FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

Gabriela Silva de O. Machado

EVIDÊNCIAS ATUAIS DE ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SOBRE OS EFEITOS ESTÉTICOS DA TOXINA BOTULÍNICA EMPREGADA NO TERÇO SUPERIOR DA FACE: REVISÃO DE LITERATURA

São Paulo, SP
2022

Gabriela Silva de O. Machado

EVIDÊNCIAS ATUAIS DE ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SOBRE OS EFEITOS ESTÉTICOS DA TOXINA BOTULÍNICA EMPREGADA NO TERÇO SUPERIOR DA FACE: REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Programa de pós-graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas - Facsete, São Paulo, SP, como requisito parcial a obtenção do título de especialista em Harmonização orofacial (HOF).

Orientador: Prof. Dr. Rogerio Marques

Área de Concentração: HOF

Machado, Gabriela Silva

Evidências atuais de estudos clínicos randomizados sobre os efeitos estéticos da toxina botulínica empregada no terço superior da face: Revisão de Literatura/ Gabriela Silva de O. Machado- 2022 31 f

Orientador: Rogerio Marques
Monografia (Especialização em HOF) - Faculdade Sete Lagoas - Facsete, 2022.

1: Estética facial, Toxina botulínica.

I. Rogerio Marques

Monografia intitulada “**EVIDÊNCIAS ATUAIS DE ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SOBRE OS EFEITOS ESTÉTICOS DA TOXINA BOTULÍNICA EMPREGADA NO TERÇO SUPERIOR DA FACE: REVISÃO DE LITERATURA**” de autoria da aluna **Gabriela Silva de O. Machado.**

Aprovada em __/__/___pela banca constituída dos seguintes professores:

_____
Prof.

_____
Prof.

_____
Prof.

_____
Prof.

São Paulo, ___, _____de 2022

Faculdade Seta Lagoas - FACSETE
Rua Ítalo Pontelo 50 – 35.700-170 _ Set Lagoas, MG
Telefone (31) 3773 3268 - www.facsete.edu.br

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho, especialmente a minha mãe Alda, que nunca mediu esforços para investir em minha educação.

Dedico ao meu Deus e ao universo que sempre conspirou a favor das minhas vitórias!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por permitir realizar mais este sonho.

Agradeço a todos os professores e mestres, dessa especialização, que compartilharam os seus conhecimentos em prol da minha formação.

Agradeço a todos os funcionários e pacientes, que de alguma forma, colaboraram comigo.

E por fim, agradeço a minha família, vocês foram essenciais!

““A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.” – Arthur Schopenhauer

RESUMO

Dentre as intervenções mais empregadas pela Harmonização orofacial para o rejuvenescimento facial é possível destacar o uso estético da toxina botulínica (TB). Diversos estudos, tem reportado resultados promissores do uso da TB para o tratamento de rugas do terço superior da face. Somado a isso, são relatados um aumento considerável da busca por cirurgiões-dentistas especializados que realizem tal procedimento. Diante disso, o presente trabalho teve como objetivo reunir, analisar e discutir informações atuais de estudos clínicos randomizados, por meio de uma revisão de literatura, acerca dos resultados estéticos do emprego TB no terço superior da face. Neste estudo foi possível constatar que a maioria dos ensaios clínicos foram voltados para o tratamento das rugas glabelares e da testa, seguidas dos pés de galinhas e para o tratamento de cicatrizes (localizados na testa ou região glabelar). Nos estudos que avaliaram o uso da TB para o tratamento das rugas dinâmica e/ou estáticas da testa e/ou da região galbelar ou aquelas que a utilizaram para a diminuição dos pés de galinhas, evidenciaram fortes evidências do efeito positivo da toxina na melhora da estética dessas regiões. Conclui-se que o tratamento por meio a toxina botulínica, tipo A, tem evidenciado ser uma intervenção terapêutica de sucesso na área clínica para fins estéticos.

Palavras-chave: Harmonização orofacial; toxina Botulínica; estética facial.

ABSTRACT

Among the interventions most used by Orofacial Harmonization for facial rejuvenation, it is possible to highlight the aesthetic use of botulinum toxin (BT). Several studies have reported promising results from the use of TB for the treatment of wrinkles in the upper third of the face. Added to this, a considerable increase in the search for specialized dentists who perform this procedure is reported. Therefore, the present study aimed to gather, analyze and discuss current information from randomized clinical trials, through a literature review, about the aesthetic results of using TB in the upper third of the face. In this study, it was possible to verify that most clinical trials were aimed at the treatment of glabellar and forehead wrinkles, followed by crow's feet and the treatment of scars (located on the forehead or glabellar region). In the studies that evaluated the use of BT for the treatment of dynamic and/or static wrinkles of the forehead and/or the galbellar region, or those that used it to reduce crow's feet, there was strong evidence of the positive effect of the toxin in improving aesthetics of these regions. It is concluded that treatment with botulinum toxin type A has proved to be a successful therapeutic intervention in the clinical area for aesthetic purposes.

Keywords: Orofacial harmonization; Botulinum Toxin; Facial aesthetics.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **11**

2 OBJETIVO **13**

3 REVISÂO DE LITERATURA **14**

3.1 Uso da TB para o rejuvenescimento do terço superior da face 14

3.2 Efeitos clínicos sobre pés de galinhas 16

3.3 Tratamento estético de cicatrizes do terço superior da face 18

3.4 Uso da TB associado a outros tratamentos para a melhora da estética facial 20

3.5 Evidências atuais sobre dose e efeitos estéticos da TB 21

4 DISCUSSÃO **24**

5 CONCLUSÃO **27**

REFERÊNCIAS **28**

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, tem crescido de forma exponencial o número de pacientes que buscam tratamentos estéticos (FENG et al., 2015; ALDHORAE et al., 2019; KHALAF et al., 2020). Esse aumento é decorrente da maior preocupação com estética e saúde corporal, principalmente com a facial, que tem fomentada de forma significativa a buscas por tratamentos e alternativas que visam promover o rejuvenescimento facial e a melhora da harmonização (ROCHA NETO, 2020; WOLLINA, GOLDMAN, 2020).

