**FACULDADE SETE LAGOAS**

**CAMYLA DA SILVEIRA SARCHI**

**TOXÍNA BOTULÍNICA: SEU MECANISMO DE AÇÃO, INTERCORRÊNCIAS E POSSÍVEIS FORMAS DE REVERSÃO.**

**SÃO PAULO**

**2019**

CAMYLA DA SILVEIRA SARCHI

TOXÍNA BOTULÍNICA: SEU MECANISMO DE AÇÃO, INTERCORRÊNCIAS E POSSÍVEIS FORMAS DE REVERSÃO.

Monografia apresentada ao curso de Especialização *Lato Sensu* da Universidade Sete Lagoas como requisito parcial para conclusão do Curso de Dentística.

Orientador: Profº Dr. Carlos Eduardo Pena.

Co- Orientador: Fernando Falchi

SÃO PAULO

2019

Sarchi, Camyla da Silveira

Toxina Botulínica, seu mecanismo de ação, intercorrências e possíveis formas de reversão.

 Camyla da Silveira Sarchi, 2019.

Orientador: Carlos Eduardo Pena.

Monografia (especialização) - Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas, 2019.

1. Reversão da Toxina Botulínica.

I. Título.

II. Carlos Eduardo Pena.

**FACULDADE SETE LAGOAS**

**Monografia intitulada "** **Toxina Botulínica, seu mecanismo de ação, intercorrências e possíveis formas de reversão**.**" de autoria do aluno Camyla da Silveira Sarchi.**

**Aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Carlos Eduardo Pena- CEEPO– Orientador**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Fernando Falchi- CEEPO- Coorientador**

**SÃO PAULO, 16 de JULHO de 2019.**

**INDICE**

1. **INTRODUÇÃO..............................................................................................6**
2. **ABSTRACT...................................................................................................7**
3. **PROPOSIÇÃO............................................................................................. 8**
4. **RELATO DE CASO CLÍNICO.......................................................................9**
5. **REVISÃO DE LITERATURA .....................................................................13**
	1. **MÚSCULOS DA FACE E SEU FUNCIONAMENTO.....................13**
	2. **TOXINA BUTOLÍNICA..................................................................15**
	3. **RADIOFREQUENCIA...................................................................18**
	4. **LASERTERAPIA..........................................................................20**
	5. **APRACLONIDINA .......................................................................23**
	6. **ACULPUTURA.............................................................................25**
	7. **ETNA............................................................................................28**
	8. **DMAE...........................................................................................29**
6. **DISCUSSÃO...............................................................................................32**
7. **CONCLUSÃO.............................................................................................34**
8. **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS...........................................................35**
9. **INTRODUÇÃO**

 A toxina **botulínica,** é uma substância que vem ganhando um grande mercado nos dias atuais, tanto para fins estéticos quanto terapêuticos.

Para fins terapêuticos, é utilizada uma forma purificada, congelada a vácuo e estéril da toxina botulínica tipo A, produzida a partir da cultura da cepa da bactéria *Clostridium botulinum*.

Entretanto, em casos de erro de técnica de aplicação, quantidade de toxina aplicada na região, erro de diluição da solução, entre outros, podem ocorrer eventos adversos, como ptose palpebral, travamento de sorriso, desnível de sobrancelhas, entre outros.

Nessa situação, se faz necessário a interrupção da ação dessa solução no músculo acometido.

Neste trabalho, abordaremos técnicas que ajudam a minimizar o tempo de ação da toxina, sendo assim, revertendo a intercorrência em um menor período de tempo.

**Palavras-Chave**: Toxina Botulínica; Clostridium Botulinum; Medicina Estética; Medicina Terapêutica; Intercorrências; Ptose Palpebral; Reversão de Toxina Botulínica.

1. **ABSTRACT**

Botulinum toxin, T.B., is a substance that has been gaining a large market nowadays, both for aesthetic and therapeutic purposes.

For therapeutic purposes, a purified, vacuum-frozen and sterile form of botulinum toxin type A is used, produced from the culture of the Hall strain of the Clostridium botulin bacterium.

However, in cases of technical application error, amount of toxin applied in the region, solution dilution error, among others, adverse events may occur, such as eyelid, stop smile movement, eyebrow gap, among others.

In this situation, it is necessary to interrupt the action of this solution in the affect muscle.

This paper deals with techniques that reduce the action time of the toxin, thus reversing the complications in shorter period of time

**Key words**: Botullinum Toxin; Clostridium Botulinum; Aesthetic Medicine; Therapeutic Medicine; Ptosis Palpebral; Complications; Eyelid ptosis; Reversal of Botulinum Toxin.

1. **PROPOSIÇÃO**

O objetivo do trabalho é relatar e orientar o profissional quanto as possíveis intercorrências que podem ocorrer após a aplicação da toxina e alguns tipos de tratamentos que podemos promover ao paciente para a reversão mais rápida da intercorrência.

1. **REVISÃO DE LITERATURA**

**4. MÚSCULOS DA FACE E SEU FUNCIONAMENTO**

Quando falamos em sistema muscular, a primeira associação que fazemos, normalmente, é com produção de movimento. De fato, esse sistema é responsável pela ação dos membros do corpo e de suas vísceras, manutenção da postura corporal e produção de calor, mas também podemos elencar algumas outras funções.

