

A TOXINA BOTULÍNICA E SEUS EFEITOS ANTIDEPRESSIVOS

Tayná Laura Camargo Roseno^{1*}, Thiago Gomes Figueira^{2*}

¹ Graduanda em Fisioterapia, Faculdade Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; ² Fisioterapeuta, Doutor em Bioengenharia – USP, endereço atual – UNORTE

* autor correspondente: thiago.gfigueira@hotmail.com

RESUMO

A depressão é um transtorno mental caracterizado pela perda de interesse em atividades que normalmente são prazerosas e pela tristeza persistente. Dentre os tratamentos para essa condição se destacam basicamente dois métodos: o tratamento medicamentoso (constituído principalmente por antidepressivos, embora também sejam usados estabilizadores de humor e medicamentos antipsicóticos) e a psicoterapia (como a terapia da fala que inclui aconselhamento individual e/ou terapia cognitivo-comportamental e a terapia focada na família). No entanto terapias não convencionais podem ser uma alternativa caso a psicoterapia e/ou a medicação não sejam eficazes, como a toxina botulínica. Ela tem demonstrando efeitos no combate à depressão, especificamente a toxina botulínica do tipo A. Para tanto foi realizada uma revisão de literatura com os descritores: *botulinum toxin type a, onabotulinumtoxinA, antidepressant, depression, major depressive disorder*. A análise dos estudos incluídos nessa revisão, possibilitou a categorização dos resultados nos seguintes temas em: efeitos terapêuticos da toxina botulínica e eficácia, efeitos colaterais, segurança e tolerabilidade. A toxina botulínica tipo A pode ser utilizada para o tratamento de sintomas depressivos e depressão, e seu uso está associado à melhora das expressões faciais e conseqüentemente dos sintomas depressivos. A utilização dessa terapia é eficaz e segura, e gera o mínimo de efeitos colaterais.

PALAVRAS-CHAVE: terapia não convencionais; depressão; toxina botulínica tipo A.

1 INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental caracterizado pela perda de interesse em atividades que normalmente são prazerosas e pela tristeza persistente (BENTLEY; PAGALILAUAN; SIMPSON, 2014). Esses sintomas também são acompanhados pela incapacidade de realizar atividades diárias, por pelo menos duas semanas, alterações no apetite, aumento ou redução do sono, perda de concentração, ansiedade, indecisão, inquietação, irritabilidade, culpa ou desesperança, pensamentos suicidas ou vontade de se machucar (YANG et al., 2015).

Dentre os tratamentos para essa condição, se destacam basicamente dois métodos, o tratamento medicamentoso (constituído principalmente por antidepressivos, embora também sejam

usados estabilizadores de humor e medicamentos antipsicóticos) e a psicoterapia (como a terapia da fala que inclui aconselhamento individual e/ou terapia cognitivo-comportamental e a terapia focada na família) (BENTLEY; PAGALILAUAN; SIMPSON, 2014). No entanto, terapias não convencionais podem ser uma alternativa caso a psicoterapia e/ou a medicação não sejam eficazes (BORRIONE et al., 2020; HALLER et al., 2019; DONG, 2017).

Neste caso, pode se mencionar que a toxina botulínica tem sido utilizada como terapia alternativa, demonstrando efeitos no combate à depressão. Especificamente a toxina botulínica do tipo A (BTX-A), também conhecida como onabotulinumtoxinA ou Botox®, é amplamente conhecida por sua eficácia cosmética no tratamento de linhas de expressão glabellares (DE BOULLE et al.,

2010; YAMAUCHI, 2010). Além disso, resultados emergentes têm sugerido que as injeções de BTX-A podem exercer efeitos psicológicos, entre os quais se encontra a eficácia no tratamento da depressão (BRIN et al., 2020; QUIAN et al., 2020; BLUMENFELD et al., 2019; FINZI; MAGID et al., 2014; WOLLMER et al., 2012; WASSERMAN, 2006). Sendo assim, observa-se crescente interesse pela medicina complementar e alternativa para combater os sintomas da depressão.

