

Toxina botulínica no tratamento da depressão: uma revisão atualizada das evidências científicas

Botulinum toxin in the depression treatment: an updated review of scientific evidence

Celina Antonio Prata¹, Aparecido Viana Gomes², Marina Antonio Prata³

¹Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata – FACISB, São Paulo, Brasil

²Faculdade de Odontologia de Barretos – UNIFEB, São Paulo, Brasil

³Davina Language Solutions, São Paulo, Brasil

RESUMO

A depressão é uma condição que atinge quase 300 milhões de pessoas no mundo todo, sendo considerada a principal causa de incapacidade. Há uma necessidade de novas abordagens para tratar a depressão, com efeitos colaterais mínimos, para melhora adesão ao tratamento e menores interações farmacológicas. Vários estudos mostraram que uma única injeção de toxina botulínica nos músculos da região glabellar pode um tratamento eficaz e bem tolerado para a depressão. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre o uso da toxina botulínica nos tratamentos de depressão. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scopus e Lilacs compreendendo principalmente o período dos últimos 20 anos, através das palavras-chaves: “botulinum toxin”, “depression”, “toxin botulinum and depression”. Foram selecionados 16 trabalhos clínicos mais relevantes e, a partir destes, outras referências foram localizadas. Concluímos que uma série de trabalhos clínicos randomizados e meta-análises mostraram que injeções de toxina botulínica na glabella e em outros locais do corpo, podem reduzir os sintomas de depressão leve a moderada. Com base em sua indicação estética, a toxina botulínica pode ser usada no manejo clínico da depressão, tendo se mostrado uma opção útil para pacientes que não conseguem melhora ou que apresentaram efeitos colaterais com tratamentos antidepressivos mais utilizados. A explicação mais aceita é que tratamento com toxina botulínica tem o feedback proprioceptivo da face como um efeito positivo no humor depressivo. No entanto, os mecanismos reais de ação ainda são desconhecidos e são objeto de pesquisas em andamento.

Palavras-chave: Depressão, expressão facial, toxina botulínica.

ABSTRACT

Depression is a condition affecting almost three hundred (300) million people throughout the world and is considered the leading disability cause. There is a demand for new approaches to treat depression with minimal side effects to improve treatment adherence and lower drug interactions. Several studies have shown that a single intramuscular injection of botulinum toxin into the glabellar region can be an effective and well-tolerated treatment for depression. This study aims to conduct a literature review on the botulinum toxin use for depression treatments. A search in PubMed, Web of Science, Scopus, and Lilacs databases was conducted, comprising at most a period of the last twenty (20) years. Keywords are: 'botulinum toxin', 'depression', 'toxin botulinum, and depression'. Sixteen (16) relevant clinical studies were selected, of which other references were sorted out. Finally, a series of randomized clinical trials and meta-analyses have shown that botulinum toxin injections into the glabella and elsewhere in the body may reduce mild to moderate depression symptoms. Based on its aesthetic indication, botulinum toxin can be used in clinical management to treat depression. botulinum toxin has proved to be beneficial for patients who are unable to progress well or who have experienced side effects with more commonly used antidepressant treatments. The most accepted explanation is that botulinum toxin treatment has proprioceptive feedback from the face as a positive effect on depressive mood disorder. However, actual mechanisms of action are still unknown and are the subject of ongoing research.

Keywords: Depression, facial expressions, botulinum toxin.

INTRODUÇÃO

A depressão é uma condição que atinge quase 300 milhões de pessoas no mundo todo, e é considerada a principal causa de incapacidade¹. Até 65% dos indivíduos tratados por causa de um episódio depressivo não respondem totalmente às intervenções. Além disso, especialmente nos de recidivas, o uso mais agressivo de medicamentos e polifarmácia aumentam demais efeitos adversos, com impacto negativo na adesão ao tratamento e, em última instância, no resultado clínico².

Há, sem dúvida, uma necessidade de novas abordagens para tratar a depressão, com efeitos colaterais mínimos, a fim de maximizar a adesão ao tratamento e minimizar a ocorrência de interações farmacológicas².

Embora a toxina botulínica (TB) seja indicada em várias especialidades médicas, ainda há muitos estudos para um desenvolvimento mais dinâmico do seu uso. Novas áreas de indicações, incluindo depressão e processos inflamatórios, tem sido exploradas³. Vários estudos mostraram que uma única injeção de onabotulinumtoxinA (onabotA) nos músculos da região glabellar tem um tratamento eficaz, novo e bem tolerado para a depressão^{4,6}.