 No corpo humano é possível encontrar três tipos de tecido muscular: estriado esquelético, liso e estriado cardíaco. O primeiro tem como características estrias e a contração voluntária, estando normalmente associado ao sistema esquelético. O segundo, como o nome sugere, não possui estrias e é de movimentação involuntária (controlado pelo sistema nervoso autônomo) Este é encontrado em estruturas como bexiga, útero, vasos sanguíneos, vias aéreas e grande parte dos órgão da cavidade abdômino-pélvica. O último é exclusivo do coração, também possui estrias, mas é de contrações involuntárias.

No músculo estriado esquelético, Estes músculos são órgãos compactos, com capacidade para se contraírem que se encontram unidos às estruturas ósseas, sendo basicamente constituídos por dois tipos de tecidos: o conjuntivo e o muscular. O tecido conjuntivo, presente em praticamente todos os órgãos e sistemas do corpo, proporciona o suporte e proteção aos tecidos mais especializados, enquanto que o tecido muscular é formado pelo agrupamento paralelo de inúmeras células ou fibras musculares, elementos muito finos e longos com a capacidade de se contraírem.

As fibras musculares têm uma espessura média que oscila entre os 10 e os 100 micrómetros e um comprimento muito variável, já que em alguns músculos, como os que movimentam os pequenos ossos do ouvido médio, medem apenas poucos milímetros, enquanto que, por exemplo, no quadricípite crural, podem superar os 40 cm. Estas fibras musculares são revestidas por uma bainha muito fina de tecido conjuntivo denominada endomísio, encontrando-se agrupadas em grupos denominados feixes musculares. Estes feixes, com vários milímetros de espessura, encontram-se igualmente rodeados por uma outra camada de tecido conjuntivo, com a denominação de perimísio, por sua vez agrupadas num grupo mais carnoso que constitui o músculo propriamente dito. Tal como as fibras e os feixes musculares, os músculos também são, por seu lado, constituídos por uma bainha de tecido conjuntivo, o epimísio, que se encarrega da sua união e os protege dos atritos.

Relativamente ao seu funcionamento, os elementos mais importantes deste conjunto são as fibras musculares, na medida em que, como já foi anteriormente mencionado, é nelas que é originado o fenómeno da contração.

Toda contração muscular é iniciada a partir da emissão de um impulso nervoso. A instrução viaja através do nervo para as terminações especializadas do músculo. Um axônio motor se comunica com a placa motora, local onde o estímulo elétrico é convertido em movimento. Entre o nervo e o músculo existe um minúsculo espaço chamado de fenda sináptica. O impulso se vincula a um neurotransmissor, acetilcolina, e é transportado até o seu receptor, criando um impulso elétrico que percorre todo o músculo e resulta na contração.

 Algumas doenças podem afetar o bom funcionamento do sistema muscular. A atonia e distonia são dois exemplos disso. A primeira consiste em uma diminuição da tonicidade normal de um órgão. É uma espécie de deficiência da força de contração muscular e pode afetar os músculos de comando voluntário e também os músculos lisos. Um exemplo é a atonia intestinal, que causa uma lentidão do intestino levando à constipação. A atrofia muscular é o definhamento do tecido muscular, o que causa um encurtamento das fibras dos músculos. Pode ser causado por desuso ou quando os impulsos nervosos tornam-se ineficazes. Os sintomas da atrofia são encurtamento dos membros, fraqueza, incapacidade de mover-se normalmente.

* 1. **TOXINA BOTULÍNICA**

As Neurotoxinas Botulínicas (NTB) são produzidas pela bactéria anaeróbia Clostridium botulinum e são consideradas as toxinas mais potentes conhecidas. Sua alta toxicidade aliada a mecanismos de ação extremamente específicos lhes confere características únicas de alta periculosidade, por um lado, associada á altíssima utilidade nas ciências médicas, por outro.

O uso de toxinas biológicas, agentes infecciosos e venenos químicos para matar inimigos não é uma novidade. Durante séculos populações nativas de várias regiões utilizaram toxinas obtidas de plantas e venenos de anfíbios para aumentar a letalidade de suas armas.2 A utilização das NTB como armas biológicas começou a mais de 60 anos atrás pelos Japoneses, através do Biological Warfare Group - Unit 731, que conduziu experimentos em prisioneiros de guerra para determinar a letalidade da ingestão do Clostridium botulinum.2

Devido á sua extrema alta potência as NTB foram utilizadas, durante a II Guerra Mundial, por ambos os lados, Forças Aliadas e Forças do Eixo, no sentido de avaliar o seu potencial como arma biológica.3

Os Estados Unidos foram os primeiros a produzir a Toxina Botulínica do Tipo A(BoNT/A) durante a II Guerra Mundial em resposta a suspeita da utilização desta arma biológica pelos alemães. Mais tarde os soviéticos produziram amplos estoques de BoNT/A como arma biológica. Irã, Iraque, Síria e Coréia do Norte também são suspeitos de estarem envolvidos neste tipo de produção. O Iraque admitiu oficialmente, em 1995, ter produzido 19.000 de litros de concentrado de toxina botulínica, o que seria suficiente para matar 3 vezes toda a população mundial. Acredita-se que 10.000 litros deste concentrado tenham sido transformados em armas biológicas e acondicionados para distribuição.

A Toxina Botulínica é uma substância produzida naturalmente pelo *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbia, que produz oito tipos sorológicos de toxina, sendo a do tipo-A a mais potente e por isto utilizada clinicamente.

A TBA atua bloqueando a liberação da acetilcolina ao nível do terminal pré-sináptico através da desativação das proteínas de fusão, impedindo que a acetilcolina seja lançada na fenda sináptica e assim não permitindo a despolarização do terminal pós sináptico; em consequência a contração muscular fica bloqueada.