2 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca da relação entre a toxina botulínica e o tratamento desse transtorno mental. Portanto, este artigo pretende demonstrar o apanhado histórico que tem levado à ciência a propor o tratamento da depressão com a injeção da toxina botulínica e, dessa forma, contribuir com a literatura no aprofundamento de conhecimentos neste campo de pesquisa.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo se classifica como uma pesquisa de caráter exploratório, bibliográfico e qualitativo. O tipo de pesquisa se delimita como uma revisão de escopo (ARKSEY; O'MALLEY, 2005). Diante deste contexto, é válido esclarecer que o método de revisão bibliográfica descrito pelo Instituto Joanna Briggs será aplicado neste trabalho, constituído pela seleção de conceitos (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2014).

A principal pergunta da pesquisa é: “qual é relação entre toxina botulínica e o tratamento da depressão?”. A seleção dos estudos foi orientada pela estratégia PICO (*Patients, Intervention, Control, Outcomes*). No caso, os pacientes (P) foram os indivíduos diagnosticados com depressão, sem restrição de idade, sexo, grupo étnico ou socioeconômico. A

intervenção (I) foi a aplicação da toxina botulínica em pacientes diagnosticados com sintomas de depressão. O controle (C) foi a ausência de tratamento, podendo ser ele a administração de um placebo ou a constituição de um grupo de pacientes sob tratamento convencional. Finalmente, o desfecho (O) foi a melhora dos sintomas da depressão após aplicação da toxina botulínica.

Para o desenvolvimento deste trabalho foram avaliados estudos na língua inglesa que apresentaram informações relevantes a esta pesquisa. Os artigos científicos foram selecionados datados nos últimos quinze anos (2006-2021) e não foram consideradas revisões de literatura de nenhum tipo, artigos desenvolvidos com animais, artigos incompletos e resumos de palestras ou outros eventos.

Na busca dos artigos foram utilizadas como palavras-chaves “botulinum toxin type a” (toxina botulínica tipo A), “onabotulinumtoxinA” (onabotulinumtoxinA), “antidepressant” (antidepressivo), “depression” (depressão), “major depressive disorder” (transtorno depressivo maior). Junto aos descritores foram empregados os termos booleanos AND (e) ou OR (ou) para compor as chaves de busca. Tais termos foram usados nas plataformas de pesquisas acadêmicas Pubmed e Science Direct.

Os títulos e resumos dos documentos foram lidos e analisados para identificar os artigos elegíveis para o estudo. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra, a fim de: a) confirmar a relevância da questão da revisão e, b) extrair os dados interessantes. Com a leitura e análise de todos os artigos, foram feitas categorias de análises que permitiram sintetizar os achados.

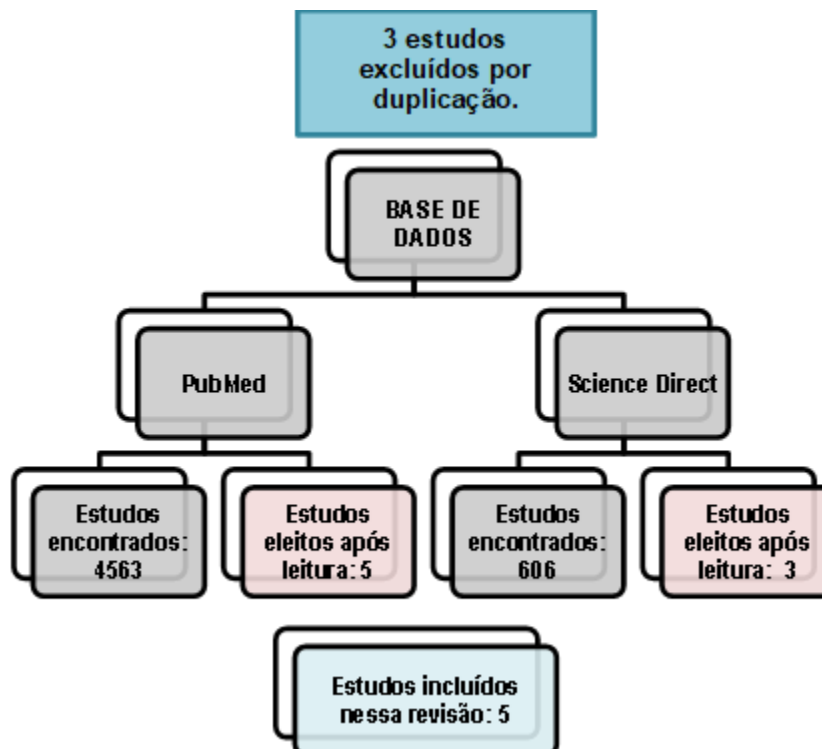
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a busca realizada nas bases de dados PubMed e Science Direct, 5.159 estudos foram encontrados, no entanto apenas 8 estudos

