

Artigo Original

Autores:

Maurício de Quadros¹
 Mariana Silveira Ferreira Mylius²
 Suelen Raquel Sebben¹
 Ana Paula Lodi¹
 Gabriela Mosená³
 Analupe Webber⁴

¹ Ambulatório de Cosmiatria e Laser, Serviço de Dermatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil. Santa Casa de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

² Dermalaser Clínica Dermatológica – Porto Alegre (RS), Brasil.

³ Clínica Privada - Caxias do Sul (RS), Brasil

⁴ Serviço de Dermatologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS) – Porto Alegre (RS), Brasil.

Correspondência:

Maurício de Quadros
 Rua Luciana de Abreu 337/303
 90570-060, Porto Alegre, RS
 Brasil
 E-mail: mdquadros@gmail.com

Data de recebimento: 11/11/2018

Data de aprovação: 30/11/2018

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



Ensaio clínico randomizado e unicego comparando a aplicação de toxina onabotulínica intradérmica versus intramuscular na região frontal

Randomized, single-blind clinical study comparing the application of intradermal versus intramuscular onabotulinum toxin in the frontal region

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181041281>

RESUMO

Introdução: A aplicação-padrão da toxina botulínica para linhas frontais é feita no plano intramuscular. Alguns autores têm sugerido que a combinação com pontos intradérmicos pode trazer resultado mais natural, evitando o efeito muito paralisante do uso apenas intramuscular.

Objetivo: Estabelecer se o efeito paralisante da toxina onabotulínica tipo A na fronte, aplicada de forma intradérmica, é tão efetivo quanto o da mesma toxina aplicada de forma intramuscular após: 48 horas, uma, duas, quatro, oito e 12 semanas para o tratamento de linhas frontais.

Materiais e métodos: 16 pacientes com rugas frontais foram randomizadas para receber toxina onabotulínica intramuscular ou intradérmica e foram reavaliadas em 48 horas, uma e duas semanas, um, dois, e três meses.

Resultados: Foram coletados dados de 16 pacientes. A média de idade foi 33 anos (desvio-padrão 5,96). Em duas semanas a paralisia ocorreu em 93,3% no lado intramuscular e em 53,5% no lado intradérmico ($p = 0,07$). A nota mediana de dor foi 2,69 no lado intramuscular e 4 no lado intradérmico ($p = 0,072$).

Conclusões: apesar da mais alta frequência da presença de paralisia no lado intramuscular em todas as avaliações, não houve diferença estatisticamente significativa entre os lados.

Palavras-Chave: Injeções intradérmicas; Injeções intramusculares; Toxinas botulínicas tipo A

ABSTRACT

Introduction: The standard application of botulinum toxin for frontal wrinkles is at the intramuscular level. Some authors have suggested that the combination with intradermal application can bring about a more natural result, avoiding the paralyzing effect of the intramuscular application only.

Objective: Establish if the paralyzing effect of type A onabotulinum toxin in the forehead, applied intradermally, is as effective as of the same toxin applied intramuscularly after: 48 hours, one, two, four, eight and 12 weeks for the treatment of frontal wrinkles.

Material and Methods: Sixteen patients with frontal wrinkles were randomized to receive intramuscular or intradermal onabotulinum toxin and were reevaluated after 48 hours, one and two weeks, one, two and three months.

Results: Data were collected from 16 patients. Mean age was 33 years (standard deviation 5.96). Paralysis occurred in 93.3% in the intramuscular side and in 53.5% in the intradermal side in two weeks ($p = 0.07$). Median pain grade was 2.69 in the intramuscular side and 4 in the intradermal side ($p = 0.072$).

Conclusions: Despite the highest frequency of the presence of paralysis in the intramuscular side in all evaluations, there was no statistically significant difference between the sides.

Keywords: Botulinum toxins type A; Injections, intradermal; Injections, intramuscular

INTRODUÇÃO

Toxina botulínica (TB) tipo A é uma potente neurotoxina, derivada da bactéria *Clostridium botulinum*, que exerce seu efeito na junção neuromuscular pela inibição da liberação de acetilcolina, o que causa bloqueio neuromuscular temporário.¹ Diversas publicações trouxeram recomendações sobre o tratamento com TB na região frontal.^{2,3} O músculo frontal se origina na gálea aponeurótica, próximo à sutura coronal e se insere no rebordo do osso frontal na região do supercílio, entrelaçando-se com as fibras dos músculos próceros, corrugador e orbicular ocular.⁴

