

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO - UNISAGRADO

BEATRIZ ZUNTINI PARMEZZANI

UTILIZAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A PARA O TRATAMENTOS DOS
SINAIS DE ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

BAURU

2020

BEATRIZ ZUNTINI PARMEZZANI

UTILIZAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A PARA O TRATAMENTOS DOS
SINAIS DE ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

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

Orientadora: Prof.^a Dra. Daniela Barbosa
Nicolielo

BAURU

2020

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

P253u	<p>Parmezzani, Beatriz Zuntini</p> <p>Utilização de toxina botulínica do tipo a para o tratamentos dos sinais de envelhecimento cutâneo / Beatriz Zuntini Parmezzani. -- 2020. 40f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.^a Dra. Danielo Nicolielo Coorientadora: Prof.^a Dra. Ana Carolina Polano Vivan</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Toxina Botulínica. 2. Botox. 3. Envelhecimento. 4. Rugas. 5. Estética. I. Nicolielo, Danielo. II. Vivan, Ana Carolina Polano. III. Título.</p>
-------	---

BEATRIZ ZUNTINI PARMEZZANI

UTILIZAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A PARA O TRATAMENTOS DOS
SINAIS DE ENVELHECIMENTO

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

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

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

Prof.^a Dra.^a Ana Carolina Polano Vivan
Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO

AGRADECIMENTOS

Agradeço minha orientadora Profª Daniela Barbosa Nicolielo por partilhar de seus conhecimentos e auxiliar no andamento e normatização do Trabalho de Conclusão de Curso.

Agradeço os demais professores do CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO que foram os responsáveis pelo meu crescimento intelectual.

Agradeço minha família pelo apoio nos momentos difíceis e pela oportunidade de cursar a faculdade.

E, finalmente agradeço a Deus por me dar sustentação e sabedoria durante a minha caminhada

“A mente que se abre para uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original” (Albert Einstein)

RESUMO

A procura por procedimentos estéticos não cirúrgicos aumentou 390% nos últimos dois anos, conseqüentemente demanda uma necessidade de melhoria no âmbito de procedimentos que permitam alcançar o ideal de beleza atual, principalmente no que diz respeito as marcas causadas pelo envelhecimento. Neste contexto, a Toxina Botulínica tem sido uma grande aliada. Trata-se de um produto atualmente comercializado, obtido através de uma bactéria gram positiva anaeróbica, sua finalidade principal consiste na diminuição da contração muscular, o que como consequência permite a realização de interferências com fins estéticos e até mesmo terapêuticos. O presente trabalho apresenta de forma detalhada, a partir de uma revisão bibliográfica baseada em fontes confiáveis, um breve histórico, a definição, mecanismo de ação, forma de aplicação e demais fatores a respeito da Toxina Botulínica Tipo A, com ênfase no tratamento dos sinais de envelhecimento.

Palavras-chave: Toxina Botulínica. Botox. Envelhecimento. Rugas. Estética.

ABSTRACT

The demand for non-surgical aesthetic procedures has increased by 390% in the last two years, consequently there is a need for improvement in the scope of procedures that allow the achievement of the current beauty ideal, especially with regard to the marks caused by aging. In this context, Botulinum Toxin has been a great ally. It is a product currently marketed, obtained through an anaerobic gram positive bacterium, its main purpose is to reduce muscle contraction, which as a result allows interference for aesthetic and even therapeutic purposes. This work presents in detail, from a bibliographic review based on reliable sources, a brief history, the definition, mechanism of action, form of application and other factors regarding Botulinum Toxin Type A, with emphasis on the treatment of signs aging.

Keywords: Botulinum Toxin. Botox. Aging. Wrinkles. Aesthetics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação de Glogau	16
Figura 2 - Representação tridimensional da BoNT/A	19
Figura 3 - Estrutura da dupla cadeia da neurotoxina botulínica	19
Figura 4 - Liberação Normal de Neurotransmissor.....	22
Figura 5 - Bloqueio da liberação do neurotransmissor sob a ação da toxina	22
Figura 6 - Proteínas de ligação alvo da toxina botulínica de acordo com o sorotipo.	23
Figura 7 - Composição do Botox®	24
Figura 8 - Músculos de Expressão Facial.....	25
Figura 9 - Músculos Peribucais	26
Figura 10 - Músculos da face e rugas associadas	27
Figura 11 - Músculos da face e rugas associadas (continuação).....	28
Figura 12 - Músculos adjacentes ao tratamento facial, pontos de aplicação e doses aplicadas (BOTOX®).....	29
Figura 13 - Músculos adjacentes ao tratamento facial, pontos de aplicação e doses aplicadas (BOTOX®) – continuação.....	30
Figura 14 - Contra-indicações para o bloqueio com toxina botulínica Tipo A.....	32
Figura 15 - Complicações.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BoNT/A	BONTOXILYSIN
FDA	Food and Drugs Administration
JNM	Junção neuromuscular
NTB	Neurotoxinas Botulínicas
SBCP	Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica
SNAP-25	Synaptosomal-Associated Protein, 25kDa
SNARE	soluble nethylmaleimide - sensitive factor attachment protein receptor
TB	Toxina Botulínica
TBA	Toxina Botulínica do tipo A
TBB	Toxina Botulínica do tipo B

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	12
2.1	GERAL	12
2.2	ESPECÍFICOS	12
3	TOXINA BOTULÍNICA	13
3.1	RUGAS.....	14
3.2	INDICAÇÕES ESTÉTICAS DA TOXINA BOTULÍNICA.....	16
3.3	FISIOLOGIA DO <i>Clostridium botulinum</i>	17
3.4	ESTRUTURA E SÍNTESE DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A	18
3.5	MECANISMOS DE AÇÃO	20
3.6	PRODUTOS COMERCIALIZADOS.....	24
3.7	APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA ENVOLVENDO MUSCULO FACIAL.....	24
3.8	PROTOCOLO GERAL PARA REALIZAR A APLICAÇÃO.....	30
3.9	MANUSEAMENTO DA TOXINA BOTULÍNICA A (BOTOX®)	31
3.10	CONTRA-INDICAÇÕES E EFEITOS ADVERSOS	32
4	METODOLOGIA	35
5	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS.....	37

1 INTRODUÇÃO

Na cultura das sociedades ocidentais modernas, as rugas faciais que surgem com o avanço da idade, são muitas vezes associadas a ausência de beleza, saúde e vitalidade. A pele perde sua elasticidade caracterizando o envelhecimento que pode ser acelerado devido a diversos fatores ambientais (SILVA, 2011).

O envelhecimento da pele ocorre devido a um excesso de danos moleculares presentes nas células epiteliais que podem ser causados por dois processos denominados de: envelhecimento intrínseco e envelhecimento extrínseco. O envelhecimento intrínseco ocorre devido a fatores genéticos, como por exemplo, mudanças hormonais relacionadas a menopausa. Já o envelhecimento extrínseco tem relação com danos causados ao DNA ocasionados por raios solares, poluentes, tabagismo e estresse que aceleram este processo (SANTOS; OLIVEIRA, 2014).

A busca por padrões de beleza e a ideia de que a beleza está associada a juventude sustentam as indústrias de cosméticos que propõem tratamentos com a finalidade de fornecer uma aparência mais jovem. Nesta última década a procura pelo bem-estar e auto estima, levam pessoas a optarem por métodos estéticos mais acessíveis economicamente e menos invasivos que uma cirurgia plástica, dando abertura a procedimentos, como por exemplo, a aplicação de toxina botulínica (BRATZ; MALLET, 2015).

A toxina botulínica, conhecida popularmente como Botox® é uma substância neurotóxica preparada em laboratório obtida através de uma bactéria gram positiva anaeróbica, chamada de *Clostridium botulinum*. Esta toxina é produzida pela bactéria em sete sorotipos distintos denominados de A a G. Sendo a toxina botulínica do tipo A mais utilizada devido sua alta potência, especificidade e durabilidade (RIBEIRO *et al.*, 2014).

