



FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS - FEF
FACULDADES INTEGRADAS DE FERNANDÓPOLIS - FIF
CURSO DE BACHAREL EM BIOMEDICINA

IULLY CAROLINI HECK RODRIGUES

**O USO TERAPÊUTICO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE
QUELÓIDE EM MEMBROS SUPERIORES**

FERNANDÓPOLIS, SP

2021

IULLY CAROLINI HECK RODRIGUES

**O USO TERAPÊUTICO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE
QUELÓIDE EM MEMBROS SUPERIORES**

Artigo científico apresentado à Banca Examinadora do curso de Graduação em Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof^o.Me.Jeferson Leandro de Paiva.

FERNANDÓPOLIS, SP

2021

FOLHA DE APROVAÇÃO

IULLY CAROLINI HECK RODRIGUES

O USO TERAPÊUTICO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE QUELÓIDE EM MEMBROS SUPERIORES

Artigo científico apresentado à Banca Examinadora do curso de Graduação em Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 30/11/2021

Examinadores:

Profº:Mestre Jeferson Leandro de Paiva (orientador)

Instituição: Fundação Educacional de Fernandópolis

Curso:Biomedicina

Profº:Dra.Vânia Luiza Ferreira Lucatti Satto

Instituição:Fundação Educacional de Fernandópolis

Curso:Biomedicina.

Profº:Dr.Lucas Augusto Bonfandini

Instituição:Fundação Educacional de Fernandópolis

Curso:Biomedicina

O USO TERAPÊUTICO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE QUELOIDE EM MEMBROS SUPERIORES.

Iully Carolini Heck **RODRIGUES**¹

Jeferson Leandro de **PAIVA**²

RESUMO

A queuloide é uma deformação genética que ocorre em uma cicatriz que foi gerada por traumas perfurocortantes como: tatuagens, furos na orelha, feridas, acne, cirurgias etc... causando o aparecimento de uma massa densa, irregular e bocelada, ocasionada pelo acúmulo de colágeno e matriz extracelular que cresce cada vez mais gerando desconfortos físicos como coceiras, fisgadas, dor local, limitação de movimento e mentais a alta prevalência ocorre em negros hispânicos e asiáticos com maior incidência em mulheres jovens dos 10 aos 30 anos, o maior problema da queuloide é a sua alta recidiva mesmo com a remoção cirúrgica e os tratamentos disponíveis são dolorosos e ineficientes. A Toxina Botulínica Tipo A é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, que quando em condições ideais produz a molécula de BTX (BOTÓX) causando o relaxamento das fibras musculares, diminuição de colágeno e da fibrose local ocorrendo diminuição do queuloide gradativamente conforme o plano de aplicação da toxina. Objetivo desta revisão literária é mostrar a fisiopatologia da cicatriz queuloide e relacionar com a fisiologia molecular da Toxina botulínica tipo A, visando ressaltar a sua efetividade sobre a cicatriz para a sua diminuição e degradação, contribuindo aos portadores da patologia melhor qualidade de vida. Os resultados obtidos pelo tratamento são promissores por ser uma opção terapêutica mesmo sendo utilizados por profissionais renomados que afirmam que o uso terapêutico da toxina botulínica tipo A diminui instantaneamente o aspecto inestético da cicatriz queuloide diminuindo desde a sua espessura, até o diâmetro da extensão da lesão, coloração que se iguala cada vez mais a cor normal da pele, diminuindo a fibrose local e a massa “densa”, em cada sessão de um tratamento paliativo. Contribuindo pela melhora da autoestima do paciente a ser tratado tendo em vista que o maior problema da queuloide são os danos psicológicos que se sobressaem aos incômodos e limitações físicas causadas pela cicatriz.

Palavras chave: Queuloide; Massa-densa; Toxina Botulínica; Neurotoxina.

¹ Autora do artigo e acadêmica do curso de Bacharel em Biomedicina pela Fundação Educacional de Fernandópolis – FEF.

² Professor, mestre e orientador no curso de Bacharel em Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis – FEF.

ABSTRACT

The keloid is a genetic deformation that occurs in a scar that was generated by sharp trauma such as: tattoos, holes in the ear, wounds, acne, surgeries etc... causing the appearance of a dense, irregular and rounded mass, caused by the accumulation of collagen and extracellular matrix that grows increasingly generating physical discomforts such as itching, stinging, local pain, movement limitation and mental. The high prevalence occurs in Hispanic and Asian blacks with a higher incidence in young women aged 10 to 30 years, the biggest problem of keloid is its high recurrence even with surgical removal. The results obtained by the treatment are promising as it is a therapeutic option that has no scientific studies on the subject, even though it is used by renowned professionals who claim that the therapeutic use of botulinum toxin type A instantly reduces the unsightly aspect of the keloid scar from its thickness, up to the diameter of the extension of the lesion, color becoming more and more equal to the normal skin color, reducing local fibrosis and the “dense” mass, in each session of palliative treatment. and the available treatments are painful and ineffective. Botulinum Toxin Type A is a neurotoxin produced by the bacterium *Clostridium botulinum*, which, when under ideal conditions, produces the BTX molecule (BOTOX) causing the relaxation of muscle fibers, reduction of collagen and local fibrosis, gradually decreasing the keloid according to the plan. toxin application. The aim of this literature review is to show the physiopathology of THE keloid scar and relate it to the molecular physiology of botulinum toxin type A, aiming to emphasize its effectiveness on the scar for its reduction and degradation. Contributing to the improvement of self-esteem of the patient to be treated, considering that the biggest problem with keloids is the psychological damage that outweighs the discomfort and physical limitations caused by the scar.

Keywords: Keloids; Dense mass; Botulinum Toxin; Neurotoxin.

INTRODUÇÃO

A quelóide é uma patologia descrita milenarmente por várias civilizações, sendo caracterizada por ser uma massa densa, irregular e bocelada que cresce expandindo os limites iniciais de uma cicatriz. A primeira literatura científica sobre o assunto foi decrita por Jean Louis Alibert em 1806, sendo defina por “cancroide” do grego: *kelt* = tumor + *eidoz* = forma, que apresenta coloração variável do rosa, avermelhado, violeta ao hipocrômico e além do incômodo estético na maioria dos casos ainda existem sintomas tais como: prurido local (74%), dor (19,1%), presença de infecção (1,5%), fisgadas, limitação de movimento local da cicatriz. Para que ocorra seu aparecimento são necessários traumas perfurocortantes e puntiforme ex: furos na orelha, cirurgias, acne inflamada, tatuagens, piercings etc... E também a predisposição genética sendo uma doença autossômica de penetração variável, investigar o histórico familiar, fatores hormonais estão envolvidos como HEM (Hormônio Melanotrófico) contribuindo para a alta incidência em negros, hispânicos e asiáticos, na África a prevalência chega até 6% que em comparação com os americanos chega a 1,5%. Maior incidência em jovens 10 a 30 anos e em mulheres o dobro em relação aos homens em 2019 a as mulheres faziam parte de 51,8% da população brasileira 20 % dessas mulheres já

tiveram algum quadro depressivo. A cicatriz quelóide causa muitos problemas psicológicos. Como ansiedade, depressão e o TDC (Transtorno Dismórfico corporal etc. O maior problema da cicatriz quelóide é a sua reincidência repentina e de desenvolvimento muito rápido, onde os tratamentos disponíveis no mercado como é o caso de injeção de corticoides causam muita dor e desconforto mesmo dias após o procedimento e em períodos inferiores a 15 dias se não forem realizadas as aplicações elas retornam perdendo todos os efeitos de melhoria e progresso no tratamento. Este tratamento além de acessível permite que principalmente as mulheres jovens que são as que mais afetadas com este desequilíbrio físico e mental, consigam diminuir e eliminar consideravelmente as suas cicatrizes queloidiana (CANARY et.al.,1990; DUSTAN,1995; BERMAN, BIELEY,1996; CAMACHO-MARTINEZ et al., 2013; NITAHARA,2019; PARENTE,2019; TOSHI,2020).

Muitas pessoas acham que tem quelóide quando na verdade se trata de uma cicatriz hipertrófica na qual as diferenças que as separam são: a cicatriz hipertrófica não cresce além dos limites da lesão possuindo uma coloração clara que se molda ao tom da pele com o passar dos anos e vai diminuindo o seu alto relevo e protuberância, enquanto a quelóide se expande cada vez mais contra os limites da lesão em várias formas e direções diferentes com uma coloração variável e a sua tendência é aumentar com o passar do tempo, com o aparecimento de 3 a 6 meses após a cicatriz e ao invés de diminuir aumenta cada vez mais provocando vários sintomas e desconfortos agudos, enquanto a cicatriz hipertrófica não apresenta nenhum sintoma. A figura 1 demonstra as características físicas e anatômicas da diferenciação de cicatrizes hiperproliferativas quelóide x cicatriz hipertrófica.



Figura 1 :Diferenças anatômicas e morfológicas da cicatriz quelóide x cicatriz hipertrófica sendo todas cesárias, a primeira apresenta cicatrização normalmente, a segunda uma cicatriz hipertrófica e a terceira uma cicatriz quelóide.

Tanto quelóide quanto cicatriz hipertrófica são resultados de uma proliferação exagerada de fibroblastos da derme após uma lesão tecidual, havendo acúmulo excessivo de colágeno nos tecidos. “Na microscopia eletrônica, os queloides apresentam sinais de serem hipóxicos, como evidenciando pela exuberância da camada endotelial dos vasos sanguíneos” (HOCHMAN *et al.*,2004).

OBJETIVO GERAL:

Enaltecer e dar credibilidade á proposta de um tratamento paliativo para queloides de membros superiores por métodos de aplicações da Toxina botulínica tipo A, uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar os aspectos anatômicos e morfológicos da cicatriz, examinando a extensão e coloração da lesão, diferenciando uma queloide de uma cicatriz hipertrófica onde a diluição do produto e quantidade de unidades são intrínsecos do grau evolutivo da lesão, determinando então o tempo estimado do tratamento paliativo que depois dos efeitos esperados serão feitos somente retoques para manter o efeito, e determinar o intervalo das sessões de aplicação.

METODOLOGIA

A pesquisa exploratória foi realizada em sites de pesquisa como SCIELO, IBIREME, GOOGLE ACADÊMICO, periódicos de revistas online e física e em bibliotecas virtuais públicas e privada, tendo como palavras chaves: queloides, tratamento de queloides, tratamento de queloide com toxina botulínica, o material foi pesquisado no período de fevereiro a novembro de 2021, sendo selecionados os artigos que atendem a temática do trabalho. O critério de exclusão são trabalhos científicos, pesquisas e artigos que não correspondem ao tema abordado no trabalho, dados estatísticos e populacionais com resultados inconsistentes sem uma fonte segura como IBGE, banco de dados etc.. e trabalhos que não se aprofundam no tema: queloide; toxina botulínica e só emitem informações superficiais.