Para este processo, existem as seguintes hipóteses:

1. bloqueio dos canais de cálcio;
2. alteração do metabolismo do cálcio;
3. mudanças na função mitocondrial,
4. bloqueio dos sítios de ligação na membrana plasmática;
5. mudanças nos poros de transmissão

.

Por outro lado, o bloqueio não interfere na produção da acetilcolina e, por este motivo, ele é reversível após alguns meses.

Além disto, a demonstração de brotamentos neuronais nos sítios bloqueados parece ser indicativo do esforço natural de reinervação, que garante a reversibilidade do procedimento.

**MECANISMO DE AÇÃO**

A toxina age seletivamente no terminal nervoso periférico colinérgico, inibindo a liberação de acetilcolina. Ela, por outro lado, não ultrapassa a barreira cerebral e não inibe a liberação de acetilcolina ou de qualquer outro neurotransmissor a esse nível.

A sequência da ação inclui: difusão, neurotropismo ligação, internalização toxicidade intracelular que é exercida pela alta afinidade da toxina com os receptores específicos da parede intracelular do terminal pré-sináptico. A toxina não se liga às fibras nervosas dos troncos nervosos ou da região pós-sináptica.

A TBA liga-se ao terminal da placa motora. Há evidências de que a cadeia pesada seja a responsável por esta ligação. A igação acontece no nível dos receptores específicos existentes na membrana da terminação nervosa. A cadeia pesada é neurotrópica, seletiva para as terminações nervosas colinérgicas.

A TBA é internalizada por endocitose para o endosoma e daí para o citosoma através de um processo onde parece estar envolvido com um sensor de pH (5,5 ou menos) que ajuda na mudança da configuração da molécula. Após a internalização a cadeia leve da molécula é liberada no citoplasma da terminação nervosa.

Uma vez no citoplasma da célula, a cadeia leve faz a quebra das proteínas de fusão, impedindo assim a liberação da acetilcolina para a fenda sináptica. Esse processo produz uma denervação química funcional, reduzindo a contração muscular de forma seletiva. A propagação do potencial de ação, a despolarização do nervo terminal os canais de Na, K, e Ca não são afetados pela toxina.

A despolarização induz a um fluxo de cálcio e momentaneamente há um aumento do cálcio intracelular, que induz a um release sincrônico e a um potencial. A toxina reduz esse potencial a um simples estímulo.

A TBA não afeta diretamente a síntese ou o armazenamento da acetilcolina ou a condução de sinais elétricos ao longo da fibra

nervosa. Há evidências de que a denervação química induzida pela toxina estimula o crescimento de brotamentos axonais laterais.

Através destes brotamentos nervosos o tônus muscular é parcialmente restaurado. Com o tempo há o restabelecimento das proteínas de fusão e a involução dos brotamentos de modo que a junção neuromuscular se recupera.

O *Blake widow spider venom*  (BWSV) antagoniza a toxina botulínica de tipo - A através do componente ativo alfa - latrotoxina. Os aminopiridenos aumentam o cálcio intracelular, bloqueiam a voltagem dos canais de potássio e antagonizam a ação da toxina.

A ptose resultante ocorre quando a toxina botulínica migra inadvertidamente através do septo orbital, exercendo um bloqueio neuromuscular no músculo do elevador da pálpebra superior.

Num estudo de revisão sistemática de relatos de casos, foi possível verificar que 182 (18,14%) dos 1003 pacientes estudados (pacientes sujeitos a aplicações de Toxina Botulínica) apresentaram reações/efeitos adversos. Assim, segundo este estudo de metanálise, foi possível verificar a reação adversa com maior incidência no tratamento facial, destacando-se a ptose palpebral como a mais incidente.

* 1. **RADIOFREQUÊNCIA**

Nos últimos dez anos, variadas técnicas não invasivas e não cirúrgicas, mas que também se situam fora do âmbito médico da dermatologia, têm sido desenvolvidas para o tratamento do corpo em geral e da pele em particular. A tecnologia emergente que mais se tem destacado desde o tratamento com laser é a radiofrequência (RF)

 A radiofrequência (RF) é uma emissão de correntes elétricas de alta frequência. Essa emissão forma um campo eletromagnético que gera calor quando em contato com os tecidos corporais humanos. Esse campo eletromagnético pode ser compreendido de 0,3 MHz até 3 MHz, sendo a frequência mais utilizada entre 0,5 e 1,5 MHz.

A energia de radiofrequência é uma forma de energia eletromagnética, segura, eficaz e não ablativa (atua principalmente nas camadas médias e profundas da pele, causando pouco ou nenhum dano na camada mais superficial) que pode ser aplicada a qualquer tipo de pele. Quando aplicada à pele, criam-se campos eletromagnéticos oscilantes que provocam o movimento dos íons nos tecidos, e a corrente elétrica resultante gera um calor interno proporcional à resistência elétrica da pele. As moléculas de colágeno são produzidas pelos fibroblastos e este, quando aquecido, sofre uma transição estrutural, transformando-se numa estrutura semelhante a um gel e, como tal, menos organizada

O aquecimento dos fibroblastos está implicado na formação de neocolágeno e consequente remodelação tecidual, que contribui para o resultado cosmético final.

Estudos recentes demonstram que o uso da RF no tratamento estético facial contribui para uma remodelação significativa do colágeno das camadas superficiais e profundas da derme. Estudos bioquímicos sobre o colágeno recém-sintetizado mostram um aumento de 41% nas amostras tratadas com RF.

