

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

CAROLINA FERNANDES BENITES

USO DA TOXINA BOTULÍNICA EM ENFERMIDADES

BAURU

2022

CAROLINA FERNANDES BENITES

USO DA TOXINA BOTULÍNICA EM ENFERMIDADES

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.^a Dra. Daniela Barbosa
Nicolielo

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

B467u	<p>Benites, Carolina Fernandes</p> <p> Usos da toxina botulínica em enfermidades / Carolina Fernandes Benites. -- 2022. 30f. : il.</p> <p> Orientadora: Prof.^a Dra. Daniela Barbosa Nicolielo</p> <p> Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p> 1. Toxina Botulínica. 2. Enxaqueca Crônica. 3. Síndrome de Hiperidrose. 4. Espasmo Hemifacial. I. Nicolielo, Daniela Barbosa. II. Título.</p>
-------	---

CAROLINA FERNANDES BENITES

USO DE TOXINA BOTULÍNICA EM EMFERMIDADES

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a Dra. Daniela Barbosa Nicolielo (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Titulação, Nome
Instituição

Titulação, Nome
Instituição

Dedico este trabalho aos meus pais,
familiares e em memória aos meus avôs
Alcides e Nelson, com carinho.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer a Deus por me permitir chegar até aqui para poder realizar e finalizar este ciclo tão importante na minha vida.

Não posso deixar de expressar minha eterna gratidão aos meus pais, Luciana e Celso, por nunca terem medido esforços para me proporcionar um ensino de qualidade e por estarem sempre ao meu lado me apoiando, incentivando e lutando junto comigo para que esse objetivo pudesse ser alcançado.

A todos os meus familiares, essencialmente a minha prima/irmã Manuela, que é um dos maiores presentes que a vida me deu e que me faz querer ser sempre uma pessoa melhor, para que no futuro eu seja alguém em que ela possa se espelhar e admirar.

Agradeço também a todos os meus amigos, tanto aqueles que já caminhavam comigo quanto os que fiz durante esses quatro anos, que, com certeza vou levar para a vida toda. Em especial, Beatriz, Ana Gabrieli, Marina e Caroline, por toda ajuda e amizade incondicional, sendo essenciais nos momentos difíceis, contribuindo para a realização deste trabalho e, principalmente, por tornarem esta jornada mais leve e gratificante.

A todos os professores, por todos os conselhos e aprendizados, que nos fizeram chegar aqui. A professora Daniela e Andrea, por terem aceitado meu convite para ser minha orientadora e banca, respectivamente, desempenhando tais funções com dedicação e carinho.

“O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou, mas sim

pelas dificuldades que superou no caminho” (LINCOLN, Abraham).

RESUMO

A toxina botulínica, considerada uma neurotoxina extremamente potente, é produzida através de fermentação pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*. Seu mecanismo de ação age bloqueando a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, o que destaca sua utilidade para as ciências médicas. Inicialmente, foi introduzida na medicina para o tratamento do estrabismo e hoje é utilizada como uma opção terapêutica para inúmeras enfermidades. O objetivo deste trabalho é identificar, por meio de uma revisão bibliográfica, o uso da toxina botulínica como uma ferramenta alternativa para o tratamento da enxaqueca crônica, síndrome de hiperidrose e espasmo hemifacial. As bases de dados utilizadas foram LILACS, BIREME, SCIELO e PUBMED. A partir das evidências científicas concluiu-se que a toxina botulínica tem papel crucial no tratamento das patologias abordadas no presente estudo, sendo considerada uma opção segura, eficaz e com alto grau de satisfação pelos pacientes que optaram por esta terapêutica.

Palavras-chave: Toxina botulínica. Enxaqueca crônica. Síndrome de hiperidrose. Espasmo hemifacial.

ABSTRACT

Botulinum toxin, considered an extremely potent neurotoxin, is produced through fermentation by the anaerobic bacterium *Clostridium botulinum*. Its mechanism of action works by blocking the release of acetylcholine at the neuromuscular junction, which highlights its usefulness for medical sciences. Initially, it was introduced in medicine for the treatment of strabismus and today it is used as a therapeutic option for numerous diseases. The objective of this work is to identify, through a bibliographic review, the use of botulinum toxin as an alternative tool for the treatment of chronic migraine, hyperhidrosis syndrome and hemifacial spasm. The databases used were LILACS, BIREME, SCIELO and PUBMED. From the scientific evidence, it was concluded that botulinum toxin plays a crucial role in the treatment of the pathologies addressed in the present study, being considered a safe, effective option and with a high degree of satisfaction by patients who opted for this therapy.

Keywords: Botulinum toxin. Chronic migraine. Hyperhidrosis syndrome. Hemifacial spasm.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Mecanismo de ação da toxina botulínica	19
Figura 2: Locais de aplicação da toxina botulínica para o tratamento de enxaqueca	22
Figura 3: Exemplificação de locais de aplicação de toxina botulínica para o tratamento de hiperidrose.....	24
Figura 4: Exemplificação do espasmo hemifacial antes e depois do tratamento com toxina botulínica	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene calcitonina
FDA	Food and Drugs Administration
NIH	National Institutes of Health
SNS	Sistema Nervoso Simpático
TxB	Toxina Botulínica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL.....	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3	METODOLOGIA.....	15
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
4.1	TOXINA BOTULÍNICA.....	16
4.1.1	HISTÓRICO.....	16
4.1.2	MECANISMO DE AÇÃO	17
4.1.3	USO EM ENFERMIDADES	19
4.2	USO DA TOXINA BOTULÍNICA PARA O TRATAMENTO DE ENXAQUECA CRÔNICA.....	21
4.3	USO DA TOXINA BOTULÍNICA PARA O TRATAMENTO DE SÍNDROME DE HIPERIDROSE.....	23
4.4	USO DA TOXINA BOTULÍNICA PARA O TRATAMENTO DE ESPASMO HEMIFACIAL.....	24
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
	REFERÊNCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

A toxina botulínica (TxB), considerada uma neurotoxina, é produzida pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*. Seu alto poder de toxicidade, juntamente com seu mecanismo de ação, confere a esta toxina características peculiares de alta especificidade, o que destaca sua utilidade para as ciências médicas (SPOSITO, 2009).

