Revisão das Complicações da Utilização da Toxina Botulínica Full Face

Review of Complications of Using Full Face Botulinum Toxin

DOI: 10.46919/archv1n6-018

Recebimento dos originais: 01/09/2020

Aceitação para publicação: 30/10/2020

Adriana Novaes Rodrigues

Doutora em Ciência pela Universidade de São Paulo

Instituição: Universidade de São Paulo

Endereço: Av. Dr. Arnaldo, 455 - Cerqueira César • CEP: 01246903 • São Paulo - SP – Brasil.

E-mail: a.novaes@live.com

Maria Fernanda Maluf Novaes Franco

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Barão de Mauá

Endereço: R. Ramos de Azevedo, 423 - Jardim Paulista, Ribeirão Preto - SP, 14090-062

E-mail: mariafernanda.vest19@outlook.com

RESUMO

Introdução: A toxina botulínica (BoNT) é uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*. Dentre os oito tipos de neurotoxinas, a do tipo A, sendo a mais utilizada. Entretanto, alguns riscos e possíveis complicações decorrentes do uso dessa substância podem acontecer. **Objetivo:** Revisar a literatura abordando os eventos adversos decorrentes do uso da BoNT. **Resultados:** apesar de ser um procedimento considerado seguro e minimamente invasivo, a aplicação da BoNT pode causar algumas complicações leves a graves. **Conclusão:** É fundamental que os profissionais envolvidos neste procedimento, saibam reconhecer e intervir nas possíveis complicações.

Palavras-chave: Toxina Botulínica, Complicações, Neuro toxinas, Estética.

ABSTRACT

Introduction: Botulinum toxin (BoNT) is a neurotoxin produced by *Clostridium botulinum*. Among the eight types of neurotoxins, type A, the most used. However, some risks and possible complications resulting from the use of this substance can happen. **Objective:** To review the literature addressing the adverse events resulting from the use of BoNT. **Results** Despite being a procedure considered safe and minimally invasive, the application of BoNT can cause some mild to severe complications. **Conclusion:** It is essential that the professionals involved in this procedure, know how to recognize and intervene in possible complications.

Keyword: Botulinum Toxin, Complications, Neuro toxins, Aesthetics.

1 INTRODUÇÃO

Produzida pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*, a toxina botulínica (BoNT), foi a primeira proteína microbiana a ser utilizada de forma injetável para tratamento de diversas patologias¹. Foi desenvolvida inicialmente, em laboratórios de guerra². Estruturalmente, os BoNT consistem em

cadeias polipeptídicas leves e pesadas de cerca de 100 e 50 kDa de tamanho, respectivamente, acopladas por uma ponte dissulfeto³. A cadeia pesada da BoNT liga-se a seus receptores nos terminais pré-sinápticos dos neurônios colinérgicos e entra no citoplasma dos neurônios como endocitose, mediada por receptor, onde a ligação dissulfeto entre duas cadeias polipeptídicas de BoNTs desassocia-se e ganham sua forma ativada⁴. A cadeia leve se liga para inativar as proteínas, como a proteína associada ao sinaptossoma (SNAP)-25, a proteína de membrana associada à vesícula (VAMP) e a syntaxina que são responsáveis pela fusão do neurotransmissor contendo vesículas com a bicamada lipídica na fenda sináptica, evitando assim a liberação de terminações nervosas polinérgicas, parassimpáticas e simpáticas pós-ganglionares de acetilcolina (ACh). Apresenta sete tipos diferentes nomeados de A a G e tem ação sobre a musculatura voluntária através da inibição da liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares⁵. Os diferentes tipos de toxinas, interferem, especificamente, com diferentes proteínas envolvidas no acoplamento, fixação e fusão das vesículas sinápticas e da membrana pré-sináptica⁶.

Sendo assim, através de uma quimiodesnervação, a neurotoxina botulínica (BoNT) se tornou um dos agentes terapêuticos mais polivalentes na medicina moderna. Com diversas aplicações clínicas, o uso da neurotoxina botulínica tem se expandido durante as últimas três décadas, com uma expansão para parte cosmética. A melhor compreensão das complicações causadas pelo uso desta neurotoxina será, primordial para adequação às necessidades e condições dos pacientes.

Revisar a literatura abordando os efeitos adversos decorrentes do uso terapêutico e cosmético da TB.

