

A Toxina Botulínica no tratamento da Depressão: Será meramente uma questão estética?

Diana Marisa Machado da Costa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado integrado)

Orientadora: Dr^a Juliana da Silva Nunes
Co-orientador: Dr. Miguel Oliveira Camposana Pires

Fevereiro de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Diana Marisa Machado da Costa, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41681 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 17/ 02/ 24

Handwritten signature of Diana Costa in black ink.

Agradecimentos

À minha orientadora e coorientador, Doutora Juliana Nunes e Doutor Miguel Pires, respetivamente pela disponibilidade e orientação no desenvolvimento desta dissertação.

À faculdade de Ciências da Saúde da UBI, pela formação e experiências proporcionadas ao longo dos 6 anos de curso.

Aos meus pais, pelos valores que me transmitiram ao longo da vida e toda a ajuda e apoio na concretização dos meus objetivos.

À minha irmã, por me incentivar a correr atrás dos meus sonhos e a arriscar, partindo à descoberta, por mais difícil que possa ser.

Aos meus amigos, os que partilharam este percurso comigo, os mais antigos e os mais recentes pelos momentos partilhados.

Resumo

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Perturbação Depressiva *Major* (PDM) constitui um dos principais problemas de saúde no mundo desenvolvido. Estima-se que uma em cada quatro mulheres e um em cada dez homens possam ter episódios de Perturbação Depressiva Major em alguma fase da sua vida.

Existem diversos tratamentos possíveis para a PDM, incluindo os medicamentos antidepressivos e a psicoterapia, que deverão ser escolhidos de forma individualizada. Recentemente várias investigações demonstraram que a injeção facial periférica da Neurotoxina Botulínica, uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, pode ser um método rápido, eficaz e relativamente seguro para melhorar os sintomas da PDM.

A Toxina Botulínica, também conhecida pelo nome comum "Botox", é um composto injetável que permite eliminar ou reduzir as rugas faciais, concedendo um aspeto mais jovial ao rosto, otimizando a beleza do doente. Esta temática vem introduzir uma utilização alternativa para a Toxina Botulínica, além do seu tradicional uso na Medicina Estética, o que lhe tem atribuído uma crescente visibilidade nos últimos anos, pelo enorme potencial para diversas outras aplicações.

A revelação de que a Toxina Botulínica pode aumentar os níveis de serotonina e influenciar favoravelmente a expressão do BDNF no hipocampo foi o ponto de partida para pesquisas que procuram entender os efeitos antidepressivos da mesma.

Outro tema relacionado, quer com a toxina botulínica, quer com a PDM, é a Hipótese do Feedback Facial, que sugere que a nossa expressão facial pode afetar a nossa perceção emocional.

Nesta dissertação será explorado o potencial da Toxina Botulínica no tratamento da PDM e a fisiopatologia que justifica a sua utilização.

Palavras-chave

Depressão; Toxina botulínica; Estética; Tratamento

Abstract

According to the World Health Organization (WHO), Major Depressive Disorder (PDM) is one of the main health problems in the developed world. It is estimated that one in four women and one in ten men may experience episodes of Major Depressive Disorder at some point in their lives.

There are several possible treatments for PDM, including antidepressant medications and psychotherapy, which must be chosen individually. Recently, several investigations have found that peripheral facial injection of Botulinum Neurotoxin, a neurotoxin produced by the bacteria *Clostridium botulinum*, may be a quick, effective and relatively safe method for improving PDM symptoms.

Botulinum Toxin, also known by the common name "Botox", is an injectable compound that eliminates or reduces skin wrinkles, giving a more youthful appearance to the face, optimizing the patient's beauty. This issue introduces an alternative use for Botulinum Toxin, in addition to its traditional use in Aesthetic Medicine, which has given it increasing visibility in recent years, due to the enormous potential for several other applications.

The revelation that Botulinum Toxin can increase serotonin levels and favorably influence the expression of BDNF in the hippocampus was the starting point for research seeking to understand its antidepressant effects.

Another related topic, both with botulinum toxin and PDM, is the Facial Feedback Hypothesis, which suggests that our facial expression can affect our emotional perception.

This dissertation will explore the potential of Botulinum Toxin in the treatment of PDM and the pathophysiology that justifies its use.

Keywords

Depression, Botulinum Toxin, Aesthetic, Treatment.

