

## Fatores contribuintes no efeito prolongado da toxina botulínica

Contributing factors in the prolonged effect of botulinum toxin

Factores que contribuyen al efecto prolongado de la toxina botulínica

Recebido: 18/12/2023 | Revisado: 27/12/2023 | Aceitado: 28/12/2023 | Publicado: 02/01/2024

### **Vitória Regina Lago Lacerda**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4781-5029>  
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil  
E-mail: [vitoria.lre@gmail.com](mailto:vitoria.lre@gmail.com)

### **Paulo de Oliveira Arnaud Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3456-1627>  
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil  
E-mail: [pauloarnaudferreira@hotmail.com](mailto:pauloarnaudferreira@hotmail.com)

### **Marcus Vinícius Braga Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0766-2620>  
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil  
E-mail: [marvinicius.bs@gmail.com](mailto:marvinicius.bs@gmail.com)

### **Marco Antonio D'Almeida Gomes dos Santos Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5342-6863>  
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil  
E-mail: [marcodalmeida10@gmail.com](mailto:marcodalmeida10@gmail.com)

### **Leonardo César Soares Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6006-3331>  
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil  
E-mail: [leocsl2004@gmail.com](mailto:leocsl2004@gmail.com)

### **Isabela Guerreiro Diniz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7827-6328>  
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil  
E-mail: [isabelagdiniz@gmail.com](mailto:isabelagdiniz@gmail.com)

### **Márcia Cristina Monteiro Guimarães**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8759-0995>  
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil  
E-mail: [marciacmguimaraes30@gmail.com](mailto:marciacmguimaraes30@gmail.com)

### **Resumo**

A enzima botulínica, mais comumente referida como toxina botulínica ou Botox (TB), é uma neurotoxina derivada da bactéria Gram-positiva. A eficácia da toxina botulínica pode variar de pessoa para pessoa e depende da dose administrada, da técnica de aplicação e da indicação para a qual está sendo usada. Mediante isso, este estudo objetiva investigar os fatores contribuintes do efeito prolongado da toxina botulínica, por meio de uma revisão integrativa. Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, que tem o intuito de explorar e sintetizar uma análise sobre o uso da enzima botulínica e os efeitos contribuintes de ação prolongada na área estética, mediante buscas de estudos publicados mais representativos acerca da temática em questão. Após critério de inclusão e exclusão, selecionou-se 15 manuscritos para apresentação e discussão dos resultados, pois, responderam aos objetivos supracitados. As amostras foram provenientes majoritariamente da base Medline/PubMed com 67% das buscas, seguida por Scielo 27%, com 65% destes utilizando ensaio clínico de abordagem qualitativa. Estudos clínicos mostraram que a toxina botulínica tipo A pode ser eficaz na redução da frequência e intensidade das crises de migrânea em pacientes com migrânea crônica. No entanto, nem todos os pacientes respondem da mesma forma, e os benefícios podem variar. Além disso, é importante discutir com um profissional de saúde as potenciais reações adversas e considerações específicas antes de optar por esse tratamento. Entretanto, a aplicação da toxina botulínica pode trazer consigo alguns efeitos colaterais decorrentes da injeção ou do produto.

**Palavras-chave:** Enzima botulínica; Botox; Efeito prolongado; Fatores contribuintes.

### **Abstract**

Botulinum enzyme, more commonly referred to as botulinum toxin or Botox (BT), is a neurotoxin derived from Gram-positive bacteria. The effectiveness of botulinum toxin can vary from person to person and depends on the dose administered, the application technique and the indication for which it is being used. With this in mind, this study aims to investigate the factors contributing to the prolonged effect of botulinum toxin, by means of an integrative review. This is an integrative bibliographic review, which aims to explore and synthesize an analysis of the use of botulinum enzyme and the contributing effects of prolonged action in the aesthetic area, by searching for the most representative published studies on the subject in question. After inclusion and exclusion criteria, 15 manuscripts were

selected for presentation and discussion of the results, as they responded to the objectives. Most of the samples came from Medline/PubMed with 67% of the searches, followed by Scielo with 27%, 65% of which used clinical trials with a qualitative approach. Clinical studies have shown that botulinum toxin type A can be effective in reducing the frequency and intensity of migraine attacks in patients with chronic migraine. However, not all patients respond in the same way, and the benefits may vary. In addition, it is important to discuss potential adverse reactions and specific considerations with a healthcare professional before opting for this treatment. However, the application of botulinum toxin can bring with it some side effects resulting from the injection or the product.

**Keywords:** Botulinum enzyme; Botox; Prolonged effect; Contributing factors.

### Resumen

La enzima botulínica, más comúnmente conocida como toxina botulínica o Botox (BT), es una neurotoxina derivada de bacterias Gram-positivas. La eficacia de la toxina botulínica puede variar de una persona a otra y depende de la dosis administrada, la técnica de aplicación y la indicación para la que se utilice. Teniendo esto en cuenta, este estudio pretende investigar los factores que contribuyen al efecto prolongado de la toxina botulínica, mediante una revisión integradora. Se trata de una revisión bibliográfica integradora, que pretende explorar y sintetizar un análisis del uso de la enzima botulínica y los efectos contribuyentes de la acción prolongada en el área estética, mediante la búsqueda de los estudios publicados más representativos sobre el tema en cuestión. Tras los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 15 manuscritos para la presentación y discusión de los resultados, ya que cumplían los objetivos mencionados. La mayoría de las muestras procedían de Medline/PubMed, con un 67% de las búsquedas, seguido de Scielo, con un 27%, de los cuales el 65% utilizaban ensayos clínicos con un enfoque cualitativo. Los estudios clínicos han demostrado que la toxina botulínica tipo A puede ser eficaz para reducir la frecuencia y la intensidad de los ataques de migraña en pacientes con migraña crónica. Sin embargo, no todos los pacientes responden de la misma manera, y los beneficios pueden variar. Además, es importante comentar las posibles reacciones adversas y las consideraciones específicas con un profesional sanitario antes de optar por este tratamiento. No obstante, la aplicación de toxina botulínica puede conllevar algunos efectos secundarios derivados de la inyección o del producto.

