicas na contração do complexo glabella e presença de linhas estáticas em repouso. Fonte: SMALL R., 2013.

Por isso as rugas faciais costumam ser chamadas marcas de expressão. Elas se formam nas regiões frontais, ao redor dos olhos e da boca. Estas que inicialmente são dinâmicas ou momentâneas, se tornam permanentes (estáticas) pela repetição ao longo do tempo, gerando as marcas de expressão. Elas se constituem nas linhas, sulcos ou depressões que se formam na pele principalmente com o envelhecimento, sendo frequentes em regiões em que a espessura da pele é mais fina<sup>6</sup>.

Estas rugas causadas pela expressão facial são formadas perpendicularmente à ação muscular subjacente. Os músculos da expressão facial contraem-se em uma direção perpendicular à formação das rugas superficiais, médias e profundas da face<sup>6,13</sup>.

Além disso, vários fatores colaboram para o desenvolvimento das rugas, sendo os principais: envelhecimento, ação muscular, influência solar, genética, movimentos repetidos, tabagismo, qualidade de vida, atividade ocupacional. Associam-se outros fatores como a ação da gravidade, linhas de expressão e rugas condicionadas pelo ato de dormir<sup>6</sup>.

A formação e a prevenção das rugas dependem de uma série de cuidados e fatores: qualidade de vida, tipo de alimentação, influência das emoções, e outros fatores que se estendem por toda a existência, associados a medicamentos e procedimentos que, administrados de maneira correta, podem, de modo lento, proporcionar melhor qualidade de vida e possibilitar que a idade biológica se diferencie da idade cronológica<sup>6</sup>.

Assim, a descoberta do uso da toxina botulínica para o tratamento das rugas da expressão e o melhor entendimento da função muscular no envelhecimento desencadeou uma abordagem diferenciada no rejuvenescimento facial<sup>6</sup>.

### **3.1.2 O Papel da Toxina na Prevenção do Envelhecimento**

Atualmente a toxina botulínica tipo A é empregada no tratamento estético de assimetrias faciais, marcas de expressão, hiperidrose nas mãos, pés, axilas, face e região inguinal e em tratamento de sorriso gengival. No rejuvenescimento, ela pode atenuar rugas frontais, estabilizar a ponta nasal, rugas peribucais, rugas mentuais, lábios caídos, rugas glabélares, elevação de sobrancelhas, rugas periorbitais, rugas nasais, bandas plastimais e rugas encontradas no colo<sup>3,8,14</sup>

É importante lembrar que o tratamento estético com a TBA só está indicado para as rugas de expressão, não tendo indicações para outros tipos de linhas como as provocadas por foto envelhecimento, linhas gravitacionais ou linhas induzidas por posturas<sup>15</sup>.

Muitas vezes se faz necessária a associação com outros procedimentos para rejuvenescimento facial, pois o envelhecimento e o foto envelhecimento são processos complexos e multifatoriais, que requerem uma abordagem múltipla para obtenção de melhor resultado. Novas indicações e novos pontos de aplicação têm surgido a cada dia, e autores destacam o uso estético da TB combinado a outras

técnicas para tratamento do envelhecimento da pele, como por exemplo, o preenchimento facial associado com a aplicação da TB<sup>6</sup>.

A correção das rugas dinâmicas não representa unicamente uma questão estética ou de vaidade, mas de melhora da autoestima. Muitas pessoas, por terem expressões faciais fortes, sofrem com discriminação. Para este grupo de pessoas o tratamento não representa apenas questão de beleza, mas sim uma porta para a integração social. Algumas pessoas, que procuram tratamento estético, sofrem com a vergonha da sua aparência e com o seu conseqüente isolamento. Outras ainda veem nos tratamentos estéticos a possibilidade de terem uma aparência mais jovem, compatível com o seu estado de saúde e com suas necessidades profissionais, em um mundo onde não só a competência, mas a aparência e a idade contam muito. Ao nível da face, não só as rugas de expressão podem ser corrigidas, mas também as assimetrias de diferentes causas <sup>14,15</sup>.

### **3.2 Toxina Botulínica - Histórico**

Atualmente empregada em diversas áreas da medicina, seja com finalidade terapêutica ou cosmética, a TB traça uma história que envolve desde a descrição do botulismo, no final do século XVIII, a sua consagração como importante medicamento na década de 1970. Essa jornada foi marcada por surtos de uma patologia quase sempre letal, por ameaças de fracassos econômicos, uma grande Guerra Mundial e o espírito de pesquisa associado à enorme capacidade de observação de alguns poucos cientistas<sup>6</sup>.

Dentro do histórico da TB temos:

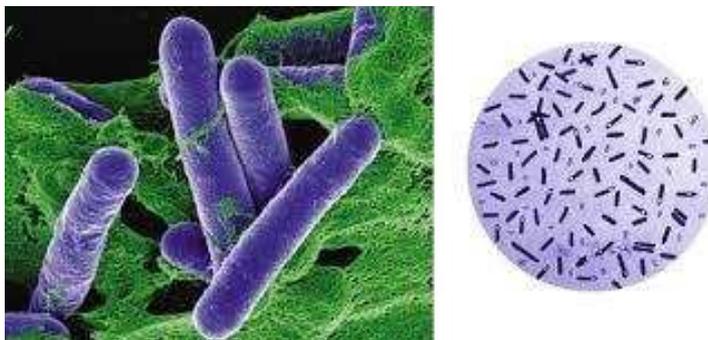
- 1802-1811 - Houve um grande surto de intoxicação alimentar na Alemanha, no Reino de Württemberg, atribuída ao consumo de linguiças de sangue e de carne com a ocorrência de várias. Após pesquisas, foi observado que os óbitos eram definidos por uma condição geralmente neuromuscular com o envolvimento do sistema gastrointestinal<sup>16</sup>.

- 1817 Justinus Kerner descreve o botulismo – Esses relatos de envenenamentos alimentares no Reino de Württemberg, na Alemanha, despertaram o interesse do médico alemão Justinus Kerner que, em 1817, descreveu pela primeira

vez o botulismo (do latim botulus = salsicha). Por esta razão, durante muito tempo, o botulismo foi conhecido por Doença de Kerner<sup>16</sup>.

Em resumo, as hipóteses de Kerner foram: (1) que a toxina se desenvolve em salsichas deterioradas, sob condições anaeróbicas, (2) que a toxina atua sobre os nervos motores e o sistema nervoso autônomo e (3) que a toxina é letal, mesmo em pequenas doses. E, através desse raciocínio, desenvolveu a hipótese de utilizar a toxina para fins terapêuticos. Entretanto, estes estudos não foram continuados nesta época, nem por Kerner e nem por outros pesquisadores<sup>16</sup>.

1895-1897 - Emile Van Ermengem isola o *Clostridium botulinum* - Emile Van Ermengem era um microbiologista da Universidade de Ghent, na Bélgica, ligado a Robert Koch. Fez várias descobertas relevantes, descobrindo o antrax (1880), a tuberculose (1882), e a cólera (1883). Van Emergen identificou o “*Bacillus botulinus*”, mais tarde chamado de *Clostridium botulinum*, uma bactéria Gram-positiva, anaeróbia, com forma de bastonete, bem como a substância que produz a toxina botulínica (do latim, botulus, significa salsicha)<sup>3,16</sup>.



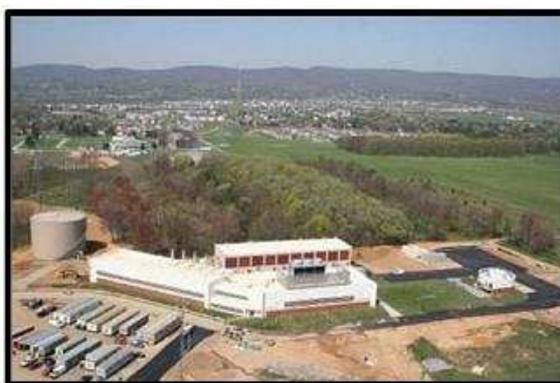
**Figura 3.** A bactéria *Clostridium Botulinum*. Fonte: SILVA, JFN, 2009.

- 1904 - Ocorreu outro grave surto de botulismo em Darmstadt, Alemanha, desta vez ocasionado pela contaminação de feijão enlatado. Isso motivou novos estudos que culminaram com a teoria de que existem diferentes cepas de *Clostridium botulinum* e, conseqüentemente, de toxina botulínicas sorologicamente distintas<sup>16</sup>.

- 1920 - Herman Sommer isola a toxina em sua forma bruta. A ocorrência de alguns surtos de botulismo ameaçou a indústria de enlatados nos EUA, retomando-se o interesse científico pelo estudo da doença. Nesse período, a toxina botulínica tipo A (TBA) foi isolada em sua forma bruta, não purificada, pelo Dr. Herman Sommer e colaboradores da Universidade da Califórnia<sup>3,6</sup>.

- 1922 – O bacilo recebeu nova denominação, *Clostridium botulinum*, pois o termo *bacillus* identifica organismos aeróbios, e *clostridium*, além de sugerir a natureza anaeróbia, reflete também sua morfologia (*kloster*, do grego = fio torcido)<sup>6</sup>.

- 1944 - Dr. Edward J. Schantz e Dr. Erik A. Johnson se juntam ao grupo de Fort Detrick para pesquisar botulismo. - Durante a Segunda Guerra Mundial, surgiram suspeitas de que os países do Eixo teriam planos para o uso de armas biológicas, incluindo a TB e o *Bacillus anthracis*. Diante de tais ameaças, foi criado um laboratório em Camp Detrick (mais tarde denominado Fort Detrick), Maryland, subvencionado pelo exército americano, com a finalidade de estudar toxinas e bactérias que pudessem ser utilizadas como armas biológicas<sup>3,6,15</sup>.



**Figura 4.** Fort Detrick - Centro de investigação de substâncias de potencial uso em guerra biológica<sup>3</sup>. Fonte: SILVA, JFN, 2009

- 1946 - Carl Lamanna purifica a toxina botulínica tipo A na forma cristalina - Nesse laboratório em Camp Detrick, Carl Lamanna conjuntamente com Dr. Edward J. Schantz e Dr. Erik A. Johnson, isolaram a TBA em sua forma pura, cristalina. O método de obtenção utilizado foi usado posteriormente por Schantz, para produzir a primeira amostra de Toxina Botulínica de possível utilização humana.<sup>3,6,15</sup>

- 1949 - O grupo de Arnold Burgen comprovou que o mecanismo de ação da toxina devesse ao bloqueio do impulso nervoso na junção neuromuscular, mediante inibição da liberação de acetilcolina, levando a paralisia temporária do músculo afetado<sup>6</sup>.

- 1957 – Dr. Duff e colaboradores desenvolvem uma forma melhorada da toxina purificada e Dr. Vernon Brooks sugere o uso para o tratamento da hiperfunção muscular<sup>15</sup>.

- Ao final dos aos 60, início dos 70, Dr. Alan B. Scott inicia pesquisa no tratamento do estrabismo após contato com Fort Detrick - o oftalmologista Alan B. Scott, que buscava alternativas para o tratamento não cirúrgico do estrabismo, obteve de Dr. Edward J. Schantz, pesquisador em Fort Detrick, amostras de TBA para a realização de testes em músculos extraoculares de macacos. A experiência foi bem sucedida<sup>6,15</sup>.

- 1972 – Fort Detrick é fechado pelo Presidente Nixon após a assinatura da “Convenção das Armas Biológicas e Tóxicas”, porém as investigações sobre esta toxina, com vista ao uso medicinal não se interromperam, sendo prosseguida pela Universidade de Wisconsin, através da coordenação de Edward Schantz <sup>3,15</sup>.



**Figura 5.** O Doutor Edward Schantz, no seu laboratório. Fonte: SILVA, JFN, 2009

- 1973, Alan B. Scott publicou o primeiro trabalho confirmando a TB como alternativa eficaz para o tratamento não cirúrgico do estrabismo. Ainda na década de 1970, ele recebeu autorização da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o uso da TBA em seres humanos, conduzindo estudos entre 1977 e 1978 <sup>6</sup>.

- 1977-1978 - Dr. Alan B. Scott inicia experimentos em humanos ligado à Universidade de Winconsin e junto com Dr. Edward J. Schantz<sup>6,15</sup>.

- 1979 - Dr. Schantz prepara a toxina cristalina do tipo A e submete ao Food and Drug Administration (FDA)<sup>15</sup>.

- 1982-1989 - Teve início um estudo multicêntrico sobre o uso da TBA em distonias além do estrabismo. A oftalmologista canadense Jean Carruthers, após estudar com Alan B. Scott, tornou-se uma das primeiras investigadoras dos estudos que subsequentemente levaram a FDA a aprovar, em 1989, a TBA, chamada

inicialmente Oculinum® e posteriormente Botox® para o tratamento de estrabismo, blefarospasmo, espasmo hemifacial e outros distúrbios<sup>6,16</sup>.

- 1989 - FDA aprova o uso da toxina botulínica tipo A (Oculinum®) para o tratamento de estrabismo e blefarospasmo essencial<sup>6</sup>.

- 1987 - Jean Carruthers observou que seus pacientes apresentavam diminuição das rugas glabellares e aparência mais rejuvenescida após uso da TBA. A partir de então, ela e seu marido, o dermatologista Alastair Carruthers, iniciaram a utilização da TBA para o tratamento de rugas faciais, com finalidade unicamente cosmética<sup>6</sup>.

- 1990 - o National Institutes of Health incluiu a TB na lista de medicamentos seguros e eficientes<sup>6,16</sup>.

- 1992 - O casal Carruthers publica o primeiro trabalho científico sobre o uso da toxina botulínica tipo A para tratamento estético das rugas glabellares. Já nesta ocasião, o casal vinha estudando e divulgando sua aplicação em outras localizações; as mais óbvias eram os “pés de galinha” e as rugas horizontais da fronte. As áreas de foco, depois, passaram a ser o sulco nasolabial (indicação não mais praticada), e áreas como a região perioral e o platisma<sup>6,16</sup>.



**Figura 6.** Alastair e Jean Carruthers, casal de médicos Canadenses que iniciaram o uso da TBA para o tratamento de rugas faciais, com fins unicamente estéticos. Fonte: <https://www.yelp.ca>.

- 1994 - Com os resultados dessas observações, vários profissionais iniciaram o uso cosmético da TB e, em 1994, foi publicado um trabalho mais abrangente descrevendo o tratamento da região periorbicular, mento, sulco nasogeniano e asas nasais<sup>6</sup>.

- 1994 - Khalaf Bushara e David Park publicam estudo sobre efeito anidrótico da toxina botulínica, iniciando seu uso terapêutico para hiperidrose. O tratamento da hipertrofia do masseter foi descrito em 1994 e seu uso foi expandido por médicos coreanos como Park et al <sup>6</sup>.

1996 - Garcia e Fulton que comprovou a eficácia da TBA até 30 dias após sua reconstituição, o que reduzia o custo do tratamento em função da possibilidade de aproveitamento da toxina diluída e preservada em refrigerador <sup>6,16</sup>.

- 1995 - O estudo de Ascher et al. demonstrou a efetividade de outra preparação comercial (Dysport®) no uso cosmético da TB e em sequência, estudos conduzidos por Lowe et al. trouxeram maior evidência científica dessa nova indicação<sup>6,16</sup>.

- 1997 - A FDA aprovou um novo lote de TBA, chamada também Botox®, que era comparada com o Botox® original, mas com menor carga proteica, resultando em menor produção de anticorpos. Esta modificação na composição final da toxina promoveu a realização de tratamentos mais frequentes, bem como a administração de doses maiores<sup>6</sup>.

- 2000 - A toxina botulínica tipo B (Myobloc®), é aprovada pela FDA para tratamento de distonias cervicais<sup>6,16</sup>.

A partir de 2001 a TBA (Botox®) foi aprovada no Canadá para o tratamento de rugas glabellares moderadas a graves, e anos subsequentes, registrou o uso da TB para fins estéticos em mais de 70 países do mundo, incluindo o Brasil<sup>6,16</sup>.

- 2002 - Aprovação da toxina botulínica tipo A (Botox®) pela FDA para tratamento estético de rugas glabellares<sup>6,16</sup>.

- 2009 - A TBA (Dysport®) também foi aprovada para o tratamento cosmético das rugas glabellares<sup>6,16</sup>.

Nesse mesmo ano, a FDA estabelece nova nomenclatura para as diferentes toxinas botulínicas - a FDA estabeleceu os nomes dos medicamentos para ajudar na diferenciação das preparações e evitar efeitos adversos potencialmente graves. Dessa maneira, as toxinas passam a se chamar toxina onabotulínica A (ONA,

Botox®), toxina abobotulínica A (ABO, Dysport®), toxina incobotulínica A (INCO, Xeomim®) e toxina rimabotulínica B (RIMA, Myobloc®)<sup>6</sup>.

- 2012 - A toxina incobotulínica A (INCO, Xeomin®) foi aprovada pela Health Canada para o tratamento das rugas glabellares, seguida pela UE e pela FDA em 2013<sup>6,16</sup>.

Atualmente TB está aprovada para ser utilizada em diferentes condições patológicas e estéticas e é utilizada em inúmeros países, inclusive no Brasil. A Anvisa aprovou, para serem utilizados no Brasil, o Botox® e o Myobloc® em 2000, o Dysport® em 2001, o Prosigne® em 2003, o Xeomin® em 2009, Botulift® em 2013 e o Botulin® em 2017<sup>16</sup>.

### **3.3 Aspectos Farmacológicos da Toxina Botulínica**

#### **3.3.1 Estrutura e Sorotipos.**

Em sua forma natural a toxina botulínica (TB) é uma neurotoxina altamente efetiva que inibe a condução do sinal à placa terminal neuromuscular. Trata-se do veneno mais potente conhecido pelo homem e mesmo quantidades minúsculas, em média 0,001 mg por kg de peso, são letais<sup>17</sup>.

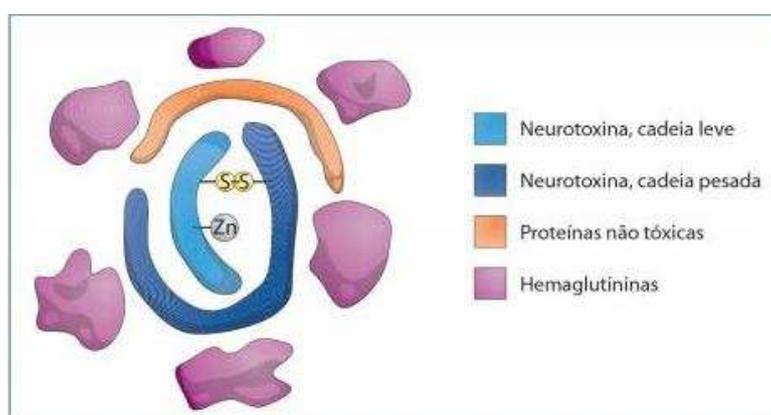
As neurotoxinas botulínicas são sintetizadas por uma variedade de espécies de Clostridium, principalmente Clostridium botulinum (inclui-se também C. baratii e C. Butyricum). Em doses altas, pode causar a doença conhecida como botulismo, um tipo grave de intoxicação que costuma ser adquirida ao se consumir alimentos deteriorados contaminado com essa bactéria<sup>17,18</sup>.