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-Chave	vii
Abstract	ix
Keywords	ix
Lista de Figuras	xiv
Lista de Acrónimos	xvi
Introdução	1
Objetivos	2
Metodologia e critérios de Pesquisa	2
Capítulo 1 - Perturbação Depressiva Major	3
1.1 Epidemiologia e prevalência	3
1.2 Etiologia	4
1.2.1 Teoria das monoaminas	5
1.2.2 Expressão de BDNF	5
1.2.3 Sistema Límbico e Amígdala/ Modificação do Córtex Insular	5
1.2.4 Neuroinflamação	6
1.3 Diagnóstico	6
1.4 Tratamento	7
1.4.1 Perturbação Depressiva <i>Major</i> Resistente à Terapêutica	7
1.4.2 Farmacoterapia	8
1.4.2.1 Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (SSRIs)	8
1.4.2.2 Inibidores da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina (SNRIs)	8
1.4.2.3 Antidepressivos tricíclicos (ADTs)	9
1.4.2.4 Antidepressivos Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs)	9
1.4.2.5 Antidepressivos Atípicos	9
1.4.3. Psicoterapia	10
1.4.4 Intervenções Somáticas/ Tratamentos Alternativos aos Resistentes à Depressão	10
1.4.4.1 ECT	10
1.4.4.2 Estimulação Cerebral Profunda	11
Capítulo 2 - Toxina Botulínica	11
2.1 Definição	11
2.2 Mecanismo de Ação	11
2.3 Aplicabilidade em Tratamentos	12
2.3.1 A Toxina Botulínica e a sua ação nos distúrbios do movimento	12

2.3.2 A Toxina Botulínica e a sua ação nos distúrbios autonómicos	12
2.3.3 A Toxina Botulínica e a sua ação na pele	12
2.3.4 A Toxina Botulínica e a sua ação analgésica na Enxaqueca Migranosa, Dor neuropática e Nevralgia do Trigêmeo	13
2.3.5 A Toxina Botulínica e Distúrbios do Músculo Liso (Trato alimentar e urinário)	13
2.3.6 A Toxina Botulínica e a sua ação a Nível Cardíaco	13
2.3.7 A Toxina Botulínica em Perturbações Psiquiátricas	13
Capítulo 3: A Toxina Botulínica na Perturbação Depressiva Major	16
3.1 A hipótese do Feedback Facial	16
3.2 Ação no sistema límbico e amígdala	18
3.3 Expressão positiva do Fator Neurotrófico Derivado Do Cérebro (BDNF)	18
3.4 Elevação dos níveis de monoaminas	18
3.5 Transporte transneuronal	18
3.6 Memória do stress muscular distribuída	19
3.7 Neuroinflamação	19
3.8 A Toxina Botulínica e a estética	20
Discussão	22
Conclusão	25
Referências	26

Lista de Figuras

Figura 1 – Locais de injeção e possíveis indicações da Toxina Botulínica

Figura 2 – Hipótese do Feedback Facial

Figura 3 - Linhas de expressão glabellares produzidas pela contração dos músculos Corrugadores e Próceros

Lista de Acrónimos

OMS	Organização Mundial da Saúde
PDM	Perturbação Depressiva Major
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
DSM-5	Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos mentais
5-HT	Serotonina
NE	Noradrenalina
SSRI's	Inibidores da recaptção da serotonina
CI	Córtex insular
ECT	Eletroconvulsivoterapia
SNRI's	Inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina
ADTs	Antidepressivos tricíclicos
IMAOs	Inibidores da monoamina oxidase
TCC	Terapia cognitivo comportamental
TIP	Terapia interpessoal
AC	Ativação comportamental
TC	Terapia comportamental de casal
DBS	Estimulação cerebral profunda
HAMD	Escala de avaliação da Depressão de Hamilton

Introdução

A Perturbação Depressiva *Major* (PDM) trata-se de uma doença mental complexa caracterizada por sintomas dos domínios emocional, motivacional, cognitivo e fisiológico (1). A sua incidência tem aumentado substancialmente nos últimos tempos, possivelmente devido ao crescimento populacional, ao envelhecimento crescente e ao ritmo acelerado do quotidiano (2)

Os sintomas da PDM incluem o humor deprimido, anedonia, diminuição da motivação e do apetite, distúrbios do sono, atraso psicomotor, comprometimento cognitivo e ideação suicida, entre outros (1). Os antidepressivos foram desenvolvidos para regular estes sintomas, conjuntamente com tratamentos psicoterapêuticos e biológicos, que são eficazes para a maioria dos doentes. No entanto, muitos deles não respondem devidamente a estes métodos standard, acabando por ser diagnosticados com PDM resistente ao tratamento (3,4). Nestes casos, o recurso mais intensivo à farmacologia (polifarmácia) aumenta o risco dos efeitos adversos, nomeadamente o ganho de peso, o aumento do risco de diabetes e a disfunção sexual (3). Estes efeitos secundários são responsáveis por uma má adesão ao tratamento e, conseqüentemente, por uma alta taxa de recaídas associadas (3,4).