Em relação a estética facial, o maior anseio dos pacientes que procuram o a intervenção odontológico para fins estéticos, está relacionado ao tratamento das rugas dinâmica e estáticas (SATRIYASA et al., 2019; BIELLO, ONEY, ZHU, 2022). As rugas dinâmicas são aquelas que são decorrentes do movimento e/ou expressão facial como no ato de sorrir, chorar etc. Já as rugas estáticas estão relacionadas ao processo do envelhecimento (KAPLAN, 2019; ROCHA NETO, 2020).

Tanto nas rugas dinâmicas como nas estáticas estática a constante e prolongada contratura muscular do músculo subjacente à pele da face, ocasiona a atrofia da derme subjacente e, consequentemente, maior acentuamento das pregas da pele (das rugas) (BIELLO, ONEY, ZHU, 2022).

Estudos clínicos têm evidenciados (FENG et al., 2015; KERSCHER et al. 2015) que uma dos principais desejos desses pacientes, que buscam intervenções estéticas, estão relacionados ao tratamento das rugas localizadas nos terços superiores da faces, principalmente de linhas glabelares, rugas da testa, linhas periorbitais e periorais entre outras. Esse fato se deve, principalmente, pelas rugas estarem localizadas na região dos olhos o que denota grande atenção durante as relações interpessoais (KAPLAN, 2019; ROCHA NETO, 2020).

Neste contexto, a odontologia por meio da especialidade de Harmonização Orofacial (HOF), que foi reconhecida pelo Conselho Federal de odontologia (CFO) em 2019 (CFO, 2019), tem procurado utilizar vários métodos, substâncias e técnicas para harmonizar o sistema estomatognático e estruturas orofaciais de modo estético e funcional, e por conseguinte, otimizar o bem-estar e a qualidade de vida desses pacientes (GARBIN et al., 2019; ROCHA NETO, 2020; COSTA et 2021).

Dentre as intervenções mais empregadas pela HOF para o rejuvenescimento facial é possível destacar o uso estético da toxina botulínica (TB) (GARBIN et al., 209; BIELLO, ONEY, ZHU, 2022). A TB é uma neurotoxina que é produzida pela *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbica Gram positiva. Atualmente, a TB é classificada em sete sorotipos diferentes (A, B, C, D, E, F e G), sendo o tipo “A” a mais empregada para o tratamento clínico e estético (KATTIMANI et al., 2019; COSTA et al., 2021).

A ação da TB se baseia na inibição que essa substância ocasiona na musculatura (onde é aplicada), impedindo a propagação dos impulsos nervosos, o que gera a paralisação das fibras musculares. Resultando na suavização das rugas faciais (FENG et al., 2015; COSTA et al., 2021).

Diversos estudos (KERSCHER et al., 2015; RAPPL et al., 2019; GANGIGATTI et al., 2021), tem reportado resultados promissores do uso da TB para o tratamento de rugas do terço superior da face. Somado a isso, são relatados um aumento considerável da busca por cirurgiões-dentistas especializados que realizem tal procedimento, que antes era exclusivamente da área médica (COSTA et al., 2021).

Dentro desse contexto, é observado o aumento da procura e da preocupação pela estética (como já citado) e pelo tratamento por meio da TB, entretanto, as exigências tanto do pacientes como a dos profissionais por resultados altamente satisfatórios também tem aumentado de forma proporcional (KATTIMANI et al., 2019).

2 OBJETIVO

Reunir, analisar e discutir informações atuais de estudos clínicos randomizados, por meio de uma revisão de literatura, acerca dos resultados estéticos do emprego da TB no terço superior da face.

3 REVISÂO DE LITERATURA

3.1 Uso da TB para o rejuvenescimento do terço superior da face

No estudo clínico randomizado, multicêntrico e duplo-cego de Kim et al. (2014) foi testado e avaliado a efetividade de uma nova TB do tipo A que foi processada a partir da cepa CBFC26, em comparação com a onabotulinumtoxin A no tratamento de linhas glabelares. Para tal, 272 indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos, sistematicamente e que apresentavam rugas glablelares acentuadas foram incluídos nesse estudo. Para o tratamento os voluntários foram distribuídos aleatoriamente nos seguintes grupos experimentais: Grupo controle (n=136), na qual os pacientes que receberam 20U da toxina onabotulínica A. Já o grupo experimental (n=136) foi tratado com a nova TB do tipo A. Para a avaliação dos tratamentos, bem como a comparação entre os grupos, foi considerada a taxa de resposta da avaliação usando a Escala de Rugas Faciais, após 4 semanas do tratamento. Além disso, também foram analisadas fotografias (antes e após o tratamento) e os níveis de autossatisfação subjetiva. Os resultados demonstraram que as taxas de resposta para franzir (máxima) a testa foram de 89,3% no grupo experimental e de 81,9% no controle. Já na avaliação de melhora dos indivíduos e avaliações fotográficas, o grupo demonstrou resultados melhores em comparação com ao controle. Em suma, os autores evidenciam que ambas as toxinas do tipo A promoveram a melhora da estética do terço superior da face. Entretanto, os avanços tecnológicos no desenvolvimento de TB do tipo A, pode aperfeiçoar ainda mais os resultados estéticos obtidos.