A TB pode ser dividida em sete formas sorologicamente distintas, os tipos A a G. A toxina do sorotipo A é a que tem o efeito mais potente e a maior duração, sendo esta cerca de dez vezes mais potente que a do tipo B. A toxina tipo A é o principal sorotipo de uso terapêutico, especialmente no que se refere às indicações estéticas<sup>17,18</sup>.

Todos os sorotipos de neurotoxina são sintetizados como um polipeptídeo de cadeia única com peso molecular de 150 kDa e, quando produzido pelas bactérias, o polipeptídeo se associa a proteínas não tóxicas do tipo hemaglutinina e não

hemaglutinina, formando um complexo macromolecular que podia variar entre os 300 a 900 kDa denominado complexo proteico<sup>16</sup>.

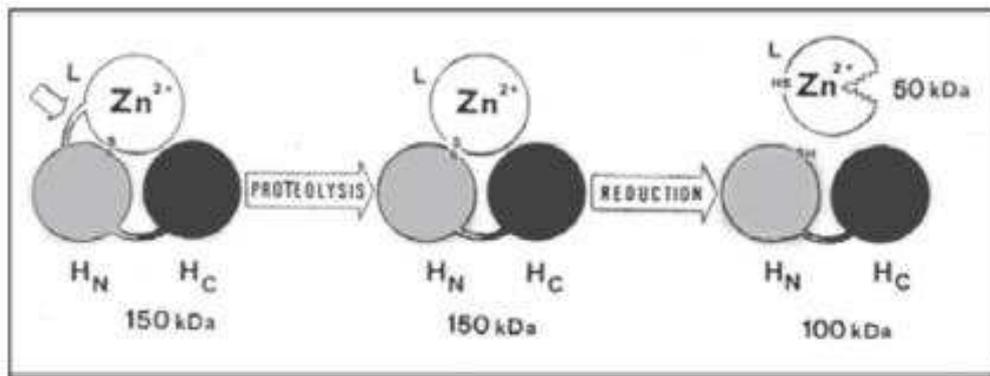
A atividade biológica da TB está contida nesta proteína de 150 kDa, comumente referida como a neurotoxina central. Na natureza, apenas uma neurotoxina de 150 kDa está incorporada a esse complexo molecular proteico, variando em tamanho com base no número de proteínas não-tóxicas associadas. Este complexo proteico é o responsável por estabilizar e proteger a neurotoxina central contra o estresse térmico e de pH, além de proteger a neurotoxina da degradação enzimática <sup>16,18</sup>.



**Figura 7.** Esquema da estrutura Molecular do complexo proteico ativo da toxina botulínica. Fonte: KANE M, SATLER G, 2017.

A conformação molecular da cadeia única de 150 kDa da neurotoxina central da TB é composta por 3 porções de 50kDa cada, a saber: LC, Hc, e Hn, que desenvolvem diferentes papéis no processo de intoxicação celular e consequente bloqueio funcional <sup>17,18,19</sup>.

Essas três porções da cadeia molecular da neurotoxina, são conectadas entre si por pontes protease-sensíveis. A toxina se torna ativa no momento em que ocorre uma clivagem proteolítica seletiva da cadeia, formando dois braços ativos, um pesado de 100kDa, chamada cadeia Pesada (HC = Hc + Hn) e um leve de 50kDa, chamado cadeia leve (LC), ligados por uma ponte dissulfídica (Figura 9). Esta clivagem em dois braços é necessária para que a toxina possa exercer sua atividade neurotóxica.<sup>3,17,18,19</sup>.



**Figura 8.** Estrutura da Toxina botulínica e sua atividade a nível de membrana. Fonte: SILVA, JFN, 2009

A Cadeia leve (LC) possui peso molecular de 50 kDa e é considerada a parte ativa da neurotoxina, contém o domínio catalítico (Lc) responsável pela clivagem de uma ou mais proteínas do complexo SNARE, sendo sua função principal a de impedir a liberação dos neurotransmissores na junção neuromuscular<sup>16,17,18,20</sup>.

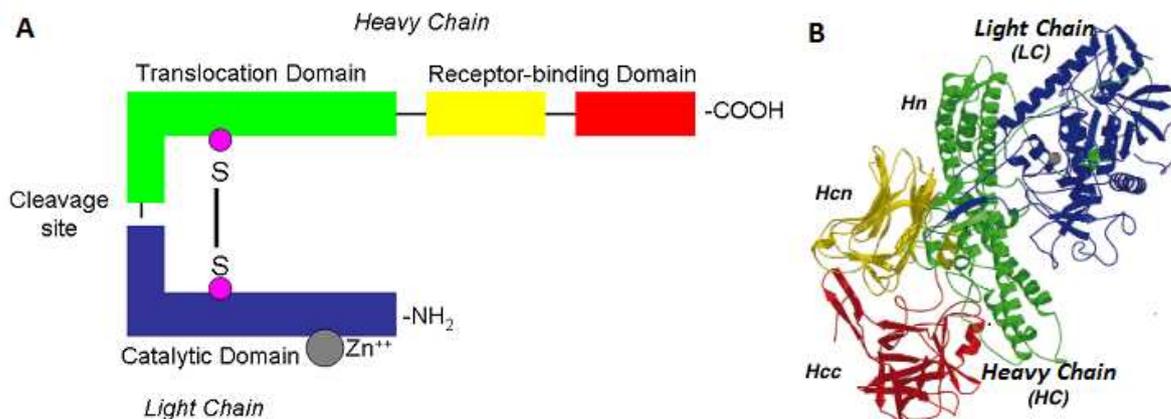
A LC possui em sua estrutura um átomo de zinco localizado na parte central, sendo considerada uma das partes mais importantes da neurotoxina, já que é este que proporciona o efeito catalítico e proteolítico à molécula<sup>20</sup>.

Cada molécula de neurotoxina contém 1 átomo de zinco, com exceção da TB tipo C que contém 2 átomos de zinco. A proporção do número de moléculas com zinco (e por isto potencialmente ativas), e sem zinco (inativas), dependerá da temperatura e do tempo de incubação da cultura de bactérias<sup>3,19</sup>.

Já a Cadeia pesada (HC): possui peso molecular de 100 kDa, e é responsável pelo processo de transporte da LC desde o meio extracelular até sua liberação no citoplasma da célula neuronal. É composto por dois diferentes domínios funcionais: o domínio de ligação (Hc) e o domínio de translocação (Hn)<sup>20</sup>.

O Hc que permite a ligação da neurotoxina na membrana celular e sua internalização nos neurônios colinérgicos. Este visualmente está dividido em dois subdomínios: a porção C-terminal (Hcc) que contém o domínio de ligação responsável por ancorar a neurotoxina à superfície neuronal e a porção N-terminal (Hcn) responsável pela internalização e translocação pela membrana da célula nervosa<sup>12,17,18,20</sup>.

O Hn possui uma estrutura helicoidal com um longo prolongamento conhecido como cinto de translocação, que cobre e envolve a parte catalítica da neurotoxina. Sua função principal é a formação de poros no endossomo e a translocação da LC até o citosol neuronal<sup>20</sup>.



**Figura 9.** Estrutura da Toxina botulínica (TB): A) Apresentação esquemática da TB; B) Estrutura Cristalina da TB; O domínio catalítico da Cadeia Leve (LC) está representado em azul; o domínio de translocação (Hn) da Cadeia Pesada (HC) em verde; os domínios de ligação N-terminal (Hcn) e C-terminal (Hcc) da Cadeia Pesada (HC) estão representados em amarelo e vermelho respectivamente. (<http://www.ebi.ac.uk/biomodels-static/ModelMonth/2010-08/fig1.png>)

### 3.3.2 Obtenção da Toxina Botulínica Tipo A

A toxina botulínica do tipo A na forma cristalina, utilizada em terapêutica, foi preparada pela primeira vez, em Novembro de 1979 a partir de cultura da cepa Batch 79-11, e aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) em Dezembro de 1989, como uma droga “Órfã”, que evoluiu para a forma e marca comercial BOTOX®<sup>3,19</sup>.

A purificação da solução da cultura é feita através de uma série de precipitações em meio ácido, até a obtenção de um complexo cristalino constituído por uma proteína ativa de alto peso molecular e uma proteína tipo hemaglutina associada<sup>16</sup>.

A toxina cristalina do tipo A é composta por moléculas não covalentes, ligadas a proteínas não tóxicas, que aumentam o peso molecular total do complexo neurotóxico e desempenham importante papel no processo de estabilidade do produto durante as fases de diluição, secagem, reconstituição e injeção nos pacientes, além contribuírem para a capacidade de difusão do produto. Assim, cepas que produzam altas taxas destas proteínas não tóxicas devem ser seleccionadas<sup>16</sup>.

Todas as preparações terapêuticas da TB apresentam, em sua composição as proteínas não tóxicas (que, dependendo da marca comercial, podem ser albumina humana, albumina bovina, lactose, dextrana, sacarose) associadas ao complexo ativo (a toxina em si, formando o “complexo proteico”) e substâncias excipientes<sup>19</sup>.

Este complexo proteico é muito sensível a alterações bruscas como forças mecânicas, calor (acima de 40°C), pH (alcalino) ou contaminação por nitrogênio e dióxido de carbono atmosférico. A manipulação inadequada do produto durante a sua fabricação ou no seu processo de reconstituição pode gerar a formação de bolhas de ar ou de turbilhamento, capazes de separar os segmentos leve e pesado da proteína alterando sua cadeia química e inativando parcial ou totalmente a TB<sup>19</sup>.



**Figura 10.** A preparação terapêutica da toxina botulínica envolve a composição das cadeias leve e pesada que formam a neurotoxina botulínica, que se agrega às proteínas não tóxicas (tipo hemaglutinínicas e não hemaglutinínicas). Este complexo, associados às substâncias excipientes, formará a preparação terapêutica da TB. Fonte: BARBOSA CMR, BARBOSA JRA, 2017.

A Toxina Botulínica do tipo A em preparação para uso terapêutico, deve ter as seguintes características: não apresentar outros efeitos conhecidos a não ser a paralisia da musculatura estriada, a difusão, quando existir, deve ser feita de modo lento para os músculos adjacentes aos injetados, os efeitos devem se prolongar durante várias semanas, a intensidade da paralisia deve ser dose dependente e não apresentar efeitos sistêmicos<sup>19</sup>.

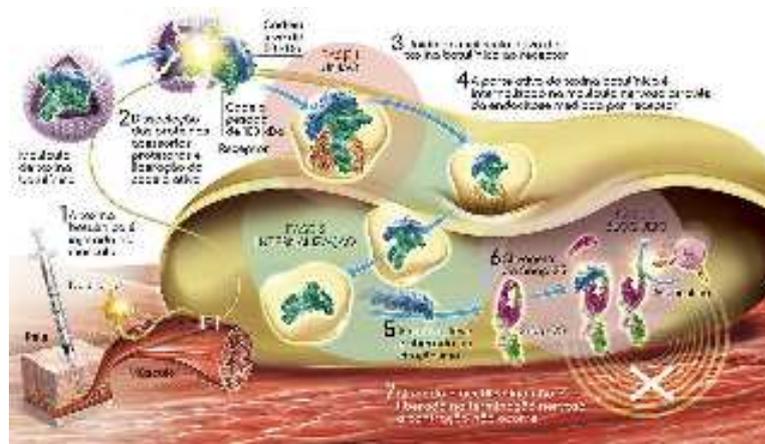
### 3.3.3 Mecanismo de Ação

No tratamento da hiperatividade do músculo esquelético, a TBA atua diretamente sobre a junção neuromuscular e em outras sinapses colinérgicas, onde inibe a liberação do neurotransmissor acetilcolina, reduzindo assim as contrações musculares excessivas, levando à paralisia muscular da fibra afetada e à perda de

função no órgão alvo. Ela por outro lado, não ultrapassa a barreira cerebral e não inibe a liberação de acetilcolina ou de qualquer outro neurotransmissor a esse nível<sup>3,17,18</sup>.

Os diversos sorotipos da toxina se ligam ao mesmo receptor, mas exercem seu efeito sobre proteínas diferentes no interior das terminações nervosas colinérgicas<sup>17,18</sup>.

Esta inibição da liberação do neurotransmissor vesicular dependente de cálcio ocorre através de um processo de múltiplas etapas. Em uma das hipóteses encontradas, três etapas estão por trás do mecanismo de ação da toxina botulínica: (1) Ligação ou União, (2) Internalização, (3) Bloqueio - efeito intracelular sobre as proteínas SNARE<sup>17,18</sup>.



**Figura 11.** Ilustração esquemática evidenciando as três fases do mecanismo de ação da TB. Fonte: PACHECO AFR., 2018.

### 3.3.3.1 Ligação ou União

Após ser injetada intramuscularmente, a TBA atinge os terminais nervosos mediante difusão e neurotropismo, devendo nesse momento a neurotoxina dissociar-se de seu escudo protetor proteico para permitir a ligação da neurotoxina livre à superfície neuronal. A cinética da dissociação in vivo é atualmente desconhecida, mas sabe-se que a estabilidade do complexo neurotoxina é afetada pelo pH básico e pelo aumento da força iônica do soluto<sup>17,18,19</sup>.

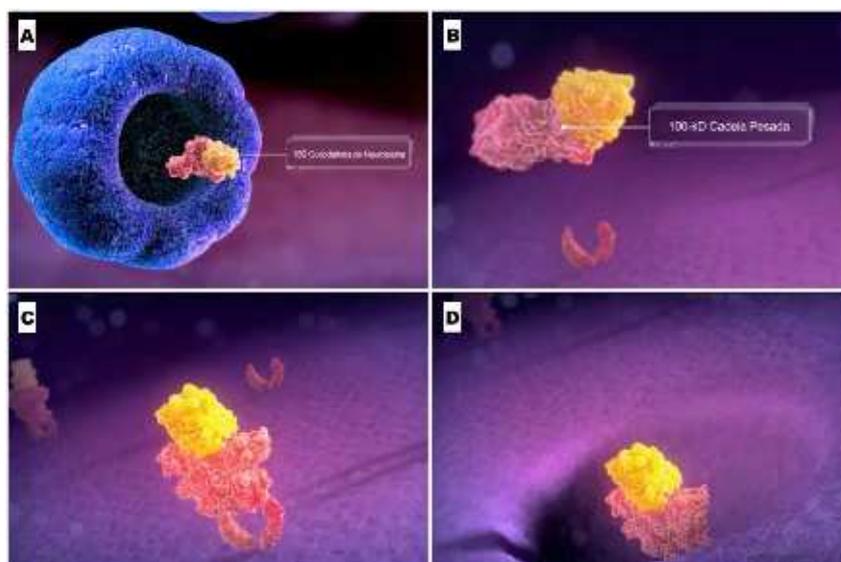
Após essa dissociação, o domínio C-terminal (Hcc) da sua cadeia pesada (HC), inicialmente se liga a receptores ganglionares específicos sobre a membrana plasmática das terminações nervosas colinérgicas, facilitando a posterior ligação da neurotoxina com mais um receptor proteico específico<sup>17,18,19</sup>.

A toxina botulínica tipo A, permanece fixa a membrana pré-sináptica da célula nervosa, via ligação com gangliosídeo, até se ligar ao receptor SV2 (synaple vesycle protein 2), com alta afinidade e é absorvida para o interior do neurônio por endocitose<sup>17,18</sup>.

Após essa ligação com o receptor SV2 no terminal nervoso, evidencia-se a internalização da TB após 20 min e ela é máxima após 90 min <sup>3,22</sup>.

O receptor SV2, uma proteína constituinte da vesícula sináptica, e só é exposta na superfície da célula neuronal durante a liberação dos neurotransmissores fisiológicos, como a acetilcolina, na fenda sináptica. Assim, a neurotoxina preferencialmente entra em neurônios que secretam ativamente neurotransmissores ou neuropeptídeos<sup>17,18</sup>.

As ligações da TB à membrana pré-sináptica apresentam alto grau de afinidade e especificidade e a cadeia pesada é neurotrópica, seletiva para as terminações nervosas colinérgicas<sup>17,19</sup>.



**Figura 12.** Demonstração da Fase 1 ou fase de Ligação: A – Dissociação da neurotoxina central do complexo proteico; B – Neurotropismo das cadeias LC e HC da Toxina botulínica para o receptor da membrana neuronal; C – Ligação da HC ao receptor da membrana pré-sináptica; D – Início da internalização da TB. Fonte: Allergan, 2013.

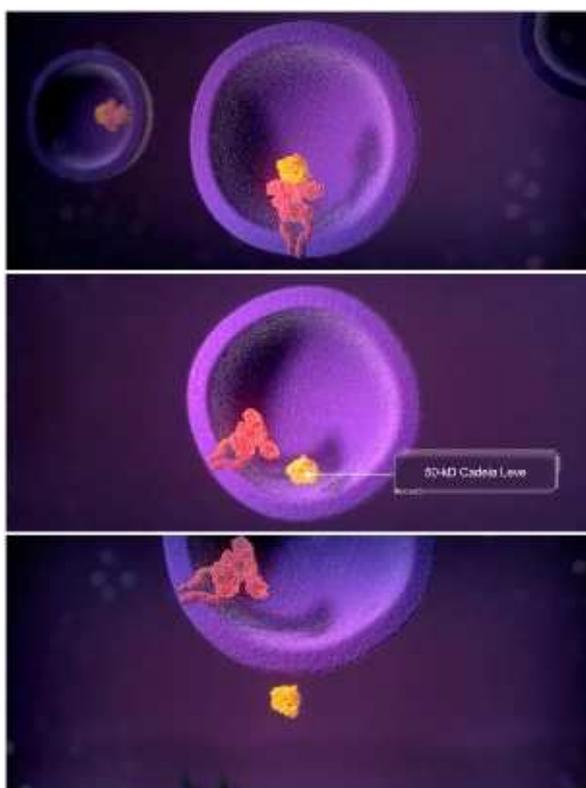
### 3.3.3.2 Internalização

A neurotoxina é absorvida para o interior da célula por endocitose mediada por receptor. A cadeia pesada (HC) da toxina permite que a grande molécula penetre na membrana celular e no endossoma que é assim formado<sup>17,19</sup>.

O processo de internalização da TBA parece estar envolvido com um sensor de pH (5,5 ou menos), ocorre sob acidificação que ajuda na clivagem proteolítica e mudança de conformacional da molécula<sup>19</sup>.