Dentre as toxinas encontrada na natureza, a toxina botulínica é considerada umas das mais potentes. Sua bactéria produtora, quando exposta a uma temperatura em torno de 10°C, meio ácido e com ausência de oxigênio, se reproduzem e secretam a neurotoxina. Entretanto, quando utilizada em pequenas doses, pode ser empregada como forma de tratamento de diversas situações patológicas (BARBOSA et al., 2017; SPOSITO, 2009a; *apud* OLIVEIRA et al., 2020)

Segundo Paracelsus (1493-1541), a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na sua dosagem. Sendo assim, apesar da toxina botulínica ser uma substância extremamente tóxica, com o passar do tempo foi explorado seu potencial terapêutico (ANTONIO et al., 2014).

A neurotoxina age inibindo a liberação da acetilcolina na junção neuromuscular pré-sináptica, impedindo a contração muscular. Sua primeira aplicação como uso medicinal, foi feita em 1970, com a finalidade de tratar estrabismo. A partir de então, a toxina vem sendo utilizada como forma de tratamento de diversas enfermidades (ANTONIO et al., 2014).

A aplicação da toxina botulínica no Brasil começou nos anos 2000, com a aprovação do seu uso pela ANVISA. Inicialmente era utilizada apenas como forma de procedimento estético e, com o passar dos anos, ampliaram suas possibilidades de uso, abrangendo para o campo da saúde. Além disso, por possuir um efeito reversível, tornou-se uma opção de terapia segura, sendo cada vez mais indicada (SANTOS et al., 2021).

O uso da toxina botulínica de forma terapêutica traz alívio de dores e melhora de algumas funções fisiológicas. Além do mais, essa substância apresenta grande utilidade em condições em que há presença de contração muscular inapropriada, em razão disso, possui eficácia para o tratamento de enfermidades (SPOSITO, 2004; *apud* REIS et al.; 2020).

Desde a sua aprovação, a toxina botulínica vem sendo cada vez mais utilizada. Como são inúmeras as possibilidades de aplicação que estão em constante desenvolvimento, os resultados vem sendo cada vez mais satisfatórios. Portanto, conhecer mais sobre a toxina garante tratamentos mais eficazes com os efeitos desejáveis (REIS *et al.*; 2020).

A alta especificidade, característica da toxina botulínica, lhe confere vantagens dentre as demais neurotoxinas. Além disso, sua ação e formas de utilização são amplas, o que a torna alvo de estudos desde a última década, resultando na sua crescente indicação (SPOSITO, 2004; ANTONIO *et al.*, 2014; *apud* REIS *et al.*, 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura sobre o uso da Toxina Botulínica em enfermidades, abordando algumas possibilidades de aplicações em doenças, seu mecanismo de ação em seu uso como tratamento e os efeitos obtidos com a utilização desta terapêutica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar o que é a Toxina Botulínica e seu mecanismo de ação;
- Descrever o uso da Toxina Botulínica como tratamento para enxaqueca crônica;
- Descrever o uso da Toxina Botulínica como tratamento para a síndrome de Hiperidrose;
- Descrever o uso da Toxina Botulínica como tratamento para espasmo hemifacial.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão da literatura existente nas bases de dados LILACS, BIREME, SCIELO, PUBMED, nas quais foram revisados artigos completos, capítulos de livros, dissertações e teses, nos idiomas português e inglês. Foram usados nas buscas os termos obtidos nos descritores em saúde (DECS): Toxina Botulínica; Enxaqueca crônica; Síndrome de hiperidrose; Espasmo hemifacial e o período selecionado para a revisão foi até 2022. Como critérios de exclusão não foram analisados artigos incompletos e resumos.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 TOXINA BOTULÍNICA

4.1.1 HISTÓRICO

No final da década de 70, originou-se uma doença causada pela ingestão de alimentos contaminados pela bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum*, que até então era desconhecida. Nesta época, na Europa, não havia medidas sanitárias adequadas para a população, além disso, os alimentos eram produzidos de forma inadequada o que favorecia a proliferação da bactéria, o que resultou em inúmeras mortes por intoxicação (SILVA, 2012).

Portanto, a história da toxina botulínica teve início em 1817, na Alemanha, quando o médico e físico Justinus Kerner associou a ocorrência de óbitos causados por envenenamento com a ingestão de salsichas defumadas. A partir disto, Kerner conduziu pesquisas com o objetivo de compreender a relação entre a toxina e os casos de botulismo causado por ela e, por consequência, seu mecanismo de ação no organismo (COLHADO et al., 2009; SPOSITO, 2009; *apud* OLIVEIRA et al., 2020).

O médico Justinus Kerner, concluiu então que a toxina encontrada nos alimentos era capaz de interferir diretamente na excitabilidade do sistema nervoso motor e autônomo. Com isso, propôs algumas utilidades para toxina botulínica diante a medicina, principalmente em casos de patologias que levam a desordens dos movimentos no Sistema Nervoso Simpático – SNS (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009; *apud* FUJITA et al., 2019).

Somente em 1895, devido a um surto de botulismo nos EUA, as pesquisas se intensificaram e, graças ao microbiologista Emile Van Ermengem foi possível realizar, pela primeira vez, o isolamento do *Clostridium botulinum* e a elucidação do mecanismo de ação responsável pela sua toxicidade (COLHADO et al., 2009; SPOSITO, 2009; *apud* OLIVEIRA et al., 2020).

Durante o final da década de 1960 foi estudado o uso da toxina botulínica como forma terapêutica, uma vez que seu mecanismo de ação já havia sido descoberto. Quem deu início à pesquisa foi o oftalmologista Allan B. Scott, que procurava por uma substância que pudesse ser injetada em músculos hiperativos que resultavam no desalinhamento ocular (DRESSLER, 2012; *apud* FUJITA et al., 2019).