**Palabras clave:** Enzima botulínica; Botox; Efecto prolongado; Factores contribuyentes.

## 1. Introdução

A enzima botulínica, mais comumente referida como toxina botulínica ou Botox (TB), é uma neurotoxina derivada da bactéria Gram-positiva *Clostridium botulinum*, pertencente à família Bacillaceae (Gimenez, 2006; Viggiani, et al., 2023). Quando injetada em pequenas quantidades em músculos específicos, ela impede a liberação de acetilcolina, resultando em paralisia temporária do músculo alvo. Isso a tornou popular na medicina estética para tratamento de rugas e linhas de expressão. A TB foi iniciada ainda no século XIX, quando foram relatados os primeiros estudos sobre a descoberta do botulismo (do latim botulus = salsicha) (Rossetto et al., 2014; Herd et al., 2018).

Estudos relatam que Justinius Kerner, físico alemão, foi o responsável pela descoberta, que associou as mortes que assombraram a Europa a uma intoxicação causada pela bactéria *Clostridium botulinum*. A partir disso, o físico identificou que a toxina interferia na excitabilidade do Sistema Nervoso Motor e Autônomo, propondo, assim, mais tarde o uso terapêutico dos mais diversos fins (Colhado et al., 2009). De acordo com Herd et al. (2018), atualmente, a toxina botulínica é utilizada das mais variadas formas, sendo importante até mesmo para tratar enxaqueca, agravo que ocorre em três em cada 20 adultos e três em cada quatro doentes são do sexo feminino. Estudos comprovam que após uso terapêutico com TB para enxaqueca crônica (persistente) tratadas com injeções de toxina botulínica tinham menos dois dias de enxaqueca por mês do que as pessoas do que não tratadas (Stefane et al., 2012).

A eficácia da toxina botulínica pode variar de pessoa para pessoa e depende da dose administrada, da técnica de aplicação e da indicação para a qual está sendo usada. É importante lembrar que, como qualquer medicamento ou tratamento, a toxina botulínica também possui efeitos colaterais e riscos associados. Portanto, sempre é essencial consultar um médico qualificado antes de iniciar qualquer tratamento (Duruel et al., 2016).

Quanto aos tipos de TB, esta representa oito configurações sorológicas, sendo: (A, B, C1, C2, D, E, F e G). Entretanto, os sorotipos A e B são os únicos disponíveis no mercado, sendo o tipo A o mais empregado na prática clínica (Gimenez, 2006). As neurotoxinas da *Clostridium botulinum* possuem cadeia polipeptídica simples composta por 1205 aminoácidos, peso molecular igual a 150 KDa, formada por três cadeias de 50 KDa cada, sendo elas: Lc, Hce Hn (Bratz et al.,

2015). Essas cadeias se dividem em leve (Lc) e duas pesadas (Hc e Hn), sendo a cadeia Hne Lcunidas por uma ponte disulfeto e um terminal chamada HEXXH, unido à cadeia leve, específico para ancoragem dos átomos de Zn (Delpachitra et al., 2018).

Há três fases da neurotoxicidade da TBA, sendo elas: ligação, internalização/translocação e a fase de bloqueio neuromuscular. Na fase de ligação, após a administração, a toxina liga-se irreversivelmente aos receptores de proteínas na superfície do terminal colinérgico pré-sináptico através da cadeia pesada HC (Delpachitra et al., 2018). A segunda fase, a neurotoxina é internalizada na célula nervosa por meio do mecanismo de endocitose mediada por um receptor, no qual a cadeia pesada Hn faz a internalização (Gart e Gutowski, 2015). Na translocação, a cadeia leve adere ao citoplasma do terminal do axônio, fazendo a ligação neural (Dorizas et al., 2014). Quanto à última fase, caracteriza-se pelo bloqueio neuromuscular, o qual acontece pela atividade catalítica da cadeia leve da TBA, que se liga e cliva as proteínas SNAP-25 do complexo SNARE, que são responsáveis pela fusão das vesículas sinápticas com os terminais pré-sinápticos (Colhado et al., 2009; Gart & Gutowski, 2015).

O efeito de durabilidade da toxina botulínica pode variar por diversos fatores, principalmente aqueles considerados principais, que segundo Nattkemper et al. (2023) contribuem para o efeito prolongado da enzima botulínica, que incluem: dose administrada, quando quantidades maiores da toxina podem resultar em efeitos mais duradouros; técnica de aplicação, remete a precisão da injeção e a seleção dos pontos de aplicação podem influenciar na duração do efeito; músculo alvo, quando músculos maiores ou mais ativos podem exigir doses mais elevadas e podem não manter a paralisia por tanto tempo quanto músculos menores ou menos ativos; atividade muscular, reduzindo a atividade do músculo tratado imediatamente após a injeção, bem como metabolismo individual, imunidade e preparação do produto, pois, a forma como a toxina botulínica é reconstituída e armazenada pode influenciar sua eficácia, dentre outras variáveis (Dashtipour & Pedouim, 2016).

Esta pesquisa justifica-se pelo fato de buscar uma comprovação científica com base em acervos literários, sobre os diversos efeitos prolongados da toxina botulínica relacionados ao benefício com diversas associações. Para isso, a metodologia de pesquisa será uma revisão integrativa, que permite a inclusão de estudos empíricos e teóricos, assim como trabalhos com diferentes desenhos metodológicos, para uma compreensão ampla sobre o tema de interesse. Este tipo de revisão tem se tornado cada vez mais relevante no cenário científico, principalmente nas áreas de saúde e ciências sociais aplicadas (Sousa et al., 2017).

Nesse contexto, se faz relevante desenvolver cada vez mais pesquisas sobre a temática, uma vez que se trata de um importante e crescente técnica no ramo da medicina terapêutica e estética, o que se torna relevante buscar mais respostas sobre os efeitos da ação prolongada da enzima botulínica associada ou não. Mediante isso, este estudo objetiva investigar os fatores contribuintes do efeito prolongado da toxina botulínica, por meio de uma revisão integrativa.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, que tem o intuito de explorar e sintetizar uma análise sobre o uso da enzima botulínica e os efeitos contribuintes de ação prolongada na área estética, mediante buscas de estudos publicados mais representativos acerca da temática em questão, embasado na obra de Pereira et al. (2018).

Durante o desenvolvimento da pesquisa, foram determinadas as seguintes etapas: questão norteadora e objetivos da revisão integrativa; critérios de inclusão e exclusão de artigos; estabelecimento das informações mais relevantes que serviram para coleta de dados; análise, discussão e apresentação dos resultados encontrados.