Analisar a eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A líquida para o tratamento de linhas de expressão glabelares moderadas a graves foi o objetivo do estudo clínico de Kim et al. (2015). O delineamento experimental desse estudo foi constituído de distribuição aleatória (entre os grupos) e de análise dupla-cega, ou seja, tanto o paciente como os voluntários não sabiam qual o tratamento foi realizado. Esse estudo foi controlado por drogas ativas e teve a participação de 168 indivíduos saudáveis, adultos e que apresentavam rugas estáticas e dinâmicas na região glabelar. Todos os sujeitos elegíveis foram randomizados em dois grupos na proporção de 1:1 e acompanhados por 16 semanas. O tratamento foi composto pelo emprego de injeções intramusculares em cinco pontos (dose total de 20 U) de toxina botulínica líquida tipo A (MT10109L) ou onabotulinumtoxinA (Botox) de forma

duplamente cega. O desfecho primário de eficácia foi a taxa de melhora no máximo franzido (avaliado após 4 e 16 semanas do tratamento). Também foi realizada a autoavaliação de satisfação com o procedimento. A taxa de melhora no franzido máximo foi significado em relação a análise intragrupos. Também não houve eventos adversos graves. A TB apresenta eficácia e segurança para o tratamento das linhas glabelares.

Yoo et al. (2021) compararam a eficácia e segurança de duas marcas de TB do tipo A no tratamento de linhas gablelares (severas). O objetivo deste ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado, paralelo, e controlado por ativo, foi de comparar os efeitos de uma marca conhecida (Botox®) com uma recém desenvolvida. Para o desenvolvimento do estudo, 267 voluntários, ambos os sexos e maiores de 18 anos, e que apresentavam linhas glabelares foram randomizados para o grupo teste (nova marca) ou controle (marca convencional). Na linha de base e nas semanas 4, 8, 12 e 16, foram realizadas a avaliação clínica, por imagem (fotografias), dos aspectos estéticos e da satisfação dos pacientes em relação ao tratamento. Além disso, também foram registrados as complicações pós-tratamento. Os resultados demonstraram que ambos os grupos apresentaram melhoras estéticas nos locais tratados. Nas outras avaliações não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. não houve casos de complicações graves em nenhum dos grupos. Em suma, os autores comprovam que as novas marcas de TB do tipo A também são extremamente efetivas para o tratamentos de rugas da região glabelar.

Glogau et al. (2021), em seu estudo clínico aleatorizado, avaliaram o efeito do tratamento repetido com TB em rugas glabelares estáticas. O delineamento experimental desse estudo se baseou na avaliação de 568 indivíduos, com idade média de 50 anos, que possuíam rugas glabelares estáticas (moderadas a graves). Em geral cada paciente recebeu pelo menos 3 tratamentos composto pela aplicação de TB tipo A (40U). Para a avaliação do tratamento foi utilizada uma escala numérica, que analisava a gravidade da linha glabelar no máximo franzido e em repouso (após o máximo franzido). Também foi empregada uma escala referente à gravidade das rugas. Os resultados evidenciaram que após o tratamento as rugas glabelares apresentaram aspectos mais leves, ou seja, houve um aumento da estética nessas áreas. Outro fato relevante levantado pelo estudo, e que a gravidade das rugas e os efeitos foram proporcionais à idade, ou seja, quanto maior a idade, maior a gravidade das rugas, e consequentemente, maior efeito do tratamento. Portanto, os autores

evidenciam que houve uma melhoria progressiva nas linhas glabelares estáticas após tratamento repetido com TB.

Schlessinger et al. (2021), em seu estudo clínico, randomizado e controlado por placebo, avaliaram os efeitos estéticos e a segurança da aplicação da TB tipo A em linhas glabelares (moderadas a graves). Para tal, 301 voluntários de ambos os sexos, saudáveis e que apresentavam rugas dinâmicas e estáticas na região da testa foram incluídos neste estudo. Os voluntários foram distribuídos em dois grupos de pesquisa, sendo o primeiro constituído pelos pacientes (n=77) que receberam o tratamento placebo (soro fisiológico). Já no segundo grupo (n=224), denominado experimental, os pacientes receberam a TB. Os voluntários do grupo experimental receberam cinco injeções de 0,1 mL (10 U) na região glabelar após reconstituição de um frasco de 300 U em 3 mL de TB. O delineamento desse estudo foi duplo-cego, ou seja, os voluntários e avaliadores não sabiam qual o tratamento foi realizado. Para análise inter e intragrupos foram considerados os seguintes desfechos clínicos: tempo até o início do efeito, estética e índice de satisfação. Os resultados demonstraram que o tempo médio para o início no grupo experimental foi de dois dias. No primeiro mês foi observada uma melhora significativa em relação à estética no grupo experimental, tanto na análise inter como na intra. Essa melhora foi mantida por 6 meses em 46-56% dos indivíduos tratados com TB. Em resumo, os autores verificaram que a TB é um tratamento eficaz e seguro, que possibilita a melhora da estética no terço superior da face e, consequentemente, no aumento da satisfação.

3.2 Efeitos clínicos na região periorbitária

No estudo randomizado, cego para avaliadores e de face dividida de Saybel et al. (2015) foi comparado a efetividade e a segurança de duas marcas de TB tipo A no tratamento de pés de galinha. Para tal, 20 mulheres com idade entre 35 e 55 anos, saudáveis e que apresentavam pés de galinha (bilateralmente) moderados a graves em repouso (2-3 pontos na Escala de Estética Merz de 5 pontos) foram incluídas no estudo. O tratamento foi constituído do emprego de 9U de toxina incobotulínica A (Xeomin®) na região periorbitária lateral de um lado da face e 27U de toxina abobotulínica A (Botox®) no lado oposto. Na avaliação e comparação entre os tratamentos os avaliadores utilizaram a Escala de Estética Merz. Também foi realizada uma autoavaliação das voluntárias acerca do tratamento. Como desfecho

secundário, os autores realizam uma análise eletromiográfica dos músculos antes e depois do tratamento. Os resultados demonstraram que as pontuações médias de rugas foram significativamente mais baixas do que a linha de base para ambos os tratamentos. Não foram observadas diferenças entre os tratamentos. As taxas de resposta para ambos os produtos foram de 100% e 83% em 2 semanas e 4 meses após o tratamento, respectivamente. Em conclusão, para o tratamento de pés de galinha o emprego da TB é extremamente eficaz e segura.