A PELE E SEUS ANEXOS

A pele é o maior órgão do corpo humano que nos permite ter contato com o ambiente externo, sentir sensações, choques químicos, elétricos, traumas mecânicos, físicos, através dela conseguimos medir a temperatura do nosso corpo (homeostasia) e também é responsável pelo revestimento do nosso corpo. Segundo Isaac e colaboradores 2010, o ser humano possui 3 interfaces de contato com o meio ambiente: Mucosas do trato gastrointestinal, trato pulmonar e a pele. A figura 2 representa a pele em suas camadas, glândulas como e o caso da sudorípara e sebácea e as principais células de defesa envolvidas durante qualquer fase do processo de lesão tecidual > cicatrização da ferida/lesão.

Figura 2

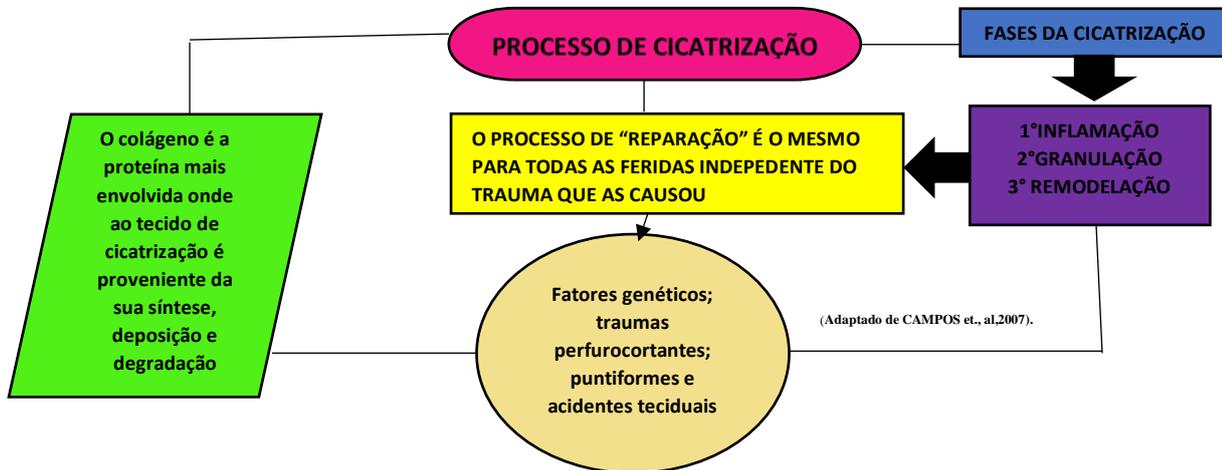


Fonte: ISAAC C ET.AL.PROCESSO DE CURA DAS FERIDAS:CICATRIAÇÃO FISIOLÓGICA.2010.

Perante a estímulos danosos diversas vias biológicas tentarão reparar as funções perdidas fazendo a angiogênese (formação de novos tecidos). O conjunto dessas vias é chamado de processo de cicatrização. A pele representa 16% do peso corporal, é composta por 2 camadas: Epiderme célula principal = queratinócito; Derme= fibroblastos. A foto representa o corte histológico da pele em todas as suas camadas e os anexos que a compõe.

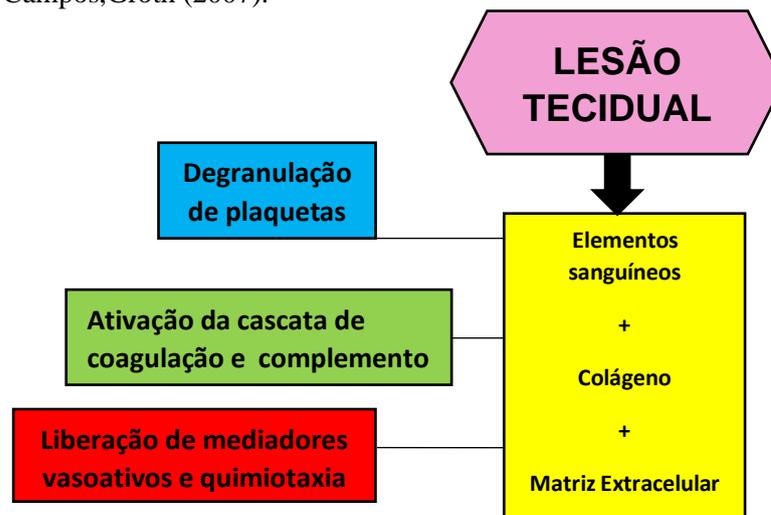
Feridas são eventos que podem alterar a fisiologia da pele e seus anexos, principalmente as que afetam a camada dérmica da pele no processo de cicatrização de feridas utilizam os fatores de crescimento e a cascata de coagulação até chegar na angiogênese = formação de novos tecidos. O fluxograma representa o processo cicatricial.

PROCESSO CICATRICAL DE LESÃO TECIDUAL NORMAL



Segundo Campos (2007), a cicatrização de feridas é uma perfeita e coordenada cascata de eventos celulares, moleculares e bioquímicos que interagem para a reconstrução tecidual os eventos da cicatrização ordenada foi descrito por Carrel em 1910 e dividido em elementos principais: Inflamação, proliferação ou granulação, contração e remodelamento da ferida. Clarck (2007), reclassificou em 3 fases: Inflamatória, Proliferação ou granulação e fase de remodelamento e maturação. O fluxograma representa o esquema e a cascata de eventos que ocorrem em um processo de cicatrização de uma lesão tecidual.

Adaptado de Campos, Groth (2007).



;

FASES DO PROCESSO DE CICATRIAÇÃO DE LESÃO TECIDUAL

As imagens 3, 4 e 5 a seguir descrevem as 3 fases do processo cicatricial : Inflamatória, Granulação e Remodelação de uma lesão tecidual, destacando os fatores de crescimento envolvidos, células e o papel do colágeno na cicatrização.



Inflamatória

Fase Inflamatória: Se inicia logo após a lesão, vasoconstrição e o endotélio lesionado e plaquetas estimulam a cascata de coagulação onde os grânulos das plaquetas liberam os fatores de crescimento, responsáveis por uma barreira protetora para evitar a saída de sangue em excesso e evitar a entrada de microrganismos e patógenos através da ferida, o coágulo é formado por colágeno, plaquetas e trombina aumentando a permeabilidade celular e o fluxo sanguíneo para migração de substâncias quimiotáticas e neutrófilos que são os primeiros a chegarem em um processo inflamatório (até 24 horas), também conhecido como vasodilatação. e as principais células envolvidas na formação da cicatriz na fase de Inflamação são os neutrófilos e macrófagos (secretam IL-1 e TNF α) fazem fagocitose do tecido necrótico, onde os macrófagos utilizam os fatores de crescimento: EGF,FGF (fator de crescimento dos fibroblastos)quimiotaxia e proliferação de fibroblastos, PDGF,TGF-b (deposição de elementos da matriz pelos fibroblastos) e VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) VEGF e FGF potentes fatores angiogênicos.. CAMPOS *et al.*,2007; ISAAC *et al.*, 2010).

Vasoconstrição > Cascata de Coagulação > Formação do trombo > Vasodilatação.



Maturação

Fase de Maturação ou remodelamento: Disposição de colágeno organizado, colágeno inicial tipo III (mais fino) é reabsorvido e um colágeno espesso é produzido e organizado ao longo da linha de tensão formando uma nova matriz extracelular. Reepitelização= recuperar as funções da derme perdidas na lesão: proteção mecânica, regulação de temperatura local, defesa contra patógenos fatores que facilitam a reepitelização: HGF (fator de crescimento dos hepatócitos) FGFs,EGF e KGF. Remodelação= O colágeno é o principal envolvido, o colágeno tipo III se degrada enquanto os fibroblastos aumentam a produção de colágeno tipo I ocorrendo então a sua substituição e a organização e remodelação das fibras paralelas. O PDGF estimula a degradação de colágeno tipo I e síntese de colágeno tipo III, também estão envolvidos TGF-b,TIMPs e MMPs.. (CAMPOS,2007; (ISAAC *et al.*, 2010).

Colágeno tipo III > Reabsorvido > Colágeno tipo II > Linhas de tensão organizadas > Nova Matriz Extracelular.



Proliferativa

Fase Proliferativa: Segundo Campos (2007) é formada por 4 etapas: Epitelização, angiogênese (formação de pele) formação de tecido de granulação e deposição de colágeno, início após o 4º dia da lesão até o término da 2ª semana, epitelização = 3 dias novas células epiteliais, fase final formação de tecido de granulação (junção de células teciduais). Fibroplasia, angiogênese e reepitelização, fibroplastia = migração e proliferação de fibroblastos, síntese de novos componentes da matriz extracelular, fibroblastos é a célula mais numerosa do tecido conjuntivo, ajuda na deposição de colágeno na ferida.

Epitelização > Tecido de granulação > Fibroblastos

Adaptado de (ISAAC *et al.*, 2010).

Cada citocina é muito importante no processo pois além de mediar as ações químicas auxiliam no sistema complemento reparador em conjunto com as células durante as três fases do processo de cicatrização tecidual desde o instante do trauma perfurocortante até semanas depois, durante o processo de angiogênese e resistência do tecido, também estão em conjunto com as substâncias quimiotáticas responsáveis por chegar ao local da ferida e liberar mediadores químicos para a vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo e formação do trombo (fatores de crescimento são responsáveis) (ISAAC *et al.*, 2010).

A ação do colágeno é mediada pelo fator de crescimento $TNF-\alpha$. O tipo I é formado por 2 cadeias $\alpha 1$ e $\alpha 2$ diferentes quanto a sequência restante de aminoácidos, o colágeno está localizado em sua maior parte na parte mais profunda da pele (derme reticular) e tem diâmetro de 0,5 a 2μ . O tipo III possui 3 cadeias $\alpha 1$ de diâmetro 0,5 a 2μ , apresenta na camada mais superficial da derme papilar. Somente no processo de ferida há mais concentração de colágeno tipo III em relação ao I (ISAAC *et al.*, 2010).

O COLÁGENO NA FERIDA

De acordo com Isaac *et al.*, (2010) p.129:

“Na ferida os mioblastos se alinham e ligam-se as fibras de colágeno de maior espessura, puxando-as em direção a eles, sendo este fenômeno responsável pela contração da ferida e estimulado por TGF-B e PDGF, quanto maior o número de fibras de grande diâmetro, maior a contração da ferida, os fibroblastos produzem TGF-B, FGF, TIMPs e KGF.”