O mecanismo de ação da toxina botulínica tem como finalidade a diminuição da contração muscular. Quando a substância neurotóxica é injetada por via intramuscular ocorre a inibição da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos, gerando um bloqueio na condução neuromuscular, isso ocorre devido a ligação da toxina em receptores terminais encontrados nos nervos motores. Posteriormente surgem novos receptores de acetilcolina tornando o procedimento reversível, com a necessidade de reaplicação da neurotoxina (RIBEIRO *et al.*, 2014).

Dentre suas indicações, a toxina botulínica principalmente a do tipo A pode ser empregada na estética, modelando linhas de expressão. Em condutas terapêuticas, apresenta resultados satisfatórios no tratamento de dores de cabeça, desordens de movimentos, oftalmológicas, gastrointestinais, ortopédicas, dermatológicas, secretórias e cosméticas (SPOSITO, 2009).

A aplicação da toxina botulínica tipo A (TBA) pode causar algumas complicações e efeitos adversos considerados leves ou transitórios, mas que trazem desconforto ao paciente. Dentre as reações locais, as mais comuns são eritemas, equimose, edema e dor. Nas primeiras horas após aplicação há alguns relatos de cefaleia e náuseas leves (NASCIMENTO, 2016).

Embasados pela procura por procedimentos estéticos não cirúrgicos aumentou 390% nos últimos dois anos e eficientes tratamentos dos sinais do envelhecimento cutâneo, justifica-se a importância deste estudo para contribuir com o conhecimento das aplicações da toxina botulínica quando utilizada para a melhoria da auto estima e bem-estar de pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

O presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão sobre a aplicação de toxina botulínica do tipo A no tratamento dos sinais de envelhecimento.

2.2 ESPECÍFICOS

- Elucidar o processo de envelhecimento;
- Descrever os efeitos farmacológicos da toxina botulínica do tipo A;
- Abordar o histórico de desenvolvimento da toxina, aspectos taxonômicos e fisiológicos do *Clostridium botulinum*, bactéria responsável pela sua produção;
- Descrever suas aplicações e os riscos associados à sua utilização para fins estéticos.

3 TOXINA BOTULÍNICA

No século XVII a Europa passava por momentos conflitantes, como a guerra napoleônica e a extrema pobreza. Esses aspectos contribuíram para que ocorresse negligências nas medidas sanitárias responsáveis pela produção de alimentos, isso favoreceu o surgimento da doença denominada de Botulismo, causada pela bactéria *Clostridium botulinum* que se proliferava nos alimentos, principalmente nas salsichas, causando a morte de muitas pessoas (SILVA, 2011).

No ano de 1822 o físico alemão Justinius Kerner publicou duas monografias associando as mortes de pessoas intoxicadas com um veneno presente em salsichas que causava problemas na excitabilidade do sistema nervoso motor e autônomo. Kerner também descreveu os sintomas do botulismo alimentar, além de apresentar diversos potenciais para a utilização da toxina botulínica do tipo B em tratamentos na Medicina, principalmente para distúrbios relacionados ao sistema nervoso central (SILVA, 2011).

Somente em 1895 foram descobertos o agente microbiológico e o mecanismo de ação de sua toxina, pelo microbiologista Emile Van Ermengem que denominou a bactéria de *Bacillus botulinus*, sendo mais tarde nomeada de *Clostridium botulinum* (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Em 1978 começaram os primeiros testes da TBA aprovados pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) para pacientes com estrabismos, observando também um melhoramento no rejuvenescimento facial a TB passou a ser utilizada como cosmético e liberada para uso em 1992 nos EUA. No Brasil a liberação ocorreu nos anos 2000 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o uso de rugas dinâmicas e desde então o uso desta toxina só vem aumentando na área da estética (SANTOS; MATTOS; FULCO, 2015).

A pele é um órgão que passa por um processo de envelhecimento, uma degradação progressiva, onde ocorre diversas alterações, bioquímicas, fisiológicas e histológicas modificando a integridade da pele no decorrer dos anos. Esse envelhecimento pode ocorrer devido a fatores intrínsecos ou cronológicos e extrínsecos mencionados em diversas teorias. (RUIVO, 2014)

O envelhecimento intrínseco é um processo natural que não possui interferências de fatores externos, tem início aos 20 anos e acentua-se na menopausa quando os hormônios se modificam, principalmente as hormonais que

possui a função de manutenção da densidade, tonicidade, firmeza e elasticidade cutânea. A força da gravidade também é um fator importante, assim como a repetição constante da contração muscular ocasionadas por expressões faciais, que causam as rugas, acelerando o envelhecimento (PINTO, 2014).

O envelhecimento extrínseco está relacionado com condições externas, que a pele é exposta durante toda vida, os mais intensos e evidentes são as exposições a raios solares, denominados de fotoenvelhecimento e a utilização de cigarro, que causam uma aceleração significativa no envelhecimento cutâneo. O fotoenvelhecimento causa mais danos a pele do que os provenientes do envelhecimento intrínseco, por ser mais agressivo, causando modificações na superfície cutânea como rugas, manchas e câncer de pele (BATISTELA; CHOROLLI; LEONARDI, 2007).

Outra substância que também exerce uma função importante para a elasticidade, resistência e sustentação da pele, é o colágeno, uma proteína produzida naturalmente pelo próprio organismo, constituída de aminoácidos como a glicina, prolina, alanina e hidroxiprolina. Sua produção, se deve aos fibroblastos, células do tecido conjuntivo que se degradam devido a exposição solar ou diminuem com a idade (TESTON; NARDINO; PIVATO, 2010).

Além disso, existe a teoria dos radicais livres, considerada a mais atual, completa e elucidativa de todas, que defende o envelhecimento como consequência de lesões cumulativas provocados por radicais livres de oxigênio produzido no metabolismo celular. Isso acontece por conta do stress oxidativo, um desequilíbrio entre os oxidantes (peróxido de hidrogênio) e anti-oxidantes (superóxido dismutase, glutathione peroxidase, catalase, vitaminas C e E, tocoferóis) (RUIVO, 2014).

3.1 RUGAS

Segundo Guirro; Guirro (2004) o surgimento das rugas ocorre devido a uma diminuição da função do sistema conjuntivo, aliado a perda de elastina e redução da quantidade de fibras elásticas. Assim como a redução da oxigenação entre os tecidos, que deixa a pele mais rígida e desidratada provocando o aparecimento de rugas.

Além disso, o surgimento das rugas também pode ser causado por expressões faciais, uma forma de comunicação não-verbal, repetida com frequência

durante toda uma vida. Isso acontece através das alterações de fibras musculares e estão diretamente ligadas a pele (MACEDO; TENÓRIO, 2015).

Felipe (2011) classifica as rugas em duas formas:

a) profundas, que não sofre alteração quando a pele é esticada e ocorre por exposição ao sol;

b) superficiais, que se altera quando a pele é esticada e são causadas por expressões faciais que modificam as fibras elásticas.

Além desta classificação, Guirro; Guirro (2004) também classificam as rugas, como: dinâmicas, estáticas, gravitacionais e palpebrais. As rugas dinâmicas aparecem em decorrência das expressões faciais, as estáticas ocorrem mesmo sem movimento e podem ser atribuídas a fadiga de estruturas presentes na pele. Já as gravitacionais, ocorrem pela flacidez do envelhecimento facial que resulta em ptose. Por fim, as palpebrais, localizadas próximas ao ângulo lateral dos olhos e nas pálpebras superiores, possui uma subclassificação de acordo com seu grau, sendo a de primeiro grau ou inicial (pacientes a partir dos 20 anos), segundo grau (pacientes com 30-40 anos) e terceiro grau (pacientes com 50 anos ou mais).

O protocolo de análise de rugas e do aspecto da pele na estética facial beneficiou a classificação de rugas de Glogau e as escalas avaliativas para classificação das linhas de marionete e dos sulcos na região orbicular dos olhos. As rugas foram classificadas em quatro tipos: I; II; III ou IV demonstradas na Figura 1 (SOVINSKI *et al.*, 2016).