estavam diretamente relacionados com a temática de investigação desse estudo, sendo que 3 desses foram excluídos por duplicação (Figura 1). Sendo assim, essa revisão de literatura foi

composta por 5 estudos, todos publicados em inglês. As principais características desses estudos, estão descritas no Quadro 1.

Figura 1. Fluxo da seleção dos estudos incluídos na revisão de literatura de acordo com as bases de dados.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Quadro 1. Síntese dos estudos incluídos na revisão (n=4).

Autoria e ano	Título	Objetivo	Conclusão
Wolmer et al., 2012	Facing depression with botulinum toxin: A randomized controlled trial	Explorar se a atenuação das características psicomotoras faciais associadas à depressão, pode produzir alívio nos sintomas afetivos.	A injeção de toxina botulínica na região glabellar pode ser uma intervenção eficaz, segura e sustentável no tratamento da depressão.
Blumenfeld, et al. 2019.	Effects of onabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine on common comorbidities including depression and anxiety	Avaliar a segurança e eficácia em longo prazo da onabotulinumtoxinA em adultos com enxaqueca crônica e comorbidades como depressão e ansiedade.	Além de reduzir a frequência da cefaleia, o tratamento com onabotulinumtoxinA para enxaqueca crônica foi associado a uma redução clinicamente significativa dos sintomas de depressão e ansiedade e à melhora dos sintomas associados de má qualidade do sono e fadiga.

Continuação do Quadro 1.			
Magid, et al. 2014.	Treatment of Major Depressive Disorder Using Botulinum Toxin A: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	Determinar se um único tratamento de toxina botulínica A na região da testa (glabellar) pode melhorar os sintomas de depressão em pacientes com transtorno depressivo maior	A injeção de toxina botulínica A na região glabellar foi associada a uma melhora significativa nos sintomas depressivos e pode ser uma intervenção segura e sustentável no tratamento do transtorno depressivo maior.
Brin, et al. 2020.	OnabotulinumtoxinA for the treatment of major depressive disorder: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adult females	Avaliar a eficácia, segurança e duração do efeito de uma sessão de tratamento único de onabotA em comparação com o placebo para o tratamento de transtorno depressivo maior em mulheres adultas	OnabotA reduziu consistentemente os sintomas depressivos ao longo do período de observação de 24 semanas após uma única sessão terapêutica.
Finzi, et al. 2014.	Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Determinar o efeito antidepressivo do tratamento com onabotulinumtoxinA (OBA) dos músculos corrugador e prócero em pessoas com transtorno depressivo maior.	Um único tratamento com onabotulinumtoxinA para os músculos corrugador e prócero parece induzir um efeito antidepressivo significativo e sustentado em pacientes com depressão maior.

Fonte: Elaborado pelos autores.

A análise de conteúdo dos objetivos e resultados encontrados nos artigos selecionados permitiu a categorização do tema em (a) efeitos terapêuticos da toxina botulínica e (b) efeitos colaterais, segurança e tolerabilidade

4.1 Efeitos terapêuticos da toxina botulínica

Existem várias teorias que buscam explicar por que as injeções de toxina botulínica A geram bons efeitos terapêuticos para indivíduos com depressão, como por exemplo a melhora do humor. Magid e seus colaboradores (2014), apesar de não terem avaliado pacientes cosmeticamente preocupados com linhas de expressão, sugerem que o mero efeito cosmético do procedimento faz as pessoas se sentirem melhor.