Para a seleção dos artigos, foram utilizadas bases de dados científicas, tais como: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), SciELO, Google Scholar e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline/PubMed). Ressalta-se que o uso ampliado de diferentes acervos literários remete a multiplicidade e diversificação científica, ampliando o âmbito da pesquisa e minimizando possíveis erros amostrais.

Como critérios de inclusão, foram utilizados artigos publicados em português e inglês, disponibilizados integralmente de forma gratuita, publicados entre os anos de 2014-2023, relacionados com o eixo central do estudo. Serão excluídos aqueles cuja temática não contemple os objetivos do presente, duplicidade, indisponibilidade do texto completo e ausência de resultados conclusivos.

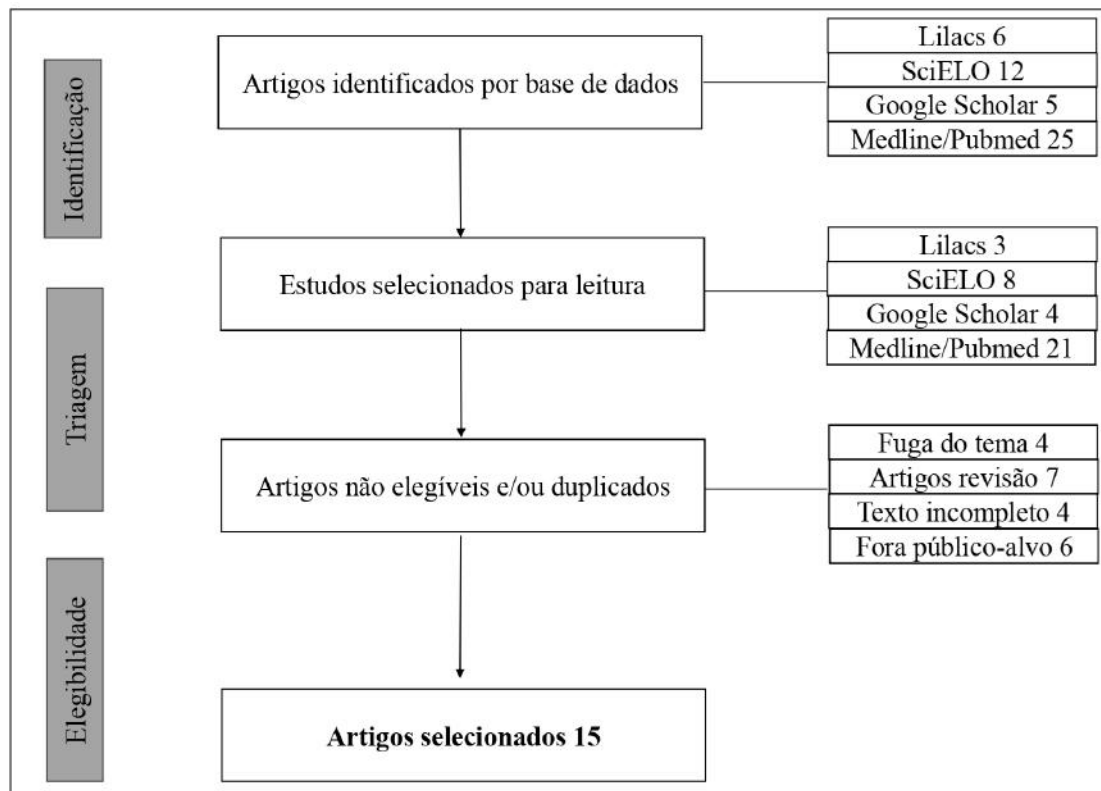
Para a coleta de dados, utilizou-se buscas *online* por meio dos descritores estabelecidos para a seleção dos artigos, sendo eles: “Enzima botulínica; Tratamento botox; Efeito prolongado associado TB; Botulinum toxins; Prolonged Antipruritic Effect of Botulinum Toxin; Botulinum Toxin Intervention and Botulinum toxin”.

Para a análise dos dados, os materiais foram organizados e trabalhados utilizando o programa *software Microsoft Office Excel 2022*, para sintetizar, avaliar e discutir os aspectos determinantes, como: base de dados, ano de publicação e autores, tipo de estudo e principais resultados, e demonstrá-los em formato de figura e tabelas.

### 3. Resultados e Discussão

Mediante levantamento de acervos literários, foram encontradas 48 obras sobre a temática, no qual, houve minuciosa leitura, para então selecionar aqueles que estiveram dentro da questão cerne, e após critério de inclusão e exclusão, selecionou-se 15 manuscritos para apresentação e discussão dos resultados, pois, responderam aos objetivos supracitados (Figura 1).

**Figura 1** – Fluxograma das etapas de obtenção da amostragem do estudo.



Fonte: Autoria própria (2023).

As amostras foram provenientes majoritariamente da base Medline/PubMed com 67% das buscas, seguida por Scielo 27%, com 65% destes utilizando ensaio clínico de abordagem qualitativa (Tabela 1).