Figura 1 – Escala de Glogau Adaptada (1996)

	<p>Tipo I "sem rugas"</p> <p>- Rugas mínimas - Idade do paciente: segunda ou terceira décadas</p>
	<p>Tipo II "rugas em movimento"</p> <p>- Linhas começam a aparecer com o sorriso - Idade do paciente: final da terceira ou quarta décadas</p>
	<p>Tipo III "rugas em repouso"</p> <p>- Rugas mesmo quando o rosto está parado - Idade do paciente: quinta década ou posterior</p>
	<p>Tipo IV "somente rugas"</p> <p>- Enrugado por completo, nenhuma pele normal - Idade do paciente: sexta ou sétima década</p>

Fonte: Sovinski *et al.*, 2016.

Sendo que, queratoses actínicas são, em suma, neoplasias benignas intraepiteliais constituídas por queratinócitos que proliferam-se de forma incomum (SCHMITT; MIOT, 2012); Já os lentigos, são pigmentações da pele, manchas acastanhadas, circunscritas, compostas por proliferação de melanócitos localizadas da epiderme (OLIVEIRA, 2010); As melanoses por sua vez, tratam-se de manchas que surgem geralmente devido ao processo degenerativo provocado pelo sol ao decorrer do tempo. (NUNES; NEVES, 2017).

3.2 INDICAÇÕES ESTÉTICAS DA TOXINA BOTULÍNICA

Os padrões de beleza impostos pela sociedade contemporânea fazem com que as pessoas procurem cada vez mais a juventude, através de procedimentos estéticos economicamente mais acessíveis, pouco invasivos e eficazes. Nesse contexto, a toxina botulínica do tipo A é considerada um dos métodos mais baratos e

menos invasivos quando comparados a cirurgias plásticas, sendo mundialmente utilizado para rejuvenescimento facial (CHAVES; PAULA, 2018).

A TBA é o procedimento mais realizado atualmente nos Estados Unidos de acordo com a *American Society for Aesthetic Plastic Surgery*. Essa substância tem por finalidade diminuir os sinais causados pelo fotoenvelhecimento, quando aplicada com frequência, mantendo a pele com uma aparência jovem e saudável (MAYEAUX, 2012).

No Brasil, pacientes de 20 a 30 anos buscam também, cada vez mais, a TBA para retardar ou amenizar os sinais do envelhecimento cutâneo facial. A procura crescente de jovens por procedimentos estéticos não invasivos foi comparada por uma pesquisa realizada pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP) no ano de 2014 a 2016. Durante estes dois anos de pesquisa obteve-se um aumento de 390% desses procedimentos e 8% de cirurgia plástica (CHAVES; PAULA, 2018).

A TBA é uma importante neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, que atua no relaxamento de músculos esqueléticos através do bloqueio de acetilcolina, agindo no tratamento de linhas de expressões, na região frontal, periorbicular, terço médio e inferior da face, pescoço e colo, hiperidrose palmar, axial, plantar, correções de assimetrias faciais e síndromes de Frey (SILVA, 2018). Sua aplicação possui vantagens de uma recuperação rápida, sem restringir atividades rotineiras (SILVA, 2011).

3.3 FISILOGIA DO *Clostridium botulinum*

A bactéria *Clostridium botulinum* é um bacilo gram positivo anaeróbico, formador de esporos, que produz neurotoxinas de alta toxicidade e com sete sorotipos distintos (A, B, C1, C2, D, E, F e G) reconhecidos devido a especificidade antigênica de cada exotoxina. Porém, apenas os tipos A, B, E e F são patogênicas para os humanos, sendo os mais comuns A e B (BRASIL, 2019).

Os esporos do *C. botulinum* são extremamente resistentes, podendo sobreviver por mais de 30 anos em meios líquido e em temperaturas de 100°C por horas, sua destruição ocorre somente quando os alimentos são aquecidos a 120°C por 30 minutos. Para que ocorra a germinação dos esporos e a liberação de toxinas, são necessárias algumas condições, como por exemplo, anaerobiose, pH (4,8 a 8,5), atividade de água de 0,95 a 0,97 e temperatura de 37°C. Os tipos A e B se

desenvolvem em temperaturas acima de 25°C e até 40°C, enquanto o tipo E é capaz de proliferação apenas a partir de 3°C. Já a toxina botulínica liberada perde suas propriedades quando submetida ao calor de 80°C, por 10 minutos (BRASIL, 2019).

As Neurotoxinas Botulínicas (NTB) podem causar Botulismo, doença neurológica causada pela ingestão de alimentos, principalmente enlatados, contaminados com esporos de *Clostridium botulinum*. Após ingestão, com as condições ideais, a toxina botulínica é liberada e absorvida no intestino. Chega aos neurônios sensíveis, via hematogênica, provocando paralisia funcional motora sem a interferência de função sensorial (BRASIL, 2006).

É importante ressaltar que quando essa mesma toxina (TBA) é injetada na pele, com intuito de rejuvenescimento, sua ação é diferente, assim como sua concentração que é 200 milhões de vezes menor que a dose letal (CARTEE; MONHEIT, 2011).

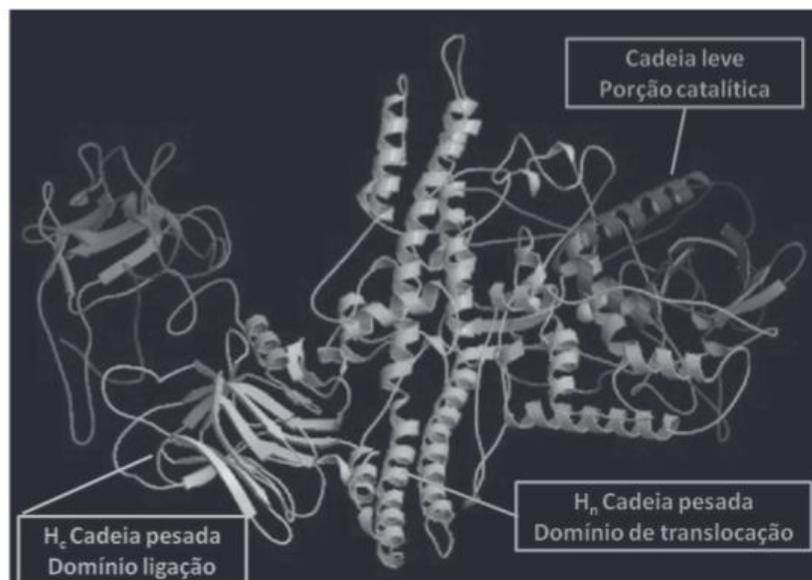
3.4 ESTRUTURA E SÍNTESE DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A

Cada sorotipo de NTB do *C. botulinum*, de fórmula química $C_{6760} H_{10447} N_{1743} O_{2010} S_{32}$, produz uma cadeia polipeptídica simples. Sua estrutura possui um peso molecular de 150 kDa com atividade intrínseca baixa e é composta por uma parte ativa da molécula denominada de BONTOXILYSIN (BoNT/A) e uma cadeia peptídica simples (BARBOSA; BARBOSA, 2017).

Quando as NTB são produzidas como parte de um complexo molecular, varia em tamanho e composição, além de se associar a proteínas não tóxicas do tipo hemaglutininas e/ou não hemaglutininas. Os sorotipos A, B, C1 e D que são hemaglutinina positiva formam complexos de 500 kDa e 300 kDa. Os sorotipos E, F e D hemaglutinina negativa formam complexos menores de 300 kDa (AOKI, 2004; SILBERSTEIN, 2004).

O polipeptídeo é clivado pelo *Clostridium* ou por proteases dos tecidos, se dividindo em duas cadeias: cadeias leves com atividade catalíticas (50 kDa) formada por 447 aminoácidos e que impossibilita a liberação de neurotransmissores, por conta do bloqueio das vesículas de fusão pré sinápticas e cadeias pesadas (100 kDa). As duas cadeias são ligadas por pontes di-sulfídicas entre os aminoácidos Cys430 e Cys454⁸ (SPOSITO, 2009).