No citosol da célula neuronal, a TBA sofre uma alteração conformacional dentro das vesículas endocitóticas acidificadas, agora denominada citossoma, permitindo que o domínio de translocação (Hn) interaja com a membrana dessa vesícula, fornecendo um poro para permitir que a cadeia leve (LC) atravesse a parede do endossomo<sup>18</sup>.

O baixo pH na vesícula endocitótica reduz a ligação dissulfeto. Como resultado, a cadeia pesada separa-se da cadeia leve à medida que se quebram as pontes dissulfídicas, permitindo a liberação da LC para ser liberada no citosol neuronal<sup>17,18</sup>



**Figura 13.** Fase 2 ou Fase de Internalização: em sequência, as cadeias leves (LC) e pesada (HC) da TBA dentro do endossoma localizado no citosol da célula neuronal; ocorre a clivagem das pontes dissulfídicas e separação de LC e HC; saída da LC para o citosol da célula neuronal. Fonte: Allergan, 2013.

### 3.3.3.3 Bloqueio e Efeito Intracelular sobre as Proteínas SNARE

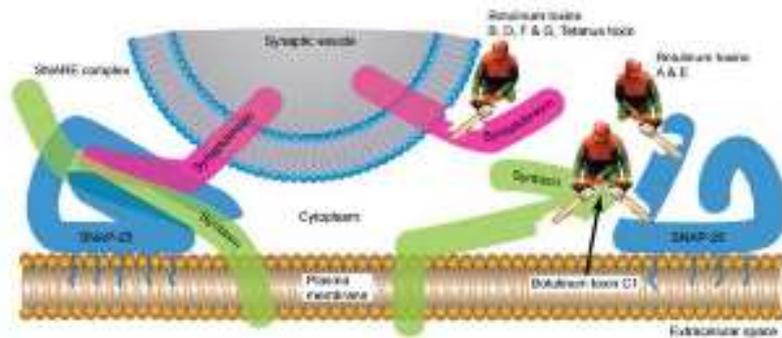
A cadeia leve da toxina botulínica atua como uma endopeptidase dependente de zinco com atividade proteolítica (possui um átomo zinco na sua estrutura que é fundamental para cumprir esta função)<sup>16,17,19</sup>.

No citosol da célula neuronal, dependendo do sorotipo, ela quebra uma proteína específica do complexo SNARE responsável por uma etapa da exocitose das vesículas de acetilcolina (neurotransmissor envolvido no processo de contração muscular)<sup>3,17,19</sup>.

O SNARE é um complexo de fusão formado por três proteínas: sinaptobrevina (também conhecida como proteína de membrana associada à vesícula, ou VAMP), SNAP-25 (proteína de 25 kDa associada à sinaptossoma) e a syntaxina. Todas as três proteínas estão envolvidas na ancoragem e, conseqüentemente, na fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana plasmática. A inativação de apenas uma dessas três proteínas resulta em complexo de fusão não funcional. As toxinas botulínicas tipos A e E atacam e induzem a clivagem da SNAP-25. As dos tipos B, D, F e G quebram a VAMP enquanto a do tipo C inativa a SNAP-25 e a syntaxina. Ao inativar o complexo SNARE, a toxina botulínica impede a liberação da acetilcolina na fenda sináptica<sup>17</sup>.

<u>Ano da Descoberta</u>	<u>Investigador responsável pela Descoberta</u>	<u>Tipo de Toxina Botulínica</u>	<u>Receptor</u>	<u>Uso clínico</u>
1897	<i>Wrmengem</i>	B	VAMP	Aprovado pela FDA
1904	<i>Landman</i>	A	SNAP-25	Aprovada pela FDA
1922	<i>Bengston e Seldon</i>	C	Syntaxin	Não aprovada pela FDA
1929	<i>Robinson</i>	D	VAMP	Não aprovada pela FDA
1936	<i>Gunnison</i>	E	SNAP-25	Não aprovada pela FDA
1960	<i>Moller e scheibel</i>	F	VAMP	Não aprovada pela FDA
1970	<i>Gimenez e Cicarelli</i>	G	VAMP	Não aprovada pela FDA

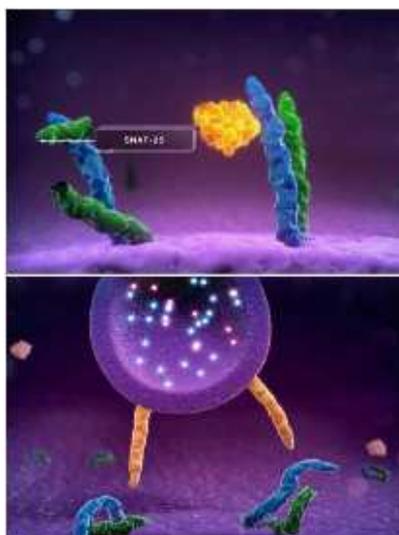
**Figura 14.** Tipos de toxinas Botulínicas, receptores proteicos, seu uso clínico e sua descoberta. Fonte: 3. SILVA, JFN., 2009.



**Figura 15.** Proteínas SNARE e a ação das neurotoxinas clostridiais. O complexo SNARE mostrado à esquerda aproxima as membranas da vesícula sináptica e plasmática. O VAMP Vesicular, também chamado de sinaptobrevina, liga-se com a syntaxina e a SNAP-25 ancoradas à membrana plasmática. À esquerda temos os sorotipos de neurotoxinas, proteases que clivam proteínas SNARE com especificidade, e bloqueiam a liberação do neurotransmissor. Fonte: Elsevier Inc., 2014.

Esse processo produz uma denervação química funcional, reduzindo a contração muscular de forma seletiva. Nos músculos estriados essa deservação química causa paralisia flácida, enquanto nos músculos lisos produz atonia. A inibição das fibras colinérgicas simpáticas causa redução ou ausência de transpiração, conhecidas como hipo-hidrose e anidrose. O efeito da toxina botulínica descrito anteriormente pode ser usado terapêuticamente em diversas situações estéticas e médicas<sup>17,19</sup>.

A propagação do potencial de ação, a despolarização do nervo terminal, os canais de Na, K, e Ca não são afetados pela toxina. Assim como a TBA não afeta diretamente a síntese ou o armazenamento da acetilcolina ou a condução de sinais elétricos ao longo da fibra nervosa<sup>18,19</sup>.



**Figura 16.** Fase 3 ou Fase do bloqueio – A cadeia leve (LC) da toxina botulínica atua como uma endopeptidase dependente de zinco, que quebra a SNAP-25 do complexo SNARE e, assim, evita a liberação do neurotransmissor de acetilcolina na fenda sináptica.

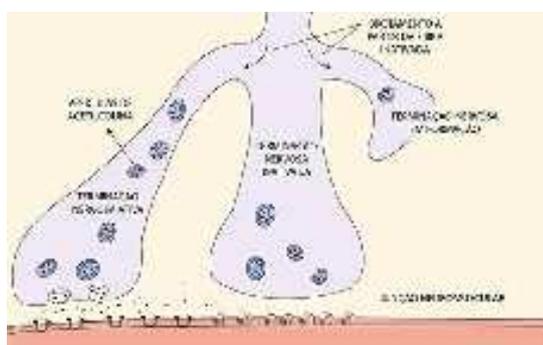
### 3.3.4 Duração do Efeito e Recuperação da Atividade Neuronal

A duração relativa da inibição da liberação de neurotransmissores varia entre os sorotipos, presumivelmente com base na meia-vida da LC e no tempo que levou para o neurônio restaurar as proteínas SNARE intactas. Em um modelo pré-clínico, a duração do efeito foi a mais longa para o tipo A, seguida pelos tipos C1, B, F e E. Após a injeção nos músculos humanos, os sorotipos A e C1 parecem ter a duração mais longa do efeito<sup>18</sup>.

O principal sorotipo usado para as aplicações da toxina botulínica é o A. Seu efeito inicial não se estabelece antes de 24 a 48 horas após a injeção. Clinicamente observa-se paralisia relevante após 2 a 10 dias. O efeito máximo é alcançado em cerca de 2 semanas<sup>17</sup>.

Aproximadamente dois meses depois de a neurotoxina agir sobre os terminais nervosos alvos alterando seu correto funcionamento, as junções neuromusculares começam uma fase de autorrecuperação com a finalidade de restabelecer a função do músculo afetado. Durante a fase de recuperação precoce, o terminal nervoso afetado gera brotamentos axonais, os quais restabelecem temporariamente a função do músculo, uma vez que estabelecem nova conexão sináptica com a fibra muscular<sup>16</sup>.

Na fase de recuperação tardia, a junção neuromuscular afetada inicialmente, recompõe sua função de excitose, e os brotamentos axonais formados na etapa precoce regridem. Após finalizar a fase de recuperação tardia, o tecido afetado repara completamente sua funcionalidade, não havendo evidências clínicas de deficiências nesta nova inervação pós-botulínica<sup>16</sup>.



**Figura 17.** Esquema mostrando a fase de recuperação precoce do neurônio da junção neuromuscular através de brotamentos axonais, que permitem, após aproximadamente 60 dias, recuperar a função da placa motora. Fonte: BARBOSA CMR, BARBOSA JRA, 2017.

Levando em consideração as fases de recuperação acima descritas, geralmente é observado que o efeito da injeção da toxina botulínica A persiste por aproximadamente três meses. Entretanto, o efeito clínico produzido por outros fatores, incluindo atrofia e modificações do comportamento, pode ser consideravelmente mais longo<sup>17</sup>.

Observaram-se períodos de eficácia consideravelmente maiores no tratamento da hiper-hidrose. Nesses casos, houve remissão após 6 a 12 meses, tendo chegado a 18 meses. Entretanto, as causas dessa diferença não foram totalmente esclarecidas<sup>17</sup>.

### **3.3.5 Fatores que influenciam a eficácia da Toxina Botulínica**

A ação da Toxina Botulínica (TB) é resultado da atividade catalítica inerente à cadeia LC (leve) e da ligação dissulfídrica anteriormente relatada, destacando esta como a determinante, limitante e responsável pela penetração na célula e mecanismo de ação dentro da célula neuronal. A cadeia HC (pesada), por outro lado, vai ligar-se às proteínas existentes na membrana sináptica, fazendo com que a cadeia leve entre na célula e clive uma proteína específica num local específico<sup>3,19</sup>.

Sendo assim, se a ligação dissulfídrica for quebrada antes da internalização da toxina na célula em questão, a cadeia LC não vai ser capaz de conseguir penetrar à membrana sináptica do terminal do axônio, havendo uma perda total do efeito da TB. Essa ligação bioquímica inerente pode também ter a duração do seu efeito condicionado por diversos fatores, estando entre eles: o tempo de vida da LC dentro do citosol da célula; o turnover (Velocidade de síntese para repor a proteína degradada) das proteínas alvo SNARE (VAMP, SNAP-25 e syntaxin); eventos bioquímicos secundários, ligados à produção das SNARE<sup>3,19</sup>.

É importante, também, destacar que as diferentes preparações (marcas de TBA), possuem diferentes pesos moleculares, sendo este um fator determinante na difusão desta toxina e na intensidade de seu efeito. Já a afinidade desta toxina com a membrana pré-sináptica neuronal varia com o tipo de complexo neurotóxico exposto (estando este associado às diferentes quantidades de proteína não tóxica e à hemaglutinina), sendo interessante relatar que a TBA é a que se destaca com maior afinidade, sendo ela relativamente estável em meio ácido (3,5 a 6,5pH), tendo sua eficácia comprometida em meio alcalino, pelo fato de ocorrer sua dissociação<sup>3,19</sup>.

Recentemente, foi proposto que a modulação da concentração de zinco intersticial poderia alterar a eficácia clínica da atividade da TBA; no entanto, esse conceito permanece sendo estudado no momento<sup>18</sup>.

### **3.3.6 Farmacocinética: Absorção e Difusão da Toxina Botulínica**

A toxina botulínica utilizada terapeuticamente possui grande especificidade, o que permite que a dosagem aplicada como agente farmacológico seja baixa, tornando-a um fármaco bastante seguro e eficaz<sup>16</sup>.

Estudos clássicos a respeito da absorção, distribuição, biotransformação e eliminação não foram realizados devido à natureza do produto, porém estudos realizados em ratos mostram uma difusão lenta no músculo injetado, seguida de uma rápida metabolização sistêmica e excreção urinária<sup>3,19</sup>.

Uma vez injetada, a TB tem afinidade por neurônios secretadores de acetilcolina, e exerce o seu efeito inibindo a liberação desta substância na fenda sináptica. Vinte minutos após a injeção e de sua ligação na parede da membrana nervosa, inicia-se o processo de internalização da toxina, cujo pico ocorre cerca de 90 minutos após a aplicação. A internalização é seguida de endocitose dentro de vesículas e o passo seguinte é chamado de redução (clivagem proteolítica) onde inicia o seu mecanismo de ação sobre a acetilcolina<sup>3,16</sup>.

O remanescente do produto que não foi absorvido passa por rápida metabolização sistêmica, possivelmente mediante protease, e é excretado pela via urinária. Em aproximadamente 10 horas, sua quantidade plasmática reduz-se à metade e, em 24 horas, cerca de 60% do fármaco já foram excretados pela via urinária. Acredita-se que a distribuição sistêmica das doses terapêuticas de TBA seja nula<sup>3,16,19</sup>.

Seu raio de ação local varia entre 20 a 40 mm do ponto da injeção, mas sua dispersão encontra-se diretamente vinculada à sua diluição, ou seja, quanto mais diluída, maior será sua difusão a partir do local injetado<sup>3,16,19</sup>.

Mais recentemente ficou demonstrado que a diluição do produto pode influenciar na dispersão. Uma diluição aumentada aumenta o raio de difusão<sup>3,19</sup>.

### **3.3.7 Outros Aspectos Farmacológicos**

#### **3.3.7.1 Contraindicações**

O tratamento com TBA geralmente é seguro, mas é importante conhecer as contraindicações e possíveis eventos adversos no intuito de minimizar riscos. A TB é contraindicada em qualquer paciente com hipersensibilidade à toxina ou a qualquer componente da sua formulação, bem como infecção ativa no local de infiltração (como herpes simples, acne com pústulas e celulites). São consideradas contraindicações expressivas pacientes gestantes ou que estejam amamentando, assim como portadores de doença neuromuscular preexistente, como miastenia gravis, síndrome de Eaton Lambert, esclerose lateral amiotrófica e miopatias. Apesar de a TB ser classificada como fármaco categoria C, não há relatos de teratogenicidade em mulheres inadvertidamente tratadas com TB durante a gestação<sup>5,6,13,17</sup>.

São também contraindicações para o seu uso a hipersensibilidade a albumina humana, lactose e succinato de sódio (que são partes dos componentes da TB), e pacientes em uso de associação de fármacos como (aminoglicosídeos, sulfato de magnésio, quinina, penicilamina, espectinomicina, tobramicina, amicacina, bloqueadores de canal de cálcio)<sup>5,13,17</sup>.

Outras contraindicações são: cicatrizes hipertróficas ou com queloides, problemas com cicatrização comprometida (pacientes imunossuprimidos), dermatoses ativas na área de tratamento como eczema e psoríase. Incapacidade de contrair voluntariamente os músculos da face na área de tratamento no dia da aplicação<sup>5</sup>.

#### **3.3.7.2 Toxicidade**

Da mesma forma que outras substâncias biológicas, as doses para todas as toxinas botulínicas empregadas terapêuticamente são expressas em unidades (U). No caso das toxinas, cada unidade representa a MDL50 (dose intraperitoneal letal mínima) capaz de levar à morte 50% dos animais experimentais injetados. Para se ter uma ideia, para a toxina onabotulina A, a MDL50 em nanogramas é de aproximadamente 0,4 ng injetados via intraperitoneal em ratas Swiss-Webster pesando entre 18 e 20 g. A dose letal mínima em seres humanos, evidentemente,

nunca foi testada, mas já foi extrapolada, a partir de experimentos em ratos e primatas, para 3.000 U<sup>16</sup>.

### **3.3.7.3 Antigenicidade e Imunogenicidade**

Dados do laboratório Allergan Inc. não demonstram efeito antigênico da TBA por ele produzida nos testes de anafilaxia cutânea em ratos nas doses de 12U/kg. Também não se mostrou mais antigênico em porcos com doses de 8U/kg. Também não se observaram reações alérgicas ou irritativas oculares ou dérmicas com a injeção de desse produto na concentração de até 200U/ml no vítreo de coelho<sup>19</sup>.

A formação de anticorpos neutralizantes antitoxina botulínica é possível e está relatada especialmente nos pacientes que recebem altas doses sequenciais por longos períodos, sendo a maior causa de declínio das respostas ao tratamento clínico. Os anticorpos que se formam são do tipo circulantes e neutralizantes de imunoglobulina G<sup>19</sup>.

A dose de toxina necessária para a estimulação de anticorpos em humanos não está determinada. Estatisticamente a formação de anticorpos acontece mais em injeções com doses superiores a 200U, em intervalos menores ou iguais a um mês e em injeções endovenosas acidentais. Assim, a formação de anticorpos é dependente da dose e da frequência da administração, bem como do uso correto ou não do produto<sup>19</sup>.

Sabemos que o sistema imunológico tem memória cumulativa. Aplicações de moléculas muito grandes e de grande poder antigênico em intervalos curtos e em doses pequenas, são os pré-requisitos da vacinação<sup>19</sup>.

Ao se proceder desta forma em relação à TBA, pode-se estar vacinando o paciente contra o medicamento. Assim, “reforços” e ou “correções”, em prazos inferiores aos recomendados, devem ser evitados, independentemente do número de unidades utilizadas no primeiro procedimento. Este deve ser realizado com técnica e doses corretas, evitando-se assim a necessidade de ajustes posteriores<sup>19</sup>.

Estudos mostram que a formação de anticorpos em pacientes tratados é rara (12 casos para 7000 tratamentos). Aqueles que desenvolveram anticorpos receberam doses da formulação inicial de TBA acima de 400U e ou 100U repetidas com intervalo menor que um mês entre as injeções<sup>19</sup>.

### **3.4 Preparações Comerciais Disponíveis no Brasil**

Apesar da similaridade dos mecanismos de ação, as várias toxinas disponíveis no mercado diferem na maneira como são fabricadas, no tamanho do complexo, na presença ou não de proteínas associadas e nas próprias formulações<sup>6</sup>.

Reconhecendo essas particularidades, em 2009, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA estabeleceu nomes para os medicamentos para ajudar na diferenciação das preparações e evitar efeitos adversos potencialmente graves. No Brasil, apenas a TBA encontra-se disponível para uso terapêutico, com as preparações descritas a seguir e seus respectivos fabricantes, disponíveis comercialmente no mercado e aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)<sup>6</sup>.