Deste modo, há uma forte necessidade médica, social e económica de novos métodos de tratamento da PDM (1,3,5), e há cada vez mais evidências que suportam o uso da neurotoxina botulínica como um método de tratamento útil e eficaz (1,3–7). Inicialmente pensava-se que a toxina produziria esta melhoria através do seu efeito estético, ao aperfeiçoar certos aspetos faciais que a pessoa não gostasse em si e que, dessa forma, eliminasse os sentimentos negativos sentidos (8).

Mais tarde, com a descoberta de que a Toxina Botulínica é capaz de regular positivamente os níveis de serotonina, bem como a expressão do Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo, iniciaram-se vários estudos que procuram explicar o efeito antidepressivo da mesma (9). Além disto, a Hipótese do Feedback Facial veio atribuir ainda mais importância a estes estudos (10,11).

Ao contrário de outros tratamentos psiquiátricos não é orientada para síndromes ou perturbações específicas, tratando-se de uma abordagem abrangente que visa tratar uma condição de sofrimento mental. Desta forma, a Toxina botulínica pode mudar o paradigma dos tratamentos em psiquiatria, sendo uma inovação que poderá solucionar alguns dos casos de PDM resistente ao tratamento preconizado (12).

Objetivo

No final desta dissertação pretendo clarificar o mecanismo ou mecanismos pelos quais a Toxina Botulínica tem um papel no tratamento da PDM.

O objetivo da minha tese consiste em esclarecer se o alívio dos sintomas depressivos produzidos pela Toxina Botulínica se deverá exclusivamente à melhoria estética que o associada ao seu uso ou se a sua influência por alteração de alguns neurotransmissores cerebrais será o mecanismo explicativo da sua ação antidepressiva.

Metodologia e critérios de pesquisa

Este trabalho de revisão incide sobre de que forma a Toxina Botulínica atua no Tratamento da Perturbação Depressiva Major. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos originais e de revisão em programas de pesquisa na internet, tais como a Pubmed, B-on e Scopus . A pesquisa foi feita no período compreendido entre Junho de 2023 e Setembro de 2023. Foram selecionados artigos com o critério temporal de 2018-2023 e nos idiomas de inglês, português e espanhol. Após a pesquisa nas 3 bases de dados, obtive 54 artigos de interesse para o tema, dos quais 5 não tinham o artigo completo disponível para leitura.

Capítulo 1: Perturbação Depressiva *Major*

As Perturbações Depressivas fazem parte das perturbações do humor, também designadas por doenças afetivas. Atualmente, considera-se que as Perturbações Do Humor englobam dois tipos principais de episódios: depressivo e maníaco (13).

A tristeza normal, pontualmente proporcional e a depressão clínica tem uma relação contínua. Apenas as formas mais graves da doença exibem uma diferença qualitativa óbvia, em relação à normalidade (13).

Os episódios maníacos ocorrem em menor número comparativamente aos depressivos, diferenciando-se destes por exibirem uma menor semelhança qualitativa em relação à normalidade.

Muitos doentes apresentam quadros mistos, com sintomatologia quer do foro depressivo quer do maníaco (13).

A PDM é, de acordo com os critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-5), um episódio depressivo único ou recorrente, associado a grande incapacidade e prejuízo no funcionamento dos indivíduos afetados (13).

Esta doença pode apresentar diferentes formas e graus de gravidade e os seus sintomas podem prolongar-se no tempo, podendo incluir humor deprimido, irritabilidade, tensão ou agitação, diminuição da energia, fadiga e lentidão, anedonia, perturbação do sono e do desejo sexual, variações significativas do peso, sentimentos de culpa e de autodesvalorização, entre outros. Estes interferem com as atividades do dia-a-dia, com o rendimento no trabalho e com a vida familiar e escolar, acarretando um sofrimento intenso (13). Se os sintomas não forem reconhecidos como fazendo parte de uma doença, a avaliação negativa feita pelos outros irá acentuar a fraca imagem pessoal e a reduzida autoestima sentida pelos doentes (14).