**Tabela 1** – Base de dados, tipo de estudo e principais resultados sobre toxina botulínica, no período de 2014 a 2023.

Nº	Base de dados	Autor (s) e Ano publi.	Tipo de estudo	Principais resultados
1	LILACS	Viggiani e Pereira (2023)	Revisão qualitativa de caráter exploratório	Observou-se uma mudança significativa na duração do efeito da TBA quando associado a suplementação prévia de Zinco e fitase. Dos 44 participantes da pesquisa, 22,7% responderam que ficaram satisfeitos com os efeitos da TBA sem suplementação prévia, enquanto 93,2% afirmaram no questionário uma duração maior do bloqueio muscular quando suplementam previamente com Zn e Fitase.
2	Pubmed	Koshy et al. 2012	Estudo piloto cruzado, duplo-cego, controlado por placebo	Em setenta e sete pacientes, 92% dos indivíduos suplementados com 50 mg de zinco e fitase experimentaram um aumento médio na duração do efeito da toxina de quase 30%, e 84% dos participantes relataram um aumento subjetivo no efeito da toxina, enquanto nenhum aumento significativo na duração ou efeito foi relatado por pacientes após suplementação com placebo de lactulose ou 10 mg de gluconato de zinco.
3	Pubmed	Ababneh et al. 2014	Revisão retrospectiva de prontuários em hospital universitário	A toxina botulínica A é um tratamento eficaz, seguro e de longo prazo para pacientes com blefaroespasmos essenciais benignos e espasmo hemifacial. A eficácia sustentada do tratamento exigiu doses mais elevadas; no entanto, desenvolveram-se menos reações adversas.
4	Pubmed	Czyz et al. 2013	Estudo de coorte retrospectivo	A amostra do estudo foi composta por 37 pacientes de uma clínica, sendo 11 do sexo masculino e 26 do sexo feminino. A duração média do tratamento foi de 19,4 anos (DP 2,2) com uma média de 62 (DP 22) tratamentos de 70,2 (DP 20,8) unidades de neurotoxina. A duração média da eficácia do tratamento foi de 127 dias (DP 37), com uma taxa de eventos adversos menores relatados pelo médico de 5% e nenhum evento adverso importante ao longo da evolução clínica de cada paciente.
5	Pubmed	Yiannakopoulou (2015)	Revisão integrativa de caráter descritivo	Ao revisar os eventos adversos graves e de longo prazo associados ao uso terapêutico e cosmético da toxina botulínica, foi possível incluir casos de disfagia, comprometimento respiratório, fraqueza muscular generalizada, ptose bilateral acentuada, pseudoaneurisma do ramo frontal da artéria temporal, fascíte necrosante, granuloma sarcoidal, gangrena de Fournier e cifose cervical após uso prolongado sem acompanhamento devido.
6	Pubmed	Sättilä (2020)	Revisão abrangente da literatura sobre resultados em longo prazo	Um total de 22 publicações atenderam aos nossos critérios de inclusão, das quais 14 eram ensaios clínicos. Poucos estudos estenderam a medição dos resultados para além dos 6 meses após a injeção, e muitos foram financiados ou apoiados pela indústria. No entanto, os estudos que prolongaram o acompanhamento observaram alterações persistentes após a injeção de BT, em alguns casos até 4 anos após a injeção.
7	Pubmed	Nattkemper et al. (2023)	Ensaio clínico controlado randomizado, experimental, abordagem qualitativa	A toxina botulínica tipo A foi injetada no braço de 35 vacas saudáveis, com um controle salino injetado no braço contralateral. A toxina reduziu a coceira de cowhage por pelo menos 3 meses, o que sugere que a toxina botulínica tipo A é um potencial tratamento duradouro para coceira localizada e não-histamine.
8	Pubmed	Gharib et al. (2020)	Estudo clínico de caráter experimental	Ao avaliar a eficácia e segurança da injeção intradérmica de toxina botulínica A no tratamento de 32 indivíduos com prurido crônico recalcitrante localizado em líquen simplex, psoríase inversa, coceira pós-queimadura, líquen plano (hipertrófico) e neuralgia pós-herpética, houve redução estatística na escala visual analógica em todos os casos estudados. Assim, a toxina botulínica A parece ser uma terapia segura e eficaz para a melhoria da coceira recalcitrante localizada no LSC, psoríase inversa, queimaduras, líquen plano hipertrófico, líquen plano e sintomas de neuralgia pós-herpética.
9	Pubmed	Gazerani (2022)	Estudo de revisão de abordagem qualitativa	Os relatos da prática clínica mostram o principal uso de neurotoxinas botulínicas (BoNTs) para prurido crônico localizado em uma gama diversificada de condições dermatológicas, como queimaduras, cicatrizes, líquen simplex e psoríase inversa. No entanto, a resposta terapêutica aos BoNTs para coceira de origem não-dermatológica e coceira como uma doença sistêmica (por exemplo, doenças renais, hepáticas, endócrinas-metabólicas e hematológicas e doenças hematológicas linfoproliferativas) também pode ser investigada. O campo da patogênese e tratamento da