Segundo Latronico et al. (2010), o efeito da Radiofrequência sobre o colágeno se dá pela contração imediata da fibra existente, que é uma reação imediata a aplicação, e, se dá pela remodelação e renovação em médio prazo. É importante ressaltar que há uma necessidade de aplicações repetidas para efeitos duradouros, pois o efeito da Radiofrequência em promover a vasodilatação local melhora diretamente a circulação local, o que melhora a capacidade da célula de transferência, como um efeito complementar biológico que se propaga continuamente. De acordo com Manuskiatti et al. (2009), as fibras de colágeno contraem-se originando processos inflamatórios que induzem a proliferação de fibroblastos e a reconstrução do colágeno. Este processo de reconstrução do colágeno é permanentemente induzido durante os tratamentos de RF.



Fonte: http://mymagicacai.blogspot.com.br/2012/12/o-colageno.html acesso 02/11/2018

Verificou-se ainda um aumento significativo da libertação de glicerol e uma alteração na estrutura dos adipócitos, situação que aumenta o seu metabolismo e facilita a sua absorção e eliminação e, consequentemente, melhores resultados estéticos.

Após este tratamento, a pele pode ficar ruborizada durante um dia ou dois, e, em algumas pessoas pode-se verificar algum edema ou a presença de flictenas. O tratamento não é adequado para pessoas portadoras de pace-maker ou de implantes metálicos, já que a energia da radiofrequência pode interferir com dispositivos ou implantes. Por motivos desconhecidos, cerca de 20% dos indivíduos não respondem ao tratamento.

* 1. **LASERTERAPIA**

O laser é indicado em procedimentos pós-operatórios principalmente por auxiliar e acelerar o processo de cicatrização, diminuição do edema local, diminuição do processo inflamatório entre outros (OLIVEIRA, 2012).

A sigla LASER possui sua origem na língua inglesa, abreviando *“light amplification by stimulated emission of radiation*”. A palavra laser é consagrada pelo uso e define fonte de luz monocromática, intensa, coerente e colimada, cuja emissão de radiação se faz pelo estímulo de campo eterno, com aplicações variadas e crescentes na indústria, na engenharia, na medicina humana e mais recentemente, na medicina veterinária. Os lasers são classificados em alta e baixa potência. Os primeiros geralmente aplicados para a remoção, corte e coagulação de tecidos, enquanto os lasers de baixa potência são mais comumente aplicados em processos de reparação tecidual, tais como traumatismos musculares, articulares, nervosos, ósseos e cutâneos. Os efeitos fotobiológicos da radiação laser, convencionalmente, podem ser divididos em curto e longo prazo. As respostas em curto prazo são aquelas nas quais o efeito pode ser observado poucos segundos ou minutos após a irradiação. Já os efeitos observados em longo prazo são aqueles que ocorrem horas ou ainda dias após o final da irradiação e, usualmente, envolvem nova biossíntese celular, especialmente na fase proliferativa da inflamação

Os efeitos de suas aplicações são redução da inflamação, diminuição das enzimas no sangue (creatina quinase), aumento na atividade antioxidante e redução na fadiga muscular. Atua também na diminuição da dor, produção de colágeno, proliferação de fibroblastos, aumentando metabolismo celular e potencial regenerativo. Promove eliminação de substâncias ácidas ou de outras que atuam na fagocitose, que sensibilizam os receptores dolorosos, favorecendo a analgesia. Favorece além da angiogênese a formação de miotúbulos o que leva a regeneração muscular.

A radiação laser apresenta efeitos primários (bioquímico, bioelétrico e bioenergético), que atuam a nível celular promovendo aumento do metabolismo, podendo aumentar a proliferação, maturação e locomoção de fibroblastos e linfócitos, intensificar a reabsorção de fibrina, aumentar a quantidade de tecido de granulação e diminuir a liberação de mediadores inflamatórios, acelerando assim o processo de cicatrização (BOURGUIGNON-FILHO et al., 2005; SILVA; HAIDAR; MUSSKOPF, 1998).

A irradiação do laser de baixa intensidade é capaz de estimular a proliferação celular, por reação fotoquímica que altera a permeabilidade da membrana celular. A laserterapia tem sido muito utilizada para o estímulo da cicatrização de feridas, a regeneração neuronal e no controle do quadro álgico de pacientes (RAMIRES, 2012).

* 1. **APRACLONIDINA**

Os ensaios clínicos revelam Blefaroptose como o segundo efeito adverso mais frequentemente encontrado (atrás de dores de cabeça) de injeções de toxina botulínica para rugas da sobrancelha, com uma incidência de 2-4%. Este resultado pode ocorrer até duas semanas após a injeção, com resolução tipicamente por seis semanas. Uma ptose relacionada a toxina botulínica pode ser induzida iatrogenicamente em situações de inexperiência ou má técnica. A vacância de sequelas indesejadas pode ser conseguida com a atenção cuidados à anatomia periorbital. As injeções à musculatura facial devem ser restringidas a pelo menos 1 cm acima da sobrancelha, sem cruzar lateralmente após a linha interpupilar ou injetar demasiado profundamente a ponto de impedir a propagação intraorbital.

A Apraclonidina é um agonista α2-adrenérgico que estimula a contração do músculo de Muller para elevar a pálpebra superior 1-3 mm.