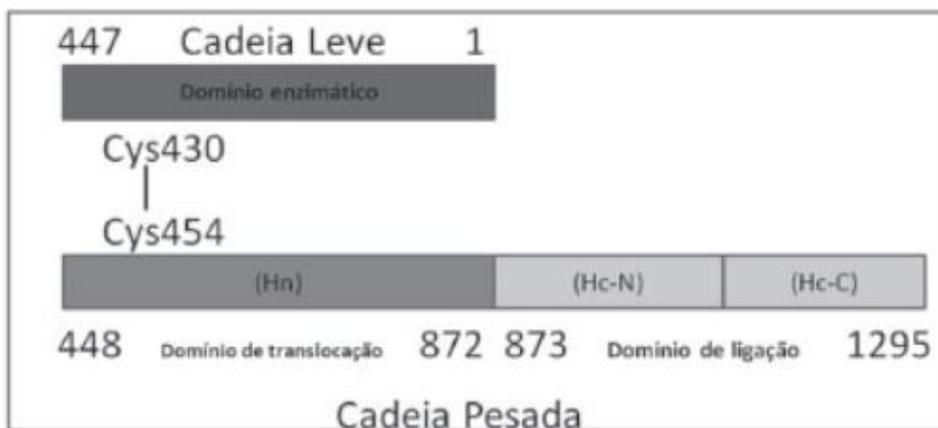
Figura 2 - Representação tridimensional da BoNT/A



Fonte: Sposito (2009).

A cadeia pesada, composta por 848 aminoácidos, é dividida em dois domínios: H_c de ligação e H_n de translocação. O domínio de ligação é formado por beta-proteínas e dividido em ligação acessório (H_c-N) e ligação a gângliosídeos e proteínas sinápticas (H_c-C) (Figura2). Essa região é responsável pela ligação aos receptores extracelulares presentes na superfície externa dos neurônios colinérgicos periféricos, também realiza a internalização na célula nervosa, além de auxiliar na translocação da cadeia leve até o citoplasma do neurônio (SPOSITO, 2009).

Figura 3 - Estrutura da dupla cadeia da neurotoxina botulínica



Fonte: Sposito (2009).

Existem diversos microrganismos que são produtores de neurotoxinas botulínicas, inicialmente foram nomeados de *Clostridium botulinum*, que sintetizam toxinas classificadas de A-G. Mais tarde, foram identificados como sete cepas de *C. botulinum* A, B, C, D, E, F e G (POULAIN, 2008).

A espécie *C. argentinense* é responsável pelo sorotipo G. As variantes da cepa principal ocorrem devido ao ecossistema em que a bactéria cresce e produz seus esporos, além disso algumas cepas podem sintetizar mais de um tipo de toxina botulínica como A e B; A e F; B e F (POULAIN, 2008).

A síntese de neurotoxina botulínica é realizada por diferentes espécies de *Clostridium*, como por exemplo, o *C. butyricum* e *C. baratii* que são bioquimicamente e geneticamente relacionados com a cepa principal *Clostridium botulinum*. O *C. butyricum* sintetiza o sorotipo E, considerado 96,9% idêntico ao produzido pelo *C. botulinum* E; e o *C. baratii* sintetiza a neurotoxina F (POULAIN, 2008; POPOFF, 2001).

Desta forma, a classificação de sete cepas se torna inválida, incluindo na nova classificação, que divide *C. botulinum* em quatro grupos, cepas do *C. butyricum* e *C. baratii* (POULAIN, 2008).

3.5 MECANISMOS DE AÇÃO

A contração muscular esquelética é coordenada por nervos motores, que se ligam aos músculos através de placas motoras ou junção mioneurais. Durante a contração muscular, a chegada do impulso nervoso despolariza o axônio terminal dos nervos motores, um processo que resulta na liberação de acetilcolina que sai do citosol do neurônio para a fenda sináptica. A interação da acetilcolina com receptores faz o sarcolema da fibra muscular ficar mais permeável ao sódio, o que resulta em sua despolarização e na contração muscular (BARBOSA; BARBOSA, 2017).

A liberação da acetilcolina na fenda sináptica é conduzida por um conjunto de proteínas transportadoras denominadas de complexo SNARE (*soluble nethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*) responsável por possibilitar a exocitose do neurotransmissor na fenda sináptica através da fusão das vesículas carregadoras de acetilcolina com a membrana plasmática do neurônio eferente (BARBOSA; BARBOSA, 2017).

O complexo SNARE é dividido em dois tipos: SNAREs associados a vesícula (v-SNAREs) e os SNAREs associados a membrana do neurotransmissor (t-SNAREs). O v-SNAREs estão localizados na membrana das vesículas sinápticas enquanto os t-SNAREs estão ligadas a membranas plásticas e são compostos por duas proteínas: sintaxina e *Synaptosomal-Associated Protein, 25kDa* (SNAP-25). Desta forma, para este processo de exocitose de acetilcolina acontecer é necessário que as três proteínas SNAREs estejam ligadas simultaneamente (BARBOSA; BARBOSA, 2017).

O mecanismo de ação de todas as toxinas botulínicas consiste em inibir a liberação de acetilcolina dos neurônios pré-sinápticos na junção neuromuscular (JNM), controlando a excessiva ou inapropriada contração muscular na estrutura envolvida. Todo esse processo acontece em três etapas: ligação a célula alvo e internalização; translocação e inibição da liberação do neurotransmissor (SILVA, 2018).

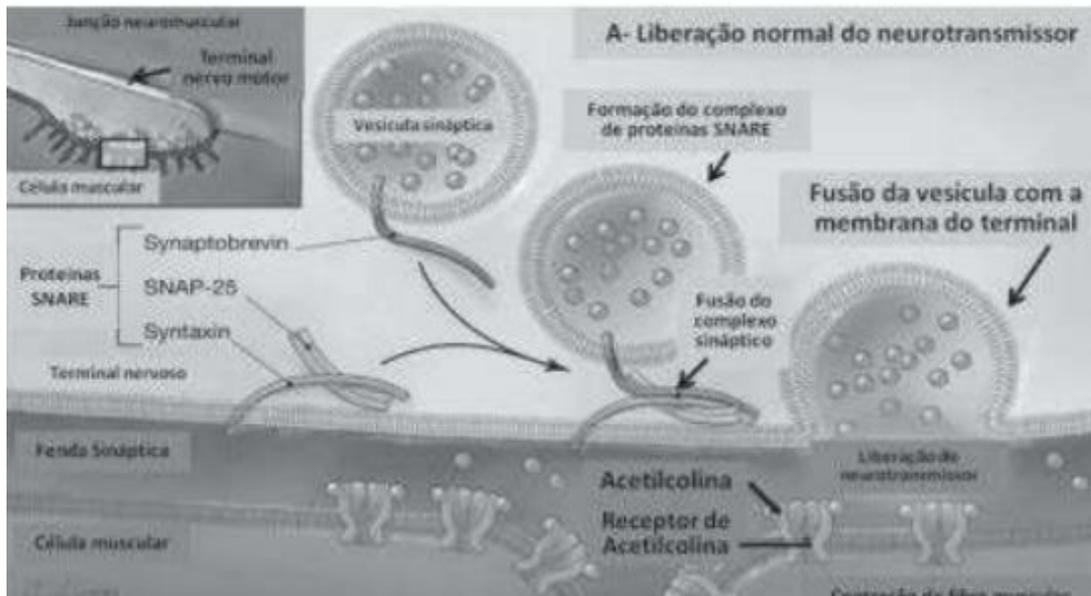
O primeiro passo inicia-se quando a neurotoxina é injetada, ocorrendo a ligação da cadeia pesada (domínio Hc) presente na molécula de TB (BoNT/A), aos receptores colinérgicos da membrana celular dos neurônios. Depois de se ligar ao neurônio, a molécula é internalizada por endocitose através da vesícula. (BARBOSA; BARBOSA, 2017). O pH baixo dessas vesículas proporciona um meio ideal para mudança na estrutura da proteína, permitindo que as cadeias leves e pesadas penetrem a bicamada lipídica da vesícula, formando canais iônicos (SILVA, 2018).

No segundo passo, uma vez dentro do neurônio, a BoNT/A fica contida no endossoma, vesícula neural, que quando submetida em meio ácido interage com o domínio de translocação da cadeia pesada (Hn), formando um poro e assim facilitando a liberação da cadeia leve no citoplasma do neurônio motor (BARBOSA; BARBOSA, 2017).