Mahmoud et al. (2016), em estudo clínico prospectivo de face dividida, compararam o emprego da TB (modo convencional) com o uso tópico no tratamento de pés de galinhas. O estudo incluiu 10 indivíduos com pés de galinha moderados a graves, Grau 3 ou 4 de acordo com a Crow's Feet Grading Scale (CFGS). Os critérios de exclusão incluíram uso recente de TB ou qualquer procedimento na região do estudo (em até 6 meses antes). O tratamento foi conduzido em um padrão de face dividida randomizado de pés de galinha. Um frasco de 300U de TB tipo A foi reconstituído em 1,5 mL de solução salina normal para uma concentração de 100U por 0,5 mL. Uma quantidade de 50U (0,25 mL) foi passada (uso tópico) na superfície da pele de um lado, e 50U foi injetado em outro lado. Para avaliação foram utilizadas escalas específicas, além de exame de imagens e a autoavaliação dos próprios pacientes acerca do tratamento e dos resultados obtidos. Pelos resultados foi demonstrado que o uso TB em solução tópica não possibilitou a melhora estética da região, enquanto o uso convencional da técnica demonstrou ser eficaz para o tratamento das rugas. Por fim, os autores concluem que o uso da TB de modo tópica não é efetivo para a melhora estética, sendo a aplicação convencional a mais recomendada para o tratamento dos pés de galinha.

O estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de face dividida de Cheon et al. (2019) teve como proposta avaliar a eficácia e segurança da TB do tipo A empregada no tratamento de pés de galinha. Para realização desse estudo foram recrutados 250 voluntários, maiores de 18 anos, que apresentavam pés de galinhas (bilateralmente) de moderados a grave e que foram tratados com duas marcas de TB. Como o estudo era de face dívida, o tratamento foi constituído do emprego da TB tipo A em um lado, enquanto o outro lado recebia o tratamento com TB, só que a marca utilizada era diferente. A avaliação dos voluntários acerca do tratamento foi constituída da análise (antes e depois do tratamento) da gravidade os pés de galinha usando a escala de rugas faciais. Também foi realizada uma

autoavaliação sobre a melhora na gravidade, satisfação subjetiva e idade percebida. Pelos resultados foi verificado que ambas as marcas apresentaram resultados eficazes e semelhantes. Havendo a melhora da estética da região, além da satisfação e da idade percebida. Os eventos adversos relacionados ao tratamento foram considerados leves e se recuperaram espontaneamente. Portanto, a TB promove a melhora da estética da região aplicada.

Vachiramon et al. (2021), em seu estudo comparativo de face dividida, analisaram os efeitos de diferentes padrões de injeção de TB para o tratamento de pés de galinha. Para tal, 48 indivíduos saudáveis que evidenciavam pés de galinha foram incluídos. A média de idade dos voluntários foi de 42 anos, sendo 40 mulheres e 8 homens. Todos os voluntários receberam dois tipos de tratamento, sendo que em um dos lados foi utilizado a técnica de injeção intramuscular de 3 pontos, enquanto no lado oposto o tratamento foi constituído de injeção intradérmica de 6 pontos. A dosagem da TB empregada em cada lado variou de 8 a 12U. Para a avaliação dos tratamentos foi utilizada a escala Flynn (FVAS) para a face superior, além de uma câmera em 3D. Também houve uma autoavaliação por meio da Escala Global de melhoria estética (EGME). Os resultados evidenciaram que após o tratamento, houve uma melhora no índice das rugas periorbitais no lado da injeção intramuscular de 3 pontos em comparação com o lado da injeção intradérmica. Os autores também reportaram que os mesmos resultados permaneceram tanto na oitava como na décima sexta semanas. Em relação aos efeitos adversos, foi observado que dor e hematomas foram ligeiramente maiores com a técnica intradérmica. Em suma, os autores concluem que a técnica de injeção intramuscular de 3 pontos apresentou maior eficácia e maior duração de ação do que a técnica de injeção intradérmica. Entretanto, ambas as técnicas foram eficazes para o tratamento dos pés de galinha.

3.3 Tratamento estético de cicatrizes do terço superior da face

No ensaio prospectivo, duplo-cego, randomizado controlado e de cicatriz dividida de Hu et al. (2018) foi avaliado os efeitos da TB na melhora de cicatrizes cirúrgicas no terço superior da face. Para tal, foram incluídos 16 pacientes que tinham sido submetidos à cirurgia facial (terço superior da face) entre junho e outubro de

2015. A TB tipo A foi injetada aleatoriamente na metade de cada cicatriz, mediatamente após a cirurgia e sutura. As cicatrizes foram avaliadas independentemente por dois avaliadores, com acompanhamento de 6 meses, empregando a Vancouver Scar Scale e a escala visual analógica de cicatriz. A largura da cicatriz também foi avaliada. Pelos resultados foi possível verificar que a escala visual analógica e as medidas da largura da cicatriz revelaram uma melhora significativa na aparência para as metades das cicatrizes tratadas com a TB. A pontuação média da Vancouver Scar Scale foi de 4,68 para o lado injetado, contra 5,24 para o lado controle. Como conclusão, os autores evidenciaram que o tratamento precoce com TB pode contribuir para a formação de cicatrizes cirúrgicas faciais melhores, mais estreitas e mais planas, ou seja, melhoraram a estética.