				<p>coceira é ativo, e novas formulações de toxinas botulínicas com perfis de segurança desejáveis e potência aprimorada estão surgindo. O cruzamento desses dois campos oferece um horizonte emocionante para potenciais múltiplos no futuro do tratamento de coceira crônica e ampliando as indicações médicas de BoNTs.</p>
10	Scielo	Reis et al. (2014)	Revisão crítica de literatura, retrospectiva, de abordagem quantitativa	Foi analisado 39 pacientes com hiperidrose primária tratados no período de julho de 2000 a julho de 2010, acompanhados durante 12 meses. O efeito terapêutico foi observado a partir do terceiro dia, com redução de 50% dos sintomas na primeira semana do tratamento e de até 94% do quadro de hiperidrose após a segunda semana de tratamento. A redução dos sintomas durou, em média, 7 meses. Nenhum caso de hiperidrose compensatória foi observado. A mortalidade foi nula.
11	Scielo	Tugcu et al. (2023)	Esta série de casos não comparativa, retrospectiva e intervencionista	No grupo de estudo, 34 pacientes tiveram esotropia e 16 pacientes tiveram exotropia, sendo trinta e seis pacientes com paralisia cerebral e 14 pacientes com hidrocefalia. O tempo médio de acompanhamento foi de $15,3 \pm 7,3$ meses. O uso da toxina botulínica tipo A para o tratamento de estrabismo em crianças com comprometimento neurológico é uma boa alternativa para a terapia cirúrgica convencional com menor risco de hipercoreção. O resultado do tratamento é melhor em exodesvios e em pacientes com estrabismo de menor duração, implicando em vantagem para o tratamento precoce.
12	Scielo	Helmi (2022)	Estudo observacional prospectivo comparativo	Pesquisa com 99 pacientes com vaginismo foram tratadas com injeções de toxina botulínica de setembro de 2016 a agosto de 2021. A média de idade dos pacientes foi de 30,2 anos. As características basais e clínicas foram comparáveis entre os 2 grupos ( $p > 0,05$ ). Botox de baixa dose (150 U) é tão eficaz quanto injeções de Botox de alta dose (200 U) em pacientes com vaginismo. Portanto, o Botox-150 U pode ser usado para tratar o vaginismo como alternativa às altas doses da mesma substância.
13	Pubmed	Morrissey et al. (2015)	Estudo piloto prospectivo aberto, de coorte transversal	Este é um estudo piloto prospectivo aberto de mulheres com dor pélvica crônica e disfunção do assoalho pélvico de alto tom (HTPFD) que falharam na terapia convencional entre janeiro de 2011 e agosto de 2013. No geral, 61,9% dos indivíduos relataram melhora na Avaliação de Resposta Global em 4 semanas e 80,9% em 8, 12 e 24 semanas após a injeção, em comparação com a linha de base. Dos indivíduos sexualmente ativos no início do estudo, 58,8% (10/17), 68,8% (11/16), 80% (12/15) e 83,3% (15/18) relataram menos dispareunia às 4, 8, 12 e 24 semanas, respectivamente. A injeção de Botox guiada por eletromiografia na GLP pode ser benéfica para mulheres com HTPFD refratária que falharam na terapia conservadora.
14	Scielo	Pak et al. (2021)	Estudo observacional prospectivo, de coorte.	Um total de 80 pacientes (70 mulheres e 10 homens) com migrânea crônica foi incluído. O número médio de cefaleias dias/mês antes da BoNTA foi de $18,95 \pm 2,69$ dias/mês, diminuindo para $10,55 \pm 3,15$ dias/mês no primeiro mês ( $p < 0,001$ ), $9,31 \pm 2,43$ dias/mês no segundo mês ( $p < 0,001$ ), e aumentou para $11,97 \pm 3,27$ dias/mês no terceiro mês ( $p < 0,001$ ). A ingestão média de analgésicos antes da BoNTA foi de $11,48 \pm 4,68$ comprimidos/mês, enquanto diminuiu para $6,53 \pm 2,72$ comprimidos/mês no primeiro mês ( $p < 0,001$ ) e $5,40 \pm 2,46$ comprimidos/mês no segundo mês ( $p < 0,001$ ). No terceiro mês, era de $5,85 \pm 2,59$ comprimidos/mês ( $p < 0,001$ ). Houve redução significativa da ingestão de analgésicos e dos dias de cefaleia no primeiro e segundo meses após a injeção de BoNTA, e aumento no terceiro mês.
15	Pubmed	Carr et al. (2021)	Estudo randomizado, de coorte transversal de abordagem qualitativa	A imunogenicidade é uma barreira clínica comum observada com o uso de muitos medicamentos biológicos. A exposição repetida a terapias biológicas, incluindo BoNT, pode provocar uma resposta imune contínua, levando à formação de nAbs que podem resultar em um espectro de resultados clínicos (por exemplo, eficácia reduzida e/ou falha do tratamento). Em alguns casos, a mitigação da imunogenicidade geral e da formação de nAb em resposta a terapias biológicas foram alcançadas através da engenharia de proteínas menores e da redução de contaminantes ou componentes de formulação desnecessários.

Com base nesses achados, destaca-se a importância dos ensaios clínicos desempenham um papel crucial na avaliação da eficácia, segurança e aplicabilidade de tratamentos, incluindo o uso da toxina botulínica em diversas condições médicas, garantindo que os tratamentos sejam seguros, eficazes e baseados em evidências científicas sólidas, até a aprovação regulatória (Nestor et al., 2017).

O efeito prolongado da toxina botulínica, pode ser influenciado por vários fatores, seja a dose e concentração, pois, a quantidade administrada e a concentração utilizada podem afetar a duração do efeito e o local de injeção, uma vez que, a escolha do local é crucial para a precisão na administração da toxina nos músculos alvo, bem como o metabolismo individual e a resposta imunológica, onde a formação de anticorpos contra a toxina botulínica pode reduzir a eficácia do tratamento ao longo do tempo, dentre outros fatores (Nestor et al., 2020).

Nattkemper et al. (2023) realizaram uma pesquisa da toxina botulínica tipo A injetada no braço de 35 indivíduos saudáveis, com um controle salino injetado no braço contralateral. Os parâmetros sensoriais térmicos (calor e limiares de calor e intensidade da dor de calor) e intensidade da coceira após a aplicação do capoeiro foram examinados nas áreas de teste. A toxina reduziu a intensidade da coceira; a porcentagem de variação da linha de base e a intensidade de pico em comparação com o controle em 1 semana, 1 mês e 3 meses. A toxina botulínica tipo A não teve efeito sobre os limiares térmicos ou a intensidade da dor. Assim, a enzima tipo A reduziu a coceira de cowhage por pelo menos 3 meses, o que sugere ser um potencial tratamento duradouro para coceira localizada e não-histamina.

Pesquisas iniciais sugerem que a tipo A pode ter efeitos antiprurigináticos, possivelmente através da modulação da liberação de neurotransmissores envolvidos na transmissão do sinal de coceira (Gazerani, 2022). Um estudo específico, publicado no "*Journal of the American Academy of Dermatology*" em 2012, investigou o efeito da toxina botulínica tipo A na coceira induzida por cowhage em voluntários saudáveis, e como resultados, indicaram uma redução significativa na coceira após a aplicação, sugerindo um potencial efeito antipruriginoso (Costa et al., 2012).

No entanto, Gazerani (2018) afirmam a importância de se obter mais pesquisas para entender completamente os mecanismos subjacentes e confirmar a eficácia dessa abordagem. Além disso, os efeitos antiprurigináticos da toxina botulínica tipo A podem variar dependendo da causa subjacente da coceira (Gazerani, 2018).

O zinco é um mineral essencial para várias funções corporais, incluindo a manutenção da pele, enquanto a fitase é uma enzima que auxilia na absorção de minerais, como o zinco, no trato gastrointestinal. No entanto, é importante notar que a interação específica entre a toxina botulínica, o zinco e a fitase em relação à duração dos efeitos não é amplamente discutida na literatura científica (Viggiani & Pereira, 2023).

Koshy et al. (2012) sugere que o uso prolongado da toxina botulínica pode causar atrofia e perda de força muscular tanto nas regiões próximas quanto nas distantes do local da aplicação. Nos trabalhos de Youssef et al. (2009) ao avaliar os efeitos de aplicações em 20 coelhos, divididos em quatro grupos. O grupo submetido ao maior número de doses e por mais tempo (seis meses), apresentou maior atrofia e maior perda de força e de massa musculares. Análises laboratoriais já haviam apontado que a aplicação de botox poderia causar esses mesmos efeitos. No entanto, essa é a primeira pesquisa a mostrar que os efeitos podem ocorrer em áreas do corpo distantes daquela que recebeu a injeção.