No terceiro passo ocorre a inibição da liberação de neurotransmissores envolvidos na contração muscular. Esse processo proteolítico zinco dependente é conduzido pela cadeia leve da toxina, que possui um átomo de zinco em sua estrutura. A cadeia leve atua quebrando ligações peptídicas de uma proteína SNARE, imprescindível para a liberação do neurotransmissor que é cálcio dependente. As proteínas envolvidas nesse processo são responsáveis pela fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana celular do terminal nervoso (SPOSITO, 2009).

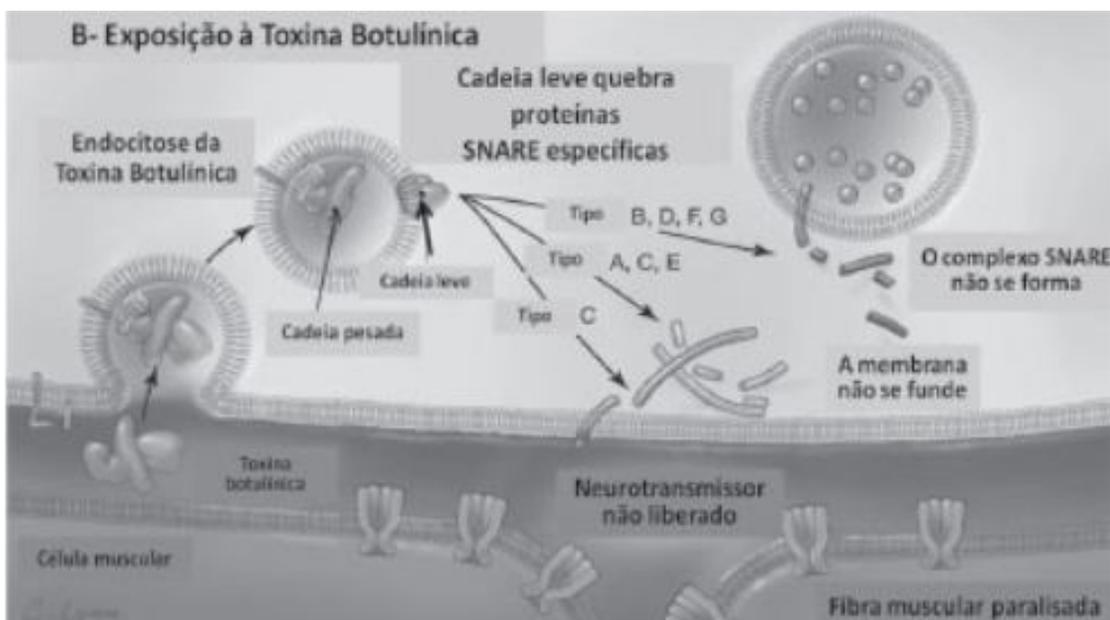
Cada sorotipo de toxina botulínica exerce um SNARE e uma ligação peptídica distinta. A (Tabela 1) demonstra a relação das proteínas de fusão alvo de cada um dos sorotipos de toxina botulínica. No caso da BoNT/A quebra especificamente a SNAP-25 (SPOSITO, 2009).

Figura 4 - Liberação Normal de Neurotransmissor



Fonte: Sposito (2009).

Figura 5 - Bloqueio da liberação do neurotransmissor sob a ação da toxina botulínica



Fonte: Sposito (2009).

Figura 6 - Proteínas de ligação alvo da toxina botulínica de acordo com o sorotipo

Sorotipo	Substrato celular
A	SNAP-25
B	VAMP / Synaptobrevin / Cellubrevin
C ₁	Syntaxin 1A, 1B, SNAP-25
D	VAMP / Synaptobrevin (181, 182) / Cellubrevin
E	SNAP-25 (46)
F	VAMP / Synaptobrevin (181, 182) / Cellubrevin
G	Synaptobrevin / Cellubrevin

Fonte: Sposito (2009).

Após 6 horas da aplicação da neurotoxina o musculo inicia sua paralisia, a partir de 24-72 horas observa-se seus efeitos clínicos que se estabiliza no 14^o dia. Sua durabilidade é individual, depende do local injetado e de fatores relacionados ao paciente, como idade, sexo, patologia ou formação de anticorpos antitoxina botulínica. Seus efeitos podem durar de 6 semanas até 6 meses e o bloqueio da placa neural pode durar de 3 a 12 meses tempo suficiente para formação de novos terminais neurais (SILVA, 2018).

Apesar da TBA ser segura para aplicação, ela é considerada uma substância desconhecida para o organismo e pode desencadear uma resposta imune do sistema imunológico (SPOSITO, 2009). Os anticorpos formados bloqueiam a atividade biológica e induzem a falha terapêutica (SILVA, 2018).

Estes anticorpos são chamados de neutralizantes ou bloqueadores, os neutralizantes se ligam aos antígenos da TBA diminuindo seus efeitos e ativando células de memórias que serão acionadas em aplicações sequenciais provocando resposta imune. A falha na ação tóxica da neurotoxina pode ser transitória, pelo fato de a aplicação no tratamento não ser eficiente ou permanente, não demonstrando resultados clínicos desejados na primeira e nas demais aplicações (SPOSITO, 2009). Para evitar a imunorresistência da TBA no organismo, recomenda-se utilizar a menor dose efetiva da toxina fazendo com que o intervalo entre as aplicações seja o maior possível (SILVA, 2018).

O tempo de intervalo entre uma aplicação e outra é muito importante pois o uso indiscriminado da neurotoxina pode causar paralisia permanente do musculo e necrose na região da aplicação. As dosagens inadequadas, erros de preparação, armazenamento e aplicação também podem interferir na resposta primaria e secundaria (SILVA, 2018).

3.6 PRODUTOS COMERCIALIZADOS

A toxina botulínica do tipo A é comercializada em duas marcas distintas: BOTOX® (*Allergan Inc., Irvine, CA*) e Dysport® (*Ipsen Limited, Berkshire, England*). Sendo a BOTOX® mais utilizada mundialmente e a Dysport® que é comercializada apenas nos países da União Europeia e no continente asiático. Já a toxina botulínica do tipo B, é encontrada no mercado apenas uma marca, a MYOBLOC® comercializada em solução aquosa somente nos EUA (SILVA, 2011).

Somente dois tipos de TB são apresentados comercialmente, as TB dos tipos A e B, que são agentes biológicos obtidos laboratorialmente, trata-se de substâncias cristalinas e estáveis, liofilizadas, associadas à albumina humana e, posteriormente a diluição, em solução de NaCl a 0,9%, são utilizadas. A TBA foi comercializada pela primeira vez nos EUA em 1989 pela *Allergan* como Toxina Botulínica (Botox®). Em 1991, uma fórmula distinta da TBA passou a ser comercializada fora dos EUA pela *Ipsen* como Toxina Botulínica (Dysport®). Ainda sobre a TBA, sabe-se que em 2002, foi comercializada como Toxina Botulínica (Botox Cosmetic®) pela *Allergan* com finalidades cosméticas (Botox® e Botox cosmetic®). Já a TBB (aprovada pela FDA em 2000) foi comercializada pela *Élan Pharmaceuticals* nos EUA como Toxina Botulínica (Mioblock®) (é conhecida como Neurobloc® na Europa) (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Figura 7 - Composição do Botox®

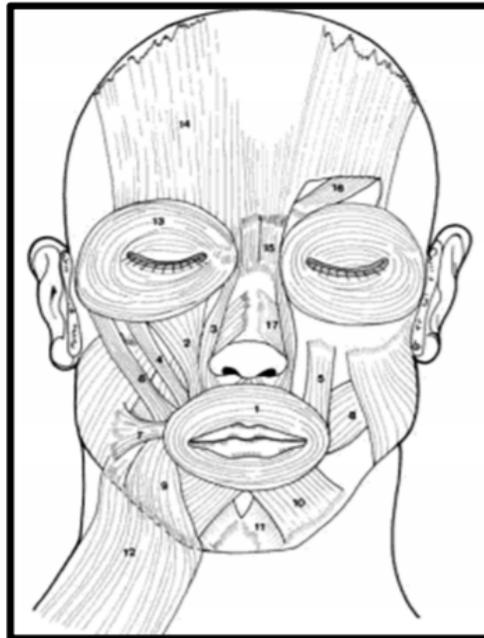
BOTOX®	Quantidades
Toxina Botulínica Tipo A	100 U
Albumina Humana	0,5mg
Cloreto de Sódio	0,9mg

Fonte: Duarte (2015).