Kim et al. (2019), em seu estudo duplo-cego, randomizado e controlado, avaliaram a eficácia da injeção de toxina botulínica tipo A na redução de cicatrizes em pacientes com laceração na região glabelar. Para tal, 60 pacientes com laceração da testa foram recrutados, entretanto, 15 voluntários foram excluídos por não comparecerem às consultas. O restante dos voluntários (n=45) foram randomizados em dois grupos de pesquisa. O grupo controle foi constituído por 21 pacientes que receberam injeções de salina. Já os pacientes (n=24) do grupo experimental foram submetidos ao tratamento com a TB. A Toxina foi injetada na camada dérmica com 5 UI/cm. Depois disso, o acompanhamento foi realizado em 1, 3 e 6 meses. As cicatrizes foram analisadas com as escalas de avaliação de cicatrizes de Stony Brook (SBSESs) e analógica visual de dor. Os resultados demonstraram que. Em todas as escalas de cicatrizes, os escores mudaram para direção favorável em ambos os grupos e as alterações foram maiores no grupo experimental em comparação com o grupo controle, sendo essa diferença significativa. Em conclusão, os autores ressaltam que a TB também propicia a melhora da estética em locais que apresentam cicatrizes, nesse caso foi observada a mudança na região superior da face (região glabelar).

No teste controlado, aleatório e duplo cego de Lin et al. (2022) foi estudado os efeitos da TB tipo A sobre cicatrizes na região glabelar. Para a realização do estudo foram recrutados 42 pacientes caucasianos (pele de Fitzpatrick fototipo I ou II), maiores de 18 anos e que apresentavam cicatrizes na testa de aproximadamente 10 mm, após a cirurgia de Mohs. Os pacientes foram randomizados para receber, de forma padronizada, injeções subcutâneas de 50 U de onabotulinumtoxinA (2,5 mL por diluições de 100 unidades) ou soro fisiológico imediatamente após o fechamento do

Mohs. Para análise intra e intergrupos foi realizado acompanhamento de 1 e 2 semanas e 6 meses, sendo avaliação composta das Escalas de Cicatriz de Manchester Modificada, Visual Analógica de Cicatriz e na largura da cicatriz. Os resultados demonstraram que os pacientes que receberam a TB apresentaram melhora significativa nos valores das escalas, apresentarem uma média menor da largura da cicatriz. Na qual, apresentou uma média (largura da cicatriz) de 2,2 para o grupo de tratamento contra 3,2 mm para o placebo. Em suma, os autores ressaltaram que o uso da TB tipo A propicia a melhora da estética da região superior da face, mesmo que essas áreas apresentem cicatrizes.

3.4 Uso da TB associado a outros tratamentos para a melhora da estética facial

Avaliar a associação do emprego da TB com o preenchimento, por ácido hialurônico, para o tratamento estéticos das áreas periorbital, temporal, glabelar e pés de galinha, foi o intuito do estudo clínico de Beer et al. (2014). Uma vez que as TB são usadas para reduzir a atividade muscular facial, e o ácido hialurônico é usado para corrigir a perda de volume, as duas técnicas poderiam aperfeiçoar o rejuvenescimento do terço superior da face. Nesse sentido, para a execução desse ensaio clínico foram incluídos 20 voluntários que apresentavam fotoenvelhicemento e rugas (de moderadas a graves) no terço superior da face. Para o tratamento houve a aplicação de ácido hialurônico na região temporal, enquanto na região periorbital foi aplicado a TB. Nas rugas glabelares foi aplicado o ácido hialurônico e a TB. Para a avaliação dos resultados foram considerados a escala de rugas faciais no pré e no pós-tratamento, além de 3, 6 e 9 meses após a intervenção. Os resultados evidenciam que para as linhas glabelares e pés de galinha houve uma melhora que perdurou até os 3 meses. Indivíduos previamente tratados apenas com toxina botulínica, 64% classificaram o tratamento combinado como superior. em relação aos efeitos adversos, não foi retratado nenhum caso grave. Por fim, os autores concordam que a combinação de TB e ácido hialurônico parece ser um tratamento promissor, além de possuir efeitos adversos mínimos.

Alam et al. (2019) em seu ensaio clínico randomizado, controlado e cruzado avaliaram se os exercícios faciais após a injeção de TB, nas rugas da testa e glabela, podem acelerar o tempo de ação e seus efeitos. Para este estudo foram incluídas 25

mulheres com idade média de 46,7 anos e saudáveis. As voluntárias foram randomizados nos seguintes grupos: Controle, na qual as pacientes foram submetidas ao tratamento combinado com exercícios faciais (3 séries, separadas por 10 minutos, 40 elevações da testa, seguidas de 40 franzimento das sobrancelhas) e, previamente, receberam a TB. Já o grupo experimental recebeu a TB e não realizaram nenhum tipo de contraçõesfaciais por 4 horas. Para as análises intra e intergrupos dois avaliadores cegos analisaram os vincos dinâmicos da testa e da região glabelar antes e após o tratamento (nos 0,1, 2, 3, 4, 7 e 14 dias), também utilizaram as escalas de classificação dinâmica das linhas da testa de Carruthers de 5 e a de classificação Gladys de 4 pontos para linhas de expressão glabelares. Cada participante também avaliou o seu próprio tratamento. Os resultados demonstraram que ambos os tratamentos contribuíram de forma significativa para a melhora da estética. Já na comparação entre os grupos até o sétimo dia (pós-terapia), foi verificado que tanto os avaliadores como os participantes classificaram o tratamento associado como melhor. No entanto, os efeitos dos tratamentos foram considerados semelhantes após 14 dias. Em suma, os autores evidenciaram que os resultados deste estudo sugerem que um regime de exercícios faciais pós-injeção é um método seguro e eficaz para alcançar um início mais precoce do efeito clínico das injeções de TB.