MECÂNISMOS ENVOLVIDOS NA FORMAÇÃO DE QUELOIDES

Queloides é uma massa densa, irregular e bocelada que cresce em cima de uma cicatriz inicial com a tendência em crescer cada vez mais, essa massa é formada pelo acúmulo de colágeno e fibroblastos no local lesionado por uma alteração desconhecida que ocorre no processo de cicatrização tecidual ou deficiência na enzima Colagenase que não faz a degradação do colágeno em excesso assim como fatores de crescimento, ela surge de 3-4 semanas até 6 meses após a lesão (COSMAN B *et al.*, 1996; HOCHMAN *et al.*, 2004).

Segundo Karen;Brandão (2020), p.3-4:

“Queloides é considerado um processo inflamatório a sua formação está ligada ao tipo de resposta imune, determinada pelas citocinas expressas nas células Th CD41, que modula a resposta Th1 ou Th2, a resposta Th2 com produção de IL-2, IL-5, IL-10, IL-13 está ligada á fibrinogênese que exacerbada implica na cicatriz patológica.”

“A combinação da predisposição genética com resposta imune exacerbada, interagindo com fatores ambientais e emocionais está envolvida na patogenicidade”. Ainda não se tem confirmada a etiopatogenia do queloides por atingir exclusivamente seres humanos, dificultando as pesquisas que envolvam testes em animais. Sendo considerada uma doença autossômica de penetração variável. As áreas mais acometidas do queloides são: esterno, orelha, ombros, queixo e região púbica sendo muito raro na região palmar das mãos e plantar dos pés (KAREN; BRANDÃO, 2020).

PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA

Segundo Karen & Brandão que o queloide tem mutação no cromossomo 7p11 e 2q23 onde em mais de 50% dos casos possui uma herança genética familiar, ou seja, mais membros de uma mesma família sofrem de queloide (KAREN; BRANDÃO, 2020)

INFLUÊNCIA HORMONAL

A maior incidência é na puberdade e gestação normalmente em mulheres jovens dos 10 aos 30 anos onde diminui com a menopausa (KAREN; BRANDÃO, 2020).

PIGMENTAÇÃO DA PELE

Segundo Karen; Brandão, (2020). p.2:

“A incidência de cicatriz queloidiana aumenta conforme aumenta a escala de Fitzpatrick, foi verificado que os melanócitos podem estimular a proliferação e o crescimento de fibroblasto, aumento de síntese de colágeno, deposição da matriz extracelular e ativação da via de sinalização TGF- β , Mecanismos envolvidos na formação de cicatriz patológica.”

Diretamente relacionada com os hormônios melanotróficos > melanócitos, negros tem a maior prevalência para desenvolver queloide.

PH DA PELE

“O aumento do pH da pele afeta negativamente a cicatrização da pele, aumentando a probabilidade de desenvolver uma cicatriz queloide” (KAREN; BRANDÃO, 2020).

HIPÓTESE ENDÓCRINOLÓGICA

“A hiperatividade das glândulas sebáceas pode influenciar a formação de cicatrizes, são raras em áreas do corpo com poucas glândulas sebáceas, maior incidência em jovens (superprodução da glândula) (KAREN; BRANDÃO, 2020).

HISTOLOGIA DA CICATRIZ QUELOIDIANA

Segundo Rivero, (2015) as representações histológicas da cicatriz queloide representadas na figura 3 são:

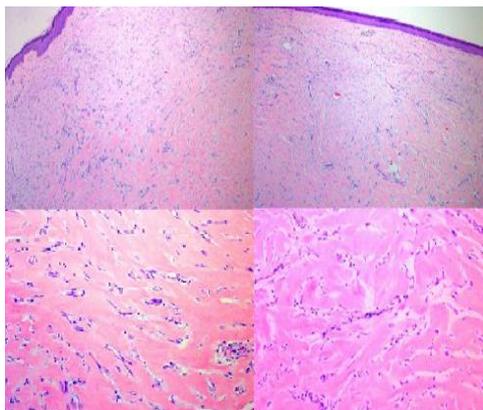


Figura 7: Histologicamente as características da lesão dérmica constituída por fascículos ou nódulos de fibras de colágeno espessas e hialinizadas e relativamente poucos fibroblastos.

De acordo com Rivero,(2015):

“Queloides dão uma resposta exagerada á lesão. Ocorre cicatrização anormal, caracterizada por proliferação fibroblástica e excessiva deposição extracelular de colágeno. Microscópica mente são lesões elevadas, que crescem além das margens da lesão,não regride espontâneamente e a sua reeincidiva é alta. Crescem espontâneamente de 1 a 2 anos.”

Fonte:Arqupeessoal.Processos : Fonte: Adaptação de Rivero.Processos Adaptativos,2015.

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DA QUELÓIDE

As figuras 7,8 e 9 representam associações com a incidência e prevalência sendo mais frequente em negros, jovens e mulheres.



Os relatos de cicatriz queiloiana sobrevirem por de 3 milênios descrita pela primeira vez nos Papiros de Smith em 1.700.a.C., onde já explorava técnicas cirúrgicas para a sua remoção. Descrita pela primeira vez na literatura científica por Jean Louis Alibert em 1806 como cancroide depois substituído por (do grego: kelth = tumor + eidoz = forma), para evitar associação com câncer e tumores malignos (CANARY et.al.,1990); (BERMAN & BIELEY,1996); HOCHMAN et.al.,2004).



Os mais afetados pela queloide são os negros, por conta da alta concentração de pigmento na pele possuem uma maior predisposição para o seu aparecimento e desenvolvimento, um fato relevante que contribui com essa hipótese é que desde o 10º século da nossa era na Tribo dos Yourubá do Oeste da Nigéria simbolizavam essas cicatrizes com esculturas. São fartamente descritas na medicina folclórica africana. Um estudo americano demonstrou uma prevalência de 1,5% de pessoas portadoras de queloide em relação a população total, enquanto na África a prevalência é de 6% em relação a população total. hispânicos e asiáticos também possuem uma maior chance do desenvolvimento de queloide. No Brasil a Queloide é uma lesão frequente, porém com a miscigenação fica mais difícil de apurar esses dados estatísticos e faltam estudos sobre o assunto (CANARY et al., 1990); (DUSTAN HP.1995); (HOCHMAN et al., 2004).



A maior frequência ocorre dos 10 aos 30 anos, sendo menos comum em idosos e crianças e praticamente raras nas regiões plantar dos pés e palmar das mãos. Na síndrome de Lowe a queloide aparece também no epitélio da córnea. A incidência de queloide em mulheres é quase o dobro (1,8/1) em relação aos homens. Concluindo então que mulheres jovens principalmente negras estão mais predispostas e propensas a desenvolverem a cicatriz queiloide (PLACIK & LEWIS,1992; SULLIVAN,SHAUHNESY,1996; BERMAN, BIELEY,1996; HOCHMAN et al., 2004).

Fonte das imagens: < <https://i.pinimg.com/originals/5b/1e/3c/5b1e3cb02bb079724fac6d2065984fb8.jpg> >.

FOLICULITE QUELOIDIANA DO COURO CABELUDO.

Figura 10: Representa a foliculite queloidiana do couro cabeludo em homens que são os afetados pelodistúrbio.



“A foliculite queloidiana do couro cabeludo é uma característica desenvolvida predominantemente por homens, onde pápulas e pústulas foliculares na região occipital e nuca evoluem para cicatrizes queloidianas, quase exclusivamente em jovens negros. A proporção da foliculite queloidiana de homens em relação a mulheres é de 20:1, etiologia incerta, mas pelo fato de homens rasparem o cabelo com frequência principalmente os que tem fios encaracolados apresentam uma irritabilidade muito maior no folículo piloso, causando então as feridas (FRANCA,2021).

Fonte da imagem: < <https://www.emmanuelfranca.com.br/foliculite-queloidiana-da-nuca-2/> >.

TRANSTORNOS MENTAIS E A QUELOIDE

Supondo que as mulheres desenvolvem queleide quase o dobro de vezes em relação aos homens e que formam 51,8% da população brasileira e que 20% dessas mulheres já desenvolveram algum quadro depressivo, quando pensamos no quão inestético é uma cicatriz queleide fica um pouco mais fácil de compreender a dor e o sofrimento destas mulheres que carregam o fardo de serem portadoras desta deficiência de cicatrização, muito além de todos os sintomas é a dor emocional de toda vez que se olhar no espelho e se deparar com uma cicatriz tão indesejada. Conviver 24 horas por dia com um problema que te incomoda e está em você, na sua pele causa muitos danos psicológico que afetam diretamente na vida geral de um indivíduo, pré-determina quase todas as relações pessoais, individuais e com a sociedade, a forma como ela se insere em um meio sociocultural a OMS define saúde como completo bem-estar, físico, mental e social, saúde não é somente a ausência de doenças e sim um equilíbrio unânime do organismo em sua funcionalidade.

Além de doenças e transtornos psicológicos como a ansiedade, temos o TDC Transtorno Dismórfico Corporal, o defeito pode ser pequeno ou imaginável que envolve um foco obsessivo em um defeito que considera na própria aparência, fazendo com que a pessoa evite realizar diversas atividades comuns como por exemplo se olhar no espelho, sair de casa, usar roupas abertas ela está sempre tentando se esconder dos olhares, julgamentos e principalmente de si mesmo, no Brasil ela atinge 150 mil pessoas por ano, o tratamento pode ajudar, porém não tem cura. Os sintomas geralmente começam durante a adolescência e afeta com mais frequência mulheres, aproximadamente de 2 a 3% das pessoas possuem esse transtorno. (TORRES; FERRÃO; MIGUEL,2005).

“Muitas pessoas se arrumam de forma compulsiva e excessiva, cutucam a própria pele (para remover ou arrumar os supostos defeitos)” (PHILIPS;STEIN,2018).

Tabela 1: A população brasileira em 2019, segundo os dados do IBGE relacionados com a quantidade de episódios depressivos e Transtorno Dismórfico Corporal (TDC) no mesmo ano, demonstrando o alto índice em mulheres.