Em uma outra análise foi realizada através da aplicação de um questionário aleatório para participantes da pesquisa que fazem aplicação de TBA na musculatura facial de ambos os gêneros, com idade acima de 18 anos e que realizam a suplementação prévia de Zn e Fitase para aumentar a durabilidade do efeito da neurotoxina. Em relação aos resultados encontrados observou-se uma mudança significativa na duração do efeito da TBA quando associado a suplementação prévia de Zn e fitase. Dos 44 participantes da pesquisa 22,7% responderam que ficaram satisfeitos com os efeitos da TBA sem suplementação prévia, enquanto 93,2% afirmaram no questionário uma duração maior do bloqueio muscular quando suplementaram previamente com Zn e Fitase. Mediante o exposto, conclui-se que a suplementação de Zn e fitase previamente

a aplicação da TBA tem resultado positivo na durabilidade do bloqueio da contração da musculatura facial, o que desperta grande interesse na área da estética aplicada, sugerindo novas terapias complementares que possam assegurar a satisfação dos pacientes que são adeptos a este procedimento estético (Viggiani & Pereira, 2023).

No trabalho de Reis et al. (2014) ao avaliar 39 pacientes por 12 meses com hiperidrose primária tratados no período de julho de 2000 a julho de 2010, sendo 36% do sexo masculino e 64%, do sexo feminino com idade entre 16 anos a 41 anos, verificaram que, o tratamento da hiperidrose primária com toxina botulínica tipo A, embora temporário, é uma opção de tratamento eficaz, segura, pouco invasiva e com alto grau de satisfação, permitindo aos doentes o retorno às atividades profissionais no mesmo dia. E ressaltam que, mesmo com os adventos colaterais, estes são temporários, com baixa taxa de registros e regridem sem deixar qualquer tipo de sequelas.

Gharib et al. (2020) ao avaliar a eficácia e segurança da injeção intradérmica de toxina botulínica A no tratamento de indivíduos com prurido crônico com 32 pacientes (12 com líquen simplex crônico [LSC], 4 com psoríase inversa, 4 com coceira pós-queima, 4 com líquen plano, 4 com líquen plano hipertrófico e 4 com neuralgia pós-herpética), foi usado 2 a 3mL de solução salina não preservada para diluir cada frasco (50 unidades) de toxina botulínica A, verificou que a terapia foi segura e eficaz para a melhoria da coceira recalcitrante localizada no LSC, psoríase inversa, queimaduras, líquen plano hipertrófico, líquen plano e sintomas de neuralgia pós-herpética.

O prurido crônico, ou coceira persistente, pode ser associado a várias condições dermatológicas, neurológicas ou sistêmicas. As neurotoxinas botulínicas, especialmente a tipo A, têm sido estudadas devido às suas propriedades neuromoduladoras. A hipótese por trás do uso de Neurotoxina Botulínica (BoNTs) para o prurido crônico é que essas toxinas podem modular a liberação de neurotransmissores envolvidos na transmissão do sinal de coceira. Ao bloquear a liberação desses neurotransmissores, a toxina botulínica pode reduzir a sensação de coceira (Campanati et al., 2017).

A aplicação de BoNTs em áreas específicas da pele pode proporcionar alívio para pacientes com prurido crônico associado a condições como urticária crônica idiopática e prurido nodular. No entanto, é importante notar que a pesquisa nesta área ainda está em estágios iniciais, e mais estudos são necessários para estabelecer a eficácia, a segurança a longo prazo e as diretrizes específicas de tratamento (Gazerani, 2022).

Quanto ao uso prolongado para tratar vaginismo, a utilização da toxina botulínica no tratamento do vaginismo tem sido uma área de pesquisa e prática médica. Essa é uma condição caracterizada pela contração involuntária dos músculos da vagina, o que pode dificultar ou impedir a penetração, tornando as relações sexuais dolorosas ou impossíveis (Leumann et al., 2012).

A ideia por trás do uso da toxina botulínica para tratar o vaginismo é que a toxina, ao ser injetada nos músculos vaginais, pode ajudar a relaxar esses músculos e reduzir a resposta de contração involuntária. Isso pode facilitar a penetração e melhorar a qualidade de vida das mulheres afetadas por essa condição. No entanto, é importante notar que o uso da toxina botulínica para o tratamento do vaginismo ainda é considerado experimental e não é uma prática generalizada. A pesquisa sobre esse tema ainda está em estágios iniciais, e mais estudos são necessários para avaliar a segurança, eficácia a longo prazo e possíveis efeitos colaterais dessa abordagem (Helmi, 2022).

Helmi (2022) ao acompanhar uma coorte de 99 pacientes durante seis anos, comparativamente o resultado do tratamento com 150 versus 200 unidades (U) de toxina botulínica na obtenção de relações sexuais sem dor e no alívio da contração muscular para permitir o exame ginecológico. Melhorias significativas foram observadas nos escores de dor e ansiedade à penetração com dedo, uso de dilatador, relação sexual e cotonete em grupos individuais. As comparações intergrupos entre 150 U e 200 U Botox foram não estatisticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

Em relação a migrânea crônica, Pak et al. (2021) evidenciam que houve redução significativa da ingestão de analgésicos e dos dias de cefaleia no primeiro e segundo meses após a injeção de BoNTA, e aumento no terceiro mês. A toxina



botulínica tipo A tem sido utilizada como tratamento para pacientes com migrânea crônica, que é caracterizada por dores de cabeça frequentes, ocorrendo em 15 ou mais dias por mês, com pelo menos oito dias sendo dores de cabeça tipo enxaqueca, por um período de três meses ou mais. A marca mais comum de toxina botulínica tipo A utilizada nesse contexto é a Botox.

O tratamento com toxina botulínica para migrânea crônica envolve a administração de injeções em pontos específicos ao redor da cabeça e pescoço, a cada 12 semanas. Os pontos de injeção incluem músculos específicos associados à dor de cabeça crônica. Acredita-se que a toxina botulínica atue bloqueando a liberação de substâncias químicas envolvidas na transmissão da dor (Kumar, 2018).