3.5 Evidências atuais sobre dose e efeitos estéticos da TB

Feng et al. (2015), em seu estudo clínico, avaliaram a segurança e eficácia de diferentes doses de TB no tratamento de linhas glabelares. O delineamento do estudo foi de análise duplo-cega e com grupo controle, para a execução da parte experimental foram recrutados 488 voluntários que nunca tinham sido tratados com a TB. Os voluntários foram randomizados nos seguintes grupos de pesquisa: Placebo (n=122), na qual os voluntários receberam uma solução salina; Dose baixa (n=183), onde os voluntários foram submetidos ao tratamento com TB (10U); Dose alta (n=183), na qual os pacientes também foram tratados com o uso da TB, só que com dose diferente (20U). A TB foi aplicada em 4 locais no músculo corrugador e 1 local no músculo prócero. Os resultados foram registrados antes do tratamento e após 7, 30, 60 e 120 dias, incluindo a gravidade da linha glabelar no repouso e contração máxima. Pelos resultados foi verificado que ambos os grupos de TB foram eficientes na melhora da estética, sendo que o grupo de alta dose apresentou resultados

melhores. Por fim, foi concluído que a dose de 20U foi mais eficiente para o tratamento das linhas glabelares, e seu uso pode minimizar a frequência de injeção, mantendo uma segurança aceitável.

No estudo clínico randomizado, multicêntrico e duplo-cego de Joseph et al. (2021) foi avaliado os efeitos e a segurança de diferentes doses no tratamento de rugas na região glabelar. Para este estudo foram incluídos 399 voluntários de ambos os sexos e que apresentavam rugas glabelares de moderadas a graves. Os pacientes foram randomizados em cincos grupos, sendo quatro experimentais e um placebo. Nos grupos experimentais todos os pacientes receberam a TB, entretanto a diferença de cada grupo estava relacionada com a dose empregada (50, 75, 100 ou 125 U). Para a avaliação dos resultados foi considerada a avaliação do grau de gravidade das rugas, duração do efeito e notificação de eventos adversos. Além de análise baseada na satisfação dos pacientes. Pelos resultados foi verificado que houve uma melhora significativa nos pacientes que receberam a TB. Sendo que o tratamento proporcionou melhorias rápidas e eficazes na gravidade da linha glabelar em todas as doses. Entretanto, doses mais altas tendem a demonstrar taxas de resposta elevadas e maior duração dos efeitos. Em relação a ocorrência de complicações, foi constatado que apenas 4% dos indivíduos apresentaram efeitos adversos, sendo que 80% desses casos foram considerados leves. Por fim, os autores ressaltam os efeitos positivos da TB para o tratamento das rugas glabelares.

No ensaio clínico e aleatorizado de Krescher et al. (2021) foi avaliado os efeitos da TB empregado para o tratamento estético da porção superior da face. Para tal, esse estudo incluiu 241 indivíduos, saudáveis, de ambos os sexos, idade média de 45 anos e que apresentavam rugas glableraes de moderada a grave. O tratamento foi constituído do emprego de diferentes doses na região de interesse. As doses empregadas foram as seguintes: 20U (n=61), 50U (n=60), 75U (n=61) ou 100U (n=59). Para análise dos efeitos foram consideradas a duração dos efeitos e as alterações estéticas na região de aplicação da TB, avaliadas pela escala de Rugas Faciais. Pelos resultados foi possível constatar que todas as doses propiciam a melhora da estética. Em relação à duração do tratamento, foi verificado que o grupo que recebeu a dose de 100U apresentou o maior tempo (215 dias), seguidos dos grupos de 75U (210 dias) e 50U (185 dias). A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento foi baixa em todas as doses e não houve eventos adversos graves relacionados ao

tratamento. Em conclusão, os autores ressaltam que a TB é um tratamento efetivo para rugas glabelares e que o aumento da dose é proporcional ao tempo do efeito.

4 DISCUSSÃO

No mundo contemporâneo, a procura por tratamentos estéticos tem sido cada vez maior, principalmente aqueles que compreendem o terço superior da face (FENG et al., 2015 KERSCHER et al., 2021). Uma vez que a beleza do rosto e corporal está intimamente ligada à autoestima e aos fatores comportamentais e ambientes, que refletem de forma direta sobre o estado geral de saúde de cada indivíduo (SCHLESSINGER et al., 2021; VACHIRAMON et al., 2021).

Nesse sentido, a odontologia por meio da HOF busca apresentar diversas intervenções terapêuticas para o restabelecimento ou manutenção da funcionalidade e estética da região orofacial. Entre essas intervenções a TB é uma das modalidades que vem sendo amplamente utilizadas por cirurgiões-dentistas para o tratamento estético (GARBIN et al., 2019; COSTA et al., 2021).

Dentro deste contexto, o presente estudo teve como objetivo apresentar as principais evidências científicas acerca do uso da TB para o tratamento estético da região superior da face.

Neste estudo foi possível constatar que a maioria dos ensaios clínicos foram voltados para o tratamento das rugas glabelares e da testa, seguidas dos pés de galinhas e para o tratamento de cicatrizes (localizados na testa ou região glabelar). Além disso, foi verificado que mulheres acima dos 35 anos são as que mais procuram esse tipo de tratamento. Corroborando com essas afirmativas Saybal et al (2015) e Alam et al. (2019), utilizaram a TB nessas regiões e toda a amostra foi composta por mulheres.

Nos estudos que avaliaram o uso da TB para o tratamento das rugas dinâmica e/ou estáticas da testa e/ou da região galbelar (KIM et al., 2014; KIM et al., 2015; YOO et al., 2021; GLOGAU et al., 2021; SCHLESSINGER et al., 2021) ou aquelas que a utilizaram para a diminuição dos pés de galinhas (SAYBEL et al., 2015; MAHMOUD et al., 2016; CHEON et al., 2019; VACHIRAMON et al., 2021), evidenciaram fortes evidências do efeito positivo da toxina na melhora da estética dessas regiões.

Esses efeitos eram observados tanto na TB tipo A convencionais como nas recém desenvolvidas, sendo também verificado baixos índices de efeitos adversos ou complicações, durante ou após o tratamento. A autoavaliação dos pacientes em relação a satisfação com o tratamento também aumentaram significativamente. Como

reportado nos estudos de Kim et al. (2014, 2015) e Yoo et al. (2019), na qual foi verificado que diferentes opções de TB (tipo A) podem fornecer resultados semelhantes em relação à melhora da estética.