1.1 Epidemiologia e Prevalência

De acordo com as investigações mais recentes, a PDM é a Perturbação Psiquiátrica que tem maior prevalência ao longo da vida, em comparação com as restantes Perturbações Psiquiátricas e os doentes correm um risco aumentado de Perturbações Comórbidas adicionais, como o Abuso de álcool, a Perturbação do pânico, a Perturbação obsessivo-compulsiva e a ansiedade social(11). Estes doentes apresentam índices superiores de doenças cardiovasculares e diabetes, bem como maiores taxas de mortalidade prematura comparativamente à população em geral (1).

É uma doença comumente subdiagnosticada e, por isso indevidamente tratada, dada a sua subjetividade e o facto de ser frequentemente alvo de estigma na sociedade(10). A Perturbação Depressiva Major não tratada ou parcialmente tratada tem uma grande influência para os pacientes, para as suas famílias, para o sistema de saúde e comunidade (10).

No que respeita ao sexo, a PDM possui o dobro da prevalência nas mulheres em comparação com os homens. Existem diversas teorias para tentar explicar este facto, nomeadamente as diferentes hormonas existentes nos dois sexos, os efeitos do parto e os diferentes fatores stressantes psicossociais em mulheres e homens (15).

Quanto à idade média de início da PDM esta situa-se nos 40 anos, sendo que metade dos casos ocorre entre os 20 e os 50 anos de idade. No entanto segundo os últimos dados epidemiológicos disponíveis, a incidência parece estar a aumentar entre aqueles que têm uma idade inferior a 20 anos, o que poderá indicar uma relação com o aumento do consumo de substâncias e de álcool nesta faixa etária (15).

Outros dados importantes que influenciam a elevada frequência da PDM são o tipo de relações interpessoais mantidas, a situação conjugal e o local de residência. Pessoas com fortes laços sociais, que estão casadas e que vivem em áreas urbanas reportaram menores taxas da doença (15).

1.2 Etiologia

A etiologia exata da PDM ainda não está claramente definida (11).

No entanto, podemos salientar a complexa interação entre diversos fatores, como vulnerabilidade genética, a personalidade, eventos ambientais (Experiências na infância e Eventos precipitantes), as alterações endócrinas e do sistema imune, aspetos cognitivos e alterações dos neurotransmissores como condições etiológicas (11,16).

No que diz respeito à genética, quando um familiar de 1º grau apresenta PDM, o risco para a doença aumenta cerca de 3 vezes (11,17).

A personalidade e certos traços característicos influenciam a forma como as pessoas lidam com as adversidades da vida, tornando mais provável ou não o desenvolvimento da doença. O Neuroticismo é um exemplo de um preditor da PDM. Experiências negativas na infância bem como eventos precipitantes, como a descoberta de uma doença terminal e os seus tratamentos aumentam o risco de vir a sofrer desta doença (18).

A realização do teste de Supressão da dexametasona veio demonstrar que um aumento dos níveis de Cortisol poderia estar envolvido na patogénese da doença (19).

1.2.1 Teoria das Monoaminas

A Teoria das Monoaminas defende que a PDM pode ser causada por alterações no sistema monoaminérgico, afirmando existir uma associação entre os distúrbios emocionais e uma redução dos níveis das monoaminas no cérebro.

Os neurotransmissores monoaminérgicos são a serotonina, a noradrenalina (NE) e a dopamina, sendo as duas últimas designadas de catecolaminas (1–3). Os antidepressivos têm a capacidade de aumentar o seu conteúdo cerebral ao inibir a sua recaptção nas terminações nervosas (9).

1.2.2 Expressão de BDNF

A reduzida expressão de vários fatores neurotróficos em diversas regiões do cérebro foi apontada como uma possível causa envolvida na patogénese da PDM.

O representante mais proeminente e difundido é um polipeptídeo chamado de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). Altos níveis desta molécula foram detetados no hipocampo, amígdala, cerebelo e córtex cerebral (3–5).

No cérebro, especialmente no hipocampo, o BDNF desempenha um papel na diferenciação e sobrevivência neuronal, na neurogénese, plasticidade sináptica, conectividade, manutenção da morfologia, aprendizagem e memória (3). Diversos antidepressivos amplamente utilizados, como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs) exercem os seus efeitos antidepressivos regulando positivamente o nível de expressão do BDNF no hipocampo e no córtex pré-frontal (3).

1.2.3 Sistema Límbico e Amígdala / Modificação do Córtex Insular:

O Sistema Límbico é um conjunto de estruturas cerebrais relacionadas, principalmente, com comportamentos emocionais e sexuais, de aprendizagem, memória, motivação, e também com algumas respostas homeostáticas. Como componentes deste sistema podemos destacar a Amígdala e o córtex pré frontal (22).