Estudos clínicos mostraram que a toxina botulínica tipo A pode ser eficaz na redução da frequência e intensidade das crises de migrânea em pacientes com migrânea crônica. No entanto, nem todos os pacientes respondem da mesma forma, e os benefícios podem variar. Além disso, é importante discutir com um profissional de saúde, as potenciais reações adversas e considerações específicas antes de optar por esse tratamento. Entretanto, a aplicação da TB traz consigo, por vezes, adversos efeitos colaterais advindos do produto ou da injeção. A maior parte de tais adversidades são de cunho brandos e transitórias, no entanto, causam desconforto e preocupação ao usuário. Embora incomum, os pacientes que recebem Botox podem apresentar: Fraqueza muscular, dificuldade para respirar, dificuldades de falar, urticária, dor no peito, perda no controle da bexiga, sangramento e vermelhidão no local aplicado. A longo prazo os efeitos podem variar: fraqueza muscular no local da injeção enquanto o botox age, aparência mais flácida no local da injeção, atrofia muscular gradual em razão do uso prolongado (Silva et al., 2021).

Sobre os efeitos da toxina, Kumar (2018) destaca a paralisia muscular localizada, que é a principal ação da toxina botulínica é causar paralisia muscular temporária, atuando no bloqueio a liberação de acetilcolina, um neurotransmissor responsável pela contração muscular. Isso resulta na redução temporária da atividade muscular na área onde é aplicada. Na estética, a grande demanda no processo de suavização de rugas e linhas de expressão, com o efeito mais conhecido da toxina botulínica é a redução temporária de rugas e linhas de expressão. Ao paralisar os músculos faciais responsáveis por essas rugas, a toxina cria uma aparência mais suave e jovial. Quanto ao tratamento de distúrbios neuromusculares, além de aplicações estéticas, a toxina botulínica é usada no tratamento de vários distúrbios neuromusculares, como espasmos musculares, distonia cervical, estrabismo e hiperidrose (transpiração excessiva) (Guo et al., 2013; Kumar, 2018).

Outro fator é a prevenção de enxaquecas crônicas, onde sua aplicação em pontos específicos pode ajudar a reduzir a frequência e a intensidade das crises, bem como benefícios terapêuticos adicionais em condições como dor crônica, espasticidade muscular, distúrbios do trato urinário e até mesmo em transtornos psiquiátricos (Stefane et al., 2012).

Quanto aos riscos do uso da toxina botulínica, embora seja considerada segura quando administrada por profissionais qualificados em ambientes adequados, como qualquer procedimento médico, ela não está isenta de riscos, seja por reações locais no local da injeção, com presença de inchaço, vermelhidão, dor e hematoma; fraqueza muscular indesejada, quando funciona bloqueando a transmissão neuromuscular, o que pode resultar em fraqueza muscular temporária. Se não administrada corretamente, a fraqueza pode se estender para áreas indesejadas, afetando a função muscular normal; dificuldade na deglutição e fala, ocorrendo em casos raros, a disseminação da toxina para áreas adjacentes pode levar a dificuldades temporárias na deglutição e na fala; reações alérgicas; formação de anticorpos, em alguns casos, o corpo pode desenvolver anticorpos contra a toxina botulínica, o que pode diminuir a eficácia do tratamento ao longo do tempo; contraindicações entre outros.

Nessa perspectiva, é fundamental que qualquer procedimento com toxina botulínica seja realizado por um profissional qualificado, como um dermatologista, cirurgião plástico ou médico estético, em um ambiente clínico apropriado. A comunicação aberta sobre histórico médico, expectativas e preocupações é crucial para minimizar os riscos associados ao tratamento e os efeitos prolongados.

#### 4. Considerações Finais

A toxina botulínica é comumente utilizada em procedimentos estéticos para reduzir temporariamente as rugas faciais através do bloqueio da liberação de acetilcolina, um neurotransmissor responsável pela contração muscular. No entanto, a duração dos efeitos pode variar de pessoa para pessoa, e os resultados geralmente são temporários, exigindo tratamentos de acompanhamento.

Antes de considerar qualquer procedimento é crucial consultar um profissional de saúde para avaliar a adequação do tratamento, discutir expectativas e entender os possíveis riscos e benefícios, sejam eles duração temporária dos efeitos, possíveis efeitos colaterais, riscos e contraindicações.

Assim, a toxina botulínica não é adequada para todos os pacientes, e existem contraindicações. É importante que o procedimento seja realizado por profissionais qualificados em ambientes adequados para minimizar riscos. Logo, são necessários cada vez mais pesquisas com este viés, no intuito de contribuir com possíveis respostas quando ao uso do botox e seus efeitos prolongados nos mais variados ramos, a fim de desempenhar um papel fundamental na disseminação e avanço do conhecimento científico, facilitando o acesso, revisão, validação e colaboração da pesquisa. Nesta perspectiva, espera-se com este estudo agregar mais conhecimento e inquietações sobre a temática, para que se possa encontrar respostas mais satisfatórias e análises científicas mais precisas em um futuro breve.