Em 1978, Scott recebeu a autorização da Food and Drugs Administration (FDA) para a utilização da toxina botulínica A para o tratamento de estrabismo. Em seguida, em 1980, a toxina foi aprovada pela National Institutes of Health (NIH) como um medicamento seguro e eficiente, expandindo seu uso para a correção de tremores, distonias e movimentos anormais, inaugurando uma nova era na medicina (SPOSITO, 2009; *apud* OLIVEIRA *et al.*, 2020; DRESSLER, 2012; *apud* FUJITA *et al.*, 2019).

Após a aprovação da utilização da toxina botulínica em seres humanos, os estudos foram conduzidos para a obtenção de uma toxina totalmente purificada, na qual o ácido ribonucleico e outros contaminantes são eliminados. Esse procedimento de desenvolver uma cepa modificada, teve como finalidade evitar possíveis reações indesejadas, visando a saúde dos pacientes e a qualidade da toxina para uso médico (GIMENEZ, 2009; *apud* FUJITA *et al.*, 2019).

No Brasil, somente nos anos 2000 a toxina foi aprovada pela ANVISA para seu uso no tratamento de rugas. Portanto, com o passar do tempo a toxina botulínica passou a ser conhecida como Botox, o qual foi ampliando suas possibilidades de utilização, assumindo diversas aplicações que evoluíram e inovaram a medicina. Tendo como destaque a sua utilização nas áreas da neurologia, dermatologia e oftalmologia (SILVA, 2012).

4.1.2 MECANISMO DE AÇÃO

Atualmente são conhecidos oito sorotipos produzidos pela bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum* (A, B, C1, C2, D, E, F e G). Todos estes partilham basicamente da mesma estrutura básica e função, sendo compostos por uma cadeia leve (B50 kDa) e uma cadeia pesada (B100 kDa), ligadas por uma ponte de dissulfeto (COSTA, 2020).

Os sorotipos são reconhecidos de acordo com a sua especificidade antigênica e, apesar de possuírem variações em seu mecanismo de ação, na sua proteína celular e na sua potência, sete destes sorotipos possuem o efeito de inibir a liberação da acetilcolina na terminação nervosa. Exceto o C2, que não se enquadra na caracterização de neurotoxina (SETLER, 2002; MACHADO e MENEGAT, 2018; *apud* REIS *et al.*, 2020).

Em condições normais, a sinapse ocorre por meio de um estímulo nervoso, o qual irá proporcionar o influxo de cálcio no terminal sináptico. Estes íons de cálcio irão entrar e se ligar às vesículas sinápticas, nas quais se encontram a acetilcolina. Esta ligação irá levar a liberação desta molécula neurotransmissora das vesículas sinápticas para a fenda sináptica, por meio de exocitose. Ao longo desta fenda, a acetilcolina se ligará aos seus receptores, promovendo a despolarização da membrana pós-sináptica, resultando na transmissão do impulso nervoso. (ALBERTS *et al.*, 2017).

Entretanto, quando a toxina botulínica é injetada no músculo, esta irá atuar nos terminais pré-sinápticos das fibras colinérgicas, bloqueando a liberação da acetilcolina na junção neuromuscular, resultando em uma paralisia flácida (DÍA *et al.*, 2014; LILLI *et al.*, 2014; *apud* OLIVEIRA *et al.*, 2020).

O mecanismo de ação da toxina pode ser dividido em três etapas. A primeira se dá quando a cadeia pesada (H) se liga de forma irreversível aos receptores colinérgicos pré-sinápticos. Estes receptores são específicos, variando de acordo com o sorotipo injetado, e são responsáveis pela endocitose da neurotoxina na terminação nervosa (COLHADO *et al.*, 2009; SPOSITO, 2009b; *apud* OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Já a segunda etapa, se dá pela interiorização endocítica e ativação da toxina por meio dos receptores pré-sinápticos que se ligam a cadeia pesada da molécula, resultando em vesículas contendo a neurotoxina em seu interior. Após a internalização, ocorre uma clivagem proteolítica da molécula de toxina botulínica, originando duas cadeias, uma leve e uma pesada (COLHADO *et al.*, 2009).

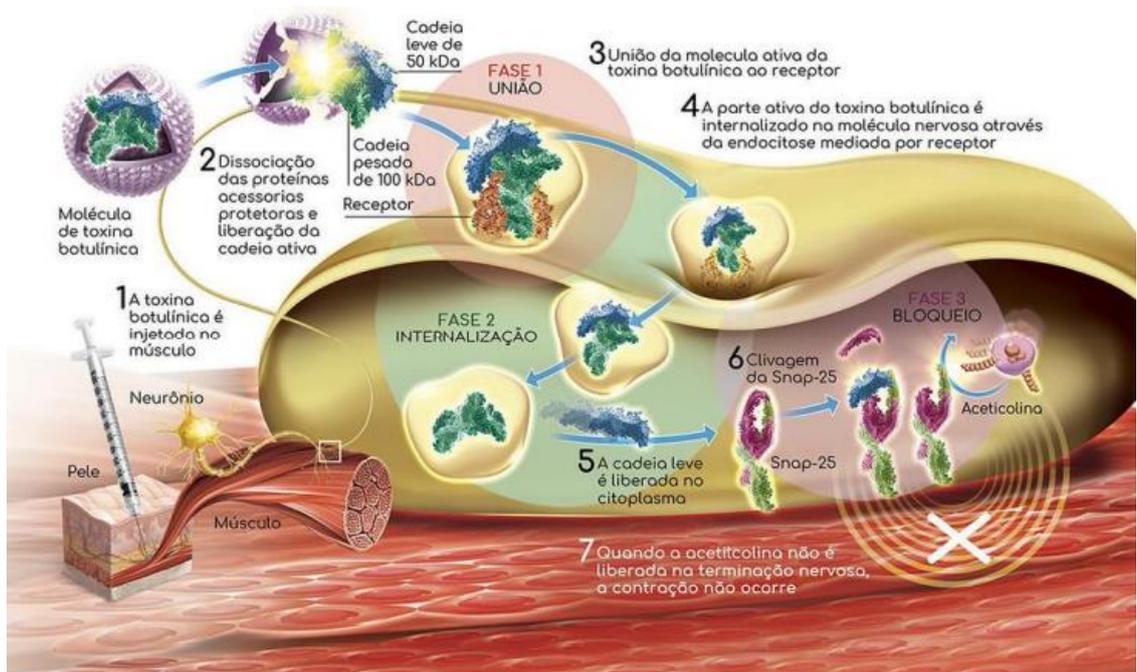
A terceira etapa do seu mecanismo de ação é caracterizada pelo bloqueio neuromuscular, que ocorre quando a cadeia leve, porção catalítica da molécula, é translocada do interior da vesícula para o citoplasma neuronal, se ligando ao complexo proteico SNARE e cliva as proteínas de acordo com a especificidade de cada sorotipo (COLHADO *et al.*, 2009).