A solução oftálmica de Apraclonidina está disponível comercialmente em duas formulações: Iopidina 0,5% que é utilizado na redução da pressão intraocular em pacientes com hipertensão ocular ou glaucoma; e Iopidina 1,0% para prevenção e controle de picos pós-operatórios na Pio após vários procedimentos a laser. Deve ser evitado nos pacientes com alergia conhecida a seus ingredientes ativos (que incluem o cloreto do benzalcónio, Bak) e naqueles que tomam os inibidores de Mao e antidepressivos tricíclicos. A droga foi relatada para causar a dermatite de contato e variações imprevisíveis na pressão sanguínea ou na frequência cardíaca.

Consequentemente, o Apraclonidina não deve ser usado nos pacientes com ângulos estreitos ou doença cardiovascular descontrolada. Em teoria, outros agentes simpaticomiméticos (por exemplo, Brimonidina, fenilefrina, nafazolina) podem ter efeitos semelhantes em uma Blefaroptose induzida por toxina botulínica, porém isso não foi estudado.

Sem seguro, o custo de um frasco de cinco mililitros de Iopidina é em torno de U$140 enquanto Apraclonidina está disponível para cerca de U$90. Quando o preço puder ser uma edição para alguns pacientes, nós pudemos fornecer a remediação estética e visual a nosso paciente com somente a incorrência mínima do risco.

Segundo Wollina et al. (2008), a ptose da pálpebra superior pode ser parcialmente corrigida usando-se apraclonidina (estimula a contração do músculo de Müller devido à ação nos receptores alfaadrenérgicos) ou fenilefrina. Como a substância apraclonidina não mais é vendida no Brasil, dermatologistas fazem uso de brimonidina para obter o mesmo efeito.

* 1. **ACULPUTURA**

A acupuntura é o conjunto de conhecimentos teórico-empíricos da medicina chinesa tradicional que visa à terapia e a cura das doenças através da aplicação das agulhas e de moxas, além de outras técnicas (WEN, 2005). O reconhecimento da eficácia da acupuntura não depende da demonstração empírica de seus resultados. Problemas metodológicos e conceituais dificultam o estabelecimento de seu valor terapêutico, com base na ciência ocidental moderna (PALMEIRA, 1990). As recentes pesquisas científicas muito têm contribuído para uma maior compreensão da acupuntura. Além dos conceitos já bem conhecidos, existem mecanismos neurológicos e neuroendocrinológicos; a acupuntura tem provado ser eficaz em relação aos sistemas alérgico e imunológico. Apesar de ser uma ciência antiga, continua sendo um campo aberto à pesquisa e a novos conhecimentos (WEN, 2005).

**Efeito da acupuntura sobre processos fisiopatológicos específicos**

**Processo inflamatório**

O processo inflamatório pode ser definido como a reação do tecido vivo vascularizado a uma agressão local (COTRAN et al., 1994)

A princípio, independente de sua causa, o processo inflamatório se caracteriza por uma série de reações de células e tecidos a uma agressão, seguindo um modelo básico e estereotipado que se repete em muitas espécies diferentes. Entretanto a complexidade das alterações bioquímicas, morfológicas e funcionais que têm lugar durante o processo inflamatório, revelam um interessante exemplo de homeostase (PEREZ-TAMAYO, 1986).

Neurônios sensitivos periféricos, além de transmitirem sinais aferentes, respondem à estimulação elétrica ou estimulação química com um reflexo axônico local desencadeando a liberação de potentes peptídeos vasoativos na área inervada. Essa liberação de peptídeos, que tem sido predominantemente estudada na pele, vias aéreas e articulações de diferentes espécies animais e do ser humano, pode causar vasodilatação local e edema, i.e. inflamação neurogênica (LUNDEBERG, 1993). A inflamação neurogênica é causada pela excitação de fibras aferentes primárias do tipo C e liberação de mediadores em suas terminações periféricas, levando à contração de musculatura lisa, aumento na permeabilidade vascular, recrutamento de células inflamatórias, degranulação de mastócitos e estimulação de secreção mucosa.

**Cicatrização, neovascularização e regeneração**

ABOLAFIA et al. (1985) demonstraram que a eletro-acupuntura pode exercer efeito cicatrizante em feridas experimentalmente induzidas na pele de ratos. Animais tratados com eletro-acupuntura apresentam uma cicatrização completa, sem contaminação e com tensão superior àquela dos animais controle. Nesse experimento, o grupo controle, que recebeu tratamento com antissépticos, apresentou contaminação da ferida experimental. A atividade da acupuntura sobre neovascularização foi estudada por JANSEN et al. (1989). Estes autores constataram um aumento no fluxo sanguíneo em flaps músculo-cutâneos de ratos, através da eletro-acupuntura. Comparando tratamentos com eletro-acupuntura e com os neuropeptídios SP e CGRP, verificaram que a borda circulatória do flap moveu-se distalmente 66%, 31% e 49%, respectivamente. O tratamento com o bloqueador simpático reserpina não alterou o fluxo sanguíneo do flap. O mecanismo pelo qual a eletro-acupuntura aumenta o fluxo sanguíneo e a sobrevivência do flap ainda é desconhecido.

Entretanto, têm sido sugeridas duas possíveis vias: (1) uma inibição de fibras nervosas vasoconstrictoras simpáticas ou (2) a liberação de neurotransmissores nas terminações nervosas periféricas de neurônios sensitivos primários de pequeno diâmetro (fibras C ou Aδ). Estes autores sugerem que a eletro-acupuntura possui maior similaridade com os efeitos atingidos quando se injeta nos flaps os neurotransmissores SP e CGRP do que o efeito obtido com o bloqueio dos neurônios vasoconstrictores simpáticos.