Recomenda-se sempre tratar o músculo frontal em conjunto com a glabella, visto que o frontal é responsável pela elevação do terço superior da face e fundamental no posicionamento das sobrancelhas.⁵ O tratamento da fronte pode ser realizado no plano intramuscular (IM), mas alguns *experts* recomendam injeção intradérmica (ID) na fronte, especialmente próximo às sobrancelhas, para obter uma liberação mais superficial da toxina ao longo do frontal com o objetivo de modular a profundidade e a magnitude do efeito, tratando as linhas sem causar rebaixamento da sobrancelha.³ Iozzo *et al.* sugeriram uma técnica combinada de aplicação (ID e IM) de acordo com a força muscular e demonstraram que o nível de injeção regula a potência do efeito no músculo: quanto mais profundo, mais forte o efeito. Segundo os autores, a associação da aplicação da TB em diferentes níveis (IM, subcutâneo ou ID) proporciona resultados estéticos naturais, evitando resultado excessivamente paralisante, como no caso de somente aplicação IM.⁶

Jiang *et al.* demonstraram que o halo de difusão da TB na região frontal é menor quando a aplicação é realizada de maneira ID em relação à aplicação IM.⁷

Alguns estudos demonstram os benefícios da aplicação ID de TB, tais como relaxamento das bandas depressoras do platisma e das fibras laterais do orbicular do olho levando a um efeito de *lifting* facial,^{8,9,10} redução da produção de sebo, melhora da textura da pele e do eritema em pacientes portadores de rosácea.¹¹⁻¹⁵

O presente estudo pretende comparar eficácia e durabilidade da aplicação da TB ID no tratamento das linhas dinâmicas frontais em relação à aplicação usual IM, bem como simetria. Os pacientes também serão avaliados quanto à dor nas duas técnicas.

MÉTODOS

Foi realizado ensaio clínico randomizado, cego, entre novembro de 2017 e maio de 2018. Pacientes entre 25 e 55 anos com rugas frontais de padrão simétrico, oriundos do Ambulatório de Dermatologia da Santa Casa de Porto Alegre, RG, Brasil, foram convidados a participar do estudo. Usando método de amostragem por conveniência, foram selecionados 16 pacientes, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tendo todos completado o estudo. Seriam excluídos os pacientes que apresentassem doença neuromuscular, alergia à TB do tipo A, paralisia facial, padrão frontal assimétrico, história de aplicação de TB há menos de 12 meses, história de *lifting* facial e uso de medicamentos que interferem na junção neuromuscular

(aminoglicosídeos e bloqueadores do canal de cálcio). A TB foi reconstituída em 1ml de soro fisiológico 0,9% e a aplicação foi realizada com seringas BD Ultra-fine™ de 0,3ml com agulha conectada de 30G½.

Um só pesquisador aplicou em todos os pacientes participantes de 4U (2 pontos) a 6U (3 pontos) da TB na região frontal de forma IM em um dos lados e, no outro lado, igual quantidade da substância de forma ID. Os pacientes foram orientados a evitar manipulação ou massagem no local tratado, deitar em posição horizontal durante quatro horas e fazer exercícios físicos nas 24 horas seguintes.

Para avaliar a presença de paralisia muscular e simetria foram realizados registros fotográficos e vídeos da face dos pacientes em repouso e contraindo ao máximo a musculatura da região frontal, antes e após o procedimento, e nas seis avaliações subsequentes (48 horas, uma, duas, quatro, oito e 12 semanas). Os pacientes responderam a questionários ao longo da pesquisa para avaliar satisfação, efeitos adversos, dor e durabilidade do tratamento. Após o procedimento, três avaliadores cegados em relação ao lado tratado de forma IM e ao lado tratado de forma ID analisaram os vídeos, as fotografias e as respostas aos questionários de cada etapa. Caso houvesse discordância, fotos e vídeos eram reanalisados em grupo até obtenção de consenso.

Os dados foram digitados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 20.0 para análise estatística. Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais. As variáveis quantitativas foram descritas pela mediana, o mínimo e o máximo quando assimétricas ou média e desvio-padrão quando simétricas. Foram comparadas as variáveis categóricas entre os tratamentos pelo teste de McNemar e as quantitativas pelo teste de Wilcoxon. Foi considerado nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Santa Casa de Porto Alegre (CAAE número 73221517.5.0000.5335), e o estudo está de acordo com a Declaração de Helsinki.

RESULTADOS

Foram coletados os dados de 16 pacientes. A média de idade foi de 33 anos (desvio-padrão de 5,97), com idade mínima de 25 e máxima de 45 anos (Tabela 1).