É a cadeia pesada que auxilia nesta translocação, uma vez que é responsável pela ligação específica aos receptores neuronais colinérgicos e por formar os canais iônicos seletivos da membrana que contribuem para passagem da cadeia leve para o citoplasma do neurônio (SILVA, 2012).

Os sorotipos A, C e E clivam a proteína de membrana SNAP-25, enquanto os sorotipos B, D, F e G clivam a VAMP, também denominada como sinaptobrevina,

uma proteína localizada na vesícula sináptica. Estas proteínas pertencem ao complexo proteico SNARE e, a ocorrência de clivagem de qualquer proteína pertencente a este complexo resulta no bloqueio do acoplamento e da fusão das vesículas sinápticas à superfície da membrana plasmática, o que inibe a exocitose do neurotransmissor e, por consequência, impede a liberação da acetilcolina, ocasionando fraqueza ou paralisia dose-dependente no músculo (COLHADO *et al.*, 2009; COSTA, 2020).

Figura 1: Mecanismo de ação da toxina botulínica



Fonte: (FLAVIO, 2018)

4.1.3 USO EM ENFERMIDADES

A toxina botulínica foi desenvolvida clinicamente na década de 60, na tentativa de encontrar uma alternativa para o tratamento de estrabismo. Nesta época, a única opção para tratar o distúrbio era por meio da cirurgia dos músculos extraoculares, entretanto, além de se tratar de um método extremamente invasivo e de recuperação lenta, seus resultados eram insatisfatórios (DUARTE, 2015).

A partir disto, iniciou-se a investigação de compostos que possuíam o efeito de enfraquecer o músculo de forma que o procedimento fosse o menos invasivo

possível. Sendo assim, o oftalmologista Alan B. Scott, conseguiu obter toxinas botulínicas purificadas através da execução de técnicas de precipitação e purificação de ácidos (DUARTE, 2015).

Os resultados foram considerados satisfatórios, uma vez que, em suas experiências, Alan conseguiu produzir um tempo longo de atuação da toxina, de forma localizada e controlada de acordo com a dose, além de não obter efeitos injeáveis ou tóxicos (DUARTE, 2015).

Só no final da década de 80 que foi aprovado oficialmente o uso da toxina botulínica do tipo A para o tratamento de contrações musculares involuntárias, estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial e, a pesar de possuir oito sorotipos, somente o A e B estão disponíveis comercialmente (DUARTE, 2015).

A toxina botulínica do tipo A é a mais utilizada, pois possui um tempo de atuação maior e ser considerado o mais potente. Por esse motivo, seu uso inicial era apenas para fins terapêuticos e, poucos anos depois, expandiu-se para o campo da estética (DUARTE, 2015; BERRY e STANEK, 2012; PECORA e FILHO, 2012; *apud* REIS *et al.*, 2020).

Já a neurotoxina do tipo B, por possuir função semelhante, mas ser antígenicamente diferente, pode ser utilizada para dar continuidade ao tratamento em casos de pacientes que apresentarem resistência a toxina do tipo A, que acabam por desenvolver anticorpos contra a mesma (DUARTE, 2015; BERRY e STANEK, 2012; PECORA e FILHO, 2012; *apud* REIS *et al.*, 2020).

Além do mais, alguns estudos realizados evidenciaram que a toxina botulínica, além de inibir a liberação da acetilcolina, age também no bloqueio de outras substâncias que estão envolvidas nos processos inflamatórios e na percepção da dor, sendo elas a substância P, o glutamato, a norepinefrina e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (PRGC) (COSTA *et al.*, 2017).

Devido a isso, se explica a redução ou até mesmo a eliminação de quadros de dor, uma vez que, a aplicação intramuscular da toxina no local adequado, gera uma deservação química parcial e, conseqüentemente, a diminuição da contratatura. Podendo assim, também ser considerada uma substância analgésica e anti-inflamatória (COSTA *et al.*, 2017).

Portanto, a partir do melhor entendimento do seu mecanismo de ação, sua utilização está relacionada a terapias cujo princípio seja tratar distúrbios musculares, tendo efeito útil em diversas condições em que se pode observar a ocorrência de

contração muscular excessiva ou inapropriada, revelando eficácia e segurança em seu uso. Dentre inúmeras enfermidades, podemos citar: enxaqueca, hiperidrose e espasmo hemifacial (SPOSITO, 2004; ANTONIO *et al.*, 2014; *apud* REIS *et al.*, 2020).

4.2 USO DA TOXINA BOTULÍNICA PARA O TRATAMENTO DE ENXAQUECA CRÔNICA

A enxaqueca crônica é um distúrbio caracterizado por uma cefaleia neurovascular. É considerada uma doença potencialmente grave e incapacitante, devido a sua grande influencia na qualidade de vida e na produtividade dos pacientes que possuem a patologia (TAVARES, 2017).