A TB é uma neurotoxina que induz paralisia muscular transitória ao bloquear a liberação de acetilcolina das terminações nervosas. É indicada principalmente para tratar condições causadas por contrações musculares excessivas ou espasmódicas^{7,8}. Em 2002, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o Botox® Cosmetic (onabotA) para tratamentos estéticos nas linhas de expressão faciais causadas pela contração dos músculos da mímica^{7,9}.

A injeção de TB na região glabellar é provavelmente o procedimento mais popular na medicina estética. O desejo de uma aparência facial emocionalmente mais positiva e jovial pode ser a explicação pelo qual tantas pessoas buscam a remoção de rugas faciais pela injeção da TB. O tratamento pode realmente mudar a expressão facial de uma forma que a faça parecer mais positiva¹⁰. Alguns autores explicam que o mecanismo de ação relacionado às expressões faciais, incluindo franzir a testa, produzem “feedback” sensorial, que pode influenciar negativamente as emoções. Quando a TB é injetada para tal indicação em indivíduos

com depressão maior, acredita-se que modifique as respostas emocionais continuamente, fornecendo uma expressão positiva que reduz o “feedback negativo facial”, levando a resultados benéficos, mensuráveis e sem efeitos colaterais importantes^{5,11}. Esses efeitos comportamentais são observados em estudos que demonstram que o tratamento pode reduzir a ativação da amígdala cerebral durante a visualização ou imitação de uma expressão facial de raiva^{12,13}.

Este trabalho tem como objetivo revisar, na literatura científica, as evidências a respeito do uso de da toxina botulínica no tratamento depressão.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Web of Science, Scopus e Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (Lilacs) compreendendo o período dos últimos 20 anos, através dos termos livres: “botulinum toxin”, “depression”, “toxin botulinum and depression”. Foram selecionados 16 trabalhos clínicos mais relevantes sobre o uso da TB no tratamento da depressão, incluindo estudos prospectivos não randomizados, ensaios clínicos randomizados, meta-análises e um estudo de coorte relacionados ao uso específico ou não da TB em pacientes com depressão e a possíveis mecanismos de ação da TB nesses casos. A partir destes, outras referências foram localizadas.

O presente projeto de pesquisa foi apresentado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Pio XII de Barretos (CAAE: 39626720.1.0000.5437. Parecer: 4.425.911).

REVISÃO DE LITERATURA

Toxina botulínica

Há mais de dois séculos, Justinus Kerner, um jovem médico alemão, sugeriu a suposta utilidade clínica de uma toxina extraída de salsichas em decomposição (botulus, latim para salsicha), que causaram uma série de óbitos no reino de Württemberg no final século XVIII e início do século XIX. No entanto, a primeira aplicação terapêutica documentada de TB só aconteceu em 1977, quando o Dr. Alan B.

Scott injetou uma TB purificada (Oculinum©) em músculos extraoculares para tratar estrabismo¹⁴.

As toxinas botulínicas (TBs) são produzidas pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyrricum*, *Clostridium barati* e *Clostridium argentinensis*, e algumas outras espécies relacionadas¹⁵. Embora todos as TBs sejam compostas por duas cadeias peptídicas ligadas por uma ligação dissulfeto, existem diferenças significativas na sequência de aminoácidos das várias cadeias peptídicas encontradas em cada subtipo de TB. O peso molecular da cadeia pesada é de 100 k Dalton, e a da cadeia leve é de 50 k Dalton¹⁶. A proteína compreende três domínios – dois na cadeia pesada e um na cadeia leve e cada domínio desempenha uma função específica no nível molecular. O terminal C da cadeia pesada está envolvida na ligação da toxina ao sítio receptor enquanto o N-terminal é responsável por uma função conhecida como “translocação”. A cadeia leve que contém a porção catalítica. Além dessas duas cadeias peptídicas, a molécula da toxina é tipicamente rodeada e estabilizada por um conjunto de proteínas de ocorrência natural¹⁷.

O mecanismo de ação da TB é essencialmente o bloqueio da liberação de acetilcolina pelos terminais axônicos nas junções neuromusculares e, portanto, a contração dos músculos esqueléticos não acontece¹⁸.