2 REVISÃO DAS COMPLICAÇÕES

Em relação a medicina estética, desde 2008, o FDA tem advertido sobre doses de BoNTA não controladas, utilizadas de forma aleatória, com complicações pelo halo de ação da toxina.⁷

As complicações estéticas mais relatadas estão associadas a diluições incorretas, aplicações em áreas não recomendadas, massagens na área de aplicação pós procedimento imediato, erro de técnica com o posicionamento inadequado da agulha e /ou erro na dose de BoNTA⁸.

O hiper lacrimejamento pode ocorrer e sincinesia, quando o uso da BoNTA, após paralisia facial, por uso excessivo da substância⁸.

A elevação excessiva da cauda do supercílio é a mais comum complicação, com cerca de 33% dos casos relatados. Ocorre principalmente por variações anatômicas ou com musculatura frontal vigoroso ou supercílios desarmônicos. É um efeito indesejável e esteticamente prejudicial a harmonização facial. Ocorre por uma ação compensatória da porção lateral do músculo frontal quando toda a região central da testa e glabella estiver paralisada⁹.

Devido a rica vascularização da face, eritema e hematoma ocorrem em cerca de 25% das complicações são comuns e estão relacionados a ruptura da pequena irrigação cutânea, por trauma da própria agulha ao ser realizado o procedimento.¹⁰

A ptose palpebral com alteração do arco superior da íris foi relatada em cerca de 15% dos casos. Esta complicação está relacionada à aplicação da BoNT na região da glabella e fronte ou pela aplicação no septo orbital, causando paralisia do músculo levantador da pálpebra superior. Os sintomas aparecem após 7 a 10 dias da aplicação. Todos os pacientes podem apresentar certo grau de dor ou desconforto com a aplicação. Ptose palpebral é a complicação mais frequente e é resultante da passagem da toxina pelo septo orbitário, tanto por difusão quanto por aplicação inadvertida. A incidência média foi de 13,4%, segundo Dutton⁽⁴⁾.

Uma complicação, também comum (9% dos casos relatados), é a ptose do lábio superior consequente da paralisia do músculo levantador do lábio superior e/ou zigomático maior. Esta complicação acontece quando a BoNT é aplicada na região infraorbitária ou malar, para correção das rugas da pálpebra inferior, das rugas zigomáticas, da hipertrofia do músculo orbicular e na região nasal para correção do “sinal da toxina botulínica”.¹⁰

Erros técnicos, como aplicações fora das áreas não recomendadas ou superdosagem na região do mento e nos depressores do ângulo da boca, ocasionam dificuldade na movimentação do lábio inferior, além das alterações labiais inestéticas durante o sorriso. Estas alterações causam prejuízo das funções da boca, como mordedura involuntária da língua e modificação da fala, além de parestesia dos lábios, perda do desenho do filtro, dificuldade de movimentação da saliva na boca e perda de saliva durante a fala, o que cria desconforto ao paciente e situação inestéticas aos mesmos.¹⁰ Não se pode deixar de citar o posicionamento inadequado ou falha na dose de toxina botulínica, podendo resultar em perda de expressão facial e desfigurações⁸.

Reações generalizadas, incluindo náusea, mal-estar, sintomas semelhantes aos da gripe e erupções cutâneas, podem resultar da difusão da neurotoxina na circulação sistêmica e são tratadas de forma terapêutica com base nos sintomas. As reações sistêmicas são consideradas hipersensibilidade à BoNT ou a um dos componentes (ou seja, albumina ou lactose) na suspensão. As alergias são raras, mas foram relatados relatos de casos de erupção fixa por medicamento, reação anafilática localizada na perna e desenvolvimento de nódulos sarcóides por estimulação antigênica após a injeção¹¹

O eritema, dor, equimose, ptose palpebral e superciliar, ptose do lábio superior, elevação excessiva da cauda do supercílio estão amplamente descritos na literatura especializada. Contudo, atualmente, devido ao uso indiscriminado na estética e muitas vezes associadas a uma técnica inadequada, as toxinas botulínicas (BoNTs), passaram a ser consideradas substâncias com um grande

poder nocividade aos seres humanos, quando não respeitado os protocolos.¹² Os tipos de BoNT A, B, E e F têm sido diretamente relacionados a doenças humanas letais¹³, sendo a toxina A, a mais empregada no uso estético.