Sua fisiopatologia não é totalmente esclarecida, entretanto, acredita-se que a dor causada pela enxaqueca está associada a ativação nociceptiva da via trigemino-vascular e, por consequência, a sensibilização periférica. Essa ativação ocorre por meio da liberação de substâncias pró-inflamatórias que estimulam a excreção do peptídeo relacionado ao gene calcitonina (CGRP), considerado um potente vasodilatador (CHEN, 2012; *apud* ARAÚJO, 2017).

Portanto, durante uma crise de enxaqueca o CGRP se encontra elevado, possuindo grande domínio na intensificação da dor. Sendo assim, o mecanismo de ação da toxina botulínica se baseia no bloqueio deste neuropeptídeo, visando inibir a liberação de CGRP nos trigemios. Além disso, a toxina também age diretamente nos mediadores nociceptivos glutamato e na substância P, o que resulta na diminuição e no controle da dor (ANTONIO *et al.*, 2014; CHEN, 2012; *apud* ARAÚJO, 2017).

A administração da toxina botulínica é indicada como forma de tratamento preventivo ou profilático da enxaqueca, ou seja, em caso de pacientes que possuem uma frequência maior de crises por mês. Seu uso para este fim foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em abril de 2011, após ser comprovado a sua eficácia, tornando-se o tratamento escolhido em caso de portadores que não correspondem a farmacoterapia (ANTONIO *et al.*, 2014; BRASIL, 2011; *apud* ARAÚJO, 2017).

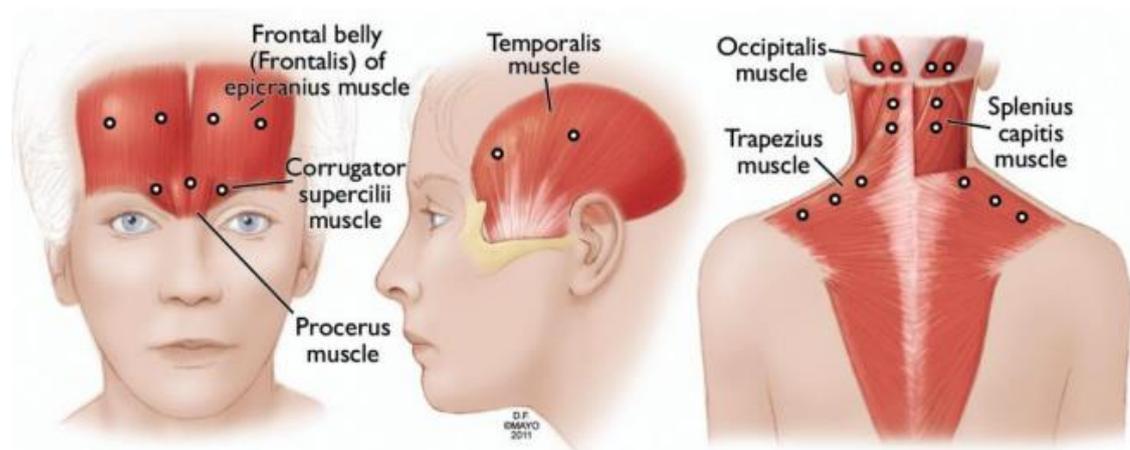
Usualmente, para o tratamento de enxaqueca são utilizados inúmeros medicamentos, como antidepressivos tricíclicos, bloqueadores de canais de cálcio, anticonvulsivos e betabloqueadores. Portanto, com a efetividade da toxina, esta

terapêutica possibilitou a redução do abuso medicamentoso, além de não causar os efeitos colaterais sistêmicos provocados pelos fármacos orais (COSTA *et al.*, 2017).

Em comparação com as demais formas de tratamento, a toxina botulínica apresenta vantagens quanto a sua atuação no organismo, uma vez que seu resultado é rápido e se mantém por meses, não havendo a necessidade de fazer aplicações frequentes, o que também reduz a formação de anticorpos neutralizantes que afetam sua eficácia (CHEN, 2012; *apud* ARAÚJO, 2017).

As injeções são ministradas por via intramuscular, podendo ser aplicadas ao longo do crânio em 31 pontos, nas regiões frontal, temporal, occipital, paraespinal e trapézio, como mostra a figura abaixo (DUARTE *et al.*, 2021):

Figura 2: Locais de aplicação da toxina botulínica para o tratamento de enxaqueca



Fonte: (METELO, 2014).

Portanto, apesar de ser um tratamento invasivo, os possíveis resultados adversos possuem curta duração, podendo ocorrer fraqueza muscular, dor no local da aplicação e dor de cabeça rápida e em casos raros, desenvolvimento de anticorpos (CHEN, 2012; *apud* ARAÚJO, 2017).

A administração deve seguir as recomendações necessárias para cada caso, entretanto, é de suma importância que seja respeitada a dose mínima para a obtenção do efeito desejado, dessa forma, também se evita a resistência a toxina. A dose mínima varia de acordo com a idade, peso e quadro clínico do paciente (OLIVEIRA *et al.*, 2019; *apud* KUROIWA, *et al.*, 2021).

O procedimento é contraindicado apenas para gestantes, pacientes com doenças neuromusculares ou que fazem uso de determinados medicamentos, como antibióticos (OLIVEIRA *et al.*, 2019; *apud* KUROIWA, *et al.*, 2021).

4.3 USO DA TOXINA BOTULÍNICA PARA O TRATAMENTO DE SÍNDROME DE HIPERIDROSE

A hiperidrose é uma condição caracterizada pela hiperatividade das glândulas sudoríparas distribuídas pelo corpo, ou seja, resulta em um suor excessivo mesmo que o indivíduo esteja em repouso (HAGEMANN; SINIGAGLIA, 2019).

Esta patologia pode atingir diversas áreas do corpo, como face, axilas, palmas das mãos, plantas dos pés, couro cabeludo e seios. Além disso, pode ocorrer de forma localizada, ou seja, em apenas algumas áreas específicas, ou de forma generalizada, por todo o corpo (DEMARCHI *et al.*, 2009).