Num estudo realizado por Lewis et al. (2009), 25 mulheres receberam BTX-A na região glabellar ou outro procedimento cosmético, como peelings glicólicos, tratamentos a laser. As pacientes

submetidas ao procedimento com toxina botulínica A tiveram uma melhora estatisticamente significativa na irritabilidade, depressão e escores de ansiedade. Esses achados são indicativos de que existem fatores que contribuem com a melhora da depressão, que vão além da aparência.

Magid et al. (2014) também sugerem a relação da toxina botulínica com as expressões faciais e consequentemente sobre o humor das pessoas. Num estudo realizado por Sato e seus colaboradores em 2009, foi identificado que feições negativas, como raiva, ativam os músculos da testa, nesse caso, corrugador do supercílio, isso acontece por exemplo, quando vemos fotos de pessoas com raiva. E o oposto é verdadeiro, fotos e vídeos de pessoas sorrindo, ativam o músculo zigomático maior. Essas indagações indicam que as pessoas ficam mais felizes quando são bem recebidas em um ambiente mais favorável.

Heckman et al. (2003) mostraram

que os pacientes que receberam botulínica A nos músculos da testa foram percebidos por outros como mais felizes e menos zangados ou tristes, quando comparados a eles mesmos antes do procedimento. Portanto, existe uma contribuição da toxina botulínica para o mimetismo facial, que pode causar expressões alegres e conseqüentemente sentimento mais felizes e melhora do humor.

O estudo realizado por Wollmer et al. (2012) esclareceram que um único tratamento com a BTX-A na região glabellar promoveu alívio sustentado dos sintomas depressivos em pacientes com depressão. Sintomas esses que não melhoraram com a tratamentos medicamentosos convencionais. Portanto os achados desse estudo com a utilização da BTX-A, exemplificaram que a musculatura facial não apenas expressa, mas também regula os estados de humor.

Uma das explicações encontradas para a melhora dos sintomas depressivos com a utilização da BTX-A, envolve as expressões faciais e as respostas emocionais que são controladas pelo cérebro. Essas mudanças nas expressões faciais e nos músculos forneçam feedback emocional ao cérebro e quando a BTX-A é injetada, gera como resultado uma paralisa temporária nos músculos, impedindo que emoções como medo e raiva, sejam expressas, inibindo assim o feedback das emoções depressivas e aliviando os sintomas depressivos (ZHU; WANG; LIU, 2021).

4.2 Eficácia, efeitos colaterais, segurança e tolerabilidade

Levando em consideração os efeitos terapêuticos descritos anteriormente, é necessário investigar a segurança da aplicação da injeção de toxina botulínica A. Alguns estudos incluídos nesse trabalho, concluíram que a aplicação de injeção de BTX-A na região glabellar além de gerar uma melhora significativa nos sintomas depressivos, pode ser considerada uma intervenção segura e

sustentável para o tratamento dos transtornos depressivos (MAGID et al., 2014).

Um estudo realizado por Zhu et al. (2021) buscou avaliar os efeitos da Toxina Botulínica tipo A no humor e na função cognitiva dos pacientes com doença de Parkinson e depressão. Esses autores compararam a eficácia da BTX-A com um fármaco antidepressivo, e os resultados encontrados demonstraram que a BTX-A possui eficácia semelhante ao antidepressivo sertralina tradicional no tratamento de sintomas depressivos. Além disso, esses mesmos autores, identificaram a taxa de incidência de reações adversas em pacientes que receberam tratamento com a BTX-A, como resultado, eles encontraram que a BTX-A além de atingir efeitos antidepressivos semelhantes aos medicamentos convencionais, também apresenta alta segurança e baixa incidência de reações adversas (ZHU; WANG; LIU, 2021).

Brin et al. (2020) determinaram a BTX-A como uma terapia local e, portanto, não comumente associada a efeitos sistêmicos, como acontece com os antidepressivos convencionais. Diante disso, a BTX-A pode representar uma nova opção de tratamento para a depressão.