A Amígdala é uma das estruturas que integra este sistema. Esta região cerebral desempenha um papel fundamental nas emoções negativas e está implicada na origem da maioria das doenças psiquiátricas (7). A sua ativação excessiva foi associada à vivência de emoções negativas, como a raiva, a ansiedade, a depressão e o medo (4). Existe uma relação recíproca entre o córtex pré-frontal ventromedial e a amígdala. Concomitantemente à ativação da amígdala, nota-se uma diminuição da atividade no

córtex pré-frontal ventromedial. O funcionamento desta via está diretamente ligada à emoção codificada pelos músculos da expressão facial (1,7).

As informações sensoriais dos músculos faciais e da pele percorrem o nervo trigêmeo, o qual estabelece ligações recíprocas com estruturas sensoriais e límbicas, como a Amígdala (9,4,25) a qual é particularmente relevante na PDM em virtude do seu papel no processamento emocional (7).

O Córtex Insular (CI) é uma região cerebral responsável pela codificação de aspetos emocionais e sociais. Estudos anteriores demonstraram que ligações insulares anormais podem mediar os distúrbios do humor presentes na PDM (1).

1.2.4 Neuroinflamação:

Uma parte importante do sistema fisiológico da deteção do stress é o sistema imunológico. Este interage com o eixo hipotálamo hipófise-adrenal, com o sistema nervoso autónomo e com o sistema nervoso central.

A inflamação sistémica crónica pode desempenhar um papel importante na mediação da interface entre o stress psicológico e a génese e manutenção dos sintomas depressivos (7,11).

1.3. Diagnóstico:

O diagnóstico da PDM é obtido através de uma boa história clínica ((2)

De acordo com o DSM-5, para o diagnóstico da doença é exigido, um mínimo de 5 dos seguintes sintomas que devem estar presentes durante um período de pelo menos duas semanas:

- Humor deprimido na maior parte do dia.
- Acentuada anedonia
- Perda ou ganho significativo de peso ou redução/ aumento do apetite.
- Insónia ou Hipersónia
- Agitação ou lentificação psicomotora
- Fadiga ou perda de energia
- Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva
- Capacidade diminuída de pensamento ou concentração
- Pensamentos recorrentes de morte ou ideação suicida

Estes sintomas devem traduzir uma mudança em relação ao funcionamento anterior do indivíduo e, pelo menos um dos seguintes sintomas deve estar presente: humor deprimido ou anedonia (8,9)

Para além da presença destes sintomas, é importante que estes não sejam atribuíveis aos efeitos fisiológicos de uma substância ou de outra condição médica; que causem sofrimento significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo (8,10,11).

1.4 Tratamento

A terapêutica da PDM engloba diversas abordagens, capazes de se completarem de forma útil, tais como alterações nos estilos de vida, a psicofarmacologia, a psicoterapia e métodos de neuromodulação (13).

A intervenção combinada, incorporando a psicoterapia para ajudar o paciente a lidar com a diminuição da autoestima demonstrou melhorar os resultados.

Felizmente, a maioria dos doentes que apresentam um PDM mostrou uma melhoria dos sintomas após o tratamento com a farmacoterapia, com a psicoterapia ou com a combinação dos dois (11).

1.4.1 Perturbação Depressiva Major Resistente à Terapêutica

Em média, os doentes demoram 2 a 4 semanas para atingir a remissão dos sintomas (12). A ausência de melhoria, ou melhoria parcial após o período acima mencionado, implica que se faça uma reavaliação da adesão à terapêutica.

Até 30% dos doentes apresentam sintomas depressivos que não respondem ou então que respondem parcialmente à terapêutica (13). Nestes casos, deve ser colocada a opção de aumento da dose do fármaco, ou a adoção de outras medidas como a mudança de antidepressivo, a potenciação da terapêutica, ou combinação (12).

Após falência das várias intervenções previamente mencionadas, a PDM desses pacientes pode ser categorizada como, Resistente ao tratamento, a qual está associada a taxas significativamente mais altas de internamento psiquiátrico e tentativas de suicídio, bem como a scores de qualidade de vida significativamente mais baixo em comparação com os doentes que responderam ao tratamento (9).

Situações como esta levaram a considerar um conjunto de outras opções terapêuticas com eficácia já demonstrada, como a Eletroconvulsivoterapia (ECT), a Estimulação cerebral profunda ou a administração de Cetamina (14).