As principais causas da hiperidrose estão associadas a diversos fatores, podendo ser hereditário, fatores emocionais, hipertireoidismo, menopausa, obesidade ou até mesmo devido a efeitos colaterais de determinadas medicações. Entretanto, independente de sua etiologia, provoca grande desconforto a quem possui, podendo até mesmo acarretar outros problemas, como ansiedade e depressão (CARDOSO, 2009; *apud* HAGEMANN; SINIGAGLIA, 2019).

Existem algumas opções de tratamento para a síndrome, desde os não invasivos, como a utilização de antiperspirantes e medicamentos, até os mais invasivos (cirúrgicos), como a simpatectomia torácica e lipossucção. Entretanto, com a possibilidade da utilização da toxina botulínica como terapia da hiperidrose, esta tem sido uma das opções mais utilizadas na última década (HAGEMANN; SINIGAGLIA, 2019).

Foi em 1995, quando um médico dos Estados Unidos, injetou em si mesmo 1 unidade de toxina botulínica no subcutâneo do antebraço, que se obteve o primeiro relato da eliminação do suor por meio da toxina (ALVES, GOULÃO e BRANDÃO, 2013; *apud* HAGEMANN; SINIGAGLIA, 2019).

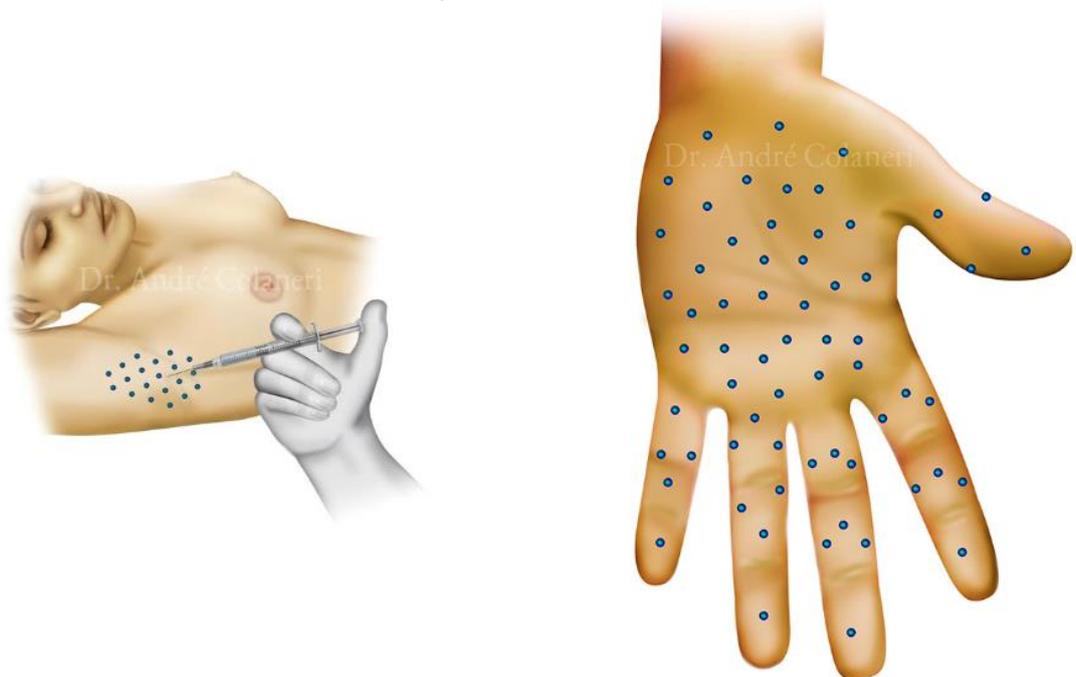
A hiperidrose, apesar de ser uma patologia que não está relacionada ao aumento do tônus muscular, utiliza do mecanismo de ação da toxina botulínica para causar atrofia das glândulas sudoríparas, uma vez que bloqueia a transmissão dos impulsos nervosos sobre elas (ALVES, GOULÃO e BRANDÃO, 2013; *apud* HAGEMANN; SINIGAGLIA, 2019).

A toxina, ao bloquear a liberação da acetilcolina e, por consequência, a transmissão sináptica, produz uma dernervação química eficaz da glândula, ocasionando a cessação da sudorese. As glândulas passam, portanto, a não receber o estímulo para a secreção do suor (REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011, p.584; *apud* VIEIRA *et al.*, 2021).

Há alguns relatos de pacientes em que o procedimento não alcançou as glândulas sudoríparas, não promovendo a diminuição da sudorese, e, casos de ocorrência de equimoses e formigamento no local aplicado, ambos com desaparecimento gradual (HAGEMANN; SINIGAGLIA, 2019).

Entretanto, de todos os tratamentos existentes para a síndrome de hiperidrose, o uso da toxina botulínica demonstrou ser o mais eficaz e seguro, trazendo melhoria na qualidade de vida dos pacientes por longos períodos até haver a necessidade de uma reaplicação (HAGEMANN; SINIGAGLIA, 2019).

Figura 3: Exemplificação de locais de aplicação de toxina botulínica para o tratamento de hiperidrose



Fonte: (COLANERI, 2015).

4.4 USO DA TOXINA BOTULÍNICA PARA O TRATAMENTO DE ESPASMO HEMIFACIAL

O espasmo hemifacial é uma patologia caracterizada por contrações involuntárias de músculos inervados pelo nervo facial. Esse distúrbio de movimento

acontece devido a pressão de uma ou mais artérias cerebelares próximas a este nervo facial, levando a compressão deste e, por consequência, a ocorrência de movimentos involuntários (OSAKI e JÚNIOR, 2004).

Esta condição pode acometer os dois lados da face, sendo bilateral, entretanto, na maioria dos casos é unilateral, ocorrendo principalmente entre indivíduos com idade entre 50 a 80 anos. Além disso, a região periorbital é a mais acometida, podendo se espelhar para os demais músculos da face, como zigomático maior, zigomático menor, *orbicular oris* e mental (OSAKI e JÚNIOR, 2004).