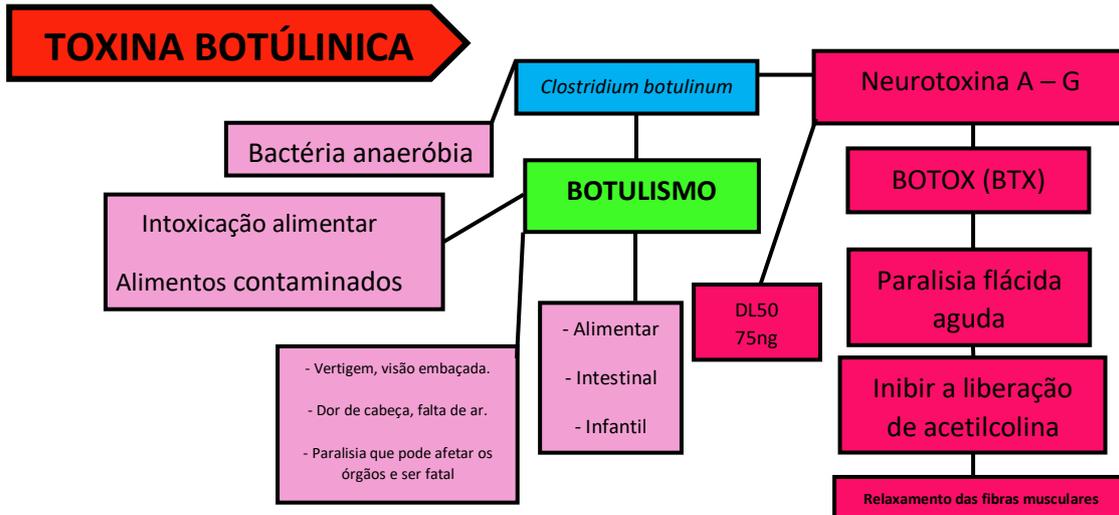
População	TOTAL	Mulheres	Homens
Brasileira 2019			
Quantativo	210.147.125	108.856.210,75	101.290.91,25
Porcentagem	----	51,8%	48,2%
Episódios Depressivos	16,3 milhões	20%	12%
Transtorno Dismórfico Corporal (TDC)	0,7 – 2,4% da população.	75,5%	24,5%

Fonte: RODRIGUES ICH. O uso terapêutico da toxina botulínica tipo A no tratamento de queiloide em membros superiores. 2021.

Em pior de todos os casos uma pessoa portadora de queiloide pode entrar em depressão profunda e acabar tirando a própria vida por viver sempre com tanta insatisfação pessoal e limitando a sua vida por medo e por não se sentir parte de uma sociedade totalmente cheia de padrões e estereótipos que condenam tudo aquilo que é diferente (PHILIPS;STEIN,2018).

Além da falta de certeza e estudos científico sobre o assunto que abrangem desde a etiopatologia definida até formas de tratamento coisas que dificultam muito a vida das pessoas que sofrem com essas cicatrizes pois todos olham a queiloide mais ninguém além de quem a tem consegue as enxergar, todos veem mais ninguém enxerga. Os tratamentos atuais não são eficazes em relação ao desconforto durante e após o tratamento que normalmente é injetável ou com Beta terapia se tratando de tratamentos seriado e paliativos que prometem a melhora da cicatriz, porém a sua reincidência é maior do que a sua eficácia mesmo que seja temporária e precisa de muitas sessões para começar a observar os resultados (PHILIPS;STEIN,2018).

“Subdividido em fenotípicos (I-IV) e em sete sorotipos (A-G) com base na antigênicidade da toxina botulínica produzida”. A maior característica unificadora da espécie é a produção de neurotoxinas, todos os tipos de toxina botulínica são rapidamente destruídos pelo aquecimento a 100°C por 15 minutos (900 segundos), onde elabora oito exotoxinas antigênicamente distinguíveis (A,B,C1,C2,D,E,F e G).As cepas podem produzir a mesma toxina ou toxinas de diferentes tipos” (SHUKLA,2005;RYAN;RAY 2010;PECK,2011).



(Adaptado de SUS-Ministério da saúde); (FLEMING DO,2000); (DOYLE MP,200).

FISIOLOGIA E MECÂNIISMOS DE AÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA

“Todos os tipos de neurotoxina botulínica A-G agem para evitar a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular das fibras muscular e estriadas, causando a paralisia flácida do músculo” (CARRUTHERS; CARRUTHERS,2009, p.10).

A figura abaixo ilustra a forma tridimensional da molécula de BTX (BOTOX) com a sua cadeia leve, cadeia pesada, alça hélice etc.

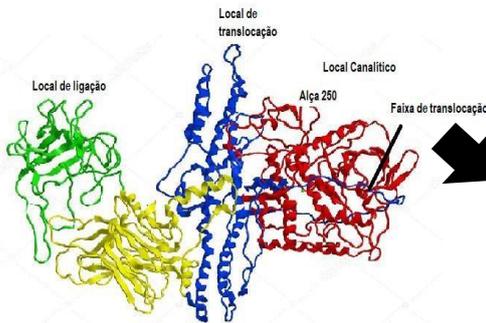
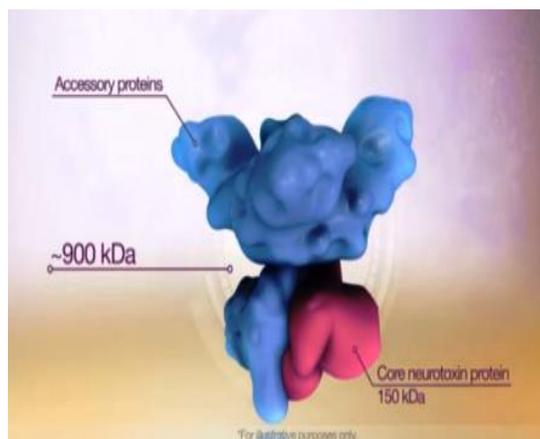


Figura 11: Ilustração da Toxina botulínica A de 150 kDa. À esquerda ela é formada por uma cadeia pesada de 100 kDa (responsável pela alta afinidade, irreversível, na membrana do nervo pré-sináptico) e, à direita, uma cadeia leve de 50 kDa (responsável pela clivagem de proteínas no complexo de fusão sináptica). As cadeias pesada e leve são ligadas por um elo dissulfeto.

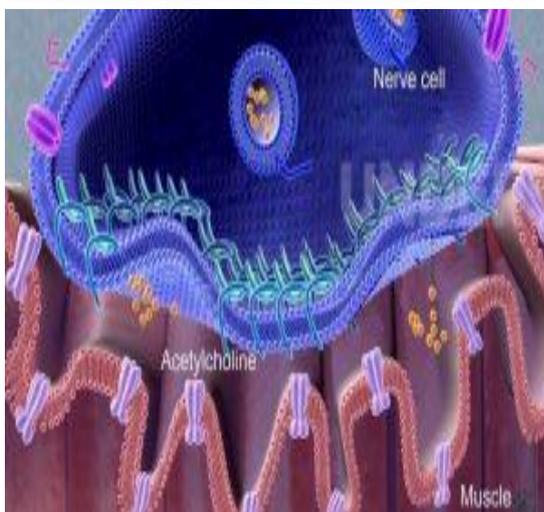
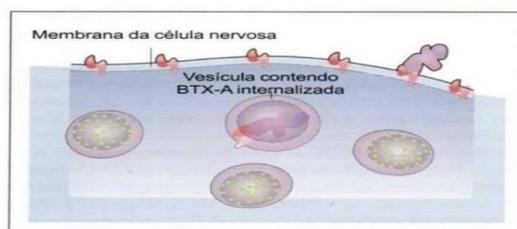
CARRUTHERS; CARRUTHERS. (2009). p.10:

“A toxina em seu estado natural original combinado com proteínas não tóxicas, a proteína propriamente dita possui apenas 150 quilodaltons (kDa) do peso total de 900 kDa da estrutura complexa da BTX, o restante é formado por proteínas protetoras, principalmente hemaglutinina unidas por elos covalentes, muito estáveis em meio ácido (protege a estrutura do meio ácido do estômago. À medida que a toxina entra na corrente sanguínea e o pH aumenta, os elos desprendem-se, e a neurotoxina é liberada para atuar nos músculos estriados.

Fonte: Carruthers; Carruthers. Toxina botulínica. 2009



Fonte: <https://injectors.com.br/aplicacao-de-botox-especialista-sao-paulo/botox/>



Segundo Alastair Carruthers e Jean Carruthers (2009), em seu livro *Toxina Botulínica 2ª edição* as funções da molécula de BTX é :

Figura 12:

“A molécula BTX é uma estrutura de 1590 kDa, formada por uma cadeia pesada de 100 kDa, ligadas por um elo de dissulfeto e associadas por um átomo de zinco, na cadeia pesada o terminal C é responsável pela alta afinidade ao reagir na membrana do nervo pré-sináptico, sendo uma ligação rápida e reversível. In vitro ocorre de 32-64 minutos, a cadeia leve é responsável pela clivagem intracelular das proteínas necessárias à transmissão de acetilcolina pela junção neuromuscular (JNM), os diferentes tipos da BTX possuem áreas específicas na membrana nervosa à qual se unem e clivam diferentes proteínas na membrana nervosa à qual se unem e clivam diferentes proteínas no terminal nervoso pré-sináptico que dividem, porém o mecanismo de todos é o mesmo funcionando como uma endoprotease dependente de zinco inibindo a liberação do neurotransmissor acetilcolina na JNM, resultando em uma paralisia flácida.”

Figura 13: Ilustração da molécula de toxina botulínica ligada à membrana do nervo pré-sináptico, e de outra molécula de toxina botulínica internalizada no citosol da terminação nervosa. O terminal C localizado na cadeia pesada é responsável pela rápida e irreversível ligação com a membrana.

“No nervo normal, a JNM apresenta inúmeras pequenas vesículas pré-formadas, contendo o neurotransmissor acetilcolina, à medida que o potencial de ação percorre o nervo e alcança seu terminal, faz com que as vesículas se juntem na membrana terminal da junção”

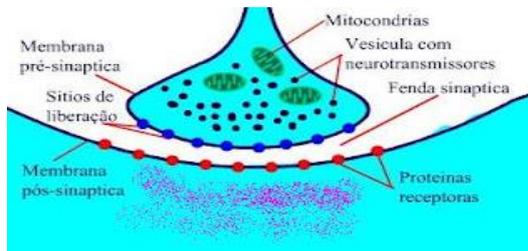
(CARRUTHERS ; CARRUTHERS,2009).