Evidências crescentes apoiam o uso Neurotoxina Botulínica como uma opção terapêutica alternativa eficaz para a PDM (3).

1.4.2 Farmacoterapia

Atualmente, a farmacoterapia constitui uma importante opção de tratamento particularmente para episódios moderados a graves e consiste principalmente em fármacos moduladores das vias da serotonina, dopamina, e NE (15). Os antidepressivos foram desenvolvidos com o intuito de sobreregular os níveis dessas monoaminas, inibindo tanto a sua recaptação neuronal como a sua degradação (3).

Os antidepressivos, no geral, não diferem na sua eficácia (2). Contudo verificam se diferenças quanto à sua farmacologia, interações medicamentosas, efeitos de curto e longo prazo, desenvolvimento de sintomas após descontinuação e facilidade de ajuste de dose (2).

Os efeitos secundários, como o ganho de peso, o risco aumentado de diabetes e a disfunção sexual, os efeitos gastrointestinais e a sedação conduzem frequentemente a uma fraca adesão e à descontinuação do tratamento (15).

1.4.2.1 Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (SSRIs)

Os SSRI's são comumente prescritos como farmacoterapia de primeira linha para os episódios de PDM a nível mundial (16,17).

Estes tem a capacidade de aumentar a disponibilidade sináptica da 5-HT .

Dada a sua seletividade para os transportadores pré-sinápticos da 5-HT, tendem a ser mais bem tolerados do que as classes mais antigas de antidepressivos, mas ainda assim tem efeitos adversos associados (25).

1.4.2.2 Inibidores da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina (SNRI'S)

Os SNRI's, como a Venlafaxina e a Duloxetina são outra classe farmacológica também amplamente utilizada . O seu mecanismo de ação tem por base o bloqueio dos transportadores pré-sinápticos da 5-HT e da NE (25).

1.4.2.3 Antidepressivos Tricíclicos (ADTs)

Os ADTs, tais como a Amitriptilina e a Nortriptilina atuam a nível pré-sináptico, bloqueando a recaptação de monoaminas principalmente, a NE e a 5-HT e, em menor proporção, a DA, aumentando a sua concentração sináptica (18). Os ADTs bloqueiam recetores muscarínicos (colinérgicos), histaminérgicos, alfa-adrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos.

Estes fármacos podem induzir um aumento da frequência cardíaca, achatamento da onda T, prolongamento do intervalo PR e aumento do complexo QRS, tendo, portanto, um uso restrito em cardiopatias (16,29,30). É, por isso imperativa uma avaliação cuidadosa do risco-benefício (9).

1.4.2.4 Antidepressivos inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs)

Os IMAOs são normalmente prescritos apenas para doentes que não responderam aos medicamentos das outras classes, principalmente devido ao risco de interações medicamentosas graves e potencialmente fatais que lhes estão associadas. Os pacientes que tomam IMAOs devem seguir uma dieta rigorosa e devem ter muito cuidado ao tomar quaisquer outros medicamentos, sejam eles prescritos ou vendidos sem receita médica (25).

1.4.2.5 Antidepressivos Atípicos

Outros medicamentos igualmente prescritos para o tratamento da PDM estão fora destas categorias principais de antidepressivos.

Dentre estes, podemos mencionar a Vortioxetina, que apresenta eficácia e tolerabilidade comparáveis aos SSRIs (9).

A Bupropiona, um inibidor da recaptação da Dopamina e da Noradrenalina é outro exemplo. Não está associada à disfunção sexual e, por esse motivo, destaca-se dos restantes fármacos (9).

A Mirtazapina é outro fármaco com efeitos benéficos, nomeadamente no tratamento dos distúrbios do sono e do apetite que podem estar associados à PDM (9).

1.4.3 Psicoterapia

A psicoterapia é outra importante opção de tratamento para a PDM. Podemos mencionar distintos tipos de psicoterapia, tais como a terapia cognitivo comportamental (TCC), a terapia interpessoal (TIP), a ativação comportamental (AC), a Terapia comportamental de casal (TC) e a Psicoterapêutica Psicodinâmica breve (13).

Tanto a TCC como a TIP são os modelos com evidências mais consistentes a apoiar a sua eficácia, particularmente para episódios depressivos de gravidade ligeira a moderada.

Ambas as modalidades de terapia tem um tempo limitado e normalmente consistem em sessões semanais, durante 8 a 16 semanas (25).