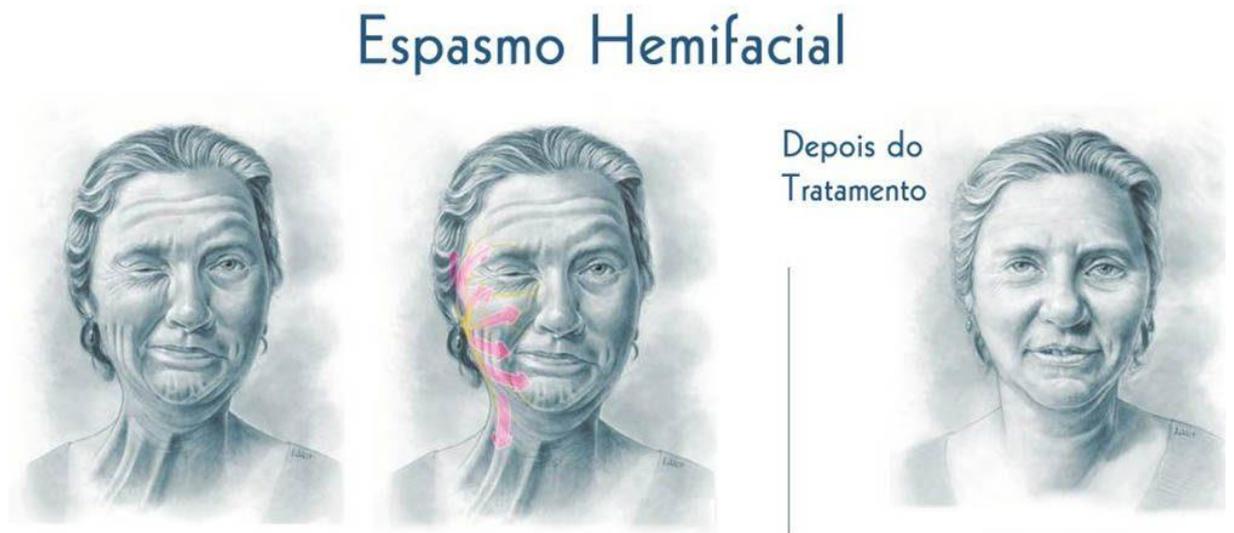
Apesar de ser uma patologia sem grandes riscos à saúde, o portador apresenta incômodos, uma vez que os espasmos podem ocorrer até mesmo durante o sono, além de provocar dificuldades visuais. Entretanto, a principal queixa dos pacientes são as alterações da face, afetando esteticamente (BARBOSA et al., 1998; *apud* REIS, 2020).

O tratamento do espasmo hemifacial com a toxina botulínica é considerado atualmente a terapêutica mais utilizada para esta patologia. Sua aplicação consiste na injeção no musculo da face afetado que, devido ao seu mecanismo de ação, interrompe a transmissão nervosa, resultando na diminuição das contrações faciais (Harrison *et al.*, 2011; Huang *et al.*, 2009; Laskawi, 2008; *apud* METELO, 2014).

Os resultados da aplicação da toxina botulínica são superiores as demais formas de tratamento existentes, pois a utilização de medicamentos orais, muitas vezes, não possui o efeito esperado e, a cirurgia, além de ser extremamente invasiva, pode causar graves complicações. Os efeitos adversos mais comuns desta terapêutica estão relacionados a ocorrência de paralisias indesejáveis de músculos da face, podendo causar assimetrias faciais (Barbosa *et al.*, 2010; Rosenstengel, Matthes, Baldauf, Fleck, e Schroeder, 2012; *apud* METELO, 2014).

Portanto, apesar deste tratamento trazer resultados significativos e remissão da contração muscular involuntária em 75% até 100%, sua maior desvantagem é a necessidade da repetição ao longo do tempo por se tratar de uma doença crônica, podendo variar sua duração de 4 a 24 semanas (Barbosa *et al.*, 2010; Park *et al.*, 2013; *apud* METELO, 2014).

Figura 4: Exemplificação do espasmo hemifacial antes e depois do tratamento com toxina botulínica



Fonte: (SCHMIDT; MEDEIROS, 2020).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A toxina botulínica é amplamente conhecida devido ao seu uso no âmbito da estética, entretanto, cada vez mais vem sendo explorado sua utilização para fins terapêuticos, se tornando um procedimento muito valorizado e conhecido, visto que seus resultados são satisfatórios e seguros para o tratamento de inúmeras enfermidades.

Diante a revisão de literatura realizada neste estudo, foi possível compreender a partir do mecanismo de ação da toxina botulínica sua funcionalidade e aplicabilidade na enxaqueca crônica, síndrome de hiperidrose e espasmo hemifacial, demonstrando alívio sintomático devido a redução da hipersecreção de glândulas e diminuição da dor resultante da sua ação antinociceptiva.

Portanto, apesar do seu custo elevado e a necessidade de aplicação regular para que seu efeito seja prolongado, sua utilização nestas patologias traz aumento da qualidade de vida dos pacientes, além de possuir efeitos adversos praticamente nulos quando aplicada de forma correta e por profissionais capacitados, sobressaindo quando comparada as demais opções terapêuticas.

REFERÊNCIAS

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS J.; MORGAN, D.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P.; WILSON, J.; HUNT T. *Biologia Molecular da Célula*. 6ª edição; 2017.

ANTONIO, Carlos Roberto *et al.* Toxina botulínica: revisão de sua aplicabilidade em doenças ao alcance do dermatologista. **Surgical & Cosmetic Dermatology: Sociedade Brasileira de Dermatologia Brasil**, São José do Rio Preto, v. 6, n. 3, p. 268-276, 2014.

ARAÚJO, Lara Rodrigues Peçanha. **O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA**. 2017. 24 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2017.