Em um e dois meses apenas 50% dos pacientes apresentavam simetria do efeito paralisante (Gráfico 1) e entre uma semana e dois meses metade dos pacientes apresentava maior paralisia no lado de aplicação intramuscular (Gráfico 2). A paralisia foi mais frequente no grupo intramuscular em todas as reavaliações (Tabela 2). Houve maior nota de dor no lado em que a toxina foi aplicada ID em relação ao lado IM (Tabela 3).

DISCUSSÃO

A toxina botulínica exerce seu efeito na junção neuromuscular, inibe a liberação da acetilcolina, gerando fraqueza ou paralisia do músculo. O uso da TB tipo A para o tratamento das rugas dinâmicas é o procedimento cosmético mais utilizado em todo o mundo. Essa toxina pode proporcionar resultados esté-

ticos naturais, preservando ao máximo as mímicas e as expressões faciais, evitando “aspecto congelado” da face.^{3,6} No estudo de Lozzo *et al.* foi demonstrada técnica combinada de níveis de aplicação (ID, SC e IM) de acordo com a força muscular, permitindo melhor regulação da potência do efeito no músculo: quanto mais profundo, mais forte o efeito.⁶

O principal objetivo deste estudo foi estabelecer se o efeito paralisante da toxina onabotulínica tipo A aplicada de forma ID é tão efetivo quanto o efeito da mesma toxina aplicada IM em 48 horas e uma, duas, quatro, oito e 12 semanas para o tratamento das linhas dinâmicas frontais. Apesar da maior fre-

quência de paralisia muscular encontrada no lado IM (diferença acima de 30% em duas semanas, um mês e dois meses após a aplicação), ela não foi suficiente para ser estatisticamente significativa. Gordin e colaboradores compararam a aplicação da toxina botulínica tipo A subcutânea (SC) à aplicação intramuscular (IM) no músculo frontal de 19 pacientes e descreveram que não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas técnicas quando avaliada a atividade muscular.¹⁶ Estudo realizado por Campos e colaboradores utilizou como modelo experimental coelhos que receberam toxina botulínica tipo A intramuscular e perimuscular. Os grupos foram comparados com estudo eletro-neuromiográfico e não apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto ao bloqueio neuromuscular induzido pela toxina botulínica nesses dois locais de aplicação.¹⁷

No presente estudo, a durabilidade da aplicação e a simetria também foram avaliadas. Observou-se que mais de 90% dos pacientes apresentaram paralisia no lado IM da aplicação entre duas semanas e dois meses; em contrapartida, no lado IM, cerca de 50% apresentavam paralisia, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa. No terceiro mês de observação, 62,2% dos pacientes apresentavam simetria entre os planos de aplicação. A durabilidade do efeito da TB varia em diferentes pacientes e pode ser influenciada por doses baixas, formação de anticorpos e diferenças na anatomia muscular (idade, sexo, diferentes padrões de musculatura frontal). Um dos fatores que poderia influenciar a durabilidade seria o uso mais superficial da toxina, tornando-a menos duradoura.¹⁸ Em relação à tolerância à dor nas duas técnicas, foi observada maior pontuação no lado de aplicação ID, que, entretanto, não foi suficiente para apontar diferença estatisticamente significativa. No entanto, no estudo conduzido por Gordin *et al.*, foi observada maior pontuação para dor com a aplicação IM em relação à aplicação SC.¹⁶

TABELA 1: Dados clínicos da amostra estudada

Variáveis	Valores
Idade em anos- média (desvio-padrão)	33 (5,97)
Sexo- n (%)	
Masculino	5 (31)
Feminino	11 (69)
Fototipo- n (%)	
II	4 (25)
III	8 (50)
IV	4 (25)
Uso prévio de toxina botulínica- n (%)	
Sim	5 (31)
Não	11 (69)
Tratamento prévio na região frontal- n (%)	
Sim	3 (19)
Não	13 (81)