Para alguns doentes, questões relacionadas ao seu acesso ou à capacidade de dedicar o seu tempo a sessões frequentes podem representar barreiras a esta opção terapêutica (25).

1.4.4 Intervenções Somáticas / Tratamentos Alternativos aos Resistentes à Depressão:

Opções adicionais de tratamento para a Perturbação Depressiva Major Resistente ao tratamento incluem intervenções somáticas, como a ECT, a terapia magnética transcraniana repetitiva, a estimulação do nervo vago e a estimulação cerebral profunda (DBS).

1.4.4.1 ECT

O ECT é um tratamento geralmente bem tolerado, com vários dados a apoiarem a sua eficácia enquanto tratamento alternativo (9).

Uma grande vantagem do mesmo sobre a farmacoterapia e a psicoterapia é o seu rápido efeito antidepressivo, com melhoria sintomática para a grande maioria dos doentes, logo na primeira semana de tratamento. Normalmente consiste em sessões diárias com duração de 30 a 40 minutos durante 6 semanas.

A amnésia retrógrada é um dos efeitos adversos que lhe pode estar associada. As Barreiras significativas ao uso do ECT incluem o estigma do doente, o próprio acesso a um local que realize este procedimento, bem como o transporte para as sessões (25).

1.4.4.2 Estimulação Cerebral Profunda

A DBS requer a colocação cirúrgica de elétrodos em áreas-alvo do cérebro. Investigações recentes mostraram resultados positivos, mas o seu uso é limitado pela sua natureza invasiva e pelos seus efeitos adversos neurológicos significativos (25).

Capítulo 2: Toxina Botulínica

2.1 Definição

A Toxina Botulínica é uma potente neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbia *Clostridium Botulinum* e possui uma variedade de aplicações estéticas e clínicas (20). É constituída por múltiplos domínios, responsáveis pela ligação a gangliosídeos e proteínas associadas às membranas das células nervosas e é responsável pela internalização na célula, processo de clivagem, acoplamento e fusão das vesículas sináticas. Dessa forma é capaz de exercer ações potentes e seletivas nas terminações nervosas (2,21,22)

A Toxina Botulínica existe na forma de sete serotipos, de A a G. Destes apenas cinco apresentam utilidade clínica, nomeadamente através da sua ação na junção neuromuscular, nomeadamente os serotipos A, B, E, F e G (22–25) A sua composição é semelhante entre os diferentes serotipos, consistindo numa cadeia pesada e numa cadeia leve unidas por uma ligação dissulfeto e interações não covalentes (26). Estas ligações são termolábeis e, se alteradas, inativam a Neurotoxina, daí que seja necessário armazenar a Toxina Botulínica a uma temperatura correta (25).

2.2 Mecanismo de ação:

As Neurotoxinas Botulínicas tem chamado à atenção em virtude da sua potência, seletividade e duração da ação de paralisia muscular que lhes está associada (26).

Quando um músculo recebe uma ordem para se contrair, um nervo envia um sinal a esse músculo e o mesmo atinge a junção neuromuscular. Neste ponto, a Acetilcolina é libertada do lado nervoso da junção, ligando se posteriormente ao lado Muscular, causando a contração do mesmo. A injeção da Toxina Botulínica no músculo inibe a atividade das suas terminações nervosas motoras parassimpáticas, bloqueando a libertação da Acetilcolina nos terminais nervosos não permitindo a sua ligação ao recetor no músculo. Essa interferência nos impulsos nervosos leva a uma paralisia temporária do músculo injetado de cerca de 3-6 meses, de maneira competitiva e dependente da dose (6,8,10,11,32,35).

2.3 Aplicabilidade em Tratamentos:

A Toxina Botulínica tem inúmeras utilidades, sendo cada vez mais considerada um tratamento seguro e eficaz para vários tipos de condições (1,13,25,28).

2.3.1 A Toxina Botulínica e a sua ação nos distúrbios do movimento

O tratamento de distúrbios do movimento, como o Blefaroespasma, o espasmo hemifacial e a Distonia laríngea e cervical pode ser feito com recurso à Toxina Botulínica (21,23,29,30). Os doentes a receber este tratamento experimentaram uma redução significativa na sua dor, a qual terá resultado diretamente das contrações musculares diminuídas (25,28,31). Adicionalmente ao alívio da dor, a Toxina Botulínica foi capaz de melhorar a posição dos membros e a capacidade funcional destes doentes.