3.7 APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA ENVOLVENDO MUSCULO FACIAL

Para a aplicação da Toxina Botulínica, exige-se conhecimento na área de Anatomia Humana, podendo ser introduzidas em diversos músculos. A zona facial é a principal área de aplicação desta toxina, tendo geralmente maior sentido estético (SILVA, 2011).

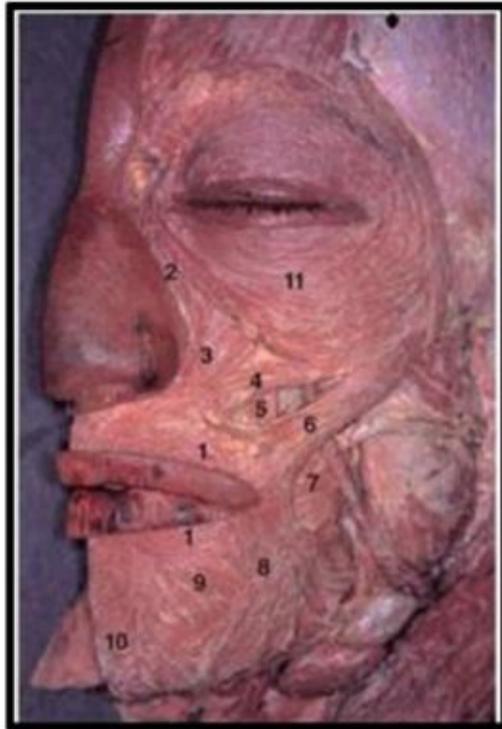
Figura 8 - Músculos de Expressão Facial



Fonte: Madeira (2016).

Sendo que na Figura 8, os números correspondem: (1) Músculo orbicular dos lábios; (2) Músculo levantador do lábio; (3) Músculo levantador do lábio superior e da asa do nariz; (4) Músculo zigomático menor; (5) Músculo levantador do ângulo da boca; (6) Músculo zigomático maior; (7) Músculo risório; (8) Músculo bucinador; (9) Músculo depressor do ângulo da boca; (10) Músculo depressor do lábio inferior; (11) Músculo mentoniano; (12) Músculo platisma; (13) Músculo orbicular do olho; (14) Músculo frontal; (15) Músculo prócero; (16) Músculo corrugador do supercílio; (17) Músculo nasal (MADEIRA, 2016).

Figura 9 - Músculos Peribucais



Fonte: Madeira (2016).

Sendo que na Figura 9, os números correspondem: (1) Músculo Orbicular dos Lábios; (2) Músculo Levantador do lábio superior e da asa do nariz; (3) Músculo Levantador do lábio superior; (4) Músculo Zigomático menor; (5) Músculo Levantador do ângulo da boca; (6) Músculo Zigomático maior; (7) Músculo Bucinador; (8) Músculo Depressor do ângulo da boca; (9) Músculo Depressor do lábio inferior; (10) Músculo Mentoniano; (11) Músculo Orbicular do olho (MADEIRA, 2016).

Cada local de aplicação da toxina botulínica possui suas próprias características. Isso faz com que as doses variem dependendo da área a ser aplicada, sendo importante destacar que os valores apresentados são referentes à Toxina Botulínica A, mais especificamente ao BOTOX® (SILVA, 2011).

Figura 10 - Músculos da face e rugas associadas

<u>Músculo</u>	<u>Rugas</u>
Frontal	Paralelas Horizontais sobre a testa
Prócero	Paralelas e Horizontais sobre a glabella
Corrugador do Supercílio	Oblíquas na região da glabella e quadrante superior interno da órbita. A sua acção sobre o músculo prócero resulta em linhas longitudinais na glabella.
Orbicular do olho	"Pés de Galinha"
Levantador da pálpebra superior	Não forma linhas de expressão (músculo funcional)
Zigomático maior	Colabora para o sulco nasogeniano, para as rugas em torno dos olhos e para a linha do sorriso.
Zigomático menor	Colabora para o sulco nasogeniano e para as rugas em torno dos olhos.
Levantador do lábio superior (porção malar)	Colabora para o sulco nasogeniano e para as rugas em torno dos olhos.
Levantador do lábio superior (porção nasal)	Colabora para as rugas da lateral do nariz, no canto interno dos olhos e para o início do sulco nasogeniano junto ao nariz.
Levantador do ângulo da boca	Colabora com a linha do sorriso.

Fonte: Huang; Rogachefsk; Fostr (2000).

Figura 11 - Músculos da face e rugas associadas (continuação)

<u>Músculo</u>	<u>Rugas</u>
Depressor do septo nasal	Horizontal entre a borda do lábio superior e a base do septo nasal.
Nasal (porção transversa)	Colabora para as linhas sobre o nariz nas suas laterais e para as linhas da região infra ocular interna.
Orbicular dos lábios	Linhas em torno da boca.
Bucinador	Pode colaborar com as linhas em torno da boca (músculo funcional).
Risório	Linha do sorriso
Depressor do ângulo da boca	Colabora para o sulco abaixo do queixo.
Depressor do lábio inferior	Colabora para o sulco abaixo do queixo.
Mentoniano	Forma a linha em meia-lua no queixo.
Platisma	Forma as rugas horizontais no pescoço e as bandas do platisma.

Fonte: Huang; Rogachefsk; Fostr (2000).

Todas as linhas e rugas encontradas na face possuem especificações no tratamento, que devem ser consideradas, de acordo com cada paciente (SILVA, 2011).

Figura 12 - Músculos adjacentes ao tratamento facial, pontos de aplicação e doses aplicadas (BOTOX®)

<u>Área de Tratamento</u>	<u>Músculos abrangidos</u>	<u>Pontos de aplicação</u>	<u>Dose inicial</u>
<u>Complexo glabellar e linhas verticais de expressão</u>	Corrugador do Supercílio; Próceros; Depressor do Supercílio; Orbicular do olho; Frontal.	3-7 pontos de aplicação (nos Homens são realizados mais pontos de aplicação).	Mulheres: 12-30U Homens: 14-40U
<u>"Pés de galinha"</u>	Porção lateral do M. orbicular do olho	2-5 pontos de aplicação.	12-30U
<u>Linhas horizontais de expressão da testa</u>	Frontal	4-8 pontos de aplicação.	Mulher: 10-20U Homem: 12-24U
<u>Linhas de "coelho" ("Bunny lines")</u>	Nasal	1 ponto de aplicação na linha média; 1 ponto de aplicação por cada lado.	1U, se necessário 2-5U, dividindo por cada lado a aplicar
<u>Rugas em torno da boca (Rugas Peribucais)</u>	Orbicular dos lábios	2-5 pontos de aplicação para iniciar; 1 ponto de aplicação/quadrante labial	4-10 U, dividindo pelos quadrantes a aplicar.
<u>Linha em meia-lua do queixo</u>	Mentoniano	1-2 pontos de aplicação	Mulher: 2-6 U Homem: 2-8 U

Fonte: Silva (2015).

Figura 13 - Músculos adjacentes ao tratamento facial, pontos de aplicação e doses aplicadas (BOTOX®) – continuação

<u>Área de tratamento</u>	<u>Músculos abrangidos</u>	<u>Pontos de aplicação</u>	<u>Dose inicial</u>
<u>Sorriso gengival</u> "Gummy Smile"	Levantador do lábio superior (porção nasal)	1 ponto de aplicação/lado	2-4 U divididas pelos lados a aplicar
<u>Linhas de marioneta</u> "Marionette Lines"	Depressor do ângulo da boca	1 ponto de aplicação/lado	4-10 U divididas por cada lado a aplicar

Fonte: Silva (2011).