Dover et al. (2020) e Gangigatti et al. (2021), também verificaram o aumento da satisfação dos pacientes com o uso da TB em diferentes locais da região orofacial. Além disso, também reportaram que o tratamento pode influenciar de forma positiva na autoestima e das faculdades funcionais e emocionais dos pacientes, resultando no aumento da qualidade de vida.

Entretanto, Mahmoud et al. (2016) verificou que o emprego da TB em forma tópica apresenta resultados desprezíveis, não sendo recomendado para o tratamento estético. Isso deve-se ao fato dessa formulação não propiciar a ação da toxina frente as fibras musculares. Já os resultados positivos constatados em outros estudos, se deve a aplicação (intradérmica ou muscular) da TB (GLOGAU et al., 2021; SCHLESSINGER et al., 2021), que são as mais utilizadas pelos cirurgiões-dentistas.

De acordo Feng et al. (2015) e Costa et al. (2021), o mecanismo de ação da TB está relacionado ao fato dessa toxina promover a interrupção dos impulsos elétricos dos músculos, ocasionando a paralisação das fibras musculares e, consequentemente, a suavização das rugas faciais.

No presente trabalho também foi verificado que a TB vem sendo amplamente utilizada para o tratamento de cicatrizes da região do terço superior da face. Nesses estudos clínicos (HU et al., 2018; KIM et al., 2019; LIN et al., 2022), que avaliaram o uso da TB para esse fim, verificaram a melhora da estética e da diminuição, em alguns casos, da cicatriz. Segundo Lin et al. (2022), os efeitos da TB sobre a cicatrizes, podem ser explicados, em nível molecular, pelo fato de as toxinas induzirem uma redução significativa dos fatores de crescimento, estes que são responsáveis pelo processo de desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas.

Beer et al., (2014) e Almir et al. (2019), por meio de seus estudos, evidenciaram que em alguns casos os efeitos estéticos da TB podem ser potencializados com uso de outros tratamentos ou biomateriais como o emprego de exercícios faciais (após a aplicação) o uso ácido hialurônico.

Nos estudos (FENG et al., 2015; JOSEPH et al., 2021; KRESCHER et al., 2021) que avaliaram a relação da dose com os efeitos propiciados pela TB constataram os seguintes achados: O uso da dosagem máxima (recomendada pelo fabricante) pode promover resultados melhores e maior validade do tratamento. Além

disso, o uso de doses maiores podem diminuir a necessidade de tratamentos reparativos ou de reforços nas áreas tratados.

Diante da relevância dessa temática e do uso crescente da TB por cirurgiões-dentistas para fins estéticos, o presente estudo constatou que há uma grande variedade de estudos clínicos randomizados que avaliaram e testaram a TB empregada para o tratamento das regiões superiores da face, sendo que todos reportaram que essa técnica é eficaz e segura.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que o tratamento por meio a toxina botulínica, tipo A, tem evidenciado ser uma intervenção terapêutica de sucesso. Uma vez, que seus efeitos estão relacionados a melhora da aparência facial, por meio da suavização das rugas e linhas de expressões.

REFERÊNCIAS

ALAM, M.; GEISLER, A.; WARYCHA, M, et al. Effect of postinjection facial exercise on time of onset of botulinum toxin for glabella and forehead wrinkles: A randomized, controlled, crossover clinical trial. **J Am Acad Dermatol**. v. 80, n. 4):1144-1147. 2019 doi: 10.1016/j.jaad.2018.10.013.

ALDHORAE, K.; ALQADASI, B.; ALTAWILI, Z. Perception of Dental Students and Laypersons to Altered Dentofacial Aesthetics. **J Int Soc Prev Community Dent**. v. 10, n. 1, p. 85-95, 2019. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_340_19.

BEER, K.; JULIUS, H.; DUNN, M. Remodeling of periorbital, temporal, glabellar, and crow's feet areas with hyaluronic acid and botulinum toxin. **J Cosmet Dermatol.** v. 13, n. 2, p.143-50, 2014. doi: 10.1111/jocd.12082.

BIELLO, A.; ONEY, R.; ZHU, B. **Botulinum Toxin Treatment Of The Upper Face**. 2021 Sep 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 34662037.

CHEON, H.; JUNG, N.; WON, C. et al. Efficacy and Safety of Prabotulinumtoxin A and Onabotulinumtoxin A for Crow's Feet: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Split-Face Study. **Dermatol Surg**. v. 45, n. 12, p. 1610-1619, 2019. doi: 10.1097/DSS.0000000000001920.

COSTA, A.; NOGUEIRA, R.; LEMOS, A. Orofacial harmonization in front of the use of botulinic toxinin. **Brazilian Journal of Health Review**. v. 4, n. 3, p.12864-12872, 2021.

FENG, Z.; SUN, Q.; HE, L. et al. Optimal dosage of botulinum toxin type A for treatment of glabellar frown lines: efficacy and safety in a clinical trial. **Dermatol Surg**. v. 41, n. 1:S56-63, 2015. doi: 10.1097/DSS.0000000000000265.

GANGIGATTI, R.; BENNANI, V.; AARTS, J. et al. Efficacy and safety of Botulinum toxin A for improving esthetics in facial complex: A systematic review. **Braz Dent J**. v. 32, n. 4, p. 31-44, 2021. doi: 10.1590/0103-6440202104127.

GARBIN, A.; WAKAYAMA, B.; SALIBA, T. et al. Harmonização Orofacial e suas implicações na Odontologia. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**. v. 27, n. 2, p.116-122, 2019.

GLOGAU, R.; KONTIS, T.; LIU, Y. et al. Progressive Improvement in Static Glabellar Lines After Repeated Treatment With DaxibotulinumtoxinA for Injection. **Dermatol Surg**. v. 47, n. 12, p. 1579-1584, 2021. doi: 10.1097/DSS.0000000000003211.