Entre os efeitos, com potenciais maléficos aos seres humanos, estão a paralisia muscular e a morte que são mediados pelos bloqueios da BoNT na liberação de ACh e subsequente parada na via de sinalização colinérgica nas junções sinápticas.¹¹ Outros sintomas relacionados a intoxicação BoNTs, podem variar xerose ocular e oral, tosse, retenção urinária, variações da pressão arterial, arritmias cardíacas, fadiga e dispneia¹⁴

A cefaleia e as náuseas, até então associadas apenas ao quadro de ansiedade da paciente¹⁰, atualmente estão associadas a doses incorretas e a trauma no injetar, atingindo o periósteo¹⁵

Outra preocupação crescente no meio médico é a formação de anticorpos. Apesar do uso clínico da BoNTA ser através da administração local, sua presença na corrente sanguínea tem sido relatada, através das técnicas de ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay) ou RIA (radioimmunoassay). As aplicações frequentes em intervalos curtos e a alta carga proteica associada à BoNT, nas formas comercialmente disponíveis do produto, aumentam o risco de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes¹⁶. Quando anticorpos contra a BoNT são formados, a duração da ação e a duração máxima dos efeitos terapêuticos são usualmente reduzidas constituindo a falha terapêutica parcial¹⁷.

A resposta fisiológica a este efeito, está na imunogenicidade, que é à capacidade de um produto de proteína induzir a formação de anticorpos e a não resposta secundária, que descreve o situação em que um paciente inicialmente responde à terapia, mas perde a responsividade clínica ao longo do tempo com repetidos tratamentos¹⁷.

A não resposta primária ocorre, quando um paciente não responde ao primeiro e a qualquer administração de uma terapia. O primeiro pode ser devido à formação de anticorpos neutralizantes; no entanto, a presença de tais anticorpos nem sempre prediz a não resposta ao tratamento, uma vez que pelo menos alguns pacientes com neutralização os anticorpos retêm a sensibilidade normal às neurotoxinas botulínicas¹⁸.

A diplopia também tem sido relatada como uma complicação oftálmica da aplicação de BoNTA. Apesar de rara e transitória que está relacionada à quimiodenervação de grupos musculares adjacentes¹⁹.

Outros efeitos colaterais, com uma variedade de reações cutâneas, pouco relatados, são as reações exantemáticas, edema, prurido, alteração na cor da pele no local da injeção, erupção psoriasiforme e reações anafiláticas²⁰. Granuloma sarcoidal também foi relatado após injeção de BoNTA²¹. Várias marcas de BoNTA foram relatadas como causadoras de reações bizarras²². As diferenças entre os produtos incluem desde o processo de fabricação, até os métodos de ensaio usados para determinar

unidades de atividade biológica. Essas diferenças resultam em um conjunto específico de interações entre cada produto BoNTA e o tecido injetado²³. Consequentemente, os produtos mostram diferenças em seus perfis e houve um relato recente de reação alérgica grave causada pela injeção de toxina botulínica chinesa A para tratar rugas faciais²⁴

O mecanismo pelo qual BoNTA induz a reação alérgica grave é pouco conhecido, sendo que o potencial alérgico imunológico da própria toxina, possa induzir a reação alérgica, o efeito da albumina sérica humana ou gelatina adicionada à toxina também pode estimular da reação imunológica²⁴.

Outros sintomas, mais raros e basicamente revelados por neurologistas e outros especialistas que utilizam maiores doses de TB, são: ectrópio, ceratoconjuntivite, visão borrada ou dupla, alterações musculares decorrentes de má aplicação, sensação de corpo estranho nos olhos, estrabismo não corrigido com lacrimejamento, fraqueza muscular, parestesias, fadiga e boa seca²⁵

Pouco discutido, mas não menos importante, o armazenamento da BoNTA por um profissional não médico, assim como reaproveitamento fora dos padrões específicos de cada laboratório, a possibilidade de contaminação ou reação a produtos aditivos não padronizados, como gelatina ou sacarose²⁶.

No entanto, a maioria destes efeitos, tanto locais quanto sistêmicos, são temporários, o conhecimento farmacológico, técnico, além da administração com menor número de doses e em quantidade mínima necessária da toxina é fundamental para que, os efeitos cumulativos da toxina no sistema neuromuscular, possam ser minimizados²⁷.

Em conclusão, os médicos envolvidos nos procedimentos injetáveis com toxina botulínica, devem estar tecnicamente aptos a reconhecer e intervir, nas possíveis complicações, pois algumas delas podem causar reações graves e inestéticas aos pacientes.