3.8 PROTOCOLO GERAL PARA REALIZAR A APLICAÇÃO

Segundo Silva (2011) existem parâmetros que são essenciais em todas as aplicações da toxina botulínica, ou seja, um protocolo geral. Tal protocolo deve ser seguido de forma minuciosa, sem que nenhuma etapa seja omitida. Sendo assim, os princípios fundamentais para todas as aplicações são:

- Esterilização e preparo da pele – a área a ser tratada deve ser desinfetada com álcool, o qual deve ser totalmente seco antes do procedimento, para que não ocorra a desnaturação da proteína;
- Acomodação do paciente – Cabeça abaixo do nível do aplicador;
- Fotografar para posterior comparação (antes e depois);
- Utilização de gelo como forma de anestésico local (é possível que a utilização dele provoque dores de cabeça no paciente), e no caso de pacientes mais sensíveis realizar a aplicação de anestésico local;
- Utilizar EMG (Electromiografia) como forma de auxiliar o profissional, indicando a posição da agulha durante a aplicação, apesar de não permitir a determinação do músculo em que a agulha está localizada, portanto não é utilizado no tratamento de hiperidrose;

- Utilizar seringas descartáveis, com 1ml, de marcas que permitam visualização dos volumes injetados, sendo o calibre da agulha de 30-32.

Posteriormente ao protocolo geral, realiza-se a aplicação conforme a área desejada.

3.9 MANUSEAMENTO DA TOXINA BOTULINICA A (BOTOX®)

Devido ao fato desta toxina encontrar-se em forma de pó liofilizado estéril, em frascos preenchidos a vácuo, a sua utilização necessita de diluição, que deve realizada com uma solução salina e sem conservantes (soro fisiológico a 0,9%), sendo que o uso de água destilada ou de solução salina em concentrações mais altas tornam a injeção mais dolorosa. Além disso, ao utilizar uma solução salina com conservantes, pode ocorrer alteração na potência da toxina, já que o seu pH também seria alterado (DUARTE, 2015).

O manuseamento da toxina botulínica deve ser realizado minuciosamente, com todo cuidado possível, sendo que a estrutura da mesma se baseia em um complexo cristalino da proteína com alto peso molecular da toxina e por uma hemaglutinina, o que pode ser facilmente desnaturado conforme a agitação dessa solução. As seguintes precauções são necessárias para que a sua potência seja mantida: conservar a temperatura de aproximadamente 5°C, ou sob refrigeração (2°C e 8°C) quando se encontra em frascos a vácuo. Se estiver diluída em solução salina (sem conservantes), deve ser utilizada em curto espaço de tempo, podendo ser guardada no frio (2°C e 8°C) até 4 horas. Levando em conta que a toxina botulínica é uma bactéria termolábil, sabe-se que a mesma pode ser inativada por alterações de pH e por ebulição. Portanto, o armazenamento do produto diluído pode fazer com que ele perca sua potência ao longo do tempo. Se a solução retornar ao congelamento por duas semanas, perde cerca de 70% da sua potência (DUARTE, 2015).

Devem ser considerados alguns parâmetros no manuseamento da toxina botulínica, como: a injeção deve ser reconstituída com soro fisiológico; Deve-se evitar agitação durante o processo da reconstituição; Sugere-se teoricamente, o uso do BOTOX® até 4 horas depois do processo da reconstituição, apesar de muitos estudos pontuarem a não influencia deste procedimento, além disso a prática clínica

não acompanha esta teoria, afirmando que a potência desta toxina permanece de 4 a 6 semanas depois da reconstituição (SILVA, 2011).

3.10 CONTRA-INDICAÇÕES E EFEITOS ADVERSOS

Algumas condições contra-indicam a utilização da toxina botulínica tipo A. Estas contra-indicações são divididas em absolutas e relativas, de forma que as relativas devem analisadas pelo profissional de acordo com o caso, e a individualidade de cada paciente (DUARTE, 2015).

Figura 14 - Contra-indicações para o bloqueio com toxina botulínica Tipo A

ABSOLUTAS	RELATIVAS
<ul style="list-style-type: none"> ■ Alergia conhecida ao medicamento ou aos seus componentes. ■ Infecção no sítio do bloqueio. ■ Gravidez e aleitamento (categ. C). ■ Expectativa irreal do paciente. ■ Instabilidade emocional. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Doença neuromuscular associada (síndrome pós-polio, miastenia gravis, esclerose lateral amiotrófica, entre outros). ■ Pessoas que necessitam da expressão facial. ■ Coagulopatia associada e/ou descompensada. ■ Doença autoimune em atividade. ■ Falta de colaboração do paciente para o procedimento global. ■ Uso de potencializadores como aminoglicosídeos até 4 semanas antes do procedimento. ■ Uso de aspirina ou anti-inflamatórios não esteroides até 4 semanas antes do procedimento.

Fonte: Duarte (2015).

Duarte (2015), identifica alguns possíveis efeitos-colaterais como complicações, que podem ser classificadas como relativas, raras e descritas.

Figura 15 - Complicações

RARAS	RELATIVAS	DESCRITAS
<ul style="list-style-type: none"> ■ Alergia - erupção de pele difusa (anafilaxia não descrita). ■ Atrofia focal. ■ Diplopia, dificuldade de acomodação visual. mação de ant%). ■ Sudoração alterada. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dor. ■ Hematoma. ■ Sensação de perda de força. ■ Edema discreto. ■ Sintomas gripais e gastrointestinais. ■ Infecção local. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ptose de pálpebra e de sobrancelhas. ■ Disfagia. ■ Alteração da expressão ou face paralisada (máscara). ■ Assimetria. ■ Alteração funcional, fraqueza muscular intensa ou generalizada.

Fonte: Duarte (2015).

Relativas são as complicações que são evitáveis e/ou podem ser resolvidas. Em relação as complicações raras, devido a sua gravidade, necessitam de cuidados especiais. A complicações descritas por sua vez, são caracterizadas por erros técnicos, de forma que podem ocorrer por um erro na avaliação clínica e funcional do paciente, erro na dosagem ou erro na diluição da medicação (DUARTE, 2015).

A respeito da sobredosagem, até o momento não existem relatados casos em que ocorreram toxicidade sistêmica a partir da utilização excessiva da toxina botulínica tipo A, no entanto o valor estimado é de 3000 U a 30000 U para que ocorra intoxicação letal em seres humanos. Remenda-se que no caso de intoxicação, o paciente seja monitorado por dias, a fim de observar possíveis sinais e/ou sintomas, como por exemplo fraqueza ou paralisia muscular. Além disso, no caso de sobredosagem, é possível administrar a antitoxina botulínica, dentro do tempo máximo de 21 horas após a intercorrência (DUARTE, 2015). Pacientes que apresentam sintomas de intoxicação por esta toxina, devem ter a internação como uma opção (SILVA, 2011).

Além disso, são necessários cuidados em relação aos possíveis efeitos colaterais por interação medicamentosa, principalmente porque existem medicamentos que realçam e potencializam a toxina botulínica, interferindo na interação neuromuscular, por exemplo os antibióticos, bloqueadores dos canais de

cálcio, ciclosporina, aminoquinolinas, D-penicilamina, D-tubocurarina, Galamina e Succinilcolina (DUARTE, 2015).

4 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica com caráter descritivo baseado em livros, dissertações, teses e artigos científicos, em sua maioria publicados no banco de dados do Scielo, Google Acadêmico, Lilacs e Pubmed, durante o período de 2000 a 2020 onde foram pesquisados os temas relacionados a toxina botulínica e suas aplicações na estética, assim como efeitos adversos e resultados nos idiomas Inglês e Português.

5 CONCLUSÃO

Levando em consideração que a perspectiva de tempo de vida tem aumentado de forma geral no mundo, ao passo que a ciência vem expandindo em relação a infinitas novas possibilidades, fica claro que a procura por procedimentos que permitam o rejuvenescimento tende a crescer cada vez mais. A TBA, assim com demais substâncias que possuem finalidade semelhante, insere-se de forma positiva neste contexto.