- Toxina onabotulínica A: ONA, Botox® (Allergan, Inc., Irvine, Califórnia)
- Toxina abobotulínica A: ABO, Dysport® (Ipsen Ltda., Berkshire, Reino Unido)
- TBA: Prosigne® (Lanzhou, China)
- Toxina incobotulínica A: INCO, Xeomin® (Merz Pharma, Frankfurt)
- TBA: Botulift® (MedyTox Inc., Coreia do Sul).
- TBA: Botulin® (Hugel, Inc. Coreia do Sul)

#### **3.4.1 Características dos produtos**

As formulações de TB não são idênticas e, portanto, não são permutáveis. Elas têm diferentes características e potências individuais, embora geralmente apresentem sobreposição de indicações. O conhecimento das diferentes preparações é necessário para garantir a adequada indicação e o uso seguro. Segue abaixo tabela criada para que haja uma visão geral e comparativa das diferentes preparações disponíveis no Brasil<sup>6</sup>:

**TABELA 1.** Tabela comparativa das marcas de TBA disponíveis no Brasil

Classificação	Toxina onabotulínica	Toxina abobotulínica	Toxina incobotulínica	TBA	TBA	TBA
Nome comercial	Botox®	Dysport®	Xeomin®	Prosigne®	Botulift®	Botulim®
Laboratório (Produção/comercialização)	Allergan/ Allergan	Ipsen/ Galderma	Merz/ Merz- Biolab	Lanzhou/ Cristália	Medy-Tox/ Bergamo	Hugel, Inc./ Blau Farmacêutica S.A.
Ano de Aprovação	2000	2001-2009	2009	2003	2010	2017
Subtipo A	A – Cepa hall	A – Cepa hall (NCTC)	A – Cepa hall	A	A	A
Substância ativa (peso molecular)	Complexo de BTXA/ 900 kDa	Complexo de BTXA/ 500 a 900 kDa	BTX-A sem complexo proteico/ 150 kDa	BTX-A/ 900 kDa	BTX-A/ 940 kDa	BTX-A/ 900 kDa
Correlação de dose (toxina onabotulínica)	1:1	1:2-1:4 (1:2,5)	1:1	1:1	1:1	1:1
Aprovação pela ANVISA	Hiperidrose/li nhas faciais hipercinéticas – 2000	Hiperidrose – 2001; Linhas faciais hipercinéticas – 2003	Linhas faciais hipercinéticas – 2010	Hiperidrose e linhas faciais hipercinéticas – 2005	Linhas faciais hipercinéticas – 2013	Linhas faciais hipercinéticas – 2017
Mecanismo de ação	Clivagem SNAP-25	Clivagem SNAP-25	Clivagem SNAP-25	Clivagem SNAP-25	Clivagem SNAP-25	Clivagem SNAP-25
Forma farmacêutica	Pó seco congelado a vácuo estéril, pronto para reconstituição	Pó liofilizado/ toxina seca congelada	Pó liofilizado	Pó liofilizado	Pó liofilizado	Pó liofilizado
Unidades	frasco 50/ 100/ 200 U (unidades Allergan)	300/ 500 U (unidades Speywood)	50/ 100 U	50/ 100 U	100 U	frasco 50/ 100/ 200 U
Excipientes	ASH 500 µg/ NaCl 0,9 mg	ASH 125 µg/ lactose 2,5 mg	ASH 1000 µg/ sacarose 4,7 mg	Gelatina 5mg/ dextrana 25 mg/ sacarose 25 mg	ASH 500 µg/ NaCl 0,9 mg	ASH 500 µg/NaCl 0,9 mg
Armazenamento/ validade	2 a 8°C ou < –5°C/ 2 a 3 anos	2 a 8°C/2 anos	Até 25°C/3 a 4 anos	2 a 8°C/2 anos	2 a 8°C/2 anos	3 a 8°C/2 anos
Armazenamento após diluição	2 a 8°C/24 h	2 a 8°C/4 h	2 a 8°C/24 h	2 a 8°C/4 h	2 a 8°C/4 h	3 a 8°C/4 h

TBA: toxina botulínica tipo A; SNAP25: proteína associada ao sinaptossoma – peso molecular 25 kDa; ASH: albumina

Fonte: Adaptado de AYRES EL, SANDOVAL MHL., 2016.

Seguem abaixo algumas características de cada marca de TBA:

Botox® - Trata-se da toxina onabotulínica A, produzida pela Allergan Inc., representada no Brasil pela Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda. O Botox® está aprovado para mais de 20 indicações em mais de 75 países e é comercializado em

frascos de 50, 100 e 200 U. É o produto original da TBA, inicialmente purificada por Shantz e posteriormente usada clinicamente por Scott em São Francisco. Em 1997, a formulação foi modificada, visando à redução dos componentes proteicos imunogênicos. Está aprovada pela Anvisa desde 2000 para os tratamentos do estrabismo e blefarospasmo associado à distonia, incluindo blefarospasmo essencial benigno ou distúrbios do VII par craniano em pacientes com mais de 12 anos de idade; distonia cervical; espasmo hemifacial; espasticidade muscular; linhas faciais hipercinéticas; hiperidrose focal, palmar e axilar; incontinência urinária causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga; bexiga hiperativa com sintomas de incontinência, urgência e aumento da frequência urinária; profilaxia em adultos de migrânea crônica – enxaquecas crônicas e refratárias com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias. A ONA também é conhecida como Vistabel® na Europa e como Vistabex® na Itália<sup>6,16</sup>.

Dysport® | Reloxin® | Azzalure® - São os nomes comerciais da toxina abobotulínica A (Ipsen Inc., Berkshire, Reino Unido), disponibilizada no Brasil pela Galderma. Trata-se de uma TBA aprovada pela FDA em 2009 para o tratamento da distonia cervical e melhora temporária das rugas glabellares moderadas a graves. Foi aprovada pela Anvisa em 2001 para o tratamento de distonia cervical/torcicolo espasmódico; blefarospasmo; espasmo hemifacial; hiperidrose axilar e palmar em adultos; espasticidade de membros superiores e/ou inferiores; deformidade em pé equino e, em 2003, para o tratamento de linhas faciais hiperfuncionais, incluindo linhas glabellares. Disponível em frascos de 300 e 500 UI. A diferença entre Botox® e Dysport® está no processo de purificação. O Botox® é purificado por precipitação repetida e redissolução, enquanto o Dysport® é purificado pelo método de coluna de separação. Após a injeção, o Dysport® parece ter maior efeito de propagação, clinicamente determinando um efeito terapêutico mais difuso. A relação da dose entre Dysport® e Botox® foi muito debatida no passado e provavelmente o efeito varia de acordo com a dosagem. No entanto, na prática clínica, uma razão de dosagem de 2,5:1 costuma ser considerada <sup>6,16</sup>.

Xeomin®/Bocoture® - São os nomes comerciais da toxina incobotulínica A (Merz Pharmaceuticals, Frankfurt), disponibilizada no Brasil pela Merz. trata-se de uma TBA livre de complexos proteicos. Foi aprovada pela FDA para o tratamento das rugas glabellares em 2011 e pela Anvisa em 2010 para o tratamento de blefarospasmo, distonia cervical com componente rotacional predominante (torcicolo espasmódico),

espasticidade dos membros superiores em adultos e para a melhora temporária da aparência das linhas faciais hiperkinéticas. A INCO (Xeomin®) apresenta relação de dose com a ONA (Botox®) de 1:1, disponível em frascos de 50 e 100 U. Estudos comparando os dois produtos não evidenciaram diferenças significativas no que diz respeito à eficácia e à segurança. Como a INCO (Xeomin®) é livre de complexos proteicos terapeuticamente supérfluos, foi sugerido que sua formulação mais pura garantiria maior eficácia, com menor risco de sensibilização ou de formação de anticorpos. No entanto, a relevância clínica dessa informação ainda não foi determinada de maneira consistente<sup>6,16</sup>.

Prosigne® | Lantox® - O Prosigne® (Lanzhou Institute of Biological Products, China) é uma TBA chinesa, sendo a única aprovada no país de origem (China). A formulação contém proteína bovina gelatinosa, que visa prevenir a aderência da neurotoxina na parede do frasco ou seringa. A maioria das outras preparações usa albumina sérica humana no lugar da gelatina, pois o material bovino aumenta o risco do desenvolvimento de resposta imunológica e reações alérgicas. A TBA é comercializada com o nome de Prosigne® no Brasil pela Cristália e não está disponível nos EUA. Apresenta-se na forma de pó liofilizado, em frasco ampola com 50 ou 100 U. Está aprovada pela Anvisa desde 2005 para o tratamento do estrabismo, blefarospasmo, espasmo hemifacial, distonia cervical, espasticidade, paralisia cerebral, reabilitação muscular, linhas faciais hiperkinéticas e hiperidrose em adultos. Um estudo duplo cego, randomizado, cruzado, que analisou Prosigne® versus Botox® em pacientes com blefarospasmo e espasmo hemifacial, mostrou perfis de eficácia e segurança semelhantes entre os dois produtos<sup>6,16</sup>.

Neuronox® | Botulift® - São os nomes comerciais da TBA (MedyTox Inc., Coreia do Sul, representada no Brasil pelo laboratório Bergamo), disponibilizada na forma de pó liofilizado em frasco ampola com 100 U. Foi aprovada pela Anvisa em 2013 para o tratamento de blefarospasmo, espasmo hemifacial, deformidade do pé equino devido à espasticidade em pacientes pediátricos com paralisia cerebral e linhas faciais hiperkinéticas. Estudos comparativos com a ONA, tanto em ratos, quanto em seres humanos, mostraram resultados semelhantes quanto à efetividade, com mesmo perfil de possíveis eventos adversos. Um estudo prospectivo, duplo cego, randomizado, controlado, realizado em seis centros na Coreia do Sul, envolvendo 291 pacientes, ao longo de um período de 16 semanas, concluiu que o produto é tão eficaz e seguro quanto o Botox® no tratamento das linhas glabellares moderadas a graves

por um período de pelo menos 16 semanas. Mais estudos desvinculados e com alto nível de evidência são necessários para melhores conclusões acerca dos benefícios comparativos nas indicações estéticas. Não está aprovado no Brasil para o tratamento da hiperidrose. A equivalência de dose em relação a ONA (Botox®) é de 1:1<sup>6,16</sup>.

### **3.4.2 Comparação Clínica dos produtos**

Vários estudos clínicos, envolvendo diferentes indicações da TBA (distonia cervical, rugas faciais, blefarospasmo etc.), demonstraram eficácia clínica comparável da INCO (Xeomim®) em relação à ONA (Botox®), com relação de conversão da dose entre os dois produtos de 1:1. Os estudos também revelaram resultados muito semelhantes em termos de início de ação, início da diminuição do efeito terapêutico, duração dos resultados e perfil de eventos adversos. Um recente consenso baseado em evidência, que revisou a aplicação da TBA para fins estéticos, resumiu as evidências indicando que a relação de dose ONA (Botox®) para INCO (Xeomim®) é de 1:1<sup>6</sup>.

A relação de dose proposta na literatura entre a ABO (Dysport®) e a ONA (Botox®) é de 2 a 3 U de ABO (Dysport®) para 1 U de ONA (Botox®). Uma revisão consensual feita por Carruthers et al. em 2013 determinou que, embora nenhuma taxa de proporção de dose ONA:ABO tenha sido estabelecida de modo claro, uma relação de 1:2,5 poderia ser considerada nas indicações estéticas<sup>6</sup>.

A equivalência da dose entre ONA (Botox®) e TBA (Botulift®) foi de 1:1, com base nos estudos realizados pelo fabricante, que mostraram efetividade e segurança similares entre os dois produtos no tratamento das linhas glabellares. A mesma equivalência de 1:1 é supostamente válida para TBA (Prosigne®)<sup>6</sup>.

## **3.5 Procedimentos Básicos e Avançados**

### **3.5.1 Procedimentos Básicos com Toxina**

As áreas dos músculos hiperdinâmicos no terço superior da face (linhas glabellares, pés de galinha e rugas frontais, geram resultados mais prováveis com maior eficácia e menores efeitos colaterais, quando tratadas com TB. Essas áreas são ideais para profissionais iniciantes em aplicação de TB para uso estético e são comumente chamadas de áreas básicas de tratamentos para aplicação de toxina botulínica (tabela 2).

**Tabela 2.** Área de tratamento Básico com Toxina Botulínica.

Linhas de Expressão		
Nomenclatura Comum	Nomenclatura Técnica	Músculos Associados
Rugas entre as sobrancelhas	Rítides Glabulares	Região Glabellar: corrugados do Supercílios, prócero, e depressor dos supercílios
Linhas de preocupação (horizontais da testa)	Rítides Frontais	Frontal
Pés-de-galinha	Rítides periorbitais e periorbiculares	Orbicular do olho, porção lateral orbital

Fonte: adaptado de SMALL R., 2013.

### 3.5.2 Procedimentos Avançados com Toxina

Os tratamentos de TB no terço médio e inferior da face são considerados procedimentos avançados (tabela 3). Esta é uma região altamente funcional e, além da expressão facial, os músculos da face média e inferior atendem a funções essenciais de mastigação e da fonação. Estes músculos devem reter uma funcionalidade parcial que requer uma maior habilidade na aplicação, com a administração precisa de pequenas doses de toxina<sup>13</sup>.

O tratamento com toxina botulínica nas bandas platismais, no sorriso gengival, no tratamento de hiperidrose e entre outras áreas excetuando-se as mencionadas como tratamento básico, são considerados procedimentos avançados. Esses procedimentos apresentam um risco maior de complicações e é aconselhável que se obtenha primeiro maior habilidade e técnica nos procedimentos ditos como básicos, antes de realizar os procedimentos mais avançados<sup>13</sup>.

**Tabela 3.** Área de tratamento Avançado com Toxina Botulínica.

Linhas de Expressão		
Nomenclatura Comum	Nomenclatura Técnica	Músculos Associados
Rugas da pálpebra inferior	Rítides infraorbitais	Orbicular dos olhos, porção pré-septal inferior
Elevação da sobrancelha	Redução de ptose do supercílio e dermatocálase	Orbicular dos olhos, porção superior lateral orbital
Sorriso de coelho ou "Bunny lines"	Rítides nasais	Nasal
Código de barras (linhas de fumante ou do batom)	Rítides periorais	Orbicular da boca/oral
Linha de marionete	Sulco lábio-geniano e sulco lábio-mentoniano	Depressor do ângulo da boca/oral

Boca triste (de ventríloquo)	Comissuras orais com depressão	Depressor do ângulo da boca/oral
Bigode Chinês	Sulcos/Pregas nasolabiais e nasogenianos	Levantador do lábio superior e da asa do nariz
Exposição excessiva da gengiva	Sorriso gengival	Levantador do lábio superior e da asa do nariz
Linha do queixo	Sulco mentoniano ou sulco lábio-mentoniano	Mentoniano
Queixo celulítico	Contração mentoniana	Mentoniano
Buldogue e proeminências verticais no pescoço	Bandas platismais	Platisma

**Fonte:** adaptado de SMALL R., 2013



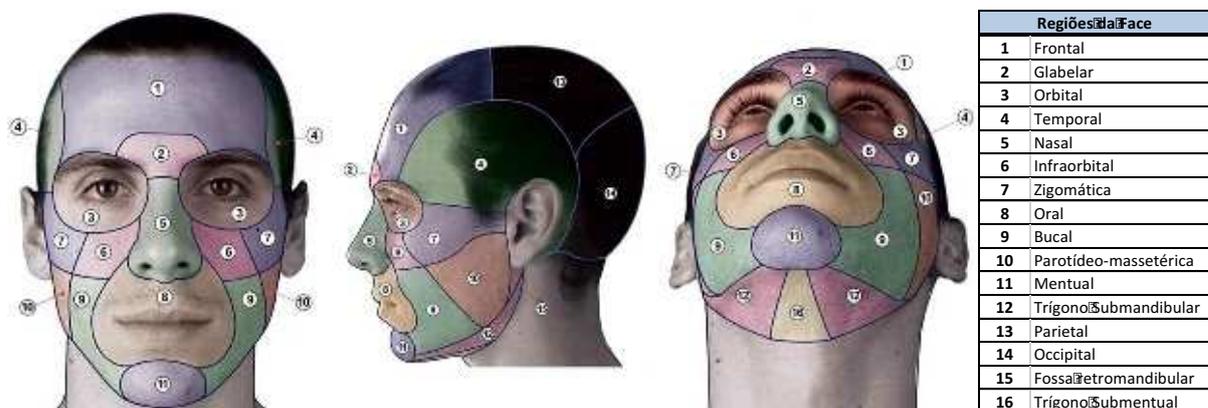
**Figura 18.** Rugas e sulcos da face e músculo associado -1: rugas frontais (músculo frontal); 2: rugas glabellares (complexo glabellar); 3: rugas periorbitulares/periorbitais (músculo orbicular do olho); 4: “bunny lines” (músculo nasal); 5: sulco nasolabial (músculo levantador do lábio superior e asa do nariz); 6: rugas labiais radiais (músculo orbicular da boca); 7: linha de marionete (músculo depressor do ângulo da boca); rugas do mento (músculo mentoniano. Fonte: adaptado de SMALL R., 2013

### 3.6 Anatomia Facial

É de fundamental importância o conhecimento da anatomia da face para se iniciar no vasto campo da aplicação de toxina botulínica tipo A (TBA), seja para tratamento cosmético ou terapêutico. Esse conhecimento envolve por menores de cada músculo, sua origem, inserção, força de tração e sua função como agonista ou antagonista das mímicas faciais. O aprimoramento torna-se constante nessa área atualmente sendo aprofundado principalmente pelo estudo em cadáveres frescos<sup>6</sup>.

Esse conhecimento aprofundado da anatomia facial, é essencial para que os melhores resultados sejam obtidos com as menores complicações. Entender o efeito da paralisia em determinado músculo é a chave para alcançar o resultado desejado<sup>24</sup>

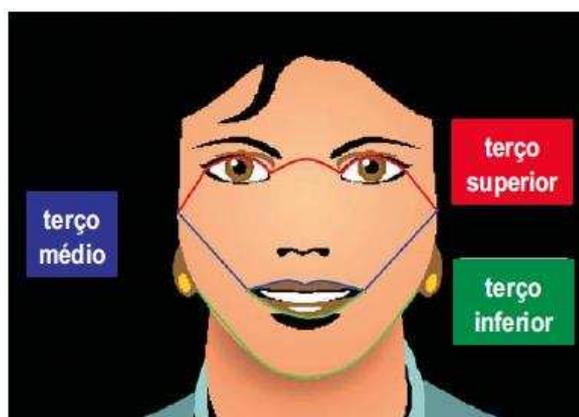
### 3.6.1 Regiões da Face



**Figura 19.** Regiões da face. Fonte: ZARINS, U., 2017.

### 3.6.2 Limites dos Segmentos Faciais

O terço superior tem como limites a linha imaginária traçada a partir do tragus até o canto externo dos olhos, circunda os cílios da pálpebra inferior e segue delimitando a raiz nasal. Já o terço médio representa a região que fica entre esta linha e outra imaginária que se inicia no tragus, se estende até o ângulo da boca, e circunda a margem do lábio superior. O terço inferior compreende o espaço entre esta última linha até a margem mandibular, circundando a borda do lábio inferior<sup>27</sup>.