Segundo Alastair Carruthers e Jean Carruthers (2009), em seu livro *Toxina Botulínica 2ª edição*, p.12:

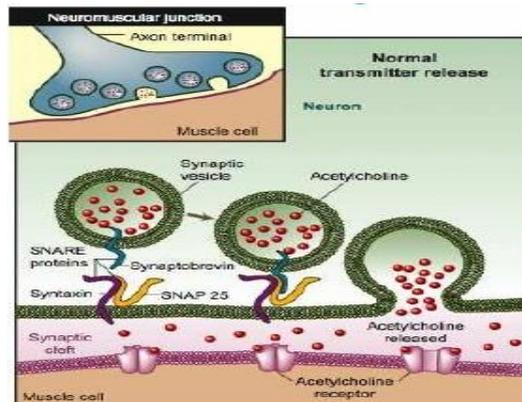
Figura 15:

“As membranas fundem-se e a acetilcolina das vesículas é liberada para dentro da fenda sináptica. A acetilcolina se liga ao músculo pós-sináptico e inicia a contração muscular, o que permite a sua fusão é um complexo formado por um grupo de proteínas conhecido como SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors) – receptores proteicos de ligação ao fator solúvel. Existem 2 tipos proteínas SNARE necessários para a fusão e liberação do neurotransmissor: um nas vesículas, contendo acetilcolina e outro na membrana neuronal. O conjunto na vesícula é o v-SNARE ou proteínas vesiculares SNARE VAMP-2 (proteína de membrana associada à vesícula 2), e as duas na membrana-alvo são conhecidas como t-SNAREs. No citoplasma a (v)SNARE VAMP-2 vesicular se agrega a duas membranas-alvo t-SNAREs para formar o básico decisivo complexo heterotrimérico, que une as duas membranas e permite a liberação do neurotransmissor, outra proteína a MUNC18-1 também atua na fusão da vesícula, processo associado principalmente ao influxo de cálcio em resposta ao potencial de ação e pode ser regulado pelo domínio N-terminal @ hélice da sintaxina 1A.”

Fonte: CARRUTHERS J & CARRUTHERS A. Toxina Botulínica. 2009.



<https://pt.slideshare.net/ClaudioPericles/toxina-botulinica-bonta-portugues-abr10>



<https://pt.slideshare.net/ClaudioPericles/toxina-botulinica-bonta-portugues-abr10>

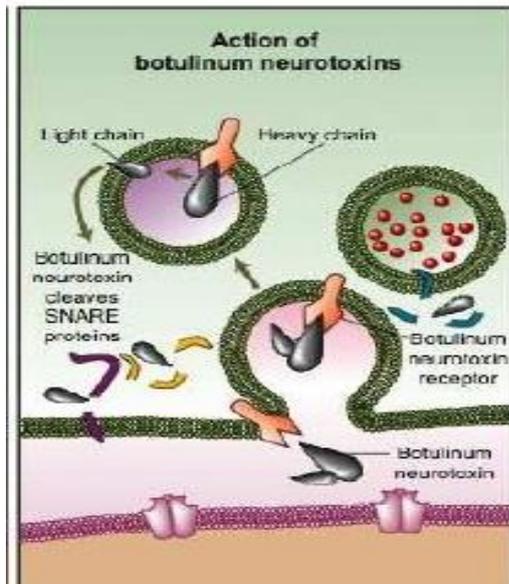


Figura 16: A liberação do neurotransmissor ocorre em 0,5 ms após o influxo de cálcio. O complexo SNARE serve como zíper da terminação distal e proximal da membrana, o complexo básico SNARE é o local de ação da Toxina botulínica (CARRUTHERS; CARRUTHERS (2009). p.13:

“Se uma ou mais proteínas SNARE estiverem danificadas as vesículas acetilcolínicas não são capazes de se alojar ou fundirem então não produz acetilcolina ou inibe a sua produção, paralisando aquela célula muscular específica” (CARRUTHERS; CARRUTHERS, 2009).

Figura 17:

Alastair Carruthers e Jean Carruthers em seu livro sobre Toxina botulínica na página 13,2ª edição, 2009, afirmam que:

“Depois da cadeia pesada de BTX se unir a membrana externa do terminal nervoso na JNM, ela é internalizada no citoplasma da célula nervosa por meio da endocitose mediada pela célula receptora. A internalização depende de energia e de temperatura e é acelerada pela estimulação nervosa. À medida que a vesícula recém formada penetra no citosol da célula nervosa, ela contém tanto a cadeia leve quanto a pesada da BTX ligadas pelo elo de dissulfeto. Em pouco tempo as cadeias leve e pesada separam-se, e a primeira é liberada no citoplasma nervoso. Essa cadeia então, dirige-se para a junção e catalisa a clivagem das proteínas SNARE no complexo de fusão sináptico. As cadeias leves das toxinas botulínicas A, C e E catalisam a clivagem do SNAP-25 (proteína associada ao sinaptossomo), uma proteína de 25 kDa do complexo SNARE.”

Figura 18: O complexo de fusão sináptico é desativado, e as vesículas pré-sinápticas não podem se alojar, fundir e liberar a acetilcolina, o neurotransmissor” (CARRUTHERS; CARRUTHERS (2009). p.13.

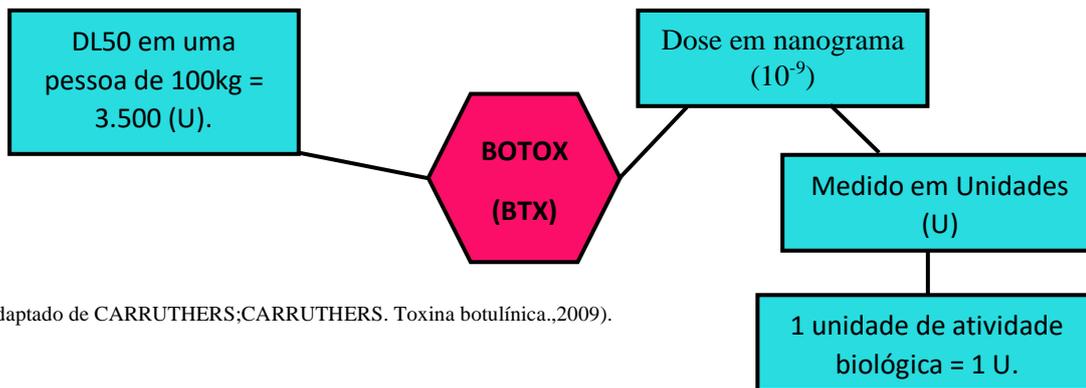
A toxina botulínica não prejudica o nervo ou altera a produção de acetilcolina, mas apenas a estrutura responsável pela transmissão do sinal por meio da JNM. Uma vez inibida a transmissão sináptica, as estruturas-alvo deixam de funcionar, no músculo esquelético, parada das contrações musculares.”

Clinicamente o relaxamento muscular é observado em 2-4 dias após a injeção, e a paralisa total ou relaxamento

“Quanto maior a dosagem de Botox maior são os seus efeitos em uma menor quantidade de tempo. Ao longo do tempo as terminações nervosas menores desmielinizadas, chama das broto periférico. Isso ocorre dentro de 28 dias, e o complexo muscular nervoso volta a ser ativado em aproximadamente 3 meses. Os brotos periféricos podem originar-se nos nódulos de Ranvier no axônio terminal desmielinizado simplesmente retrógrado à placa terminal, ou no próprio axônio terminal. As proteínas SNAP-25 eventualmente se regeneram na JNM original e restabelecem a conexão inicial. Os brotos periféricos, então se retraem ao longo do tempo e desaparecem. Os músculos paralisados pela BTX-A voltam a funcionar em aproximadamente 2-5 meses após a injeção” (CARRUTHERS; CARRUTHERS 2009, p.14).

Fonte das imagens : <https://pt.slideshare.net/ClaudioPericles/toxina-botulinica-bonta-portugues-abr10>

O fluxograma abaixo resume os mecanismos da molécula de BTX (BOTOX):



(Adaptado de CARRUTHERS;CARRUTHERS. Toxina botulínica.,2009).

DILUIÇÃO DO BOTÓX



Fonte:Carruthers ;Carruthers.Toxina botulínica.2009.

BOTOX® (Allergan Inc.) marca pioneira no uso terapêutico da toxina botulínica que vem em um frasco á vácuo onde as unidades variam de 50U,100U e 300 U (UNIDADES). O frasco contém 5 ng de neurotoxina e uma pequena quantidade de cloreto de sódio (0,9 mg) e albumina humana (0,5 mg), adicionadas como estabilizador. Pó liofilizado que requer reconstituição com solução salina. frasco armazenado congelado (-5° C) até ser usado, não há alterações se manter refrigerado (CARRUTHERS; CARRUTHERS. (2009). p.16.

Figura 19 :Frasco de BOTOX® contendo a toxina botulínica A com o produto não-reconstituído visto como o pequeno anel branco de pó que aparece em volta do fundo do frasco. O frasco contém 100 Unidades de exotoxina botulínica A na forma liofilizada, bem como uma pequena quantidade de cloreto de sódio (0,9 mg) e albumina humana (0,5 mg).

“O fabricante recomenda a reconstituição do BOTOX® em solução salina a 0,9% estéril e sem conservante, diluição da toxina liofilizada em solução salina conservada em álcool benzílico a 0,9% pode diminuir a dor durante a injeção em até 54% sem alterar a sua eficácia. O cloreto benzílico é conhecido por seu efeito anestésico” (CARRUTHERS; CARRUTHERS, 2009 p.16).



Figura 20: Em um frasco de 100 U 1 – 10n ml de solução salina, maior difusão com menores concentrações diluições mais altas), onde são reconstituídas em uma seringa de insulina e então através desta seringa se contam as unidades de BOTOX®, o complexo cristalino da proteína BTX e da hemaglutinina com alto peso molecular pode ser facilmente desnaturado se agitado ou pela formação de bolhas na solução durante ou após a diluição, uso de 4 horas após a diluição para evitar a perda de eficácia (CARRUTHERS; CAR RUTHERS. (2009). p.16:

“A área de difusão da toxina botulínica depende do tamanho molecular do complexo da toxina usado pelo fabricante e da diluição da toxina escolhida pelo profissional, as partículas maiores tendem a não viajar tão distante após a injeção como as partículas pequenas, toxinas botulínicas que usam complexos moleculares maiores devem difundir menos do que as com peso molecular menores” (CARRUTHERS;CAR RUTHERS,2009., p.18).

Fonte: <https://www.kunkelplasticsurgery.com/wp-content/uploads/2020/02/Botox-vial.png>

CONTRAINDICAÇÕES DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

As contraindicações da toxina botulínica são; Alergia a toxina ou os componentes, gravidez e aleitamento infecção no sítio de bloqueio, doença neuromuscular associada, Instabilidade emocional, doenças autoimunes, uso de potencializadores em até 4 semanas e uso de aspirina ou anti-inflamatório até 4 semanas antes (MATTOS,2021).