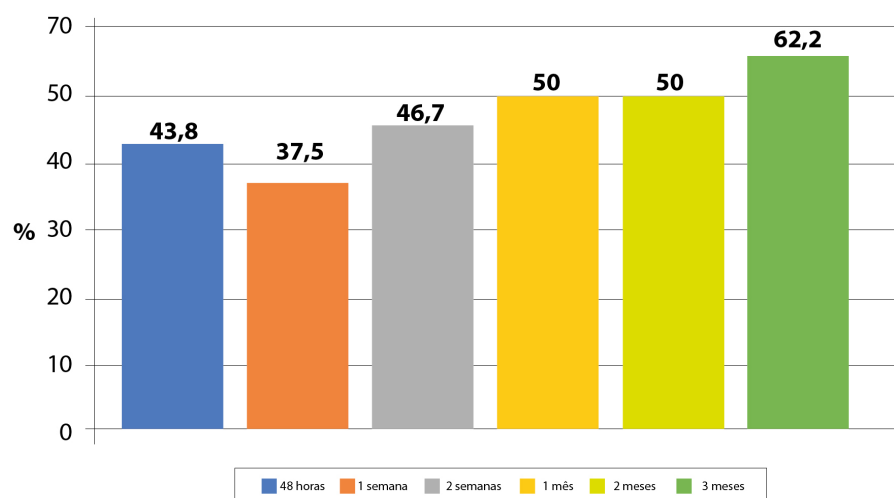


FIGURA 1: Frequência de simetria entre os planos de aplicação de toxina onabotulínica na região frontal

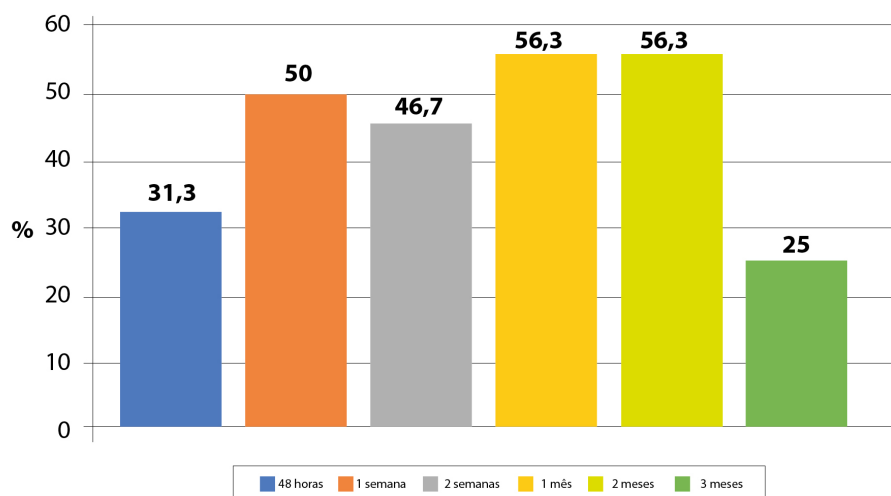


FIGURA 2: Frequência de paralisia mais extensa no lado IM de aplicação de toxina onabotulínica ao longo do estudo

TABELA 2: Comparação da paralisia da região frontal tratada com toxina onabotulínica tipo A

Tempo	IM	ID	p
48 horas	60%	40%	0,453
1 semana	87,5%	50%	0,109
2 semanas	93,3%	53,5%	0,070
1 mês	93,8%	56,3%	0,070
2 meses	93,8%	56,3%	0,070
3 meses	56,3%	43,8%	0,687

IM: intramuscular; ID: intradérmico

Para cálculo estatístico foi utilizado o Teste de McNemar

TABELA 3: Nota da dor (escala de 0 a 10) relacionada à aplicação de toxina botulínica na região frontal

Aplicação	Nota da dor (mediana)	Mínimo; máximo
Intradérmica	4	0;8
Intramuscular	2,69	0;8

P = 0,072. Teste estatístico utilizado: Teste de Wilcoxon

Os resultados deste estudo apresentam como principal limitação o pequeno tamanho da amostra. Dessa forma, um valor não significativo permitiu afirmar não haver diferença ou que a amostra era muito pequena para detectar alguma diferença. O estudo não se propôs a avaliar as doses necessárias para obtenção de melhores resultados clínicos na região frontal, pois usou dose igual para todos os pacientes com o objetivo de verificar paralisia e simetria relativas às duas diferentes formas de aplicação. Por fim, os avaliadores cegados fizeram avaliação subjetiva de fotos e vídeos por não haver escala objetiva de medida.

CONCLUSÃO

Apesar da maior frequência de paralisia encontrada em duas semanas, um mês e dois meses no lado IM, não houve diferença estatisticamente significativa na eficácia e durabilidade da aplicação da TB quando comparados o plano IM e o ID no tratamento das linhas dinâmicas frontais, bem como na simetria. Os dados indicam que a durabilidade foi semelhante nos dois grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa na intensidade de dor comparando as duas formas de aplicação. ●