HU, L.; ZOU, Y.; CHANG, S. et al. Effects of Botulinum Toxin on Improving Facial Surgical Scars: A Prospective, Split-Scar, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. **Plast Reconstr Surg**. v. 141, n. 3, p. 646-650, 2018. doi: 10.1097/PRS.0000000000004110.

JOSEPH J, MORADI A, LORENC ZP. et al. AbobotulinumtoxinA for the Treatment of Moderate-to-Severe Glabellar Lines: A Randomized, Dose-Escalating, Double-Blind Study. **J Drugs Dermatol**. v. 20, n. 9, p. 980-987, 2021. doi: 10.36849/jdd.6263.

KAPLAN, J., B. Consideration of Muscle Depth for Botulinum Toxin Injections: A Three-Dimensional Approach. **Plast Surg Nurs**. v. 37, n. 1, p. 32-38, 2017. doi: 10.1097/PSN.0000000000000172.

KATTIMANI, V.; TIWARI, R.; GUFRAN, K. et al. Botulinum Toxin Application in Facial Esthetics and Recent Treatment Indications (2013-2018). **J Int Soc Prev Community Dent**. v. 9, n. 2, p. 99-105, 2019. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_430_18.

KERSCHER, M.; FABI, S.; FISCHER, T. et al. IncobotulinumtoxinA Demonstrates Safety and Prolonged Duration of Effect in a Dose-Ranging Study for Glabellar Lines. **J Drugs Dermatol.** v. 20, n. 10, p. 1052-1060, 2021. doi: 10.36849/JDD.6377.

KHALAF, K.; SERAJ, Z.; HUSSEIN, H. Perception of Smile Aesthetics of Patients with Anterior Malocclusions and Lips Influence: A Comparison of Dental Professionals', Dental Students,' and Laypersons' Opinions. **Int J Dent**. 8870270. 2020.. doi:10.1155/2020/8870270

KIM, B.; KWON, H.; PARK, S. et al. Double-blind, randomized non-inferiority trial of a novel botulinum toxin A processed from the strain CBFC26, compared with onabotulinumtoxin A in the treatment of glabellar lines. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. v. 28, n. 12, p. 1761-7, 2014. doi: 10.1111/jdv.12408.

KIM, J.; SONG, E.; CHOI, G. et al. The efficacy and safety of liquid-type botulinum toxin type A for the management of moderate to severe glabellar frown lines. **Plast Reconstr Surg**. v. 135, n. 3, p. 732-741, 2015. doi: 10.1097/PRS.0000000000001032.

KIM, S.; LEE, S.; LEE, J. et al. Clinical trial to evaluate the efficacy of botulinum toxin type A injection for reducing scars in patients with forehead laceration: A double-blinded, randomized controlled study. **Medicine (Baltimore)**. v. 98, n. 34:e16952, 2019 doi: 10.1097/MD.0000000000016952.

LIN, M.; BERNSTEIN, D.; TORBECK, R. et al. Botulinum toxin improves forehead scars after Mohs surgery: A randomized, double-blinded, controlled study. **J Am Acad Dermatol**. v. 86, n. 4, p. 964-966, 2022. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.110.

MAHMOUD, B.; OZOG, D.; BURNETT, C. et al. Prospective Randomized Split-Face Comparative Study Between Topical Botulinum Toxin A Surface Application and Local Injection for Crow's Feet. **Dermatol Surg**. v. 42, n. 4, p. 554-6, 2016. doi: 10.1097/DSS.0000000000000646.

RAPPL, T.; WURZER, P.; MAY, S. et al. Three-Dimensional Evaluation of Static and Dynamic Effects of Botulinum Toxin A on Glabellar Frown Lines. **Aesthetic Plast Surg.** v. 43, n. 1, p. 206-212, 2019. doi: 10.1007/s00266-018-1230-y.

ROCHA NETO A., I. **Harmonização facial e o uso da toxina botulínica tipo A: uma revisão da literatura**. (especialização em HOF) Universidade Federal do Ceará, Fortaleza: 2020.

SATRIYASA, B. K. Botulinum toxin (Botox) A for reducing the appearance of facial wrinkles: a literature review of clinical use and pharmacological aspect. **Clin Cosmet Investig Dermatol.** v. 12, n. 2, p. 223-228, 2019. doi: 10.2147/CCID.S202919.

SAYBEL, A.; ARTEMENKO, A.; NIKITIN, S. et al. A Prospective, Neurophysiologic Comparative Study to Assess the Efficacy and Duration of Effect of IncobotulinumtoxinA and AbobotulinumtoxinA in the Treatment of Crow's Feet. **J Drugs Dermatol**. v. 14, n. 11, p.1291-6. 2015.

SCHLESSINGER, J.; FRIEDMANN, D.; MAYORAL, F. et al. AbobotulinumtoxinA Treatment of Glabellar Lines Using a New Reconstitution and Injection Volume: Randomized, Placebo-Controlled Data. **J Drugs Dermatol**. v. 20, n. 9, p. 988-995, 2021. doi: 10.36849/jdd.6130.

VACHIRAMON, V.; SUBPAYASARN, U.; TRIYANGKULSRI, K. Different injection patterns of incobotulinumtoxinA for crow's feet: a split-face comparative study. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. v. 35, n. 1, p. 256-262, 2021. doi: 10.1111/jdv.16997.

WOLLINA, U.; GOLDMAN, A. Lip enhancement and mouth corner lift with fillers and botulinum toxin A. **Dermatol Ther**. v. 33, n. 6:e14231, 2020 doi: 10.1111/dth.14231.

YOO, K.; LEE, Y.; LEE, J. et al. Efficacy and Safety of a New Botulinum Toxin (HU-014) Versus Existing Onabotulinumtoxin A in Subjects With Moderate to Severe Glabellar Lines. **Dermatol Surg**. v. 47, n. 3:e91-e96, 2021. doi: 10.1097/DSS.0000000000002789.