Depois da proteína ser internalizada pelo terminal axônico, a cadeia leve é “translocada” para o citoplasma de dentro das vesículas de endocitose, facilitada pelo terminal N da cadeia pesada (domínio de translocação). A cadeia leve estando livre e ativa, cliva e desativa várias proteínas como VAMP, SNAP25 e sintaxina, que são essenciais para a liberação de acetilcolina. Essas proteínas (proteínas SNARE) são necessárias para a fusão das vesículas contendo acetilcolina com a membrana pré-sináptica e posterior liberação do neurotransmissor na fenda sináptica. Ao inativar essas proteínas, a TB bloqueia a liberação de acetilcolina, resultando em paralisia reversível dos músculos. A duração da paralisia depende da meia-vida da cadeia leve e do tempo de renovação das proteínas SNARE¹⁹

Toxina botulínica e depressão

Em 2006, Finzi e Wasserman, publicaram o primeiro estudo com 10 pacientes do sexo feminino mostrando os efeitos antidepressivos da onabotA.

Em todas as pacientes que receberam injeções intramusculares de toxina na glabella houve uma melhora do humor.

O primeiro estudo controlado randomizado de terapia com TB para depressão foi publicado em 2012 por Wollmer et. al, e mostrou que um único tratamento pode levar a uma melhora rápida, forte e sustentada dos sintomas depressivos. A pesquisa incluiu 30 pacientes de meia-idade, a maioria do sexo feminino, sofrendo de depressão leve a moderada, parcialmente crônica, resistentes a tratamentos para depressão, mas em situação estável com medicação antidepressiva. A presença de linhas de expressão severas a moderadas foi um critério de inclusão. Os participantes foram selecionados de maneira aleatória para um tratamento cego com aplicações de TB ou injeções salinas como placebo. Para compensar a maior massa muscular, os homens receberam uma dose maior de onabotA do que as mulheres. Enquanto o grupo placebo permaneceu deprimido de forma mais ou menos estável ao longo do estudo, o grupo da toxina botulínica mostrou uma melhora significativa nos sintomas de depressão já em 2 semanas após a injeção, que foi mensurável em escalas de avaliação de depressão. No final do estudo, a melhora teve aumento ainda maior no efeito antidepressivo.

Um segundo estudo de Finzi e Rosenthal (2014), também controlado e randomizado com uma amostra maior (74 participantes), confirmou o efeito antidepressivo da TB. Os participantes deste estudo tinham características semelhantes às do estudo anterior. Após 3 semanas, houve uma melhora altamente significativa na depressão medida pelas escalas de classificação de depressão, que se tornou ainda mais pronunciada após 6 semanas do início do estudo. As taxas de melhora e resposta foram comparáveis às observadas no estudo anterior, e a taxa de remissão dos sintomas foi significativamente maior no grupo da toxina em comparação com o placebo. Neste estudo, a TB foi igualmente eficaz como tratamento único ou adjuvante. A presença de linhas de expressão glabellar não foi um critério de inclusão dos participantes e demonstrou não ser necessária para resposta ou remissão.

Outro estudo do mesmo ano, dessa vez com 30 pacientes, corroborou e ampliou as descobertas anteriores²². Nesta pesquisa, os pacientes que estavam inicialmente no grupo placebo (foram usadas injeções

de soro fisiológico a 0,9%), passaram para o grupo da toxina após 12 semanas e vice-versa. Dado o efeito duradouro da toxina botulínica, isso corresponde a um estudo de início tardio, no qual um grupo recebeu aplicações de toxina no início e o outro com um atraso de 12 semanas. O período total de acompanhamento foi de 24 semanas, e ambos os grupos melhoraram significativamente após o tratamento com toxina botulínica. Os resultados mostraram que a melhora clínica na depressão superou o efeito de relaxamento muscular, pois no grupo que recebeu toxina no início da pesquisa, os escores de depressão mostraram melhora adicional desde a visita após 16 semanas até a visita final após 24, mesmo com as linhas de expressão voltando ao estado inicial.

Um quarto experimento realizado em 2017 com 28 pacientes sofrendo de depressão maior confirmou ainda mais o efeito antidepressivo do tratamento com toxina botulínica²³.