**Figura 20.** Limites dos segmentos faciais. Fonte: TAMURA, B., 2010.

### 3.6.3 Anatomia Muscular da Face e Pescoço

#### 3.6.3.1 Visão Frontal dos Músculos da Face

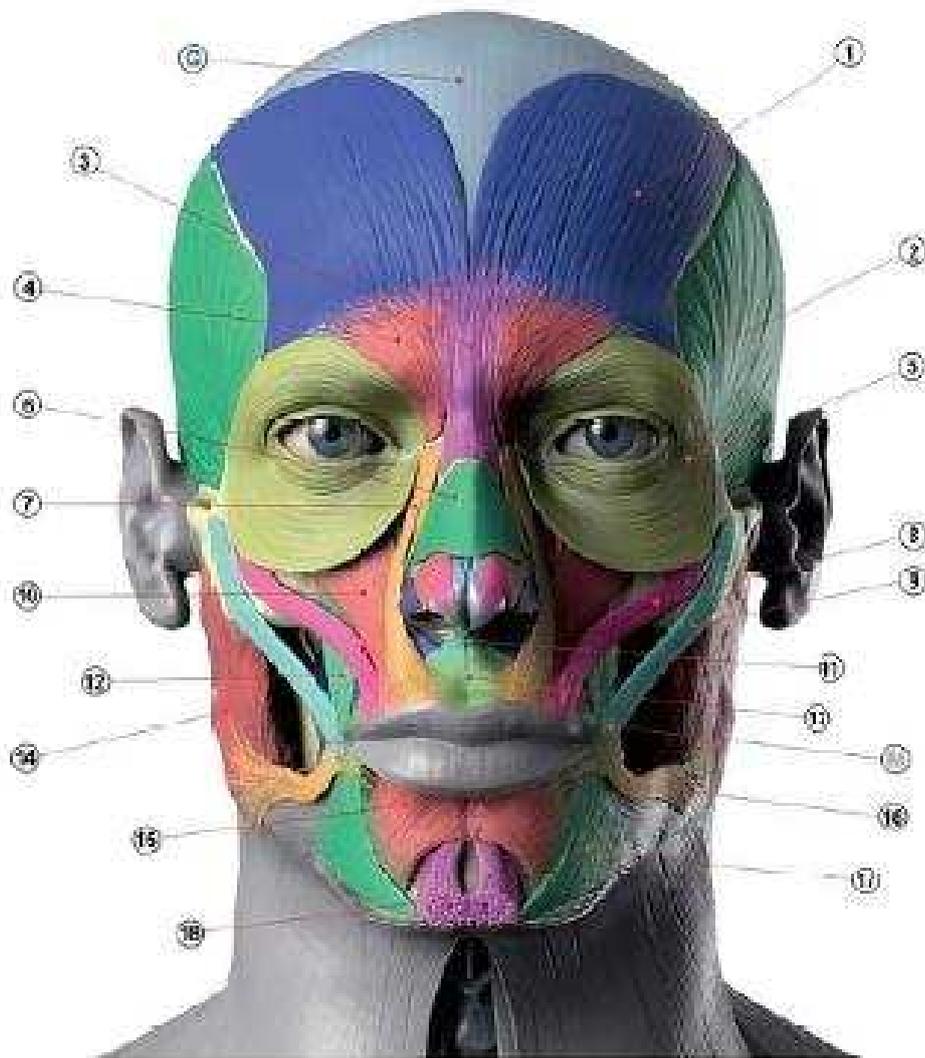


Figura 21. Fonte: ZARINS, U., 2017.

G	GALEA APONEURÓTICA	M	MODIOLO
1	FRONTAL	10	LEVANTADOR DO LÁBIO SUPERIOR
2	TEMPORAL	11	DEPRESSOR DO SEPTO NASAL
3	PRÓCERO	12	LEVANTADOR DO ÂNGULO DA BOCA/ ORAL
4	DEPRESSOR DO SUPERCÍLIO E CORRUGADOR	13	ORBICULAR DA BOCA/ ORAL
5	ORBICULAR DO OLHO	14	MASSETER
6	NASAL	15	DEPRESSOR DO LÁBIO INFERIOR
7	LEVANTADOR DO LÁBIO SUPERIOR E ASA DO NARIZ	16	RISÓRIO
8	ZIGOMÁTICO MAIOR	17	DEPRESSOR DO ÂNGULO ORAL
9	ZIGOMÁTICO MENOR	18	MENTONIANO OU MENTAL

### 3.6.3.2 Visão Oblíqua dos Músculos da Face

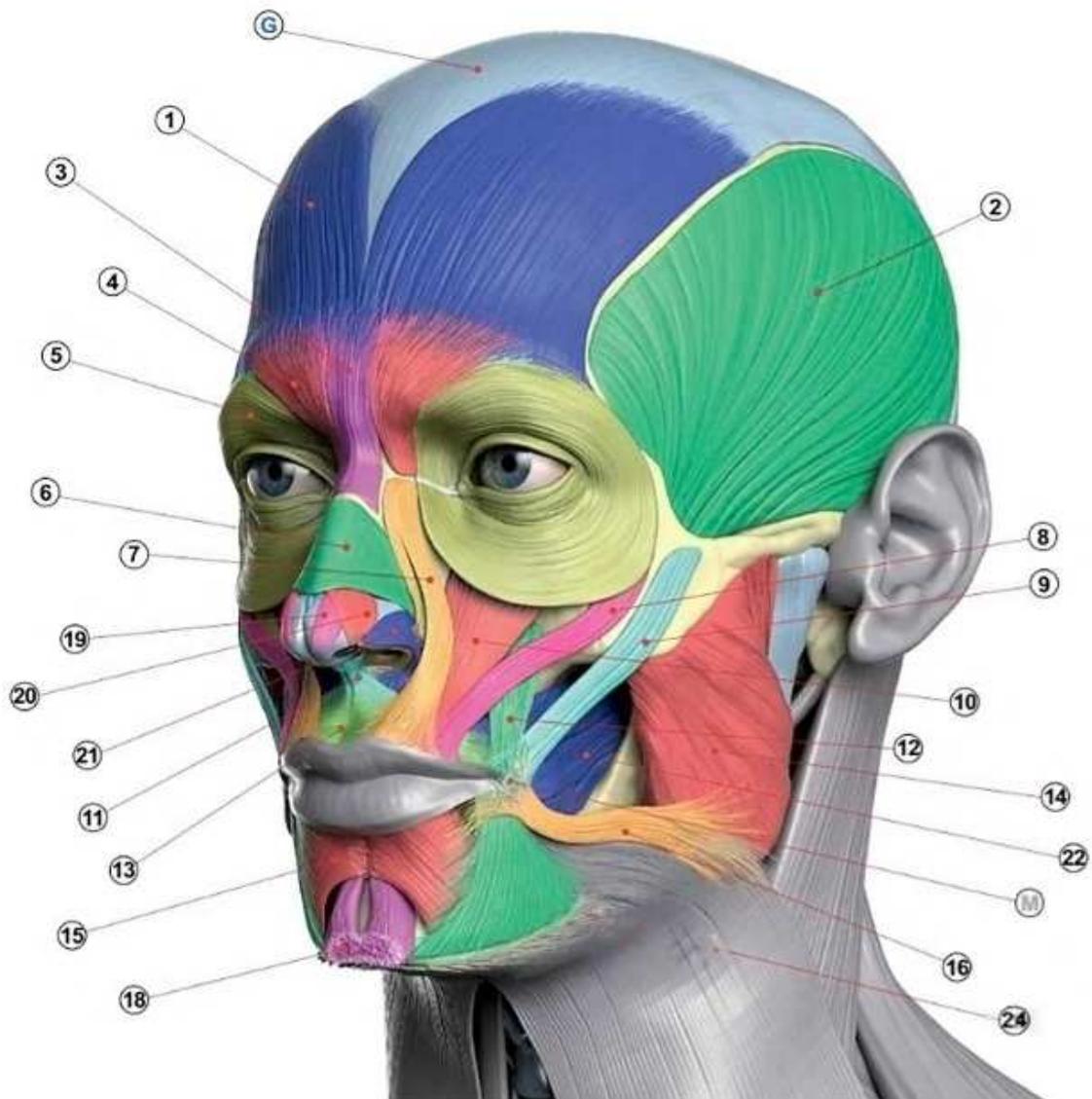


Figura 21. Fonte: ZARINS, U., 2017.

G	GALEA APONEURÓTICA	M	MODIOLO	19	COMPRESSOR MENOR DO NARIZ
1	FRONTAL	10	LEVANTADOR DO LÁBIO SUPERIOR	20	DILATADOR ANTERIOR DO NARIZ
2	TEMPORAL	11	DEPRESSOR DO SEPTO NASAL	21	NASAL (PORÇÃO ALAR)
3	PRÓCERO	12	LEVANTADOR DO ÂNGULO DA BOCA (ORAL)	22	BUCINADOR
4	DEPRESSOR DO SUPERCÍLIO E CORRUGADOR	13	ORBICULAR DA BOCA (ORAL)	23	OCCIPTAL
5	ORBICULAR DO OLHO	14	MASSETER	24	PLATISMA
6	NASAL	15	DEPRESSOR DO LÁBIO INFERIOR		
7	LEVANTADOR DO LÁBIO SUPERIOR E NASAL DO NARIZ	16	RISÓRIO		
8	ZIGOMÁTICO MAIOR	17	DEPRESSOR DO ÂNGULO ORAL		
9	ZIGOMÁTICO MENOR	18	MENTONIANO DUMENTAL		

### 3.6.3.3 Visão Lateral dos Músculos da Face

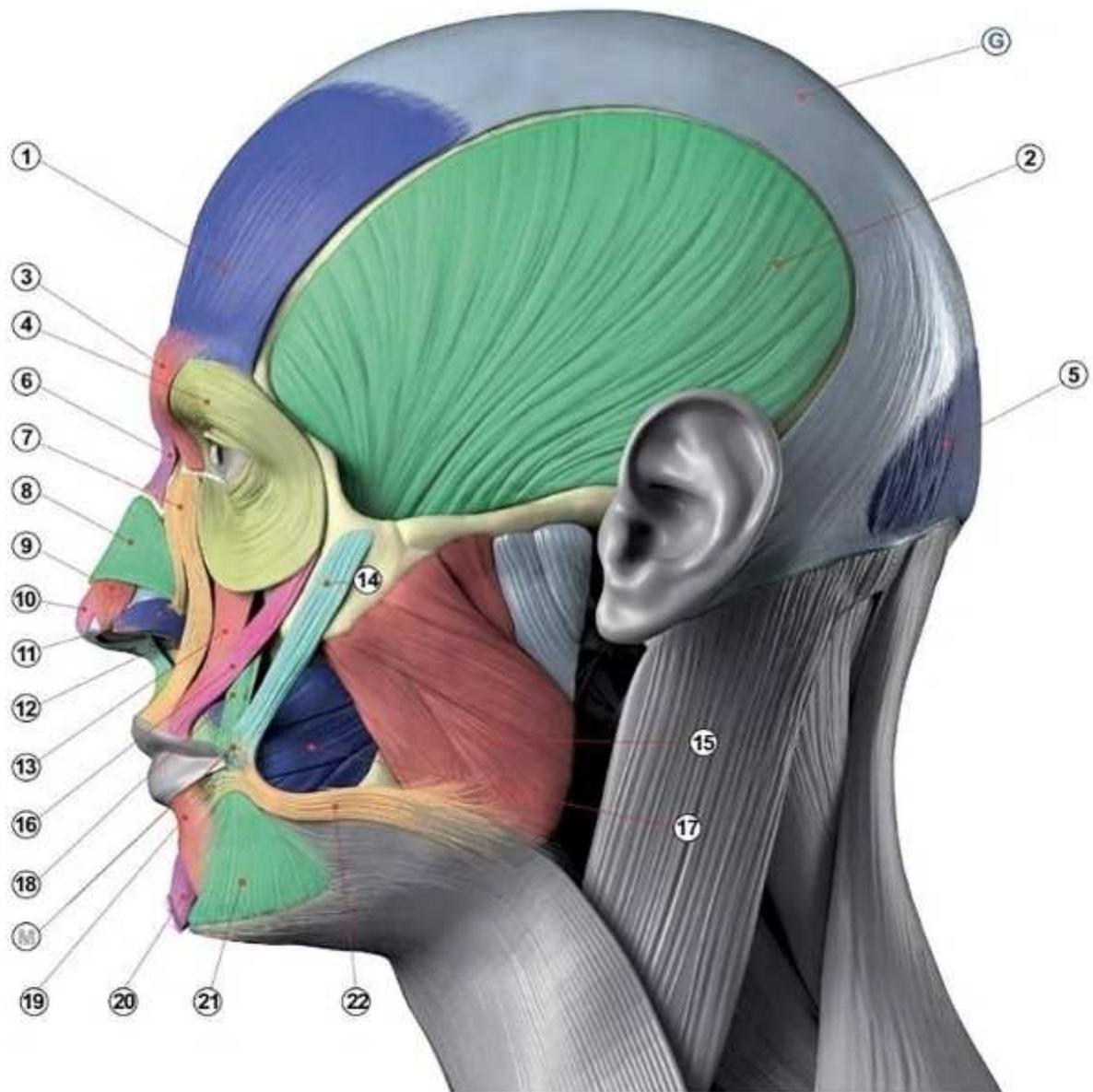


Figura 21. Fonte: ZARINS, U., 2017.

G	GALEA APONEURÓTICA	M	MODIOLO	19	COMPRESSOR MENOR DO NARIZ
1	FRONTAL	10	LEVANTADOR DO LÁBIO SUPERIOR	20	DILATADOR ANTERIOR DO NARIZ
2	TEMPORAL	11	DEPRESSOR DO SEPTO NASAL	21	NASAL (PORÇÃO ALAR)
3	PRÓCERO	12	LEVANTADOR DO ÂNGULO DA BOCA / ORAL	22	BUCINADOR
4	DEPRESSOR DO SUPERCÍLIO E CORRUGADOR	13	ORBICULAR DA BOCA / ORAL	23	OCCIPTAL
5	ORBICULAR DO OLHO	14	MASSETER	24	PLATISMA
6	NASAL	15	DEPRESSOR DO LÁBIO INFERIOR		
7	LEVANTADOR DO LÁBIO SUPERIOR E ALA DO NARIZ	16	RISÓRIO		
8	ZIGOMÁTICO MAIOR	17	DEPRESSOR DO ÂNGULO ORAL		
9	ZIGOMÁTICO MENOR	18	MENTONIANO DUMENTUAL		

### 3.7 Anatomia Funcional dos Músculos Faciais para uso de Toxina Botulínica

#### 3.7.1 Os Músculos da Expressão facial

Os músculos da expressão facial são assim chamados porque através de suas contrações são capazes de manifestar estados emocionais. Eles também podem ser denominados músculos da mímica ou músculos dérmicos, por se fixarem à derme. Eles possuem as seguintes características comuns<sup>29</sup>:

- Apresentam pelo menos uma inserção em partes moles (mucosa, fâscias, diretamente na derme), podendo sua origem ser óssea ou também tegumentar<sup>29</sup>;
- Atuam como constritores ou dilatadores dos orifícios palpebral, nasal e oral<sup>29</sup>;
- Estão constituídos por unidades motoras compostas de poucas fibras musculares, sendo, portanto, muito bem inervados, capazes de realizar movimentos muito delicados e precisos<sup>29</sup>.

Para fins didáticos, os músculos faciais foram divididos por regiões, sendo elas os terços superior médio e inferior da face.

#### 3.7.2 Terço Superior da Face

O terço superior da face é constituído basicamente por três grupos musculares: Um músculo elevador - frontal; um músculo com ação Circular- orbicular dos olhos; três músculos abaixadores: corrugadores, prócero e depressor do supercílio. Esses três últimos formam o chamado complexo glabellar<sup>13,26</sup>.

**Tabela 4.** Músculos do Terço Superior da Face, sua Origem e Função.

Zona da Face	Músculos de possível intervenção	Origem	Função
Terço Superior da Face	Corrugador do Supercílio	Origina-se na porção lateral da raiz do nariz, bilateralmente	Aproxima sobrancelhas da média na expressão preocupação e fecho forçado olhos.
	Prócero	Tem dois ventres que se originam na raiz do nariz	Auxilia na depressão porção medial sobrancelhas. Colabora para a expressão preocupação.
	Depressor do Supercílio	Tem origem na parte superior do dorso nasal, tendo inserção na parte interna da gálea.	Auxilia na depressão sobrancelhas, como o M. Prócero.

Frontal	Formado por dois ventres frontais e dois occipitais; Os ventres occipitais têm origem na linha superior nuca, ao nível do processo mastóide temporal. Os ventres frontais originam-se na gálea aponeurótica.	Elevação das sobrancelhas durante expressão de espanto
Orbicular do olho	É um esfíncter fino que circula a órbita e tem três porções: a orbital, palpebral e lacrimal. A porção palpebral origina-se no ligamento palpebral mediano. A porção lacrimal encontra-se atrás do saco lacrimal, originando-se na crista do osso tarsal.	Fechamento das pálpebras.
Levantador da pálpebra superior	Origina-se na asa menor do osso esfenóide, acima do canal óptico. Dirige-se para a frente, acima do músculo reto superior.	Elevação da pálpebra superior

**Fonte:** Adaptado de SILVA, JFN, 2009.

### 3.7.2.1 Complexo Glabellar

As contrações do complexo glabellar geram as rugas dinâmicas ocasionadas na frente. Essas rugas são expressivas, indicam e podem transmitir a sensação de irritação, frustração ou raiva. O tratamento com TB nessa região é eficaz, gera ótimos resultados na redução das rugas e suavização das expressões faciais<sup>13</sup>.

As linhas que se formam são devido a contração e interação de três músculos: Prócero (responsável pelas linhas horizontais), corrugador do supercílio e abaixador do supercílio (responsáveis pelas linhas verticais)<sup>17,23,29</sup>.

Esses músculos agem principalmente como depressores da sobrancelha, mais especificamente a ação do corrugador como um adutor, movendo a sobrancelha para baixo e medialmente, considerando que o prócero deprime a frente medial produzindo linhas transversas no dorso do nariz. Entretanto, as fibras mediais do orbicular dos olhos e do frontal podem entrelaçar-se com o corrugador<sup>23,24,28</sup>.