O USO TERAPÊUTICO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO NO TRATAMENTO DE QUELÓIDE EM MEMBROS SUPERIORES

Acima de qualquer trauma perfurocortante a predisposição genética e o fototipo da pele são imprescindíveis para o aparecimento da queloide que são alterações ou deficiências durante o processo de cicatrização normal de um tecido lesionado, dentre os fatores envolvidos estão os fatores de coagulação como por exemplo os tromboxanos, interleucinas, TNF-b, a enzima colagenase que não degrada a quantidade excessiva de colágeno e forma a cicatriz queloidiana que é considerada uma cicatriz fibroproliferativa caracterizada pela fibrose local, colágeno tipo I,II e III, onde o maior problema é a sua recidiva mesmo após a retirada cirúrgica (LINHARES,2016).

A primeira vez em que se ouviu falar no tratamento de queloides com toxina botulínica foi no Congresso Europeu de Dermatologia realizado no fim de Setembro em 2016 em Viena, que reuniu os mais renomados especialistas em tratamentos estéticos de todos os continentes, onde reuniram resultados animadores no tratamento de cicatrizes incluindo queloides com a toxina botulínica (LINHARES,2016).

Pensando no resultado final do processo de formação da cicatriz queloide foi associado as propriedades e o mecanismo de ação da Toxina botulínica, onde após a sua injeção local se encontradas em condições ideais de temperatura e pH, intramuscularmente

a toxina botulínica vai inibir a produção de acetilcolina (responsável pela contração dos músculos da face), relaxando e descontraindo as fibras musculares ocasionando a diminuição da fibrose local causada pelo acúmulo de fibroblastos e colágeno tipo I e III envolvidos na última fase de remodelação do processo cicatricial.

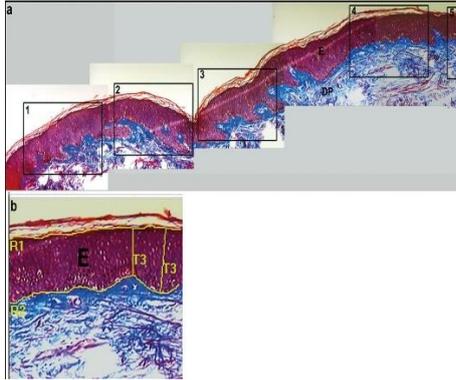
As opções de tratamentos atuais para a quelóide consistem em exérese com recidiva que varia de 45 a 100% se mostrando ineficaz, onde a melhor opção é a associação com a beta-terapia após 24 a 48 horas da excisão com objetivo de atenuar a fibroplasia temos também a infiltração intralesional de corticoides acetinado de triancinolona numa dose de até 40 mg por sessão, onde não ocorre uma regressão completa da cicatriz, onde a diminuição da cicatriz dura um curto período sendo necessário o uso de anestesia local pois o tratamento é muito doloroso. “O quelóide recidivado as vezes é maior do que a lesão original, onde a recidiva ocorre em 37% dos casos até o 6º mês após a ressecção, 29% entre o 7º e 12º mês, 9% entre o 13º a 18º mês, sendo o pico de incidência até o 13º mês.” Concluindo que os tratamentos atuais não são eficientes e nem se sobressaem em relação a alta recidiva da cicatriz quelóide (HOCHMAN *et al.*, 2004).

METÓDO

Os métodos e resultados são baseados em um trabalho latino que aborda o uso da toxina botulínica tipo A no tratamento de quelóide, realizado por Cirurgiões plásticos do Hospital General del Este e por um cirurgião Geral no Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela. “Selecionaram 11 quelóides e realizaram biópsias, mensuração prévia e em 3 controles após a aplicação da toxina botulínica fazendo uma descrição histopatológica das alterações observadas em 3 meses, tratamento estatístico por meio da análise de características demográficas e clínicas. Para a comparação e análise das variáveis foram utilizadas medidas de tendência central (média), coeficiente de razão de Pearson e desvio padrão”(MORAO *et al.*, 2021).

“Realizaram uma história médica detalhada de cada um dos 7 pacientes selecionados que incluía: duração do quelóide, qualquer fator predisponente (como trauma, infecção ou doença inflamatória da pele), qualquer tratamento prévio e história familiar. Em seguida, biópsia as lesões para estudo” (MORAO *et al.*, 2021).

A figura representa o método de estudo usado para avaliar e calcular os resultados do trabalho sendo então o método utilizado as “aspas” representam as palavras dos autores retiradas de forma direta do artigo espanhol Toxina botulínica no tratamento de queloides.



(Adaptado de MOURÃO et al., 2021)

“Diluímos a toxina botulínica tipo A (TBA) (Dysport[®] UK) em solução salina fisiológica para uma concentração de 500 UI e armazenamos a 2-8 ° C. Injetamos 30 unidades diretamente em 1 cm² do tecido quelóide no tempo zero (T0) do estudo, após a realização da primeira biópsia, com agulha 24-G. Avaliamos as diferenças de altura e largura clinicamente, em cm, por meio de fita métrica e gravada fotograficamente com câmera Samsung[®] de 12 megapixels em 4 controles correspondendo a: linha de base controle 0 (C0), controle 1 (C1) 2 meses do estudo, controle 2 (C2) 3 meses do estudo e tempo da segunda (t1) biópsia, controle 3 (C3) 6 meses de estudo. Em resumo, realizamos 4 controles fotográficos (C0-C1-C2-C3) e 2 controles com biópsias (T0-T1) que posteriormente registramos em tabelas. As medidas da epiderme do quelóide foram realizadas em pelo menos 5 campos para cada biópsia, que observamos e capturamos com uma câmera de vídeo acoplada ao microscópio invertido Olympus IX70 (Olympus[®] America Incorporated, EUA) com objetiva de 10X. Quantificamos a espessura das imagens capturadas usando o software de edição e processamento de imagens Image-Pro Plus (Media Cybernetic[®], EUA). As medidas foram determinadas a partir dos valores de R1 e R2 e foram expressas como a média das espessuras máximas e mínimas obtidas, incluindo os respectivos desvios-padrão. A identificação dos feixes de colágeno foi realizada seguindo o protocolo de coloração com tricrômio de Masson. Para isso, os cortes desparafinizados foram corados com hematoxilina de Harris, fucsina ácida e azul de anilina, em seguida passados em água e montados. As imagens foram capturadas por meio de uma câmera de vídeo acoplada ao microscópio invertido Olympus IX70 e analisadas por meio do software” (MORAO et al., 2021).

TBA = Toxina botulínica tipo A.

O fluxograma abaixo representa a importância da avaliação clínica = consulta estética, na qual define o tratamento em várias direções como a diluição da toxina, unidades de aplicação, tempo de tratamento e intervalo entre as sessões de aplicação.

Fonte: RODRIGUES ICH. Toxina botulínica tipo A no tratamento de quelóide em membros superiores. 2021.



RESULTADOS

Segundo os resultados do artigo científico na literatura espanhola sobre o uso da toxina botulínica no tratamento de quelóide publicado em Agosto de 2021 na Revista de Cirurgia plástica Iberolatinoam. vol.47 no.2 Madrid abr./Jun. 2021:

“A idade média de prevalência foi de 31 anos, o sexo predominante foi o feminino (63%), a etiologia mais frequente foi pós-traumática (35%), predominou o tipo de pele IV (Pele morena média) (50%), clinicamente houve melhora significativa na altura e largura do corpo. queiloide confirmado pelo coeficiente de relação de Pearson com -0,91 e -0,88 respectivamente, assim como dor, coceira, coloração e consistência; também redução do diâmetro da epiderme verificada pelo desvio padrão e alterações na derme quanto à distribuição do colágeno, vascularização, infiltrado inflamatório e junção dermoepidérmica” (MORAO et al., 2021).

“Após o tratamento com Toxina botulínica tipo A, realizaram 6 biópsias selecionadas aleatoriamente; naqueles pacientes que apresentavam mais de 1 queiloide, biopsiaram apenas 1 lesão, a fim de confirmar histologicamente e documentar os possíveis efeitos da TBA sobre o queiloide. Em relação ao TBA, deve-se destacar que optaram por uma aplicação única em T0 porque a biópsia subsequente foi realizada após 3 meses de estudo e neste tempo o efeito do TBA ainda persiste, mesmo até 6 meses. Portanto, não acharam relevante aplicar uma segunda dose de TBA, o que só aconteceria se a investigação continuasse por mais de 6 meses (TBA = Toxina botulínica tipo A)” (MORAO et al., 2021).

Segundo os autores Deivys J Higuerey Morao, Andrés E Soto Montenegro, Giovanni S Giorginaani Colmenares do trabalho espanhol Toxina botulínica tipo A no tratamento de queiloide, onde o uso de “aspas” representa a fala dos autores retiradas do trabalho mais completo e fundamental para a realização deste artigo, afirmam que:

“Além disso, avaliamos a presença ou ausência de dor no queiloide após a aplicação da TBA por meio de uma escala visual analógica (EVA) que nos permite medir a intensidade da dor descrita pelo paciente com máxima reprodutibilidade entre os observadores. Consiste em uma linha horizontal de 10 cm em cujas extremidades estão as expressões extremas de um sintoma. À esquerda está a ausência ou menor intensidade e à direita a maior intensidade. O paciente é solicitado a marcar o ponto que indica a intensidade na linha e é medido com uma régua milimetrada. A intensidade é expressa em cm ou mm. A avaliação será: 1) dor leve, se o paciente pontuar a dor como menor que 3; 2) dor moderada, se o escore estiver entre 4 e 7; e 3) dor intensa, se o escore for igual ou superior a 8. Avaliamos a coceira por meio do questionário de severidade da coceira (ISS), versão em espanhol, que consistia em 7 itens que avaliam: frequência, características, localização, intensidade, mudanças de humor, distúrbios sexuais e do sono, e os categorizamos em uma escala que vai de 0 a 20 pontos, classificando-os em 7 estados de coceira de muito bom (<3 pontos) a muito ruim (maior que 18 pontos) e considerando um benefício quando ocorrer uma mudança a partir de 4 pontos” (MORAO et al., 2021).

A toxina botulínica tipo A é uma excelente opção no tratamento de queiloide pois age seletivamente no terminal nervoso periférico colinérgico, inibindo a liberação de acetilcolina, produzindo uma deservação química funcional, reduzindo a contração muscular de forma seletiva. A proliferação de colágeno é maior e mais grossas e onduladas nas cicatrizes queiloide, onde a injeção de toxina botulínica paralisa a musculatura, diminuindo a fibrose local funcionando como uma “placa de repouso químico, provocando

uma diminuição significativa dos movimentos e da tração nestas regiões o que mantém um repouso relativo (LINHARES,2016).