Em 2020, Brin et. al, fizeram um estudo multicêntrico randomizado de fase 2, duplo cego, controlado por placebo, de 24 semanas para avaliar a eficácia e a segurança de onabotA com placebo para transtorno depressivo maior. Um total de 255 mulheres adultas foram tratadas com 30 U, 50 U de onabotA ou placebo. Após 6 semanas, o grupo tratado com 30U mostrou maior remissão dos sintomas depressivos do que o grupo que recebeu 50U entre 3 e 9 semanas após as aplicações. Os desfechos secundários também foram significativos em vários momentos. Os autores observaram que onabotA 30 U, administrado com injeção padronizada em uma única sessão, teve um sinal de eficácia consistente em várias escalas de sintomas de depressão por 12 ou mais semanas. OnabotA foi geralmente bem tolerado: os únicos eventos adversos emergentes do tratamento relatados em $\geq 5\%$ em qualquer um dos grupos onabotA e mais do que o placebo correspondente foram dor de cabeça, transtornos respiratórios das vias aéreas superior e ptose palpebral. Conclui-se então que OnabotA é uma terapia local que não é comumente associada a efeitos sistêmicos de antidepressivos convencionais, mas pode representar uma nova opção de tratamento para depressão maior.

Em 2021 Zhang et. al compararam a eficácia da TB em relação à sertralina em um estudo em 76 pacientes com depressão. Após 12 semanas de acompanhamento dos dois grupos, os autores

concluíram que a eficácia da onabotA foi comparável a da sertralina. Além disso perceberam que o tempo de início do efeito da onabotA foi anterior ao da sertralina, e com efeitos colaterais menores. Concluíram também que a onabotA pode ser uma opção segura e eficaz para tratar pacientes com estado depressivo. Ressaltaram ainda que mais estudos são necessários para fornecer uma base molecular sobre o mecanismo de ação da onabotA no tratamento da depressão.

Uma meta-análise realizada por Schulze et. al (2021) compilou as evidências demonstradas em ensaios clínicos randomizados que examinaram o efeito da toxina botulínica no tratamento da depressão. A combinação dos resultados de cinco estudos randomizados em uma meta-análise de efeitos aleatórios revelou que pacientes tratados com toxina botulínica apresentaram uma melhora mais intensa dos sintomas depressivos em comparação aos indivíduos que receberam injeções de placebo. Apesar das limitações metodológicas, os resultados do estudo enfatizam a eficácia da toxina botulínica no tratamento da depressão e, portanto, abrem caminho para seu uso na área psiquiátrica.

Um outro estudo de 2022, semelhante ao anterior, fez uma meta-análise entre 5 ensaios clínicos randomizados que relataram uma melhora na depressão média nos scores em 6 semanas após o tratamento. Os autores concluíram que estudos incluídos fornecem suporte para um efeito antidepressivo de injeções de onabotA glabellar²⁷.

Mecanismo de ação da toxina botulínica na depressão

Em um artigo publicado em 2015 por Molina et. al, os autores observaram que possíveis mecanismos podem contribuir ativamente ou adicionalmente nos resultados antidepressivos da TB. Eles incluem efeitos placebo, bem como melhora da imagem corporal, autoestima e interações sociais associadas a mudanças estéticas.

O conceito de propriocepção emocional e sua interrupção de acordo com a hipótese de feedback facial tem sido aceito para explicar o efeito antidepressivo da TB. De acordo com esse conceito, os sinais proprioceptivos captados por receptores mecânicos na face são conduzidos ao núcleo trigêmeo

mesencefálico. Isso pode modular a atividade do córtex pré-frontal e insular, bem como da amígdala e impactar nos processos emocionais²⁹.

Ibragic et al. (2016) demonstraram que em um nível molecular, a injeção facial de TB pode alterar, dentro da fibra nervosa, o metabolismo de neurotransmissores e aumentar a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em regiões límbicas cerebrais.

A injeção de TB ao redor dos olhos (músculos orbiculares dos olhos), para tratamento rugas periorbiculares, deve ser evitada em pacientes com depressão, segundo o estudo de Lewis (2018). Pode ter efeitos prejudiciais sobre o humor porque esses músculos são essenciais para o sorriso. Sua paralisia pode impedir tanto a expressão quanto a experiência da felicidade. Assim, os resultados preliminares da pesquisa comparando injeções glabulares e perioculares de TB como tratamento para depressão indicaram que as injeções glabulares têm um efeito antidepressivo superior.

Um experimento com animais mostrou que há transporte axonal e até mesmo trans sináptico de

TB injetada periféricamente no SNC. Mesmo que a TB não seja transportada para o SNC em quantidades significativas, sua ação periférica pode levar a alterações neuroplásticas remotas que podem eventualmente ser responsáveis pelo efeito antidepressivo^{32,33,34}.