**Figura 24.** Anatomia muscular do complexo da glabella – na cor laranja o par de músculos depressores do supercílio; na cor rosa o prócero e na cor verde o par de músculos corrugadores. Fonte: ZARINS, U, 2017.



**Figura 25.** Expressão facial e movimento muscular do complexo da glabella – AU0 representa o músculo estático e AU4 a movimentação do complexo glabellar na expressão facial. Fonte: ZARINS, U, 2017.

### 3.7.2.2 Região frontal

As linhas dinâmicas horizontais da testa são provocadas pela contração do musculo frontal, este, é o único músculo facial responsável pela elevação das sobrancelhas, sendo responsável pelas mímicas de surpresa, interesse ou preocupação<sup>6</sup>.

O frontal é um músculo grande orientado verticalmente na frente que interage com o prócero, corrugadores e o orbicular dos olhos. A sua principal função é elevar a sobrancelha. A compreensão da interação do músculo frontal, que tem função levantadora, e seus principais antagonistas abaixadores localizados na região da glabella possibilita não apenas o tratamento das rugas dinâmicas, mas também o arqueamento do formato das sobrancelhas<sup>6,24</sup>.



**Figura 26.** Anatomia e movimento muscular do músculo frontal na expressão facial. Fonte: ZARINS, U, 2017.

### 3.7.2.3 Região orbicular dos olhos

As rírides periorbitais (rugas da área lateral da órbita), na qual, são conhecidas como “pés de galinha”, estão sob influência da contração do músculo orbicular das pálpebras, sobretudo no movimento do sorriso<sup>6</sup>.

O músculo orbicular tem três porções: orbital, palpebral e lacrimal. A de maior importância no tratamento dessa área é a orbital, que é mais espessa e forma elipses que cobrem a região. Algumas dessas fibras vão se inserir na pele e no tecido subcutâneo das sobrancelhas. O músculo orbicular, além de formar as rugas laterais da órbita, também contribui para ptose de sobrancelhas, tão comum no envelhecimento facial. Esse músculo é muito superficial e a pele está aderida diretamente a ele. O tratamento dessa região resulta em redução dos “pés de galinha” e contribui para elevação do terço lateral das sobrancelhas<sup>6</sup>.

Alguns músculos devem ser evitados na região orbicular dos olhos. São os músculos levantadores dos lábios, zigomático maior e zigomático menor, eles se localizam profundamente em relação ao músculo orbicular do olho e possuem função muscular essencial para alguns movimentos faciais funcionais<sup>13</sup>.



**Figura 27.** Anatomia muscular da região orbicular dos olhos – Região em verde corresponde ao músculo orbicular dos olhos, compreendendo op: parte orbital; pp: parte palpebral; 1: região pré-tarsal; 2: região pré-septal; 3: parte lacrimal; 5: ligamento palpebral lateral. Fonte: ZARINS, U, 2017.



**Figura 28:** Anatomia e movimento muscular do músculo orbicular dos olhos na expressão facial. Fonte: ZARINS, U, 2017.

### 3.7.3 Terço Médio da Face

Os músculos do terço médio da face susceptíveis a tratamento com TB estão elencados na tabela 5.

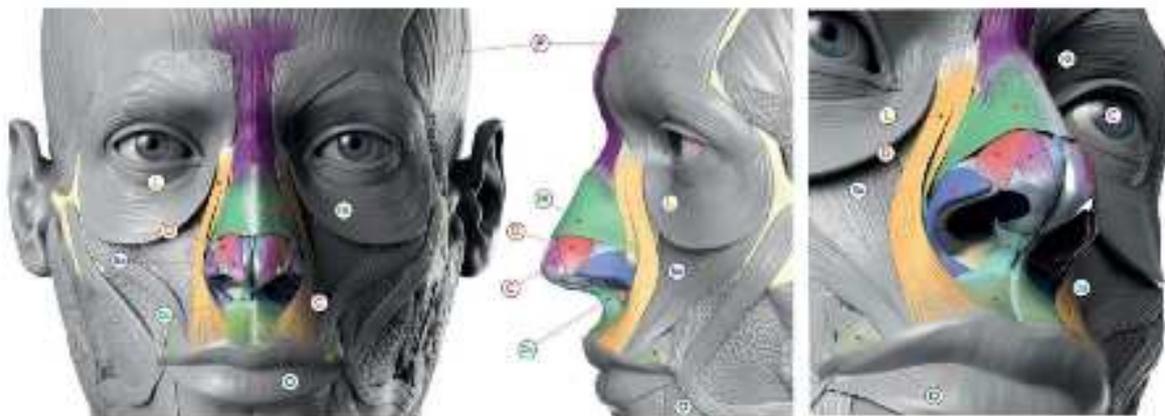
O terço médio da face é a área de sustentação mais importante para a face, tanto para o terço superior quanto inferior. Por este motivo, nesta área, a utilização da toxina botulínica para fins estéticos é mais restrita. Porém eles podem ser usados nessa área para tratar as rírides nasais (“bunny lines” ou linhas de coelho), para a elevação da ponta nasal e correção do sorriso gengival<sup>26,30</sup>.

Deste modo, abordaremos aqui apenas as áreas do terço médio da face que comumente são tratadas com finalidade estética.

**Tabela 5.** Músculos do Terço Médio da Face, sua Origem e Função.

Zona da Face	Músculos de possível intervenção	Origem	Função
Terço Médio da Face	Depressor do septo nasal	Base do septo nasal	Deprimir o septo nasal. A sua ação pode ser melhor observada durante o sorriso.
	Nasal (porção transversa)	Na transição do osso nasal com a maxila.	Movimento do nariz e auxiliar da porção alar que abre as narinas
	Levantador do Lábio Superior e Asa do Nariz (porção nasal)	Lábio superior, porção medial do quadrante superior, entrelaçado com os músculos adjacentes.	Eleva o quadrante superior do lábio na altura do canino.
	Levantador do Lábio Superior (porção malar)	Lábio superior, porção medial do quadrante superior, entrelaçado com os músculos adjacentes; porém mais lateral do que a porção nasal, mas ainda no quadrante superior.	Eleva o quadrante superior do lábio na porção medial ao canino.
	Zigomático maior	Lábio superior, porção lateral do quadrante superior, entrelaçado com os músculos adjacentes, mediamente ao ângulo da boca.	Eleva o ângulo da boca para cima e para fora, como num sorriso, expressão de felicidade. É adjuvante da mastigação.
	Zigomático menor	Lábio superior, porção média do quadrante superior, entrelaçado com os músculos adjacentes, entre a porção malar do elevador do lábio superior e o zigomático maior.	Eleva o quadrante superior do lábio em conjunto com o elevador do lábio superior, mostrando os dentes mandibulares.
	Levantador do ângulo da boca	Ângulo da boca do lábio superior.	Eleva o ângulo da boca e o lábio superior, junto com o zigomático maior; forma o sulco nasogeniano.

Fonte: Adaptado de SILVA, JFN, 2009.



**Figura 29.** Anatomia muscular da região central do terço médio da face, região nasal e perinasal, demonstrando os grupos musculares que serão abordados os possíveis tratamentos com TBA - Nt: nasal transverso; Ds: depressor do septo nasal; L: levantador do lábio superior e asa do nariz. Fonte: ZARINS, U, 2017.

### 3.7.3.1 Músculo Nasal

O músculo nasal se origina da maxila, e as fibras atravessam o dorso nasal e se cruzam na linha média da aponeurose da ponte nasal que é contínua com a aponeurose do prócero<sup>24</sup>.

A contração do musculo nasal é importante funcionalmente para abrir a válvula e abertura nasal durante o exercício ou inspiração profunda <sup>13,24</sup>.

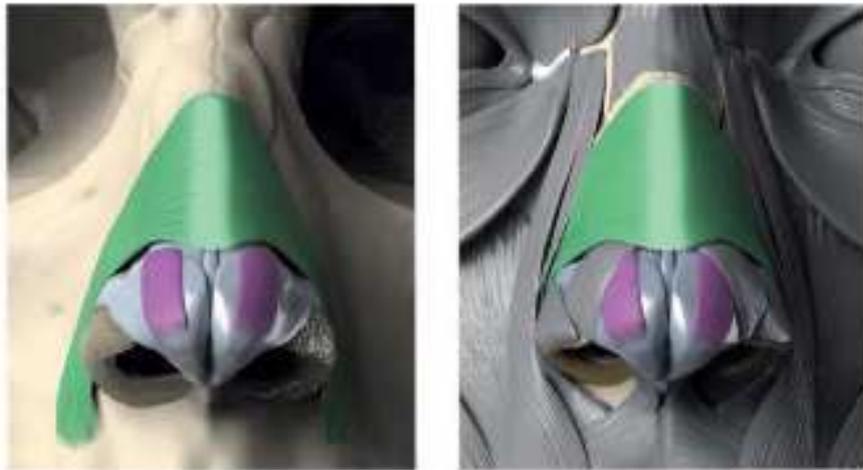
As rugas nasais dinâmicas (“rugos do coelho”, “bunny lines” ou “sinal do Botox”), resultam da contração das fibras transversais dorsais do músculo nasal, podendo aparecer durante as mímicas faciais como franzir a sobrancelha, piscar ou sorrir, podendo estas rugas se acentuarem pelo tratamento com Toxina no terço superior da face <sup>6,13,30</sup>.

Em alguns indivíduos, a contração do musculo nasal também acarretam linhas infraorbitais mediais <sup>13,24</sup>.

Vários outros músculos também contribuem para a formação das rugas perinasais nessa região, como por exemplo a contração do músculo prócero que pode contribuir para linhas horizontais nessa área; o elevador do lábio superior e asa do nariz, que também aprofunda as rugas nasolabiais, dilata a asa nasal e eleva e everte o lábio superior; e o zigomático maior e o menor que, por mover o ângulo da boca e afetar as rugas periorais e nasolabias, podem causar rugas na pele perinasal e contração do orbicular do olho produzindo rugas nasociliares <sup>6,13,24,30</sup>.

Apesar de participarem da formação das ríides nasais, o músculo levantador do lábio e da asa do nariz e levantador do lábio superior deverão ser evitados, certificando que a administração da TX não os atinja, impedindo assim a ptose do lábio superior <sup>13,24,30</sup>.

As “bunny lines” geralmente não são tratadas de maneira isolada e o tratamento do complexo glabellar em conjunto contribuirá para a melhora global<sup>24</sup>.



**Figura 30.** Anatomia do músculo nasal transverso, caracterizado na cor verde. Fonte: ZARINS, U, 2017.



**Figura 31.** Anatomia e movimento muscular da região nasal demonstrando o envolvimento dos músculos na formação das chamadas “bunny lines”, caracterizadas por cores - na cor verde – Nt: músculo nasal transverso; na cor laranja – L: Levantador do lábio superior e asa do nariz; na cor rosa – P: músculo prócero; na cor azul claro: abaixador do septo nasal. Fonte: ZARINS, U. Anatomy of facial expressions. 1a Ed. Estados Unidos - Exonibus, Inc; 2017.

### 3.7.3.2 Músculo levantador do Lábio Superior e Asa do Nariz

O músculo levantador do lábio superior e asa do nariz (LLSAN) é um músculo delgado que se estende do processo frontal da maxila e se insere no sulco nasolabial, na pele da borda posterior da asa do nariz e na pele do lábio superior. Sua contração resulta na elevação e eversão do lábio superior, bem como dilatação das narinas<sup>24,29</sup>

A contração excessiva desse músculo produz uma retração exagerada do lábio superior durante o sorriso, resultando em evidenciamentos dos sulcos nasolabiais e exposição excessiva da gengiva, chamado de sorriso gengival<sup>13,30</sup>.

Em um sorriso gengival moderado, o músculo levantador do lábio superior e asa do nariz eleva e inverte o lábio superior, e o músculo depressor do septo nasal puxa a ponta nasal para baixo e eleva o tubérculo medial. Em sorriso gengival severo, o elevador do lábio superior e os músculos zigomáticos menores também erguem o lábio superior<sup>30</sup>.

Injeções de TBA para correção do sorriso gengival são feitas em três locais, se moderadas, e em cinco locais, se forem severas<sup>30</sup>.

Doses excessivas podem levar a alongamento e ptose do lábio superior. Pacientes com lábio superior curto e sulco nasolabiais profundos são candidatos ideais, ao passo que deve se ter cautela ao avaliar pacientes com sulco nasolabial plano e/ou lábio superior longo<sup>13, 30</sup>.



**Figura 31.** Anatomia do músculo Levantador do lábio superior e asa do nariz (LLSAS), caracterizado na cor laranja e demonstrado a sua origem e inserção. Fonte: ZARINS, U, 2017.



**Figura 32.** Anatomia e movimento muscular do levantador do lábio superior e asa do nariz (LLSAS) na mímica facial. Fonte: ZARINS, U, 2017.

### 3.7.3.3 Músculo Depressor do Septo Nasal

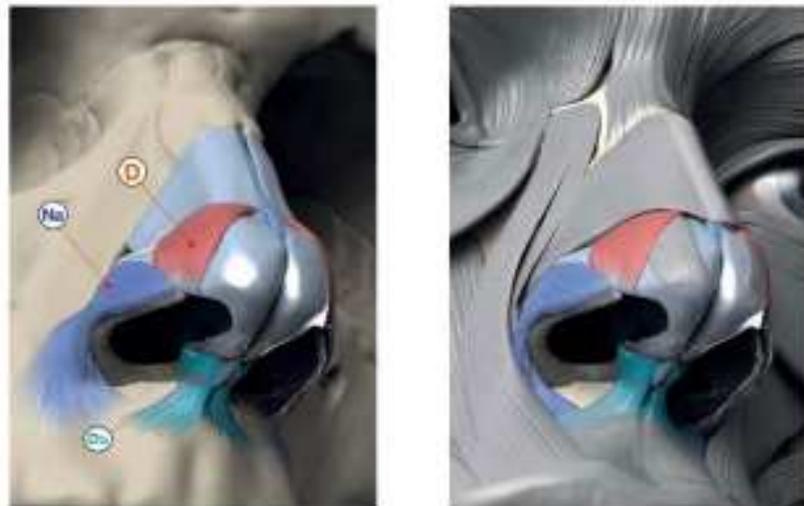
O depressor do septo é um pequeno músculo que se insere no septo nasal e parte posterior da asa, e serve para antagonizar a ação dos outros músculos do nariz, movendo a asa nasal para baixo <sup>24</sup>.

A queda da ponta nasal é resultado da contração do músculo depressor do septo nasal durante o sorriso, bem como contribui para ptose da ponta nasal em repouso, como resultado do envelhecimento <sup>24,30</sup>.

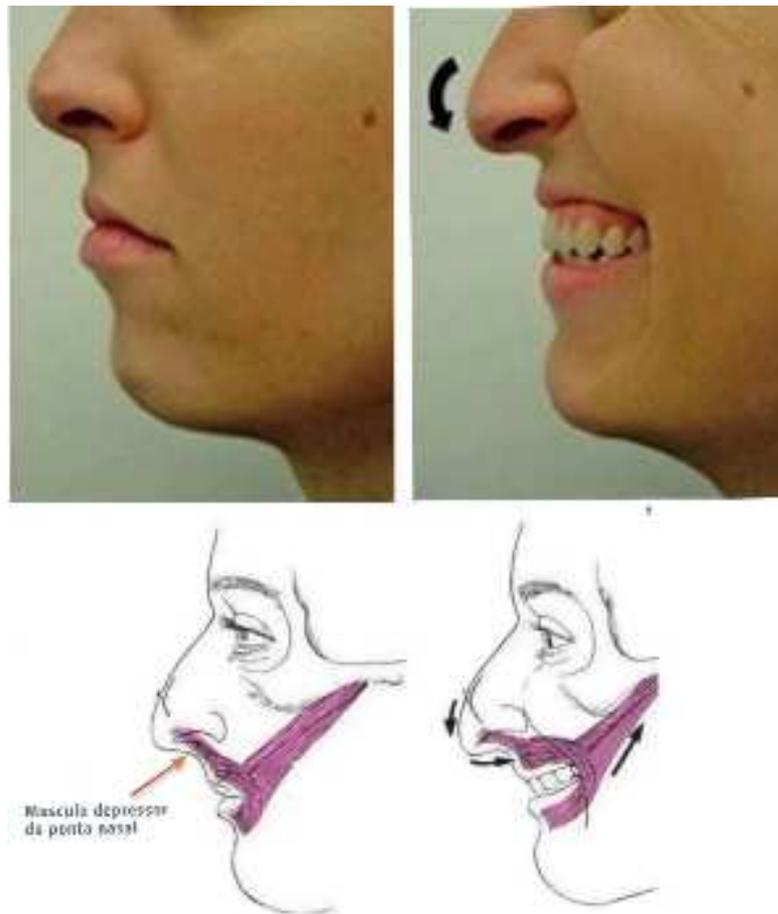
O tratamento com TBA eleva a ponta nasal em repouso e impede que caia durante o sorriso. Isto é conseguido por uma injeção medial transcutânea na base da columela <sup>30</sup>.

Essa técnica deve ser evitada em pacientes que tenham um lábio superior muito longo, pois pode exacerbar esse alongamento. A ptose do lábio superior é um risco <sup>24,30</sup>.

Em certos casos, como perda de volume no complexo maxilar com o envelhecimento, a elevação completa da ponta nasal pode não ser totalmente atingida com esta técnica <sup>30</sup>.



**Figura 33.** Anatomia dos músculos nasais, chamados dilatadores nasais – Ds: depressor do septo nasal; Na: nasal porção alar; D: dilatador anterior do nariz. Fonte: ZARINS, U, 2017.



**Figura 34.** Demonstração do envolvimento muscular na mímica facial do sorriso, evidenciando o movimento do músculo depressor do septo nasal, rebaixando a ponta nasal. Fonte: RABELO, CC, 2014.

### 3.7.4 Terço Inferior da Face

O Terço inferior da face é considerada uma área avançada para tratamento estético facial. Nesta região, a toxina botulínica é comumente utilizada para o tratamento de linhas dinâmicas, considerando a região perioral e mento, suavização da força muscular dos músculos depressores dessa região da face como o depressor do angulo da boca e platisma <sup>26,31</sup>.

Os músculos do terço inferior da face susceptíveis a tratamento com TB estão elencados na tabela 6.