De modo geral, os estudos incluídos nesse trabalho, determinam que a BTX-A é um tratamento com boa tolerância para os sintomas depressivos e depressão, e os efeitos adversos relatados, foram mínimos, tais como, irritação no local da injeção e cefaleia transitória (BRIN et al., 2020; FINZI et al., 2014).

Esse estudo apresentou algumas limitações, principalmente porque 60% (n=3) dos artigos incluídos investigaram pequenas amostras populacionais, o que compromete a extrapolação dos resultados e dos protocolos para outras populações.

5 CONCLUSÕES

Diante do exposto, conclui-se que a

toxina botulínica tipo A pode ser utilizada para o tratamento de sintomas depressivos e depressão, e que seu uso está associado à melhora das expressões faciais e consequentemente dos feedbacks enviados ao cérebro. A utilização dessa terapia é eficaz e segura, e gera mínimos efeitos colaterais. No entanto, embora os resultados dos estudos revisados forneçam evidências que sustentem o uso de injeções de BTX-A para o tratamento de depressão, é necessário que futuros estudos sejam realizados, com populações amostrais maiores, a fim de elucidar ainda mais o papel de BTX-A no tratamento da depressão.

REFERÊNCIAS

ARKSEY, H.; O'MALLEY, L. Enhancing the scoping study methodology: a large, inter-professional team's experience with Arksey and O'Malley's framework. *International Journal of Social Research Methodology*, v. 8, n. 1, p. 19-32, 2005.

BENTLEY, S.; PAGALILAUAN, G.; SIMPSON, S. Major depression. *Medical Clinics*, v. 98, n. 5, p. 981-1005, 2014.

BLUMENFELD, A. et al. Effects of onabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine on common comorbidities including depression and anxiety. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v. 90, n. 3, p. 353-360, 2019.

BORRIONE, L. et al. Precision non-implantable neuromodulation therapies: a perspective for the depressed brain. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 42, n. 4, p. 403-419, 2020.

BRIN, M. et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of major depressive disorder: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adult females. *International Clinical Psychopharmacology*, v. 35, n. 1, p. 19-28, 2020.

DE BOULLE, K. et al. Treating glabellar lines with botulinum toxin type A-hemagglutinin complex: a review of the science, the clinical data, and patient satisfaction. *Clinical interventions in aging*, v. 5, p. 101-118, 2010.

DONG, B. et al. The efficacy of acupuncture for treating depression-related insomnia compared with a control group: A systematic review and meta-analysis. *BioMed Research International*, v. 2017, v. 9614810, 2017.

FINZI, E.; WASSERMAN, E. Treatment of Depression with Botulinum Toxin A: A Case Series. *Dermatologic Surgery*, v. 32, n. 5, p. 645-650, 2006.

FINZI, E.; ROSENTHAL, N. E. Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, v. 52, n. 1, p. 1-6, 1 maio 2014.

HALLER, H. et al. Complementary therapies for clinical depression: an overview of systematic reviews. *British Medical Journal Open*, v. 9, v. 8, 2019.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE (JBI). Reviewers' Manual-Methodology for JBI Mixed Methods Systematic Reviews. Adelaide: JBI. 2014.

LEWIS, M. B.; BOWLER, P. J. Botulinum toxin cosmetic therapy correlates with a more positive mood. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 8, n. 1, p. 24-26, 2009.

MAGID, M. et al. Treatment of major depressive disorder using botulinum toxin A: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 75, n. 8, p. 837-44, 2014.

QIAN, H. et al. Efficacy and safety of botulinum toxin vs. placebo in depression: a

systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Psychiatry*, v. 11, 2020.

WOLLMER, M. et al. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, v. 46, n. 5, p. 574-581, 2012.

YAMAUCHI, P. Selection and preference for botulinum toxins in the management of photoaging and facial lines: patient and physician considerations. *Patient*

preference and adherence, v. 4, p. 345-354, 2010.

YANG, L. et al. The effects of psychological stress on depression. *Current neuropharmacology*, v. 13, n. 4, p. 494-504, 2015.

ZHU, C. et al. Effects of botulinum toxin type a on mood and cognitive function in patients with parkinson's disease and depression. *American journal of translational research*, v. 13, n. 4, p. 2717-2723, 15 abr. 2021.