Makunts et. al, em 2020 analisaram mais de 40 mil tratamentos com TB em treze milhões de relatórios de segurança pós-comercialização no FDA Adverse Event Reporting System, FAERS. Os resultados da análise indicam que os pacientes que receberam injeção de TB em 6 locais diferentes para o tratamento de condições como hiperidrose, rugas faciais, profilaxia para enxaqueca, espasticidade e espasmos, relataram depressão com uma frequência de 40% a 88% menor quando comparados a pacientes que receberam outros tratamentos. Os pesquisadores acreditam que tais achados apontam para um efeito antidepressivo significativo que independe do local de aplicação da TB.

Na Tabela 1 podemos observar as características gerais dos estudos de TB no tratamento para depressão.

Tabela 1. Características gerais dos estudo de Toxina Botulínica no tratamento para depressão.

Referência	Tipo de estudo	Participantes (mulheres)	Dose de TB (Unidade, U)	Desfecho primário	Grupo controle/comparação	Resultado
Brin et al., 2020 ²⁴	ECR	255 (255)	30	6 semanas	Placebo	Melhora P=0,007
Shulze et al. ²⁶	MT	417 (271)	Variável	4-8 semanas	Variável	Melhora P<0,0001
Crownlwy et al., 2018 ²⁷	MT	555 (504)	Variável	3 semanas	Variável	Melhora P<0,0001
Zamanian et al., 2017 ²³	ECR	28 (14)	Não relatado	6 semanas	Placebo	Melhora P=0,004
Magid et al., 2014 ³²	ECR	30 (28)	Mulheres, 29 Homens, 39	6 semanas	Placebo	Melhora P<0,0001
Finzi an Rosenthal, 2014 ²¹	ECR	74 (69)	Mulheres, 29 Homens, 40	6 semanas	Placebo	Melhora P<0,0005
Zhang et al. ²⁵	PnR	76 (43)	100	12semanas	Sertralina	Melhora P<0,0001
Wollmer et al., 2012 ²⁰	ECR	30 (23)	Mulheres, 29 Homens, 39	6 semanas	Placebo	Melhora P=0,002
Finzi and Wasserman, 2006 ⁴	PNR	10 (10)	29	8 semanas	Nenhum	Melhora em todos

ECR: ensaio clínico randomizado. MT: revisão sistemática com meta-análise. PnR: estudo prospectivo não randomizado

DISCUSSÃO

Clare et al., em 2015, ressaltaram a necessidade de novas abordagens de tratamento para depressão, pois uma proporção considerável de pacientes não responde aos tratamentos convencionais com antidepressivos e psicoterapia. Por isso, estudos mostram que o tratamento com TB tipo A também pode influenciar a experiência emocional, pois parece aumentar o bem-estar emocional além de um mero benefício cosmético^{20,21}. O tratamento facial com TB, com protocolos utilizados na medicina estética, pode influenciar a percepção de estímulos emocionais visuais e atrasar a compreensão de frases com conotações emocionais negativas²⁹. Esses efeitos comportamentais são apoiados por observações de estudos funcionais que mostram que o tratamento pode modular a atividade do córtex pré-frontal e insular, bem como reduzir a ativação da amígdala durante a visualização ou imitação de uma expressão facial de raiva¹³.

Os primeiros estudos controlados e randomizados de terapia com TB para depressão, com grupos que também faziam uso de terapias convencionais, foi publicado em 2012 por Wollmer et. al, e em 2014 Finzi e Rosenthal mostraram que houve melhora rápida, forte e sustentada dos sintomas depressivos nos pacientes que receberam injeção de TB. Outros trabalhos seguintes avaliaram somente o uso de injeções de TB comparado a placebos (injeções de soro fisiológico) confirmaram o efeito antidepressivo da TB^{22,24,36}. Nas meta-análises realizadas por Schulze et. al (2021) e Crowley et. al (2022) os autores também concluíram que a TB contribuiu para remissão dos sintomas depressivos. As pesquisas também têm caminhado para explicar o mecanismo de ação da TB na depressão. A onabotA é uma neurotoxina que induz paralisia muscular transitória ao bloquear a liberação de acetilcolina das terminações nervosas. É indicada principalmente para tratar condições causadas por contrações musculares excessivas ou espasmódicas^{7,8}. O uso de TB na região glabellar, nos músculos corrugadores e próceros, que são músculos-chave na expressão de emoções negativas como raiva, medo ou tristeza, diminui