**Tabela 6.** Músculos do Terço Inferior da Face, sua Origem e Função

Zona da Face	Músculos de possível intervenção	Origem	Função
<b>Terço Inferior da Face e Queixo</b>	Orbicular da Boca	Várias capas de fibras musculares que rodeiam o orifício da boca, derivadas em parte do bucinador, depressor e elevador do ângulo da boca.	Fecha e retrai os lábios.
	Depressor do ângulo da boca	Linha oblíqua do maxilar inferior na porção antero lateral	Deprime o ângulo da boca
	Mentoniano	Porção centro lateral do maxilar.	Retraí o mento, elevando as partes moles da borda do queixo; auxilia na depressão do lábio inferior.
	Platisma	Abaixo da borda inferior da clavícula sobre a fáscia do peitoral maior e do deltóide anterior médio	Torna tensa a pele do pescoço enquanto auxilia a tração da mandíbula e do lábio inferior para baixo, pelo ângulo da boca
	Bucinator	Tem origem no processo alveolar da mandíbula e maxila. Localiza-se sob o masseter	Mantém constante o formato da bochecha e está envolvido nas funções de assobio e sopro.
	Risório	Ângulo da boca, como continuação da rima bucal	Dirige o ângulo da boca para cima e para trás
	Depressor do lábio inferior	Borda do maxilar entre a porção central e a inserção do depressor do ângulo da boca.	Inverte o lábio inferior.

Fonte: Adaptado de SILVA, JFN, 2009.



**Figura 35.** Anatomia muscular da terço inferior da face, demonstrando em destaque os grupos musculares que serão abordados para os possíveis tratamentos com TBA – O: orbicular da boca; M: mentoniano ou mental; Da: depressor do ângulo da boca ou oral (DAO); P: Platisma. Fonte: ZARINS, U, 2017.

### 3.7.4.1 Músculo Orbicular da Boca

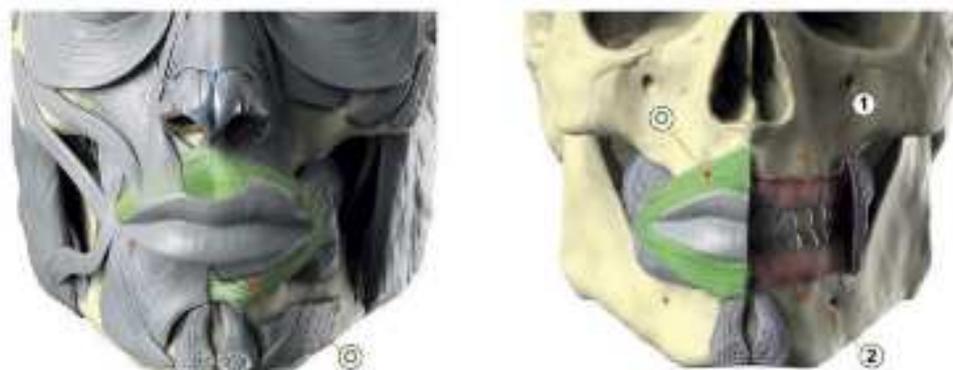
O músculo orbicular da boca é o único músculo disposto ao redor da boca que fecha a rima oral. Ocupa toda a extensão dos lábios e não tem fixação óssea direta, apesar de, indiretamente, se fixar à maxila e à mandíbula <sup>29</sup>.

Tem forma elíptica, formando o esfíncter oral e é o único músculo constritor dessa região. Na sua porção periférica, inserem-se praticamente todos os outros músculos dilatadores da boca, havendo, portanto, uma grande mistura com as fibras dos músculos adjacentes. Todos os músculos faciais são antagonistas ao orbicular da boca, movendo-o lateralmente, para cima ou para baixo e, assim, abrindo o orifício oral. Sua porção central ou labial é mais bem definida e fornece grande parte da espessura dos lábios superior e inferior <sup>6, 28</sup>.

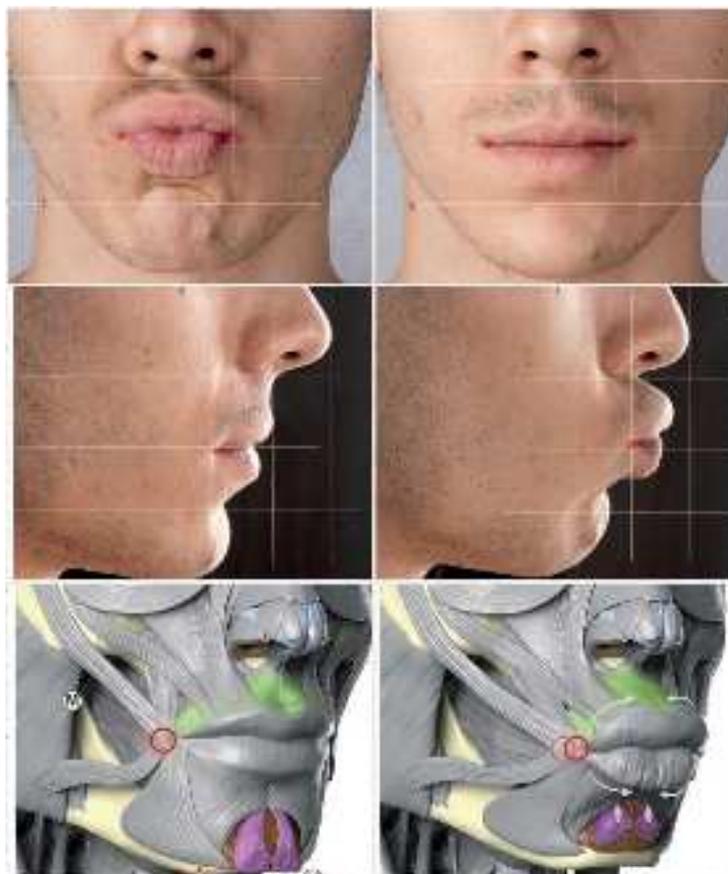
Ele movimenta os lábios no sentido medial e inverte a borda dos lábios. A força adequada desse músculo é requisitada para mímicas faciais como sorrir, assoviar, soprar, assim como funções essenciais como falar, comer, beber, sugar. As linhas verticais nos lábios superior e inferior, chamadas rítides periorais, se estendem em sentido radial a partir da borda superior e/ou inferior dos lábios e podem ser tratadas com uso de TBA<sup>13</sup>.

Devido ao fato de que mesmo em doses pequenas podem enfraquecer o lábio de forma significativa, deve-se sempre ter cautela nessa região. Deve-se evitar o ângulo da boca, pois existe um alto risco de distúrbios funcionais, tal como perda excessiva de saliva <sup>6, 24,30</sup>.

As injeções no lábio inferior têm maior chance de provocar problemas funcionais, e, por isso, é melhor que esses pontos sejam evitados<sup>24</sup>.



**Figura 36.** Anatomia do músculo orbicular do lábio, caracterizado na cor - O: orbicular da boca; 1 e 2: origem na maxila e mandíbula, respectivamente Fonte: ZARINS, U, 2017.



**Figura 37.** Anatomia e movimento do músculo orbicular da boca na mímica facial. Fonte: ZARINS, U, 2017.

#### **3.7.4.2 Músculo Depressor do Ângulo da Boca**

Os músculos depressores do ângulo da boca ou oral (DAO) são bastante superficiais e originados na face externa da mandíbula, próximo a borda inferior e lateral ao forame mentoniano; e são inseridos no modíolo (nódulo tendinoso situado no ângulo da boca, formado pela junção dos músculos que contribuem para a integridade da comissura oral e do movimento) <sup>24,26,29</sup>.

A contração do DAO somada a ação do músculo platisma, que em sua porção superior e próxima a mandíbula se interliga a ele, resulta em uma retração do ângulo da boca e uma aparência triste, constituindo as linhas chamadas linhas de marionete ou sulco lábio-mentoniano <sup>13,24,29</sup>.

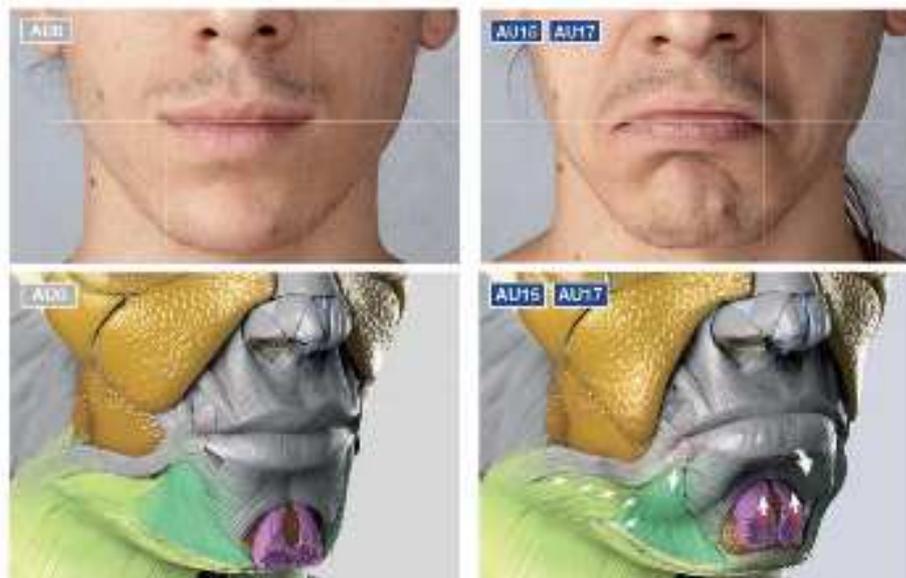
O tratamento com toxina botulínica paralisa o DAO, elevando os cantos da boca no repouso e durante um sorriso completo, bem como atua na redução das chamadas linhas de marionete <sup>13,24</sup>.

O alvo do tratamento com TB é a borda posterior do músculo, o que evita um efeito excessivo no depressor do lábio inferior, que o DAO sobrepõe. O depressor do lábio inferior revira o lábio, então, se o músculo for afetado inadvertidamente, terá como resultado um sorriso assimétrico<sup>24,31</sup>.

Muitos pacientes precisarão tratar o músculo mentoniano, que será abordado a seguir, em conjunto com o DAO, para que ocorra melhora significativa do aspecto da boca<sup>24</sup>.



**Figura 38.** Anatomia do músculo depressor do ângulo oral, caracterizado na cor verde e indicação da sua origem e inserção - Da: musculo DAO; 1 e 2: origem na superfície lateral mandíbula; M: modíolo, onde encontra-se inserido. Fonte: ZARINS, U, 2017.



**Figura 40.** Anatomia e movimento do músculo depressor do ângulo oral, na mímica facial – caracterização por cores: DAO na cor verde; Mentoniano na cor roxa; e platisma na cor verde clara. Fonte: ZARINS, U, 2017.

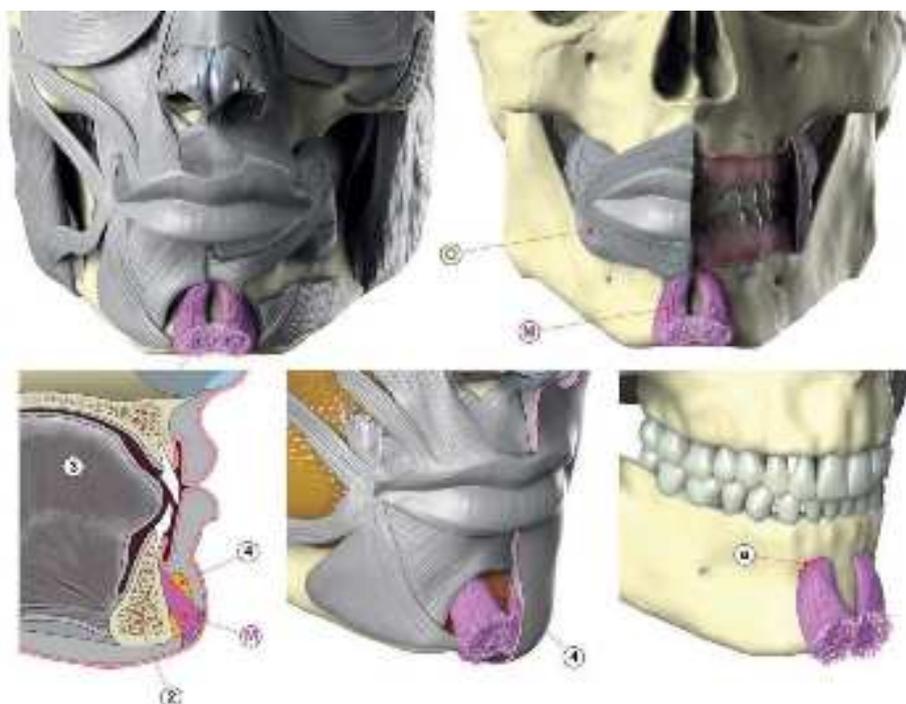
### 3.7.4.3 Músculo Mentoniano

O músculo mentoniano origina-se da mandíbula - protuberância mental e região adjacente, e suas fibras dirigem-se perpendicularmente até a pele do mento, se inserindo ali e também no musculo orbicular do lábio <sup>24,26,29</sup>.

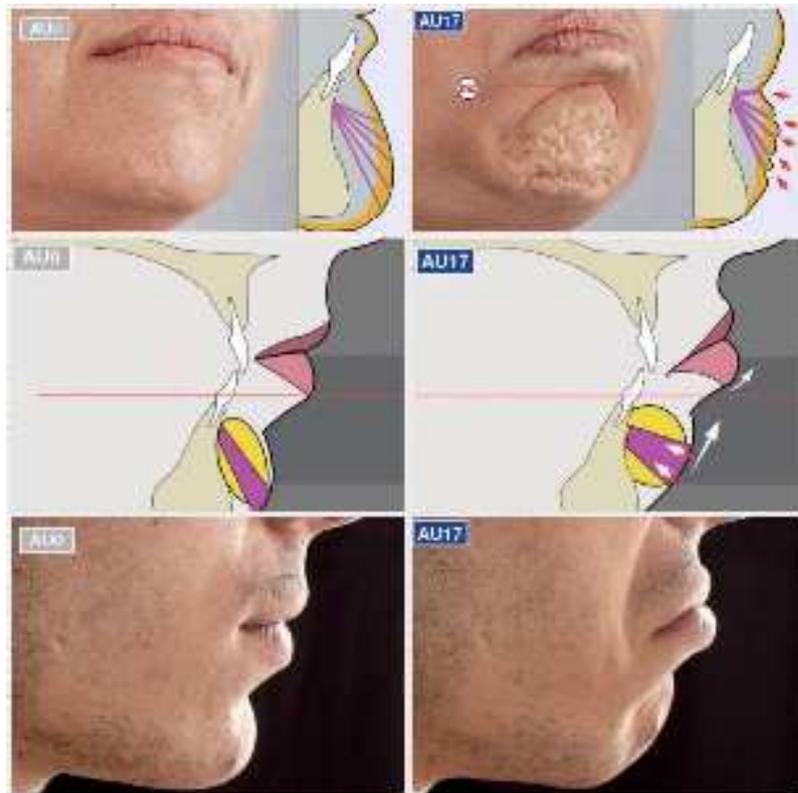
Sua contração comprime a pele do mento contra a mandíbula, enrugando o queixo e produzindo o chamado queixo celulítico. Também projeta e puxa o lábio inferior para baixo, e devido a essa sua função, os pacientes que são respiradores bucais e têm dificuldade de manter os lábios ocluídos beneficiam-se com a aplicação pelo relaxamento dessa função muscular<sup>6,24,29</sup>.

A aplicação da TBA deve ser sempre abaixo do nível da prega do mento (nunca no nível), a fim de evitar o enfraquecimento do músculo depressor do lábio inferior e do orbicular da boca levando a incompetência oral <sup>24</sup>.

Outro fato a ser observado, são as covinhas no queixo, que podem sugerir um músculo mentoniano hipertrófico e ser um sinal de predisposição para incompetência oral. Devendo-se evitar o tratamento nesses casos <sup>24</sup>.



**Figura 41.** Anatomia do músculo mental ou mentoniano, caracterizado na cor roxa e indicação da sua origem e inserção – M: musculo mentoniano; O: orbicular da boca; 2: mandíbula; 3: língua; 4: coxins de gordura mental; a: região de inserção na mandíbula. Fonte: ZARINS, U, 2017.



**Figura 42.** Anatomia e movimento do músculo mentoniano na mímica facial, promovendo a formação do chamado queixo celulítico e acentuação da prega mental (mc). Fonte: ZARINS, U, 2017.

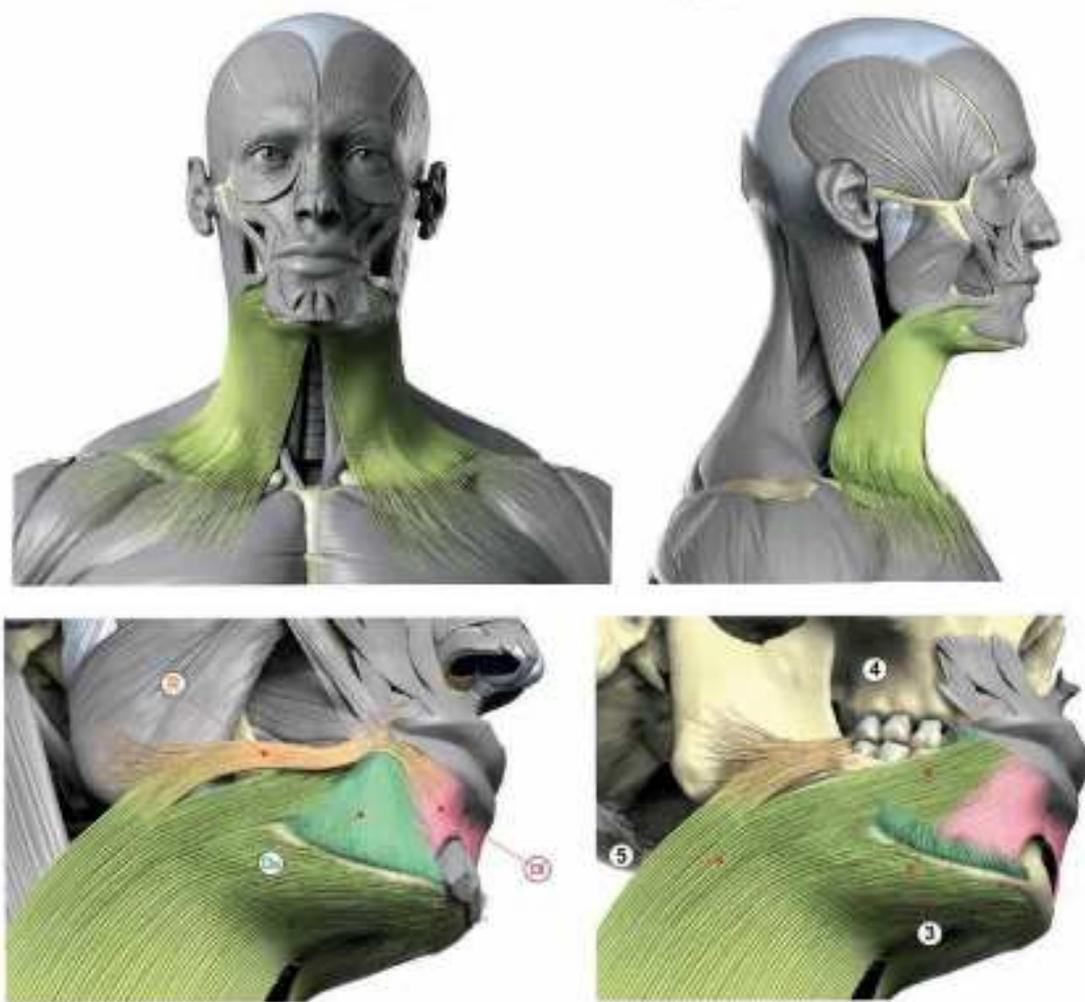
#### 3.7.4.4 Platisma

O platisma é uma fina lâmina de músculo emergente da fáscia que cobre o músculo peitoral e o deltoide se estendendo ao longo da porção anterolateral do pescoço. As fibras anteriores se entrelaçam com as fibras do outro lado na margem inferior do queixo. As fibras posteriores se estendem lateralmente ao longo da mandíbula e se juntam ao músculo no ângulo e abaixo da boca, tanto quanto ao tecido subdérmico da face inferior<sup>24</sup>.