O conhecimento da toxina, seu mecanismo de ação e cuidados necessários, são de suma importância para que seja possível e segura a sua utilização. Além destes fatores, tratando-se de uma toxina que se encontra inserida em meio estético, é importante ressaltar a necessidade da conscientização tanto por parte dos usuários, quanto no âmbito dos profissionais da área, estejam eles envolvidos de forma científica, laboratorial ou em prática clínica.

Através da análise dos diversos determinantes do tratamento dos sinais de envelhecimento com a TBA, o presente estudo permitiu a constatação de que a utilização desta toxina tende a ser satisfatória quando aplicada de maneira correta. Além disso, através do trabalho em questão pode-se observar o importante papel da biomedicina neste campo que vem se expandindo, tratando-se de uma ciência inserida principalmente em meio laboratorial, todas as alterações e possibilidades futuras da TBA, serão estudadas e terão relação direta com a mesma.

REFERÊNCIAS

- AOKI K. R. Pharmacology of Botulinum neurotoxins. **Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 15, n. 2, p. 81-85, 2004.
- BARBOSA, C. M. R.; BARBOSA, J. R. A. **Toxina Botulínica em Odontologia**. Ed. 1. Elsevier, Rio de Janeiro, 2017.
- BATISTELA, M. A.; CHOROLLI, M.; LEONARDI, G. R. Abordagens no estudo do envelhecimento cutâneo em diferentes etnias. **Rev. Bras. Farm.**, v. 88, n. 2, p. 59-62, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Botulismo: causas, sintomas, tratamento, diagnósticos e prevenção**. Brasília, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual integrado de vigilância epidemiológica do botulismo**. Brasília, 2006.
- BRATZ, P. D. E.; MALLET, E. K. V. Toxina Botulínica tipo A: Abordagens em saúde. **Revista saúde integrada**, v. 8, p. 15-16, 2015.
- CARTEE, T. V.; MONHEIT, G. D. An overview of botulinum toxins: past, present, and future. **Clin Plast Surg**, v. 26, p. 409-438, 2011.
- CHAVES, C. T. M.; PAULA, F. R. **A Utilização da Toxina Botulínica do Tipo A no Rejuvenescimento Facial**. Anais do 14 Simpósio de TCC e 7 Seminário de IC da Faculdade ICESP, v. 12, p. 245-251, 2018.
- COLHADO, O. C. G; BOEING, M.; ORTEGA, L. B. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 59, n. 3, 2009.
- DUARTE, M. J. S. **Toxina Botulínica para além da Cosmética**. Faculdade de Ciências e Tecnologia do Algarve – Ualg, 2015. Disponível em: <<https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/7804/1/fim.pdf>>. Acesso em: 16 set. 2020.
- FELIPE, P. M. **Os efeitos da microcorrente com eletrodos móveis sobre as linhas de expressão na região orbicular do olho**. Criciúma, 2011. Disponível em: <<http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/696/1/Patr%C3%ADcia%20Mendes%20Felipe.pdf>> Acesso em: 4 mai. 2020.
- GUIRRO, E. C. O.; GUIRRO, R. R. J. **Fisioterapia Dermato- Funcional: Fundamentos Recursos-Patologias**. Ed. 3. São Paulo, 2004.
- HUANG, W.; ROGACHEFSKY, A. S.; FOSTR, J. A. Browlift with botulinum toxin. **Dermatol Surg**, v. 26, n. 1, p. 56-60, 2000.

MACEDO, M. C. A.; TENÓRIO, C. A. Tratamento de Rugas: Uma Revisão Bibliográfica sobre carboxiterapia, radiofrequência e microcorrente. **Visão Universitária**, v.56, n. 33, p. 59-78, 2015.

MADEIRA, M. C. **Anatomia Facial com Fundamentos de Anatomia Sistêmica Geral**. Sarvier, 2ª edição, cap 6, pg 84. 2016.

MAYEAUX, E.J. **Guia Ilustrativo de Procedimentos Médicos**. Ed. 1. Artmed, Porto Alegre, 2012.

NASCIMENTO, C.B.L. **Principais complicações decorrentes do uso da toxina botulínica tipo A**. Instituto de Ensino Superior e Pesquisa centro de capacitação Educacional. 2016. Disponível em: <<https://www.cceursos.com.br/img/resumos/principais-complica--es-decorrentes-do-uso-da-toxina-botul-nica-tipo-a2.pdf>>. Acesso em: 6 mar. 2020.

NUNES, L. C. S.; NEVES, J. C. F. **Tratamento da melnose solar com a luz intensa pulsada**. IBRM, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <<https://www.ibmr.br/files/tcc/tratamento-da-melnose-solar-com-a-luz-intensa-pulsada-lara-campos-da-silva-nunes-e-jaqueline-coelho-felipe-das-neves.pdf>>. Acesso em: 9 mai. 2020.

OLIVEIRA, A. Estética facial - doença de pele lentigo. **CTP**, 2010. Disponível em: <<https://www.cpt.com.br/cursos-estetica-e-beleza/artigos/estetica-facial-tratamento-para-doenca-de-pele-lentigo>>. Acesso em: 5 jun. 2020.

PINTO, M. S. S. **Fotoenvelhecimento: Prevenção e Tratamento**. Universidade do Algarve Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2014. Disponível em: <<https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/8225/1/Fotoenvelhecimento%20-%20Preven%c3%a7%c3%a3o%20e%20Tratamento%20com%20assinatura%20digital%20%281%29.pdf>>. Acesso em: 1 mai. 2020.

POPOFF M. R.; MARVAUD J. C.; RAFFESTIN S. Mechanism of action and therapeutic uses of botulinum and tetanus neurotoxins. **Ann Pharm Fr**, n. 59, n.3, p. 176-190, 2001.

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

RIBEIRO, I. N.S.R. *et al.* O uso as toxinas botulínicas tipo "A" nas rugas dinâmicas do terço superior da face. **Revista da Universidade Ibirapuera**, v. 7, p. 31-37, 2014.

RUIVO, A. P. **Envelhecimento Cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação**. Universidade Fernando Pessoa, 2014. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4413/1/PPG_21481.pdf>. Acesso em: 1 mai. 2020.

SANTOS, C. S.; MATTOS, R. M.; FULCO, T.O. Toxina Botulínica tipo A e suas complicações na estética facial. **Rev. Episteme Transversalis**, v.6, n. 2, 2015.

SANTOS, M. P.; OLIVEIRA, N. R. F. Ação das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Disciplinarum Scientia**, v. 15, n. 1, p. 75-89, 2014.

SHETTY, M. K.; Guidelines on the use of botulinum toxin type A. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, v.22, n. 13, p. 15-18, 2008.

SILBERSTEIN, M. S. Botulinum neurotoxins: origins and basic mechanisms of action. **Pain Pract**, v. 4, n. 1, p. 19-26, 2004.

SILVA, A. L. F. **Toxina Botulínica na Biomedicina Estética: Uma Revisão Integrativa**. 2018. Disponível em: <<http://www.sistemasfacenern.com.br/repositorio/admin/acervo/740df68354f624df228ee2431ca6fe0d.pdf>>. Acesso em: 20 mai. 2020.

SILVA, J. F. N. **Aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações - Revisão Bibliográfica**. 2011. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/57190/2/Joana%20Filipa%20Nogueira%20da%20Silva%20%20pdf.pdf>>. Acesso em: 5 mar. 2020.

SCHMITT, J. V.; MIOT, H. A. Queratoses actínicas: revisão clínica e epidemiológica. **An. Bras. Dermatol**, v.87, n.3, p.425-434, 2012.

SOVINSKI, S. R. P. *et al.* Avaliação estética da face em indivíduos com deformidades dentofaciais. **Rev. CEFAC**, n. 18, v. 6, 2016.

SPOSITO M. M. M. Toxina Botulínica do Tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico. **Acta Fisiátrica**, v. 16, n. 1, p. 25-37, 2009.

TESTON, A. P.; NARDINO, D.; PIVATO, L. Envelhecimento cutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. **Rev. Uningá Review**, v. 1, n. 1, 2010.