as rugas nessa região, ao mesmo tempo que levam a uma expressão com aparência menos negativa. O tratamento pode realmente mudar a expressão facial de uma forma que a faça parecer mais positiva¹⁰. Este parece não ser o único mecanismo de ação como mostram os trabalhos de Ibragic et. al (2016) e de Weise et. al (2019), que demonstram haver alterações no metabolismo de neurotransmissores dentro da fibra nervosa, bem como transporte axonal e até mesmo trans sináptico de TB injetada, influenciando na neuroplastia cerebral que podem eventualmente ser responsáveis pelo efeito antidepressivo. Esses achados podem explicar o artigo de Makunts et. al (2020), onde os autores analisaram mais de 40 mil tratamentos com TB em treze milhões de relatórios de segurança pós-comercialização no FDA Adverse Event Reporting System, FAERS, e concluíram que os efeitos antidepressivos da TB foram expressivos, independentemente do local de aplicação, pois envolviam condições como hiperidrose, rugas faciais, profilaxia para enxaqueca, espasticidade e espasmos.

Vários aspectos da terapia com TB são vantajosos no tratamento da depressão. Em primeiro lugar, o efeito de um único tratamento costuma durar de três a quatro meses, o que é prático tanto para pacientes quanto para médicos e pode aumentar a adesão à terapia. Embora a toxina não seja barata, os custos do tratamento por dia, não são tão diferentes dos tratamentos convencionais. Além disso, o registro de segurança e tolerabilidade das injeções glabellares de TB é excelente, com ocorrências de poucas complicações ou efeitos adversos, como irritação local transitória e episódios curtos de dor de cabeça^{24,38}.

A justificativa para o uso, a dosagem efetiva e a evidência do efeito relaxante muscular das injeções de TB como tratamento para a depressão podem aumentar os efeitos do placebo. Estas são umas das preocupações em estudos clínicos, pois dificultam a delimitação dos efeitos biológicos específicos da TB a partir de influências inespecíficas na sintomatologia dos pacientes deprimidos. No entanto, em aplicações clínicas, esta é uma clara vantagem que deve ser aproveitada ao máximo, explicando o conceito de propriocepção emocional aos pacientes que levará a uma expressão facial mais positiva^{1,38}.

A interpretação dos estudos acaba sendo

limitada por vários fatores: o número total de pacientes ainda é pequeno; os efeitos cosméticos óbvios associados ao tratamento com TB, impedem de cegar os pacientes de forma confiável os pacientes que receberam TB ou placebo, o que pode ter aumentado o impacto das expectativas (efeitos placebo) e decepção (efeitos nocebo) sobre o efeito clínico. Um terceiro fator é que não está claro até que ponto o efeito cosmético pode ter contribuído para a melhora observada nos sintomas de depressão. Além disso, o mecanismo pelo qual a TB exerce seu efeito antidepressivo permanece desconhecido, havendo ainda necessidade de mais estudos que esclareçam este efeito observado mesmo quando se utiliza a TB sem finalidade estética³⁵.

Até o momento, a TB não está registrada para nenhuma indicação psiquiátrica. Assim, é atualmente usada de forma alternativa em pacientes deprimidos que não melhoraram com os tratamentos convencionais ou não os toleraram. Até agora, a maioria dos pacientes foi tratada com onabotA¹.

Após a conclusão de seus próprios testes de fase II, o fabricante do Botox® Allergan decidiu, em 2017, iniciar a fase III de pesquisas de desenvolvimento clínico para a TB como tratamento para depressão. No entanto, a pandemia da COVID-19 impediu o início dos ensaios clínicos. Posteriormente, a Allergan foi adquirida pela Abbvie. Recentemente, alguns pesquisadores deram início às pesquisas para que o registro da terapia com toxina botulínica para depressão aconteça mais rapidamente^{38,39,40}.

CONCLUSÃO

Os artigos deste trabalho mostraram que injeções de TB na glabella e em outros locais do corpo, podem reduzir os sintomas de depressão leve a moderada, sendo uma opção com efeito mais rápido e duradouro que outros medicamentos, poucos efeitos colaterais e custo semelhante.

Com base em sua indicação registrada no tratamento de rugas de expressão faciais, a TB pode ser usada no manejo clínico da depressão hoje, tendo se mostrado uma opção útil para pacientes que não conseguem melhora suficiente ou que apresentaram efeitos colaterais do tratamento com medicamentos

antidepressivos mais utilizados.