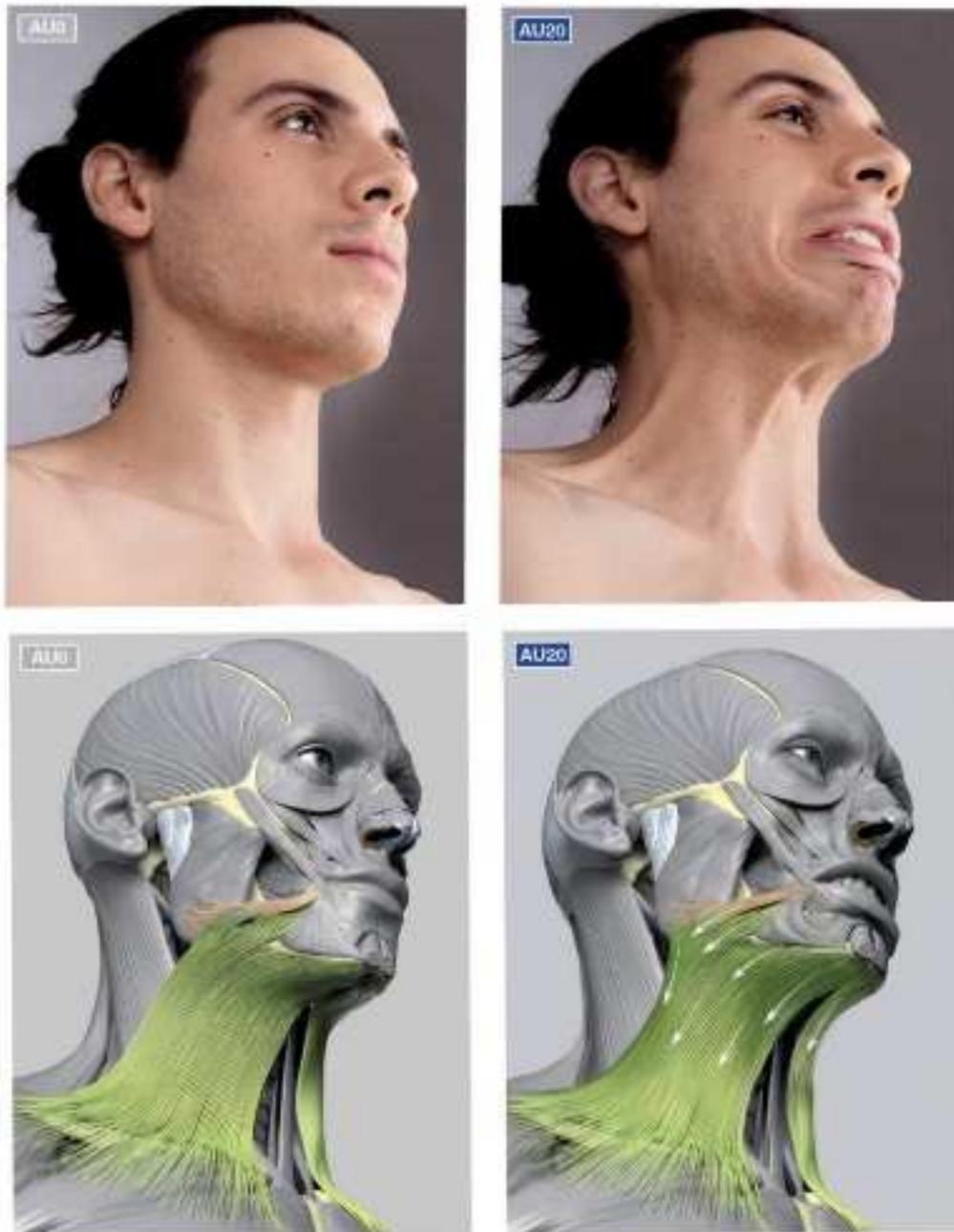
A contração do platisma produz enrugamento suave na superfície da pele do pescoço na direção horizontal. A porção anterior mais espessa deprime o maxilar inferior e também serve para abaixar o lábio inferior e o ângulo da boca. As bandas verticais, chamadas comumente de bandas platismais, tornam-se mais aparentes com a idade, devido à menor elasticidade da pele e ao afinamento do tecido subcutâneo. Essas podem ficar mais pronunciadas durante a fala e movimentação<sup>13,24</sup>.

O tratamento dessa região com TBA, inibe a contração excessiva do platisma, reduzindo a formação das bandas platismais e o volume submentoniano, resultando em um contorno do pescoço e linha mandibular mais definidos <sup>13,31</sup>.

O platisma recobre músculos cervicais funcionais mais profundos, incluindo o esternocleidomastóideo e o laríngeo, sendo separados destes apenas por uma fina camada fascial. Esses músculos devem ser evitados no tratamento das bandas platismais com TBA<sup>13</sup>.



**Figura 43.** Anatomia do músculo platisma, caracterizado na cor verde, músculos ao qual está associado na sua função muscular e indicação de suas regiões de acordo com o local onde se insere – R: risório; Da: DAO; DI: depressor do lábio inferior; 3: região mandibular; 4: região labial; região modiolar ou nodular. Fonte: ZARINS, U, 2017.



**Figura 44.** Anatomia e movimento do músculo platísmo, promovendo a formação e acentuação das chamadas bandas platísmas. Fonte: ZARINS, U, 2017.

#### **4 METODOLOGIA**

Revisão de literatura através de livros e artigos científicos publicados indexados nas bases Scielo e Google acadêmico. Foram utilizadas as palavras chave: Rugas, Envelhecimento Facial, Toxina Botulínica, Anatomia Facial, Farmacologia.

Foram encontrados trinta e dois (artigos, monografias, periódicos) relacionados na base do Google acadêmico e três artigos na base Scielo.

A revisão em sua maior parte foi através da leitura de livros, sendo pesquisados em um total de dezenove. Pelo fato de a maioria das pesquisas encontradas nas bases do Google acadêmico e Scielo, tratavam-se de artigos com estudos de casos relacionados a pesquisa de campo.

## 5 DISCUSSÃO

O uso da toxina botulínica (TB) tem sido cada vez mais requisitado para o rejuvenescimento facial, sendo um procedimento minimamente invasivo comprovadamente seguro e eficaz no tratamento estético e prevenção de rugas e linhas de expressão condicionados as mímicas faciais<sup>1,2</sup>.

O uso da TB para fins estético, teve autorização para ser usado no Brasil no ano 2000, e de lá para cá, sua utilização vem crescendo e se consagrando como o procedimento estético mais realizado no mundo, chegando a mais de 6,7 milhões de aplicações em 2014, incitando a criação de uma gama de novos procedimentos minimamente invasivos para uso estético <sup>2,6,7</sup>.

A TB é uma potente neurotoxina que age na junção neuromuscular das fibras nervosas bloqueando seletivamente a neurotransmissão colinérgica, produzindo assim uma desnervação química funcional, reduzindo a contração muscular de forma seletiva, estando a Toxina botulínica tipo A (TBA) em destaque no uso para fins estéticos <sup>3,4,5</sup>.

Neste sentido, a função motora da musculatura esquelética facial é o alvo da ação química da TBA, sendo indicada para atenuar as rugas hiperkinéticas e promover harmonia facial por meio do equilíbrio entre os músculos <sup>6</sup>.

No decorrer dos anos, o uso da TB evoluiu a partir da face superior para também abranger alguns pontos no terço médio da face e a também o terço inferior da face e pescoço. Algumas indicações estéticas abrangem assimetrias faciais, rugas dinâmicas, e o tratamento do sorriso gengival. No rejuvenescimento, ela pode atenuar rugas frontais, estabilizar a ponta nasal, rugas periorais, rugas mentuais, lábios caídos, rugas glabulares, elevação de sobrancelhas, rugas periorbitais, rugas nasais, bandas plasmiais e rugas encontradas no colo <sup>3,8</sup>.

Apesar de ser um fármaco de manejo simples, seguro e com efeitos unicamente motores, o constante aparecimento de novas indicações nos traz a necessidade de um correto e aprofundado conhecimento da anatomia topográfica e funcional, e dos aspectos fisiológicos e farmacológicos, de forma a aperfeiçoar a técnica de administração da TBA<sup>5</sup>.

Portanto, é de fundamental importância o conhecimento da anatomia da face aqui apresentada, para adentrar no vasto campo da aplicação de TBA, seja para tratamento estético ou terapêutico<sup>6</sup>.

Entender os aspectos farmacológicos da TBA e especificidades de cada apresentação e conhecer seu mecanismo de ação é de extrema valia, para que se possa compreender qual o objetivo do tratamento, sua latência e seu tempo de duração, suas fragilidades moleculares, a fim de se obter a melhor eficácia possível com menores perdas e prejuízos<sup>6</sup>.

A partir da revisão da literatura técnica disponível, foi possível perceber que existe uma gama de materiais que relacionam as regiões e técnicas de aplicação relacionada ao uso da TBA de forma abrangente, porém apresentam abordagem dos aspectos farmacológicos e anatômicos para aplicação dessas técnicas bastante resumidos.

Portanto neste trabalho, não foram relacionadas as técnicas, pontos e doses de aplicação, buscou-se reunir aqui dados técnicos que favorecem uma abordagem diferenciada no estudo da TBA, de forma a agregar mais conhecimento nas áreas que atualmente devem ser foco de estudo para garantir uma aplicação segura e eficiente, bem como fomentar novas técnicas e indicações de uso da toxina botulínica.

## 6 CONCLUSÃO

O uso da toxina botulínica tipo A (TBA) trouxe uma nova necessidade de estudo dos farmacologia e fisiologia dessa neurotoxina, assim como da musculatura facial e de outras regiões anatômicas, especialmente aos profissionais que atuam na área da estética facial.

Sabendo que o conhecimento do mecanismo de ação da TBA foi o que levou ao seu uso terapêutico, é importante entender como esse fármaco se comporta quando administrado, suas peculiaridades e especificidades, afim de se obter a melhor resposta farmacológica, com os menores riscos.

O estudo dos pormenores de cada músculo, envolvendo seus movimentos funcionais, sua origem, inserção, força de tração e da íntima relação entre os músculos e suas repercussões na mímica facial, tem estimulado a descrição de novas abordagens, classificações e pontos de tratamento.

Uma nova e atual tendência no tratamento com toxina botulínica é a obtenção de resultados mais naturais, com a manutenção de algumas rugas de expressão, requerendo do profissional injetor uma visão mais individualizada de cada paciente.

Para esse resultado seja alcançado, não devemos seguir uma técnica padrão pré-estabelecidas. Cada paciente deverá ser avaliado individualmente, sendo observadas suas características e necessidades particulares, analisada a força e padrão de contração da região muscular a ser tratada e a partir daí, estabelecidos os pontos e doses a serem utilizadas.

A melhor técnica, portanto, dependerá de uma boa anamnese do profissional, para se traçar os melhores pontos e dosagens para aplicação da TBA, em busca de suavização da expressão, equilíbrio da musculatura facial e obtenção de resultados naturais e harmônicos.

Deste modo, concluímos que tanto na abordagem dos pontos básicos, quanto das técnicas mais avançadas, se faz necessário um maior aprofundamento no conhecimento anatômico e funcional da face, para a correta e eficiente aplicação da TBA, visando a obtenção da segurança, eficácia e sucesso do tratamento.

A visão ampliada da anatomia da face e da farmacologia, contribui para o aprimoramento dessas técnicas e diminui consideravelmente os riscos de intercorrências.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RIBEIRO, I. O uso da toxina botulínica tipo A nas rugas dinâmicas do terço superior da face. Revista da Universidade Ibirapuera, São Paulo, v.7, p. 31-37, jan/jun. [Periódico da internet]. 2014 [acesso em 20 de nov. 2018]. Disponível em <http://www.revistaunib.com.br/vol7/03.pdf>
2. SANTOS, TJ. Aplicação da toxina Botulínica em Dermatologia e estética e suas complicações: Revisão da Literatura. Trabalho de obtenção de título de pós-graduação em Dermatologia – Núcleo Alfenas, 2013. [acesso em 20 de nov. 2018]. Disponível em: <https://docplayer.com.br/11549940-Applicacao-da-toxina-botulinica-em-dermatologia-e-estetica-e-suas-complicacoes-revisao-de-literatura.html>.
3. SILVA, JFN. A aplicação da toxina botulínica e suas complicações: revisão bibliográfica. 2009. 134f. [dissertação] Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, 2009. [acesso em 20 de nov. 2018]. Disponível em <https://repositorioaberto.up.pt/bitstream/10216/57190/2/Joana%20Filipa%20Nogueira%20da%20Silva%20%20pdf.pdf>.
4. BENECKE, R. Clinical Relevance of Botulinum Toxin Immunogenicity. Biodrugs. V. 26, N.2, p. 1-9, 2012.
5. COBO EP. Et al. Toxina botulínica na pratica clínica: atlas de pontos musculares. Porto Alegre: Artmed; 2009.
6. AYRES EL, SANDOVAL MHL. Toxina Botulínica na Dermatologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
7. FISZBAUM, GA. A toxina botulínica tipo A no tratamento das rugas dinâmicas da face. 2008. [acesso em 20 de nov. 2018]. Disponível em: <http://www.pgcsiamspe.org/Gabriel%20A.Fiszbaum.pdf>.
8. BRATZ, PDE, MALLET, EKV. 2015. Toxina Botulínica Tipo A: abordagens em saúde. Revista Saúde Integrada, 8(15-16). <http://local.cneccsan.edu.br/revistas/index.php/saude/article/view/232>
9. MAIO MD. Aplicação do laser de CO2 ou Er-YAG em rugas faciais, estudo comparativo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1999.
10. FARIA TH. O Efeito do Eletrolifting no Tratamento das Rugas Faciais. 17p. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Tuiuti Paraná. 2017. [acesso em 20 de nov. 2018]. Disponível em: <https://tcconline.utp.br/media/tcc/2017/05/O-EFEITO-DO-ELETROLIFTING-NO-TRATAMENTO-DAS-RUGAS-FACIAIS.pdf>
11. MELLO, FS; PINE, LM; CORREIA, MP. A Fisioterapia Dermato-Funcional na prevenção e no Tratamento do envelhecimento facial. 59 p. Monografia (Fisioterapia Dermato-Funcional) - Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium, LINS –SP., 2008.
12. BAENA, E. G. A Utilização da Corrente Galvânica (Eletrolifting) no Tratamento do envelhecimento facial. 97. p. Trabalho de conclusão de curso do curso

(Fisioterapia) - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2003.

13. SMALL R. Procedimentos com toxina botulínica. 1ª Ed. - Rio de Janeiro: Di Livros; 2013.

14. SOUZA RIBEIRO IN, OLIVEIRA SANTOS AC, GONÇALVES VM, CRUZ EF. O uso da toxina botulínica tipo A nas rugas dinâmicas do terço superior da face. Rev da Universidade Ibirapuera. Jan. /jun. 2014; 7:31-37.

15. GIMENEZ MP. Análise retrospectiva das alterações da dinâmica facial após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2016. [acesso em 15 de março de 2019].

16. BARBOSA CMR, BARBOSA JRA. Toxina botulínica em odontologia. 1ª. ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

17. KANE M, SATLER G. Guia Ilustrado para Infiltrações Estéticas com Toxina Botulínica. 1ª Ed. – Rio de Janeiro: Di Livros; 2016.

18. BLITZER, Andrew et al. Botulinum Neurotoxin for Head and Neck Disorders. 1ª Ed. - Thieme Medical Publishers; 2012.

19. SPOSITO MMM. Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. [Periódico da internet]. 2004 [acesso em 19 de nov. 2018]. Disponível em <http://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/download/102495/100810/>

20. PETRACCA, M., GUIDUBALDI, A., RICCIARDI, L., IALONGO, T., DEL GRANDE, A., MULAS, D., DI STASIO, E., BENTIVOGLIO, A.R. Botulinum toxin type A and B in sialorrhea: Long-term data and literature overview. Toxicon. 2015.

21. ROSSETTO, O., RIGONI, M., MONTECUCCO, C. Different mechanism of blockade of neuroexocytosis by presynaptic neurotoxins Toxicol Lett. 2004; 149:91-101.

22. 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

23. MAIO MD., RZANY B. Botulinum toxin in aesthetic medicine. Germany: Springer; 2007.

24. MURAD A, HAYES GB, TUNG RC. Dermatologia cosmética. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.

25. ZARINS, U. Anatomy of facial expressions. 1ª Ed. Estados Unidos - Exonicus, Inc; 2017.

26. NOGUEIRA PL. Estética médica facial: aspectos práticos. 1ª Ed. – Belo Horizonte: Editora Plácido, 2018.

27. TAMURA, B. Anatomia da face aplicada aos preenchedores e à toxina botulínica – Parte I. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2010;2(3):195-204. [acesso em 19 de nov. 2018]. Disponível em <http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/80>.
28. AVRAM RM, TSAO S, TANNOUS Z, AVRAM MM. Atlas colorido de dermatologia estética. Porto Alegre: AMGH; 2011.
29. TEIXEIRA, LMS Et al. Anatomia aplicada à odontologia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
30. MAIO, MD. et al. Facial Assessment and Injection Guide for Botulinum Toxin and Injectable Hyaluronic Acid Fillers: Focus on the Midface. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 140, n. 4, p. 540e-550e, 2017.
31. MAIO, MD. et al. Facial assessment and injection guide for botulinum toxin and injectable hyaluronic acid fillers: focus on the lower face. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 140, n. 3, p. 393e-404e, 2017.
32. RABELO, CC. Libertação do músculo depressor do septo nasal e sorriso gengival. *Book O Jornal Dentistry* n. 6., p. 26-28, 2014.