REFERENCIAS

1. Johnson EA. Biomedical aspects of Botulinum toxin. J. Toxicol- Toxin Reviews 1999;18(1):1-15.
2. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R , Montecucco C. Biological Actions of Botulinum Neurotoxins Pharmacological Reviews April 1, 2017, 69 (2) 200-235; DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.116.012658>
3. Poulain B, MR.Popoff. Neurotoxine botulique : mécanismes moléculaires et cellulaires de son action sur le système nerveux, Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 10.1016/j.banm.2020.01.022, (2020).
4. Hassaan, H. Bashir, Joseph Jankovic, Treatment of Tardive Dyskinesia, Neurologic Clinics, 10.1016/j.ncl.2020.01.004, (2020).
5. Zornetta I, Azarnia, Tehran D, Arrigoni G, Anniballi F, Bano L, Leka O, et al. The first non Clostridial botulinum-like toxin cleaves VAMP within the juxtamembrane domain. Sci Rep 2016-6:30257.
6. Wheeler A and Smith HS Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. Toxicology 2013 -306:124–146
7. Carruthers JDA, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. J Dermatol Surg Oncol 1992;18: 17-21.
8. Jankovic J. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. Mov. Disord. 2004;19(Suppl. 8):S109–S115.
9. Santos, TJ. Aplicação da toxina Botulínica em Dermatologia e estética e suas complicações: Revisão da Literatura. (2013) Trabalho de obtenção de título de pós-graduação em Dermatologia – Núcleo Alfenas.
10. Maio, M. Tratado de Medicina Estética. 2011 .2.ed, v.2, São Paulo: Roca.
11. Assmann T, Krah D, Mang R. Cutaneous sarcoidal granuloma after botulinum toxin type A injection. J Am Acad Dermatol. 2013;69:e247–9
12. Setler PE - Therapeutic use of botulinum toxins: background and history. Clin J Pain 2002;18(6 suppl):s119-124.
13. Uwe W, Mühlenhoff C, Benecke R, Dressler D, Mix E, Alt J et al Frequency and risk factors of antibody-induced secondary failure of botulinum neurotoxin therapy Neurology May 2020, 94 (20) e2109- e2120; DOI: 10.1212/WNL.0000000000009444
14. Santos, JS; Pignata V, Costa M. Epidemiologia e fatores de riscos relacionados à intoxicação alimentar causada por Clostridium Botulinum: Uma revisão narrativa. Clinical & Biomedical Research, [S.l.], v. 39, n. 2, aug. 2019. ISSN 2357-9730. Available at: <<https://www.seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/85961>>. Date accessed: 16 sep. 2020.
15. Cardoso F - Toxina botulínica tipo B no manejo de distonia não responsiva à toxina botulínica tipo A. Arq Neuropsiquiatr 2003;61: 607-610
16. Mejia NI, Vuong KD, Jankovic J - Long-term botulinum toxin efficacy, safety and immunogenicity. Mov Disord 2005;20:592-597
17. Comella CL - Interim results of an observation study of neutralizing antibody formation with the current preparation of botulinum toxin type A treatment for cervical dystonia. Neurology 2004;62:6141

18. Atassi MZ, Dolimbek BZ, Jankovic J, Steward LE, Aoki KR Regions of botulinum neurotoxin A light chain recognized by human anti-toxin antibodies from cervical dystonia patients immunoresistant to toxin treatment. The antigenic structure of the active toxin recognized by human antibodies. *Immunobiology*.2011. 216:782–792.
 19. Sheen-Ophir S, Almog Y. Harefuah. 2013;152(2):98-122
 20. Bowden JB, Rapini RP. Psoriasiform eruption from intramuscular botulinum A toxin. *Cutis*. 1992;50:415–6
 21. Namazi N, Najar Nobari N. *J Cosmet Dermatol*. 2020; 19(8):1936-1939.
 22. Pickett A, Mewies M. Serious issues relating to the clinical use of unlicensed botulinum toxin products. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:149–50 .
 23. Brin MF, James C, Maltman J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics*. 2014;8:227-241.
 24. Careta MF, Delgado L, Patriota R. Report of allergic reaction after application of botulinum toxin. *Aesthet Surg J*. 2015;35:102-5.9.
 25. Kede, MPV.; Sabatovich, O. *Dermatologia Estética*. 2ª ed, Ed.Atheneu. Rio de Janeiro, 2009,p.563-580.
 26. Silva, KCCL. Reação alérgica após aplicação toxina botulínica. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, [S.l.], nov. 2018. ISSN 1984-4840. Disponível em: <<https://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/40042>>. Acesso em: 16 set. 2020.
- Sposito MMM. Toxina botulínica do tipo A: mecanismo de ação. *Acta Fisiatr*. 2009;16(1):25-37.