Não está claro até que ponto o efeito cosmético pode ter contribuído para a melhora observada nos sintomas de depressão, mas acredita-se que o feedback proprioceptivo da face tenha um efeito positivo no humor depressivo. No entanto, os mecanismos reais de ação ainda são desconhecidos e devem ser objetivo de novas pesquisas.

A interpretação dos estudos acaba sendo limitada pelo tamanho das amostras que ainda é pequeno e pelo efeito cosmético óbvio associados ao tratamento com TB, que impede de cegar os pacientes de forma confiável.

REFERÊNCIAS

1. Wollmer MA, Magid M, Kruger THC, Finzi E. The Use of Botulinum Toxin for Treatment of Depression. *Handb Exp Pharmacol.* 2021;(263):279.
2. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, et al. Evidence-based guide- lines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol.* 2015; (29): 459-525.
3. Dressler D, Johnson EA. Botulinum toxin therapy: past, present and future developments. *Journal of Neural Transmission.* 2022; (129):829–833.
4. Finzi E, Wasserman E. Treatment of Depression with Botulinum Toxin A: A Case Series, *Dermatol Surg.* 2006;(32):645–650.
5. Coles NA, Larsen JT, Kuribayashi J, Kuelz, A. Does blocking facial feedback via botulinum toxin injections decreasedepression? A critical review and meta- analysis. *Emot Rev.* 201; (11): 294–309.
6. Parsaik AK, Mascarenhas SS, Hashmi A, Procop JL, John V, Okusaga O, et al. Role of botulinum toxin in depression. *J Psychiatr Pract.* 2016; (22):99-110.
7. Schlessinger J, Gilbert E, Cohen JL, Kaufman J. New Uses of AbobotulinumtoxinA. *Aesthetics. Aesthetic Surgery Journal.* 2017; 37(Suppl1): S45–S58.
8. Satriyasa BK. Botulinum toxin (Botox): A for reducing the appearance of facial wrinkles: a literature review of clinical use and pharmacological aspect. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019; (12): 223–228.
9. Monheit GD, Pickett A. AbobotulinumtoxinA: a 25-year his- tory. *Aesthet Surg.* 2017;(37): S4–S11.