#### Referências

- Ababneh, O. H., Cetinkaya, A., & Kulwin, D. R. (2014). Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Exp Ophthalmol*. 42(3),254-61.
- Bratz, P. D. E., & Mallet, E. K. V. (2015). Toxina Botulínica Tipo A: Abordagens em Saúde. *Revista Saúde Integrada*. 8(15-16),1-12.
- Campanati, A., Martina, E., Giuliadori, K., et al. (2017). Toxina botulínica fora do rótulo na dermatologia: uma revisão. *Disord*. 3(1),39-56.
- Carr, W. , Jain, N., & Sublett, J. W. (2021). Immunogenicity of Botulinum Toxin Formulations: Potential Therapeutic Implications. *Adv Ther*. 38(10),5046-5064.
- Colhado, O. C. G., Boeing, M., & Ortega, L. B. (2009). Toxina Botulínica no tratamento da dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 59(3), 366-381.
- Costa, A., Pereira, E. S. P., Santos, F. B. C., & Arruda, L. H. F. (2012). Comparative clinical study of the diffusion characteristics of 5 different botulinum toxins used in clinical approach, in 5 gradually increasing doses. *Aesthetic Dermatology*. 66(4),25.
- Czyz, C. N., Burns, J. A., Petrie, T. P., Watkins, J. R., Cahill, K. V., & Foster, J. A. (2013). Long-term Botulinum Toxin Treatment of Benign Essential Blepharospasm, Hemifacial Spasm, and Meige Syndrome. *American Journal of Ophthalmology*. 156(1),173-177.
- Dashtipour, K., & Pedouim, F. (2016). Botulinum Toxin: Preparations for Clinical Use, Immunogenicity, Side Effects, and Safety Profile. *Semin Neurol*. 36(1),29-33.
- Delpachitra, S. N., Sklavos, A. W., & Dastaran, M. (2018). Clinical uses of botulinum toxin A in smile aesthetic modification. *Br Dent J*. 225(6),502-6.
- Dorizas, A., Krueger, N., & Sadick, N. S. (2014). Aesthetic uses of the botulinum toxin. *Dermatol Clin*. 32(1),23-36.
- Duruel, O., Ataman, D. E. T., Berker, E., et al. (2019). Treatment of various types of gummy smile with botulinum toxin-A. *J Craniofac Surg*. 30(3),876-8.
- Gart, M. S., & Gutowski, K. A. (2016). Overview of Botulinum Toxins for Aesthetic Uses. *Clin Plast Surg*. 43(3),459-71.
- Gazerani, P. (2018). Antipruritic Effects of Botulinum Neurotoxins. *Toxins (Basel)*. 10(4),143.
- Gazerani, P. (2020). How Does Botulinum Toxin Inhibit Itch? *Toxins*. 14(10),701.
- Gharib, K., Mostafa, A., & Elsaved, A. (2020). Evaluation of Botulinum Toxin Type A Injection in the Treatment of Localized Chronic Pruritus. *J Clin Aesthet Dermatol*. 13(12),12-17.
- Gimenez, R. P. (2006). Análise retrospectiva das alterações de dinâmica facial após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A. 131 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Guo, B. L., Zheng, C. X., Sui, B. D., Li, Y. Q., Wang, Y. Y., & Yang, Y. L. (2013). A closer look to botulinum neurotoxin type A- induced analgesia. *Toxicon*. 71(2),134-139.

- Helmi, Z. R. (2022). Comparative Study of 150 vs. 200 Units of Botulinum Toxin as Treatment for Vaginismus Estudo comparativo de 150 vs. 200 unidades de toxina botulínica como tratamento para vaginismo. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 44(9),854-865.
- Herd, C. P., Tomlinson, C. L., Rick, C., et al. (2018). Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 6(6),116-126.
- Koshy, J. C., Sharabi, S. E., Feldman, E. M., Hollier Jr, L. H., Patrinely, J. R., & Soparkar, C. N. S. (2012). Effect of dietary zinc and phytase supplementation on botulinum toxin treatments. *J Drugs Dermatol.* 11(4),507-12.
- Kumar, Raj. (2018). Therapeutic use of botulinum toxin in pain treatment. *Neuronal Signal.* 2(3), NS20180058.
- Leumann, A., Longino, D., Fortuna, R., Leonard, T., Vaz, M. A., Hart, D. A., & Herzog, W. (2012). Altered cell metabolism in tissues of the knee joint in a rabbit model of Botulinum toxin A-induced quadriceps muscle weakness. *Scand J Med Sci Sports.* 22(6), 776-82.
- Nattkemper, L. A., Does, A. V., Stull, C. M., Lavery, M. J., Rodriguez, R. V., & McGregory, M. (2023). Prolonged Antipruritic Effect of Botulinum Toxin Type A on Cowhage-induced Itch: A Randomized, Single-blind, Placebo-controlled Trial. *Acta Derm Venereol.* 16(103), adv6581.
- Nattkemper, L. A., Vander Does, A., Stull, C. M., et al. (2023). Prolonged Antipruritic Effect of Botulinum Toxin Type A on Cowhage-induced Itch: A Randomized, Single-blind, Placebo-controlled Trial. *Acta Dermato-Venereologica,* 103(5),6581.
- Nestor, M., Ablon, G., & Pickett, A. (2017). Key Parameters for the Use of AbobotulinumtoxinA in Aesthetics: Onset and Duration. *Aesthet Surg J.* 37(Suppl 1), S20-S31.
- Nestor, M., Arnold, D., & Fischer, D. (2020). The mechanisms of action and use of botulinum neurotoxin type A in aesthetics: Key Clinical Postulates II. *J Cosmet Dermatol.* 19(11), 2785-2804.
- Pak, A. T., Üstün, İ., & Sengul, Y. (2021). Botulinum toxin type A wear-off phenomenon in chronic migraine patients: how long does the maximum efficiency last? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 79(10),886-890.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM.
- Reis, G. M. D., Guerra, A. C. S., & Ferreira, J. P. A. (2011). Estudo de pacientes com hiperidrose, tratados com toxina botulínica: análise retrospectiva de 10 anos. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 26(4),582-90.
- Rossetto, O., Pirazzini, M., & Montecucco, C. (2014). Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nature Reviews Microbiology.* 12(8),535-549.
- Sätälä, H. (2020). Over 25 Years of Pediatric Botulinum Toxin Treatments: What Have We Learned from Injection Techniques, Doses, Dilutions, and Recovery of Repeated Injections? *Toxins.* 12(7), 440.
- Silva, M. L. et al. (2021). Utilização da toxina botulínica tipo A para fins terapêuticos. *Research, Society and Development.* 10(14),e535101422385-e535101422385.
- Sousa, L. M. M., Vieira, C. M. A. M., Severino, S. S. P., et al. (2017). A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. *Revista investigação em enfermagem.* 5(1),17-26.
- Stefane, T., Napoleão, A. A., Sousa, F. A. E. F., & Hortense, P. (2012). Influência de tratamentos para enxaqueca na qualidade de vida: revisão integrativa de literatura. *Revista Brasileira de Enfermagem.* 65(2),353-360.
- Tugcu, B., Ersan, B. A., & Özkan, S. B. (2024). Botulinum toxin A for the treatment of strabismus in children with neurological impairment. *Arq Bras Oftalmol.* 87(4), e2021-0401.
- Viggiani, D. F. E. B., & Pereira, D. K. S. (2023). Efeito prolongado da toxina botulínica associada à suplementação com zinco e fitase. *Arquivos De Ciências Da Saúde Da UNIPAR.* 27(7),3733-3745.
- Yiannakopoulou, E. (2015). Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin. *Pharmacology.* 95(1-2),65-9.
- Youssef, A. R., Seerattan, D. L., Leonard, R. T., & Herzog, W. (2009). Muscle weakness causes joint degeneration in rabbits. *Osteoarthritis Cartilage.* 17(9),1228-35.