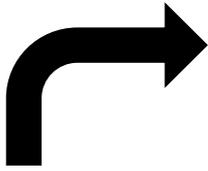


Figura 21: A distância entre os pontos de aplicação deve ser de 1 cm a 2 cm (distância do tamanho de uma moeda de 10 centavos, para que a toxina se espalhe em toda a extensão da lesão sendo aplicada em 2 camadas da derme.

Em um artigo publicado no PubMed sobre a Toxina botulínica em cicatrizes faciais onde foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, duplo- cego, com cicatriz dividida, para investigar a segurança e a eficácia da injeção precoce d toxina botulínica tipo A em cicatrizes cirúrgicas faciais onde a toxina foi injetada de cada lado da cicatriz a 5 mm da mesma., na proporção de 10 U por 0.2 ml para cada 1 cm de cicatriz, todas as injeções do estudo foram realizadas no plano intradérmico, concluindo que as cicatrizes estavam mais finas, porém não houve alteração na coloração, reduzindo também a altura da cicatriz, onde a paralisia temporária induzida pela toxina do tipo A pode diminuir o movimento de estresse em torno de uma ferida cicatricial, este alívio da tensão pode ajudar a diminuir o alargamento da cicatriz, hipertrofia e hiperpigmentação. (ROCHA,2017) (SÓ FOI REALIZADA UMA APLICAÇÃO E A AVALIAÇÃO APÓS 6 MESES E MESMO ASSIM SE OBTVEU TODOS ESSES RESULTADOS).

Estudos experimentais revelaram que uma maior população de fibroblastos do tipo A tratados com a toxina na fase G0 e G1 pode inibir a expressão do fator de crescimento transformador B1, contribuindo para a melhor aparência de cicatrizes hipertróficas. Tendo em vista que a queloides é proveniente do mesmo processo fisiopatológico da cicatrização.(ROCHA,2017). INFORMAÇÕES RETIRADAS DO PubMed publicado por : Colunistas em 05 de Abril de 2021.Em ferramentas de pesquisa como o site de pós-graduação em estética da USCS publicaram um texto com o intuito de mostrar mais uma opção de tratamento “inovadora” para os profissionais do meio estético no tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides tendo em vista que as 2 surgem do mesmo processo fisiopatológico da cicatrização de lesões teciduais, em Clínicas de estéticas profissionais alguns profissionais já fazem o uso terapêutico da toxina botulínica em cicatrizes relatando ótimos resultados.

Fonte:Adaptado de PebMed.ROCHA.Toxina botulínica em cicatrizes faciais.2017).

<https://www.clinicalucianaduran.com.br/wp-content/uploads/2017/11/clinica-luciana-duran-infiltracao.jpg>.

A medicina estética é uma área da saúde promissora com alta inovação tecnológica e Farmacoscética na qual o biomédico formado em bacharel em biomedicina com pós-graduação em biomedicina estética pode atuar tanto nos procedimentos minimamente invasivos e não invasivos, no qual exige muita responsabilidade e boa conduta do profissional tendo sempre em vista a importância da saúde, qualidade de vida e bem-estar do paciente a ser tratado.

REFERÊNCIAS :

ACKERMAN B, CHONGCHTNANT N, SANCHEZ J, GUO Y, BENNIN B, RANDALL MB.Fibrosing der-matitis.**In Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases:**an algorithmic method based on pattern analysis.2º ed.Baltimore,United States Of America:Williams & Wikins Company;1997.p.727-33. 1997. Acesso em: 22/12/2020.

ALBERTS B,JOHNSON A,LEWIS J,RAFF M,ROBERTS K,WALTER P.**Biologia molecular da célula.**Porto Alegre:Artmed;2004.p.1090-125.2004. Acesso em: 22/12/2020.

ARRANZ C. **Se descubre un tratamiento para el botulismo.** Hyckey Solution. Publicado em 7 de Novembro de 2018. Disponível em : < <https://www.ambientum.com/ambientum/seguridadalimentaria/tratamientobotulismo.asp> >. Acesso em: 22/12/2020.

ARTIGO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Botulismo: causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção.** 2013/2021. Disponível em < artigo.saúd e.gov.br >. Acesso em :Março 2021.

BERMAN B,BIELEY HC. **Adjunct therapies to surgical management of keloids.** *Dermatol Surg.* Terapias adjuvantes ao manejo cirúrgico de quelóides. Artigo científico publicado na *Dermatol Surg*, Fevereiro de 1996; 22 (2): 126-30. doi: 10.1111 / j.1524 4725.1996. tb0 0493.x. 22:126-0,1996. 1996. 1996. Acesso em: Abril de 2021.

BERRY DP,HARDING KG,STANTON MR,JASANI B,EHRLICH HP. **Human wound contraction:collagen organization, fibroblasts and myofibroblasts.** *Plast Reconstr Surg.* 1998;102:124-31. Acesso em: Abril de 2021.

BROUGHTON G,2ND,JANIS JE,ATTINGER CE. **The basic science of wound healing.** *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7 Sup-pl):12S-3S. 2006. Acesso em: Abril de 2021.

BUCHANAN, NE. Gibbons (eds). **Bergey's Manual of Determinative Bacteriology**, 8ª ed. William & Wikkins, Baltimore. Pp.551-572. ISBN 978-0- 683-00603-2. 2009. Acesso em: Abril de 2021. Acesso em: Abril de 2021.

BUSSADE G. **Por que surge o Quelóide.** Entrevista ao Youtube. 2019. Disponível em : <https:youtu.be/oOLYoVbKs0E >. Acesso em: Abril de 2021. Acesso em: Abril de 2021.

CAMACHO-MARTINEZ FM,SERRANO FC,REY EL,WAGNER A. **Results of a combination of bleomycin and triamcinolone acetone in the treatment of keloids and hypertrophic scars.** *An Bras Dermatol.* 2013;88(3):387-9. 2013. Acesso em: Abril de 2021.

CAMPOS ACL, BRANCO AB, GROTH AK. **Cicatrização de feridas.** Artigos de Revisão - ABCD arq.bras.cir.dig.20(1). Publicado em Março de 2007. Acesso em: Abril de 2021.

CANARY PCV, Filipo R, PINTO LHO ,AIDAR S. **Papel da radioterapia no tratamento de quelóides: análise retrospectiva de 267 casos.** *Rev Bras Cir*,80(5):2915,1990. 1990. Capítulo 29. 1990. Acesso em: Maio de 2021.

Clostridium , Peptostreptococcus , Bacteroides e Outros Anaeróbios. Em Ryan KJ, Ray C (Eds), *Sherris Medical Microbiology* , 5ª ed. ISBN 978-0-07- 160402-4. 2010. Acesso em Maio de 2021. Acesso em: Maio de 2021.

CARREL A. **The treatment of wounds.** *JAMA.* 1910;55:2148. 1910. Acesso: em Maio de 2021.

CARRUTHERS A & CARRUTHERS J. **Toxina botulínica.** 2 edição, p.10. 2009. Acesso em: Junho de 2021.

CARRUTHERS A & CARRUTHERS J. **Toxina botulínica.** 2 edição, p.11. 2009. . Acesso em: Junho de 2021.

- CARRUTHERS A & CARRUTHERS J. **Toxina botulínica**. 2º edição, p.12.2009. . Acesso em: Junho de 2021.
- CARRUTHERS A & CARRUTHERS J. **Toxina botulínica**. 2º edição, p.13.2009. . Acesso em: Junho de 2021.
- CARRUTHERS A & CARRUTHERS J. **Toxina botulínica**. 2º edição, p.14.2009. . Acesso em: Junho de 2021.
- CARRUTHERS A & CARRUTHERS J. **Toxina botulínica**. 2º edição, p.16.2009. . Acesso em: Junho de 2021.
- CARRUTHERS A & CARRUTHERS J. **Toxina botulínica**. 2º edição, p.18.2009. . Acesso em: Junho de 2021.
- CARRUTHERS A & CARRUTHERS J. **Toxina botulínica**. 2ºedição,pgs.9. 2009. . Acesso em: Junho de 2021.
- CASAGRANDE F.**Quelóide**.Dermatologista Clínica.Publicado em 9 de Novembro de 2018. Disponível em: < <https://draflaviacasagrande.com.br/queloide-ecicatrizhipertrófica/> >.. Acesso em: Junho de 2021.
- CLARK RAF. **Wound repair in Kumar,Robbins,Cotran:Pathologic Basis of Disease**. 7th ed.,Ed.Saunders,p.112,2005. 2005. Acesso em: Junho de 2021.
- COCHARD LR.**Atlas de embriologia humana de Netter**. Porto Alegre:Artmed; 2003.p.27.2007. Acesso em Julho de 2021.
- CRETI R, FENICIA L, AURELI, P. "**Ocorrência de Clostridium botulinum no solo da vizinhança de Roma**". Microbiologia atual . 20 (5): 317. doi: 10.1007/bf02091912 S2CID 44379501. 1990. Acesso em Julho de 2021.
- DOYLE MP. **Microbiologia Alimentar: Fundamentos e Fronteiras** . ASM Press. ISBN 978-1-55581-208-9.2007. Acesso em Julho de 2021.
- DUSTAN HP.**Does keloid pathogenesis hold the ey to understanding black/white differences in hypertension severity?**.Publicado originalmente em 1º de dezembro de 1995 em : < <https://doi.org/10.1161/01.HYP.26.6.858> >.Hipertensão.26:858–862, 1995. Hypertension,26(6):858-61,1995. 1995. Acesso em Julho de 2021.
- FACH P. **Clostridium botulinum bacteria.Clostridium botulinum**, from toxin and flagellin genotyping to Whole Genome Sequencing:An insight into the genetic diversity of human and animal botulism associated Clostridia.2016. Acesso em Julho de 2021.
- FLEMING, DO. **Segurança biológica: princípios e práticas**. 2000. ASM Press. p. 267. FRANCA E.Foliculite queloidiana da nuca.2021. Acesso em Julho de 2021.
- GAUGLITZ GG, KORTING HC, PAVICIC T, RUZICKA T, JESCHKE MG. **Hypertrophic Scarring and Keloids**:Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies.Mol Med.2011 JanFeb.;17(1-2):113-125. 2011. Acesso em Julho de 2021.

GOZZANO MCC et al. **Foliculite Queloidiana**. Revista PUC SP v.17., out.2015.32º Congresso da SUMEP.2015.Disponível em:.2015> GRAY H,ET AL.Gray's anatomy:the anatomical basis of medicine and surgery.Nova Iorque:Churchill Livingstone;1995.p.76.1995. Acesso em Julho de 2021.