REFERÊNCIAS

1. Wohlfarth K, Muller C, Sassin I, Comes G, Grafe S. Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(2):86-94.
2. Carruthers J, Fagien S, Matarasso SL; Botox Consensus Group. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type A in facial aesthetics. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114(6 Suppl):1S-22S.
3. Sundaram H, Signorini M, Liew S, Trindade de Almeida AR, Wu Y, Braz AV, et al. Global Aesthetics Consensus: Botulinum toxin type A-evidence-based review, emerging concepts, and Consensus recommendations for aesthetic use, including updates on complications. *Plast Reconstr Surg*. 2016; 137(3):518e-529e.
4. Wieder JM, Moy RL. Understanding botulinum toxin. Surgical anatomy of the frown, forehead, and periocular region. *Dermatol Surg*. 1998;24(11):1172-4.
5. Braz AV, Sakuma TH. Frontalis muscle contraction patterns. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(3):191-4.
6. Iozzo I, Tengattini V, Antonucci VA. Multipoint and multilevel injection technique of botulinum toxin A in facial aesthetics. *J Cosmet Dermatol*. 2014; 13(2):135-42.
7. Jiang H, Shujun C, Zhou J, Leung KK, Yu P. Diffusion of two botulinum toxins type A on the forehead: double-blinded, randomized, controlled study. *Dermatol Surg*. 2014;40:184-192.
8. Wanitphakdeedecha R, Ungakornpairote C, Kaewkes A, Rojanavanich V, Phothong W, Manuskiatti W. The comparison between intradermal injection of abobotulinumtoxinA and normal saline for face-lifting: a split-face randomized controlled trial. *J Cosm Dermatol*. 2016;15(4):452-57.
9. Petchngaovilai C. Midface lifting with botulinum toxin: intradermal technique. *J Cosmet Dermatol*. 2009;8(4):312-6.
10. Sapra P, Demay S, Sapra S, Khanna J, Mraud K, Bonadonna J. A Single-blind, Split-face, Randomized, pilot study comparing the effects of intradermal and intramuscular injection of two commercially available botulinum toxin A formulas to reduce signs of facial aging. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(2):34-44.
11. Bloom BS, Payongayong L, Mourin A, Goldberg DJ. Impact of intradermal abobotulinum toxin A on facial erythema of rosacea. *Dermatol Surg*. 2015;41(Suppl 1):S9-S16.
12. Chang SP, Tsai HH, Chen WY, Lee WR, Chen PL, Tsai TH. The wrinkles soothing effect on the middle and lower face by intradermal injection of botulinum toxin type A. *Int J Dermatol*. 2008;47(12):1287-94.
13. Rose AE, Goldberg DJ. Safety and efficacy of intradermal injection of botulinum toxin for the treatment of oily skin. *Dermatol Surg*. 39(3 Pt 1):443-48.
14. Jeon IK, Chang SE, Park GH, Roh MR. Comparison of microneedle fractional radiofrequency therapy with intradermal botulinum toxin A injection for periorbital rejuvenation. *Dermatology*. 2013;227(4):367-72.
15. Zhu J, Ji X, Xu Y, Liu J, Miao YY, Zhang JA, et al. The efficacy of intradermal injection of type A botulinum toxin for facial rejuvenation. *Dermatol Ther* 2016; 30(1):1-4.
16. Gordin EA, Luginbuhl AL, Ortlip T, Heffelfinger RN, Krein H. Subcutaneous vs intramuscular botulinum toxin: split-face randomized study. *JAMA Facial Plast Surg*. 2014; 16(3): 193-98.
17. Campos JH, Oliveira LB, Queiroz TO, Santos KP, Freitas FM. Comparison between intramuscular and perimuscular injections of botulinum toxin type A. *Aesth Plast Surg* 2006;30(6):700-03.
18. Ahn KY, Park MY, Park DH, Han DG. Botulinum toxin A for the treatment of facial hyperkinetic wrinkle lines in Koreans. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 105(2):778-84.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Mauricio de Quadros  ORCID 0000-0003-1824-1729

Análise estatística, aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica da literatura, revisão crítica do original

Mariana Silveira Ferreira Mylius  ORCID 0000-0002-1741-8652

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, obtenção, análise e interpretação dos dados, revisão crítica da literatura, revisão crítica do manuscrito

Suelen Raquel Sebben  ORCID 0000-0003-2867-1642

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica da literatura

Ana Paula Lodi  ORCID 0000-0002-9468-1366

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, obtenção, análise e interpretação dos dados, revisão crítica da literatura

Gabriela Mosena  ORCID 0000-0002-4907-2713

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito, obtenção, análise e interpretação dos dados, revisão crítica da literatura

Analupe Webber  ORCID 0000-0002-8781-743X

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica da literatura, revisão crítica do manuscrito