**Resposta imune**

O efeito da acupuntura e moxabustão (aquecimento da pele sobre o ponto da acupuntura com auxílio de um bastão de moxabustão Artemísia vulgaris - em brasa) sobre as funções imunológicas está intimamente relacionado ao local da estimulação. Uma diferença significativa é notada quando são estimulados acupontos ou não-acupontos e também entre estímulos dados a diferentes acupontos. É uma característica da acupuntura manter a função imunológica em um estado ótimo, regulando seus mecanismos.

Em geral, a acupuntura pode restaurar a homeostase de um organismo, diminuindo hiperfunções e ativando mecanismos em hipofunção. MENG (1992) classifica essa situação como um efeito regulatório de dupla direção, mas essas ações dependem do estado de saúde do organismo em questão. QINGLAN (1991a) em ampla revisão descreveu que a acupuntura pode exercer efeito sobre a produção de anticorpos. Isso foi demonstrado através do tratamento com acupuntura e moxabustão para diarreia bacteriana em macacos. O grupo tratado desenvolveu anticorpos mais rapidamente, com título em dobro e mais persistente que o grupo controle. Também foi verificado que a eletro-acupuntura e moxabustão reduziram o número total de bactérias recuperadas no exsudato peritoneal de coelhos submetidos à peritonite infecciosa experimental, através do aumento de anticorpos fixadores de complementos, opsonizantes e aglutinantes. Em outro experimento observou-se que a moxabustão pode dobrar o título sérico de aglutininas contra bacilo tifoide em coelhos.

* 1. **ETNA**

**Ação esperada do medicamento**

Etna® é um medicamento indicado no tratamento de alguns tipos de doença nos nervos periféricos, tais como trauma ou compressão locais.

**Indicações do medicamento**
Doenças dos nervos periféricos.

**Características Farmacológicas da Etna:**

Etna® é composto pelos ribonucleotídeos pirimidínicos CMP e UTP, extraídos a partir de RNA degradado por uma ribonuclease pancreática e ligados a radicais de sódio, tornando-se, portanto um sal. Seu papel farmacológico consiste na sua integração às vias metabólicas de síntese da bainha de mielina e da membrana celular neuronal como molécula de transferência, como precursores do RNA neuronal e como agonistas de receptores P2Y neuronais, principalmente em situações de síntese bioquímica intensificada, como por exemplo, durante processos regenerativos. À desintegração mecânica do binômio axônio-glial se seguirá um processo degenerativo-regenerativo, no qual a velocidade das vias anabólicas mielínicas e axolemais, bem como a taxa de transcrição e tradução genômicas, estarão aceleradas. Como elemento integrante destes processos, e juntamente a outros metabólitos importantes, os nucleotídeos deverão ser utilizados em uma quantidade superior àquela basal. Como fato adicional, sabe-se que neurônios não são auto-suficientes quanto à reciclagem e síntese de nucleotídeos a partir de seus precursores metabólicos fundamentais, dependendo em grande parte do aporte externo de nucleosídeos, mesmo em condições basais (dados experimentais). Seria necessário, portanto, o seu suplemento em condições de anabolismo acelerado, quer fisiologicamente ou sob a forma de reposição farmacológica. A ação agonista dos nucleotídeos de Etna® sobre receptores p2y no sistema nervoso, leva a um aumento da síntese de fostatidilcolina de membrana celular neuronal. No diabetes mellitus, a UTP irá se contrapor à inibição da síntese do fosfatidilinositol provocada pelo sorbitol. Obviamente, o controle ideal da sintomatologia neuropática será predominantemente dependente do controle adequado da glicemia. O mecanismo de ação de Etna® na polineuropatia alcoólica ainda não está completamente elucidado. A vitamina B12, sob a forma de hidroxocobalamina, é um cofator na conversão de homocisteína em metionina, que é um aminoácido que compõe a tubulina axonal. Esta propriedade auxilia na restauração do sistema de transporte neuronal. A lidocaína é um anestésico local do tipo amida, que tem a função de aliviar a dor provocada pela injeção intramuscular de Etna® injetável. Seu mecanismo de ação se baseia em seu bloqueio aos canais rápidos de sódio das terminações nervosas locais, impedindo assim a transmissão do impulso nervoso. Seus dados farmacocinéticos correspondentes à via de administração IM são: (1) tmax 30 min a 2 h, (2) t1/2b 1,5 a 2 h, (3) taxa de metabolismo hepático 90% e (4) taxa de excreção renal 90%. Metabólitos da lidocaína menos potentes e com menor toxicidade do que a droga parental, são: monoetilglicinexilidida (posteriormente metabolizado a monoetilglicina e N-etilglicina) e glicinexilidida.

**Indicações da Etna**

(1) distúrbios traumato-compressivos neurais periféricos: compressão extrínseca (fraturas, síndromes vertebrais), lesões por estiramento neural (entorses), lesões por laceração (seccionamento por fragmento ósseo, lesão por objeto perfurocortante), lesões por vibração [uso de máquinas (LER/DORT)], procedimentos cirúrgicos neurais ou em estruturas contíguas; (2) lombociatalgias e cervico braquialgias; (3) polineuropatia alcoólica; (4) neuropatia diabética.

Etna é responsável por fornecer ao organismo nucleotídeos e vitamina B12, substâncias que ajudam no processo de regeneração do nervo periférico lesado, ajudando assim o nervo a recompor e a recuperar.