10. Heckmann M, Teichmann B, Schröder U, Sprengelmeyer R, Ceballos-Baumann AO. Pharmacologic denervation of frown muscles enhances baseline expression of happiness and decreases baseline expression of anger, sadness, and fear. *J Am Acad Dermatol.* 2003; (49):213–216.
11. Ascher B, Zakine B, Kestemont P. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety of 3 doses of botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol.* 2004; (51): 223–233.
12. Hennenlotter A, Dresel C, Castrop F, Ceballos-Baumann AO, Wohlshläger AM, Haslinger B. The link between facial feedback and neural activity within central circuitries of emotion—new insights from botulinum toxin-induced denervation of frown muscles. *Cereb Cortex.* 2009; (19):537–542.
13. Kim MJ, Neta M, Davis FC, Ruberry EJ, Dinescu D, Heatherton TF, et al. Botulinum toxin-induced facial muscle paralysis affects amygdala responses to the perception of emotional expressions: preliminary findings from an A-B-A design. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2014; (4):11.
14. Erbguth, F. From poison to remedy: The chequered history of botulinum toxin. *J. Neural Transm.* 2008; (115): 559–565.
15. Segura-Aguilar J, Tizabi Y. Botulinum Neurotoxin, an Example of Successful Translational Research. *Clin. Pharmacol. Transl. Med.* 2018;(2): 125.
16. Dolly J, Aoki K. The structure and mode of action of different botulinum toxins. *Eur J Neurol.* 2006;(13): 1–9.
17. Lacy DB, Tepp W, Cohen AC, DasGupta BR, Stevens RC. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. *Nat. Struct. Biol.* 1998; (5): 898–902.
18. Kao I, Drachman DB, Price DL. Botulinum toxin: Mechanism of presynaptic blockade. *Science.* 1976; (193): 1256–1258.
19. Jabbari, B. *Botulinum Toxin Treatment in Clinical Medicine.* Switzerland: Springer: Cham; 2017.
20. Wollmer MA, de Boer C, Kalak N, Beck J, Götz T, Schmidt T, et al. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2012; (46):574–581.
21. Finzi E, Rosenthal NE. Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2014; (52):1–6.
22. Magid M, Finzi E, Kruger TH, Robertson HT, Keeling BH, Jung S, et al. Treating depression with botulinum toxin: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry.* 2015; (48):205–210.
23. Zamanian A, Ghanbari Jolfaei A, Mehran G, Azizian Z. Efficacy of Botox versus Placebo for Treatment of Patients with Major Depression. *Iran. J. Public Health* 2017; (46): 982–984.
24. Brin MF, Durgam S, Lum, A, James L, Liu J, Thase ME, Szegedi A. OnabotulinumtoxinA for the treatment of major depressive disorder: A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adult females. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2020; (35): 19–28.
25. Zhang Q, Wu W, Fan Y, Li Y, Liu J, Xu Y, et al. The safety and efficacy of botulinum toxin A on the treatment of depression. *Brain Behav.* 2021(11):2333.
26. Schulze J, Neumann I, Magid M, Finzi E, Sinke C, Wollmer M.A, et al. Botulinum toxin for the management of depression: An updated review of the evidence and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2021;(135): 332–340.
27. Crowley JS, Silverstein ML, Reghunathan M, Gosman AA. Glabellar Botulinum Toxin Injection Improves Depression Scores: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2022; (150): 211.
28. Molina B, Grangier Y, Mole B, Ribe N, Martín Diaz L, Prager W, et al. Patient satisfaction after the treatment of glabellar lines with Botulinum toxin type A (Speywood Unit): A multi-centre European observational study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015;(29): 1382–1388.
29. Finzi E, Rosenthal NE. Emotional proprioception: Treatment of depression with afferent facial feedback. *J Psychiatr Res.* 2016;(80) 93–96.
30. Ibragić S, Matak I, Dracić A, Smajlović A, Muminović M, Proft F, et al. Effects of botulinum toxin type A facial injection on monoamines and their metabolites in sensory, limbic and motor brain regions in rats. *Neurosci. Lett.* 2016; (617): 213–217.
31. Lewis, M.B. The interactions between botulinum-toxin-based facial treatments and embodied emotions. *Sci. Rep.* 2018;(8): 14720.
32. Gonzalez-Forero D, Pastor AM, Geiman EJ, Benitez-Temino B, Alvarez FJ. Regulation of gephyrin cluster size and inhibitory synaptic currents on Renshaw cells by motor axon excitatory inputs. *J Neurosci.* 2005; (25): 417–429.
33. Clowry GJ, Walker L, Davies P. The effects of botulinum neurotoxin A induced muscle paresis during a critical period upon muscle and spinal cord development in the rat. *Exp Neurol.* 2006; (202):456–469.
34. Marchand-Pauvert, V., Aymard, C., Giboin, L.S., Dominici, F., Rossi, A., Mazzocchio, R. Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A. *J. Physiol.* 2013; 591(4):1017–1029.
35. Makunts T, Wollmer MA, Abagyan R. Postmarketing safety surveillance data reveals antidepressant effects of botulinum

- toxin across various indications and injection sites. *Scientific Reports*. 2020;(10):12851.
36. Zamanian A, Ghanbari Jolfaei A, Mehran G, Azizian Z. Efficacy of Botox versus Placebo for Treatment of Patients with Major Depression. *Iran. J. Public Health* 2017;(46): 982–984.
37. Weise D, Weise CM, Naumann M. Central Effects of Botulinum Neurotoxin- Evidence from Human Studies. *Toxins*. 2019;(11): 21.
38. Wollmer MA, Magid M, Kruger THC, Finzi E. Treatment of Depression with Botulinum Toxin *Toxins* 2022; (14): 383
39. Gilmer WS, Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Luther J, Howland RH, et al. Factors associated with chronic depressive episodes: a preliminary report from the STAR-D project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2005;(112):425-33.
40. Choudhury S, Baker MR, Chatterjee S, Kumar H. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. *Toxins*. 2021;(13): 58.

AUTOR DE CORRESPONDÊNCIA**Celina Antonio Prata**

celina@facisb.edu.br

Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr Paulo Prata
– FACISB
Avenida Loja Maçônica Renovadora 68, 100
CEP 14785-002, Barretos/SP, Brasil
Telefone (17) 3321-3060

Recebido: 12.09.2024

Aceito: 04.12.2024

Publicado: 20.12.2024



A revista é publicada sob a licença Creative Commons - Atribuição-
-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.