GRIMES PE & HUNT SG.**Considerations for cosmetic surgery in the black population**.Clin Plast Surg,20(1):27-3,1993. 1993. Acesso em Julho de 2021.

GURTNER GC,WERNER S,BARRANDON Y,LONGAKER MT.Wound repair and regeneration.Nature.2008;53:314-21. 2008. Acesso em Agosto de 2021.

HAUSCHILD, AHW." **Clostridium botulinum** ". Em Doyle, MP (ed.). Dermatol 1994; 12(1): 157-69. 1994. DISPONÍVEL EM: <https://www.missnermissner.com.br/post/qual-a-diferenca-da-cicatrizhipertrofica-equeloide> >. Acesso em Agosto de 2021.

HUSS, HH (abril de 1980). "**Distribuição de Clostridium botulinum**". Microbiologia Aplicada e Ambiental. 39 (4): 764–9. doi: 10.1128 / AEM.39.4.764-769.1980. PMC 291416 .PMID 6990867 . 1980. Acesso em Agosto de 2021.

ISAAC C, LADEIRA PRS, RÊGO FMP, ALDUNATE JCB, TUTIHASHI RMC, FERREIR A MC. **Alterações no processo de reparo fisiológico**. Changes in physiological repair process.5/03/2011. Acesso em Agosto de 2021.

ISAAC C, LADEIRA PRS,REGO FMP,ALDUNATE JCB,FERREIRA MC.**Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica**. Rev Med (São Paulo).2010jul. dez.;8 9(3/4):125-31.2010. Acesso em Agosto de 2021.

JOHANNSEN, A. "**Clostridium botulinum na Suécia e nas águas adjacentes**". Journal of Applied Microbiology. 26 (1): 43–47. doi : 10.1111 / j.1 365267.196 3.tb01153.x.1963. Acesso em Agosto de 2021.

KAREN SKK;BRANDÃO BJB.**Quelóide uma revisão breve**. BWS Journal.2020 mar;3,e2003008:1-11. Publicado e aprovado em 28/02/2020. Acesso em Agosto de 2021.

KIERSZENBAUM AL. **Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia**. Rio de Janeiro:Elsevier;2004.p.168-70. 2004. Acesso em Agosto de 2021.

KIKUCHI K,KADONO T,TAKEHARA K. **Effects of various growth factors and histamine on cultured keloid fibroblasts**.Dermatology,190:4-8,1995. Acesso em Agosto de 2021.

KUHNK. **Structure and biochemistry of collagen**.Aesthetic Plast Surg.1988; 9(2):1414.1988.

LAWRENCE WT, DIEGELMANN RF. **Growth factors in wound healing**.Clin LDS SMITH G. Hobbs.Genus III Clostridium Prazmowski 1880,23. 1974. Acesso em Setembro 2021.

LI J, CHEN J, KRISNERN R. **Pathophysiology of acute wound healing.** Clin Dermatol. 2007; 25(1):918. 2007. Acesso em Setembro 2021.

LINHARES M. **BOTOX PARA TRATAR CICATRIZES E QUELOIDES.** Dermatologia Clínica, dermatologia estética. 2016. Acesso em Setembro 2021.

LV HOLDEMAN, JB BROOKS. **Variação entre as cepas de Clostridium botulinum e clostrídios** relacionados. Protocolos da primeira conferência EUA Japão sobre Microorganismos Tóxicos. pp. 278-286. 1970. Acesso em Setembro 2021.

MARNEROS AG, NORRIS JEC, WATANABE S, REICHENBERGER E, OLSEN **Best regards.Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 e 7p11.**J.Invest.Dermatol.2004;122:1126-32. 2004. Acesso em Setembro 2021.

MATTOS A. **Toxina botulínica tipo A: recomendações, contraindicações e mais!.** 2021. Disponível em: MISSNER. Qual a diferença da cicatriz hipertrófica e da quelóide ?. Publicado em 1 de Julho de 2020, atualizado em 11 de Agosto de 2020. Acesso em Setembro 2021.

MORAO DJ, ANDRÉS, MONTENEGRO S, COLMENARES G. **Tratamiento con toxina Botulínica tipo a no queloide.** Cir. plast. iberolatinoam. vol.47 no.2 Madrid abr./Jun. 2021 Epub 02 Agosto de 2021. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.4321/s0376-78922021000200010> >. Acesso em Setembro 2021.

MUNDO DAS TRIBOS REDAÇÃO. **Tratamento para Quelóides.** Publicado em 29 de Abril de 2013. Disponível em : < <https://www.mundodastribos.com/tratamentos-para-queloides.html> >. Acesso em Setembro 2021.

NITAHARA A. **Estimativa da população do Brasil passa 210 milhões,** diz IBGE.Redação Disponível em: ,publicado 28/08/2019 - 09:03 Rio de Janeiro. 2019. Acesso em Setembro 2021.

OHYE WJ. **"Estudos na fisiologia do Clostridium botulinum tipo E."** Australian Journal of Biological Sciences . 10 : 85–94. doi : 10.1071 / BI9570085. 1957. Acesso em Setembro 2021.

OLIVEIRA S. **Quelóide: Levei 16 anos para achar a solução para meu corpo.** Colaboração para o UOL VIVABEM.2019. Disponível em: < <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2019/01/20/queloides-levei-16-anos-paratratarcicatrizes-que-me-abalavam-muito.htm> >. Acesso em: Outubro de 2021.

ORGILL D, DEMLING RH. **Current concepts and approaches to wound healing.**Crit Care Med. 1988;16(9):899-908. 1988. Acesso em: Outubro de 2021.

PARENTE ELM. **O que é o transtorno dismórfico corporal.**25/06/2019. Acesso em: Outubro de 2021.

PECK MW, STRINGER SC, CARTER AT." **Clostridium botulinum na era pós-genômica"**. Food Microbiology. 28 (2): 183–91. doi: 10.1016/ j.fm.2010.03.005.2015. Acesso em: Outubro de 2021.

PMID 21315972. Abril de 2011. PECK MW. "**Biologia e Análise Genômica de Clostridium botulinum**". Advances in Microbial Physiology. 55 : 183–265, 320. doi : 10.1016 / s0065- 2911 (09) 05503-9. PMID 19573697. Citar diário requer |journal=(ajuda). 2009. Acesso em: Outubro de 2021.

PHILLIPS KA & STAIN DJ. **Transtorno Dismórfico Corporal**. Uma revisão/alteração completa set 2008/ Última modificação do conteúdo Set 2018. Acesso em: Outubro de 2021.

PLACIK OJ, LEWIS VL. **Imunologic associations of keloids**. Publicado na Surg Gynecol Obstet, 175:185- 93,1992. 1992. Acesso em: Outubro de 2021.

REIS ALN. **Principais características das cicatrizes queloidianas**. An Bras Dermatol,69 (6):4957,1994. 1994. Acesso em: Outubro de 2021.

Rejeição de Clostridium putrificum e conservação de Clostridium botulinum e Clostridium sporogenes - Opinião 69. Comissão Judicial do Comitê Internacional de Bacteriologia Sistemática". International Journal of Systematic Bacteriology . 49 (1): 339. Janeiro de 1999. doi: 10.1099 / 00207713-49-1-339. Acesso em: Outubro de 2021.

RIVERO RC. **Processos Adaptativos Quelóide**. Patologia Geral departamento de patologia FAMED/UFRGS. Publicado em 22 de Abril de 2015. Disponível em : < https://www.ufrgs.br/p_atologiageral/queloide/ >. Acesso em: Outubro de 2021.

ROCHA D. **A toxina botulínica e sua aplicação em cicatrizes faciais**. PEBMED. 2018. Acesso em: Outubro de 2021.

SEM AUTOR. **Cicatriz Hipertrófica e Quelóide**. 2009. Arquivo retirado do Xdocs Acesso em: Outubro de 2021.

SEM AUTOR. **Processo de cicatrização, dicas para ter uma cicatriz mais discreta**. Disponível em : < <https://www.plasticadosonho.com.br/blog/outras-cirurgia/s/oprocesso-de-cicatrizacao/> >. Acesso em: Outubro de 2021.

SHUKULA HD, SHARMA SK. "**Clostridium botulinum : um inseto com beleza e arma**". Revisões críticas em microbiologia. 31 (1): 11–8. doi: 10.1080 / 1040841059091295. PMID 15839401. S2CID 2855356. 2005.

SINGER AD, CLARK RAF. Cutaneous wound healing. New Engl J Med. 1999; 341: 738-46. 1999. SMITH LDS, HOBBS G. Genus III Clostridium Prazmowski 1880, 23. Em RE Buchanan, NE gibbons (eds.), Bergey's Manual of Determinative Bacteriology ,8a ed. William & Wilkins, Baltimore. pp. 551–572. ISBN 978- 0-683-00603-2. 1974. Acesso em: Outubro de 2021.

STADIO A. Ear keloid treated with infiltrated non-cross-linked hyaluronic acid and cortisone therapy. 2010. Acesso em: Outubro de 2021.

SULLIVAN STO, SHAUGHNESSY MO. **Aetiology and management of hypertrophic scars and keloids**. Ann R Coll Surg Engl,78:168-75,1996. 1996. Acesso em: Outubro de 2021.

TIVERON LRCC, SILVA MV, PEIXOTO AB, RODRIGUES DBR, RODRIGUES DBR, RODRIGUES JR V. **High in situ mRNA levels of IL-22, TGF- β , and ARG-1 in keloid scars.** *Immunobiology*. 2018;223:812-817. 2018. Acesso em: Outubro de 2021.

TORRES AR, FERRÃO YA e MIGUEL EC. **Transtorno dismórfico corporal: uma expressão alternativa do transtorno obsessivo – compulsivo?** Publicado nesta coleção em 21 de Novembro de 2005. TOSCHI A. Quelóide. 07/02/2020. Acesso em: Outubro de 2021.

TOWNSEND CM, BEAUCHAMP D, EVERS M, MATTOX KL. **Sabiston textbook of surgery.** St Louis, MO: Elsevier; 2004. p.163-5. 2004. Acesso em: Outubro de 2021.

USCS. **É possível utilizar a Toxina Botulínica no tratamento de cicatrizes?** 06/05/2020. Acesso em: Outubro de 2021.

WITTE MB & BARBUL A. **General principles of wound healing.** *Surg Clin North Am*. 1997;77(3):509-28. 1997. Acesso em: Outubro de 2021.

WOUDSTRA, CEDRIC. **Clostridium botulinum, from toxin and flagellin genotyping to Whole Genome Sequencing:** An insight into the genetic diversity of human and animal botulism associated Clostridia. 21/03/2021. Acesso em: Outubro de 2021.