* 1. **DMAE**

O Dimetilaminoetanol (DMAE) é um ingrediente utilizado inicialmente no tratamento de desordens hipercinéticas e para melhorar a memória.

Desde 1970, muitos autores estudaram o efeito do DMAE na melhora da memória em pacientes saudáveis e outros com síndromes, como o autismo e o mal de Alzheimer. O uso do DMAE em cosmetologia ocorreu quando alguns médicos que prescreviam esta substância para estas patologias, observaram efeitos diferenciados nos pacientes: O enrijecimento da musculatura do pescoço. A partir desse momento o DMAE começou a ser usado na forma tópica como ativo antienvelhecimento. Este ativo demonstra propriedades de elevação do tônus, com efeitos imediatos e a longos prazos, é considerado um ativo eficaz no tratamento do envelhecimento cutâneo (FIORENI et al, 2008).

 O aumento da síntese de acetilcolina (neurotransmissor responsável á contração muscular) é um provável mecanismo de ação do DMAE, onde se potencializa o seu efeito, os níveis de acetilcolinesterase (enzima que degrada a acetilcolina), estão em níveis fisiológicos. A hipertonicidade muscular induz ao efeito “lifiting” não cirúrgico, e residual. O DMAE é uma ferramenta inovadora que pode ser utilizado no tratamento ou retardamento do envelhecimento cutâneo, pois promove a firmeza da pele, atenuação de rugas e uma aparência jovial (PERRICONE, 2001).

O DMAE atua estimulando a liberação do neurotransmissor acetilcolina que, por sua vez, estimula os músculos, ocasionando um efeito tensor na pele (RIBEIRO, 2006). Amenizam linhas de expressão finas, melhora a textura e previne a flacidez com a estimulação do colágeno e elastina (STEINER, 2004).

1. **DISCUSSÃO**

Michelle Crist et. Al.. relatou em seu estudo um caso onde houve estimulação do músculo de Müller, este é responsável pele elevação da palpebral superior, após aplicação de duas gotas de Apraclonidina 0,5%. A abertura ocular pode ser de 1-3 mm, no estudo apresentado, a abertura conseguida foi de 4mm, porém é variável de caso para caso. Entretanto, a instrução passada ao paciente foi de 1 gota no olho afetado, não ultrapassando 3 gotas ao dia. A

A droga apresenta alguns eventos adversos como dermatite de contato, midríase e variações imprevisíveis na pressão arterial ou na frequência cardíaca. Desta forma, a Apraclonidina não deve ser usada em pacientes com ângulos estreitos ou doença cardiovascular não controlada. Em teoria, outros agentes simpatomiméticos (por exemplo, brimonidina, fenilefrina, nafazolina) podem ter efeitos sobre uma blefaroptose induzida pelo Botox®, no entanto, isso não foi estudado. Os pacientes devem ser informados sobreo uso sem acompanhamento desses colírios no gerenciamento de sua condição.

De acordo com Manuskiatti et al. (2009), as fibras de colágeno contraem-se originando processos inflamatórios que induzem a proliferação de fibroblastos e a reconstrução do colágeno. Este processo de reconstrução do colágeno é permanentemente induzido durante os tratamentos de radiofrequência.

Verificou-se ainda um aumento significativo da libertação de glicerol e uma alteração na estrutura dos adipócitos, situação que aumenta o seu metabolismo e facilita a sua absorção e eliminação e, consequentemente, melhores resultados estéticos

Maria Cecilia Ribeiro Bruning, Ana Luiza Peretti, Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro, Gladson Ricardo Flor Bertolini, & Adriana Pertilleet. Al, verificaram que os efeitos da aplicação do laser de baixa frequência na região afetada são: redução da inflamação, diminuição das enzimas no sangue (creatina quinase), aumento na atividade antioxidante e redução na fadiga muscular. Atua também na diminuição da dor, produção de colágeno, proliferação de fibroblastos, aumentando metabolismo celular e potencial regenerativo. Promove eliminação de substâncias ácidas ou de outras que atuam na fagocitose, que sensibilizam os receptores dolorosos, favorecendo a analgesia. Favorece além da angiogênese a formação de miotúbulos o que leva a regeneração muscular. A proliferação de fibroblastos coopera para o retorno da movimentação muscular.

Márcia Valéria Rizzo Scognamillo-Szabó & Gervásio Henrique Bechara et. Al relatou que a aculputura estimula os neurônios sensitivos periféricos, além de transmitirem sinais aferentes, respondem à estimulação elétrica ou estimulação química com um reflexo axônico local desencadeando a liberação de potentes peptídeos vasoativos na área inervada. Essa liberação de peptídeos, que tem sido predominantemente estudada na pele, vias aéreas e articulações de diferentes espécies animais e do ser humano, podem causar vasodilatação local e edema, inflamação neurogênica. A inflamação neurogênica é causada pela excitação de fibras aferentes primárias do tipo C e liberação de mediadores em suas terminações periféricas, levando à contração de musculatura lisa, aumento na permeabilidade vascular.

1. **CONCLUSÃO**

Mesmo depois de amplas pesquisas, não encontramos artigos ou estudos que correlacionem o uso destes protocolos relatados acima como reversivos da toxina botulínica.

Entretanto, pelos mecanismos de ação destes, vimos que o uso destes protocolos acelera a recuperação muscular, estimulando também, o brotamento de anoxais laterais, logo, reduzindo os efeitos da toxina botulínica sobre o músculo aplicado.

 Apesar de amplos estudos, não encontramos relatos de substancias que realmente anulem o efeitos da toxina botulínica no musculo afetado.