COLHADO, Orlando Carlos Gomes *et al.* TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA DOR. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Maringá, Pr, v. 59, n. 3, p. 366-381, maio 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/9FZzDfrZwV6Yd8D9VspBM5p/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 13 out. 2022.

COSTA, Enavlin Tomas de Sousa *et al.* UTILIZAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE SÍNDROMES DOLOROSAS. **Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública "Cândido Santiago"**, Goiás, v. 3, n. 2, p. 97-110, 2017.

COSTA, Flávio Henrique de Rezende. **A toxina botulínica: histórico, fisiopatologia e indicações**. 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/340820034_A_toxina_botulinica_historico_fisiopatologia_e_indicacoes. Acesso em: 13 out. 2022.

DEMARCHI *et al.* Prevalência de hiperidrose em uma amostra populacional de Blumenau – SC, Brasil. *Ana. Bras Dermatol.*, v. 20, 2009.

DUARTE, Lorena Cavalcante *et al.* TOXINA BOTULÍNICA COMO UM MÉTODO TERAPÊUTICO ALTERNATIVO NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA CRÔNICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. **Revistas Diálogos Acadêmicos**, Fortaleza, v. 10, n. 1, p. 60-65, jan./jun. 2021.

DUARTE, Maria José da Silva. **Toxina Botulínica para além da Cosmética**. 2015. 87 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências e Tecnologia do Algarve - Ualg, Faro, 2015

FUJITA, Rita Lilian Rodrigues *et al.* ASPECTOS RELEVANTES DO USO DATOXINA BOTULÍNICANO TRATAMENTO ESTÉTICO E SEUS DIVERSOS MECANISMOS DE AÇÃO. **Revista Saber Científico**, Porto Velho, v. 8, n. 1, p. 120-133, jan. 2019. Disponível em: <http://periodicos.saolucas.edu.br/index.php/resc/article/view/1269/1108>. Acesso em: 20 set. 2022.

FLÁVIO, A. *Botulinum Toxin for Facial Harmony*. [S. I.]: Quintessence, 2018.

GUERRA NETO, Pedro Gonçalves da Silva. **TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: AÇÕES FARMACOLÓGICAS E RISCOS DO USO NOS PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS FACIAIS**. 2016. 45 f. Monografia (Especialização) - Curso de Biomedicina Estética, Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa Centro de Capacitação Educacional, Recife, 2016.

HAGEMANN, Daniela; SINIGAGLIA, Giovana. HIPERIDROSE E O USO DA TOXINA BOTULÍNICA COMO TRATAMENTO: revisão bibliográfica. **Revista Destaques Acadêmicos**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 93-99, 19 nov. 2019. Editora Univates. <http://dx.doi.org/10.22410/issn.2176-3070.v11i3a2019.2208>.

KUROIWA, Alessandra Yutani *et al.* Toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica. **Acta Msm**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 4, p. 191-197, jun. 2021.

MATILDE, Maria ; SPOSITO, Mello. **Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação Botulinic Toxin Type A: action mechanism**. [s.l.: s.n.], 2009. Disponível em: <https://praticaclinica.com.br/anexos/dosimetro/dosimetro/arquivos/toxina_efeitos_adversos.pdf>.

METELO, C. S. Aplicações Terapêuticas da Toxina Botulínica, 2014. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2014.

OLIVEIRA, Camila Cristine Araújo de *et al.* Toxina botulínica: contexto histórico, molecular e de aplicação prática na área da saúde. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, Pombal, Pb, v. 10, n. 2, p. 01-10, abr. 2020. Disponível em: <http://www.gvaa.com.br/revista/index.php/REBES>. Acesso em: 20 set. 2022.

REIS, Letícia Caroline dos *et al.* DESVENDANDO O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA ESTÉTICA E EM ENFERMIDADES. *Revista Saúde em Foco*, [s. l.], 2020. Disponível em: <<https://portal.unisepe.com.br/unifia/wpcontent/uploads/sites/10001/2020/12/DESVENDANDO-O-USO-DA-TOXINABOTUL%C3%8DNICA-NA-EST%C3%89TICA-E-EM-ENFERMIDADES-413-%C3%A0-437.pdf>>. Acesso em: 13 out. maio 2022.

Roberto Antonio, Carlos; Antonio, João Roberto; Arroyo Trídico, Livia; Aidar Fernandes, Tatiane Éster Toxina botulínica: revisão de sua aplicabilidade em doenças ao alcance do dermatologista *Surgical & Cosmetic Dermatology*, vol. 6, núm. 3, 2014, pp. 668-676 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

SANTOS , I. de L. O. ; ANDRADE , L. G. de .; ANDRADE , L. C. L. .; ANDRADE , M. S. da S. . ATUAÇÃO DO FARMACEUTICO NA ORIENTAÇÃO AO USO DA TOXINA BOTULÍNICA . **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 7, n. 9, p. 1228–1236, 2021. DOI: 10.51891/rease.v7i9.2323. Disponível em: <https://www.periodicorease.pro.br/rease/article/view/2323>. Acesso em: 13 out. 2022.

SILVA, J.F.N. A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações. 2012.154f. Dissertação de Candidatura ao grau de. Mestre em Medicina Legal- Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar Universidade do Porto, Porto, 2012.

SCHMIDT, Fernando; MEDEIROS, Sandro de. **ESPASMO HEMIFACIAL**. 2020. Clínica da Coluna & Cérebro. Disponível em: <https://dornacoluna.com.br/2020/11/espasmo-hemifacial/>. Acesso em: 30 out. 2020.

TAVARES, Francisca da Cunha. **A TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA CRÔNICA**. 2017. 34 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal, 2017.

VIEIRA, Francyele Karoline Jacinto *et al.* A aplicação da toxina botulínica tipo a como método alternativo no controle da hiperidrose primária: revisão bibliográfica: revisão bibliográfica. **Recifaqui - Revista Científica da Faculdade de Quirinópolis**, Goiás, v. 2, n. 11, p. 413-430, 11 maio 2021.