Neste caso, há necessidade de maiores estudos sobre o assunto discutido nesse trabalho.

**8. REFERÊNCIAS** **BIBLIOGRAFICAS**

**1.** [Funcionamento do sistema muscular- Carlos Mosqueira-](http://www.carlosmosquera.com.br/funcionamento-do-sistema-muscular-2/) 07/06/2017 <http://www.carlosmosquera.com.br/funcionamento-do-sistema-muscular-2/>

# 2. Estrutura e funcionamento do sistema muscular

Acesso 16/092019 <https://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&id=390>

**2**. Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico - Maria Matilde de Mello Sposito.- ACTA FISIÁTR. 2004

**3.** A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações. - Joana Filipa Nogueira da Silva. Consultado em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/57190/2/Joana%20Filipa%20Nogueira%20da%20Silva%20%20pdf.pdf>

**4.** O uso da toxina botulínica tipo “A” nas rugas dinâmicas do terço superior da face- Isar Naves De Souza Ribeiro1, Ana Carolina de Oliveira Santos1, Virginia Mendes Gonçalves1, Edgar Ferreira da Cruz1- São Paulo, v. 7, p. 31-37, jan/jun. -2014

**5.** Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação - Maria Matilde de Mello Sposito. Acesso :16/09/2019. <http://www.actafisiatrica.org.br/detalhe_artigo.asp?id=119>

**5**. Apraclonidine: A Real Eye Opener in Botox-Induced Ptosis Michelle Crist, O.D. VA Boston Healthcare System – West Roxbury.

**6.** Dissertação de Mestrado de Medicina – Universidade da Beira Interior- 2010- Miguel Serra do Amaral Nunes Consultado em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/840/1/MIGUEL%20AMARAL%20NUNES%20-%20a16215.pdf>

 **7.** A Thermal modification of connective tissues: basic cience considerations and clinical implications. J Am Acad Orthop Surg- Arnoczky SP, Aksan - 2000; 8: 305-13

**8..** Ex vivo study of the home-use TriPollar RF device using an experimental human skin model. J Derm Treat 2010 May 04;- Boisnic S, Branchet MC.

**9.** Ex vivo human skin evaluation of localized fat reduction and anti-aging effect by TriPollar radio frequency treatments. J Cosmest Laser Ther 2010 Feb; 12 (1): 25-31.- Boisnic S, Branchet MC.

**10.** Benefícios da Radiofrequência na Estética - \*Tainah Cavaleri, Juliana Santos da Silva, Camila Dias, Adriele Adriana de Almeida, Viviane Kellly Pereira; \*\*Rosemeire Cristina Buava.- Consultado em: <http://unifia.edu.br/revista_eletronica/revistas/gestao_foco/artigos/ano2017/032_beneficios_radiofrequencia.pdf>

**11**. A utilização da Radiofrequência como técnica de tratamento da flacidez corporal - Andresa Brito Duarte1 Dayana Priscila Maia Mejia2 Pós-graduação em Fisioterapia Dermato- Funcional - Faculdade Ávila

**12** Efeitos da laserterapia de baixa potência na cicatrização de Efeitos da laserterapia de baixa potência na cicatrização de feridas cutâneas- Fabiana do Socorro da Silva Dias Andrade; Rosana Maria de Oliveira Clark; Manoel Luiz Ferreira.

**13.** A Laserterapia no Tratamento de Lesões Musculares – Revisão de - Maria Cecilia Ribeiro Bruning, Ana Luiza Peretti, Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro, Gladson Ricardo Flor Bertolini, & Adriana Pertille.

**14**. Laserterapia e ultrassom no tratamento pós-operatório da cirurgia plástica de abdominoplastia: Revisão de literatura -Vanessa Cunha da Costa & Dayana Priscila Maia Mejia- Pós-graduação em Fisioterapia Dermato Funcional – Faculdade Cambury

1**5** Acupuntura: Uma visão científica**.-** Héleni Cristiane Medina Mettifogo[[1]](file:///D%3A%5C%5Cdocs%5C%5CDocumentos%5C%5CAcupuntura%5C%5CTCC%20Acupuntura%20-%20Unigran%5C%5CACUPUNTURA%2C%20artigo%20cient%C3%83%C2%ADfico2.doc%22%20%5Cl%20%22_ftn1), Roberto Alva[[2]](file:///D%3A%5C%5Cdocs%5C%5CDocumentos%5C%5CAcupuntura%5C%5CTCC%20Acupuntura%20-%20Unigran%5C%5CACUPUNTURA%2C%20artigo%20cient%C3%83%C2%ADfico2.doc%22%20%5Cl%20%22_ftn2), UNIGRAN.-Biomedicina, Universidade da Grande Dourados, Dourados/MS, Brasil.

**16** Acupuntura: Bases Cientificas e Aplicações- Márcia Valéria Rizzo Scognamillo-Szabó & Gervásio Henrique Bechara.

**17** O uso do DMAE após a Ação da Radiofrequência no Tratamento de Rejuvenescimento – Tatiani Samari Luciano; Neiva Lubi;

**18**. O uso do DMAE Nanoparticulado para o Envelhecimento Cutâneo - Adrielle Francisco Bales1 Neiva Lubi

**19**.BULA ETNA®
fosfato dissódico de citidina
trifosfato trissódico de uridina
acetato de hidroxocobalamina
cloridrato de lidocaína (forma farmacêutica injetável)

Consultado em: 02/11/2018.