2.3.2 A Toxina Botulínica e a sua ação nos distúrbios autonómicos

Para além da sua capacidade de bloqueio da transmissão neuromuscular, a Toxina Botulínica é também capaz de bloquear a inervação autonómica. A sua aplicação dentro da ampla categoria de Doenças Autonómicas inclui as Perturbações Hipersecretoras, como a Hiperidrose e a Sialorreia (7,32,36).

2.3.3 A Toxina Botulínica e a sua ação na pele

A capacidade de estimulação e reorganização do colagénio por parte da Toxina Botulínica é capaz de produzir uma melhoria das propriedades biomecânicas da pele. Após a sua injeção intradérmica, descobriu-se que a Toxina Botulínica reduzia a produção de sebo, a oleosidade da pele e o tamanho dos poros, o que contribui para uma melhoria na elasticidade e flexibilidade da pele (34).

Ao paralisar os músculos faciais, os tratamentos com a toxina eliminam determinadas rugas de expressão (6).

2.3.4 A Toxina Botulínica e a sua ação analgésica na Enxaqueca Migranosa, Dor neuropática e Nevralgia do Trigêmeo

Várias investigações clínicas mostraram que a Toxina Botulínica foi capaz de exercer efeitos analgésicos em doenças Neurológicas, como a Dor neuropática, a Neuralgia do trigêmeo, bem como na Enxaqueca Migranosa crónica (32).

2.3.5 A Toxina Botulínica e Distúrbios do Músculo Liso (Trato alimentar e urinário):

No final dos anos 90, diversos estudos corroboraram a eficácia da aplicação da Toxina Botulínica para o tratamento de distúrbios relacionados com o músculo liso, seja no sistema digestivo, como a acalásia, ou no sistema urinário., tais como a dissinergia do músculo Detrusor e a Bexiga Hiperativa (14,25,28).

2.3.6 A Toxina Botulínica e a sua ação a Nível Cardíaco

Mais recentemente, o uso da Toxina Botulínica foi explorada na prevenção da Fibrilhação Ventricular após bypass coronário e cirurgia valvular aberta (34).

2.3.7 A Toxina Botulínica em Perturbações Psiquiátricas

A abordagem com a Toxina Botulínica trata se de uma abordagem psicomotora e emocional emergente para o tratamento de Perturbações mentais, podendo integrar e complementar vários métodos de tratamento já estabelecidos. Várias evidências sugeriram que pode ser eficaz no tratamento de Perturbações mentais caracterizadas por um excesso de emoções negativas, como é exemplo, a Perturbação da Personalidade Borderline, a Perturbação do Stress Pós-traumático, a Perturbação Bipolar e a Perturbação Obsessivo-Compulsiva (23).

Doentes que recorreram à Toxina Botulínica relataram uma incidência menor de ansiedade comparativamente aqueles que não a usaram. Desse modo, o tratamento com a toxina parece ter também algum efeito protetor na Perturbação da Ansiedade Generalizada (23).

Após uma única injeção da Toxina Botulínica verificou se que os doentes que sofriam de PDM experimentaram uma melhoria rápida, forte e sustentada dos seus sintomas (32)

Existem vários fatores que facilitam enormemente a aceitação da Toxina Botulínica nas Perturbações Psiquiátricas, pelos seguintes motivos:

- Para a grande maioria das indicações, uma injeção da Toxina leva normalmente apenas 15 minutos a ser administrada em consultório (23).
- Nenhum equipamento especial é necessário (7).
- É eficaz, após cada exposição, durante vários meses (23).
- O facto de se tratar de uma intervenção não sistémica reduz o risco de interações medicamentosas adversas (23).

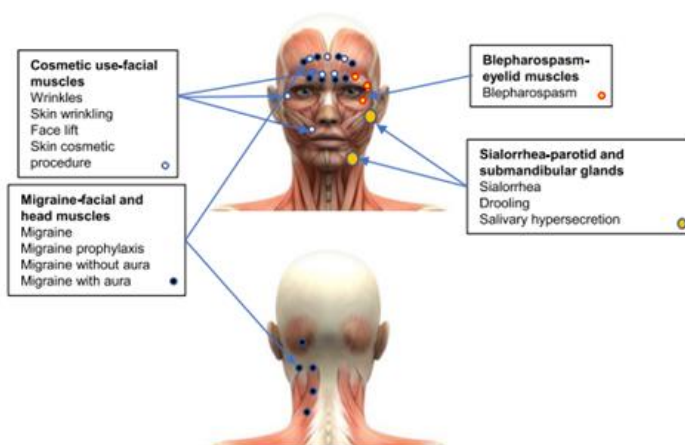
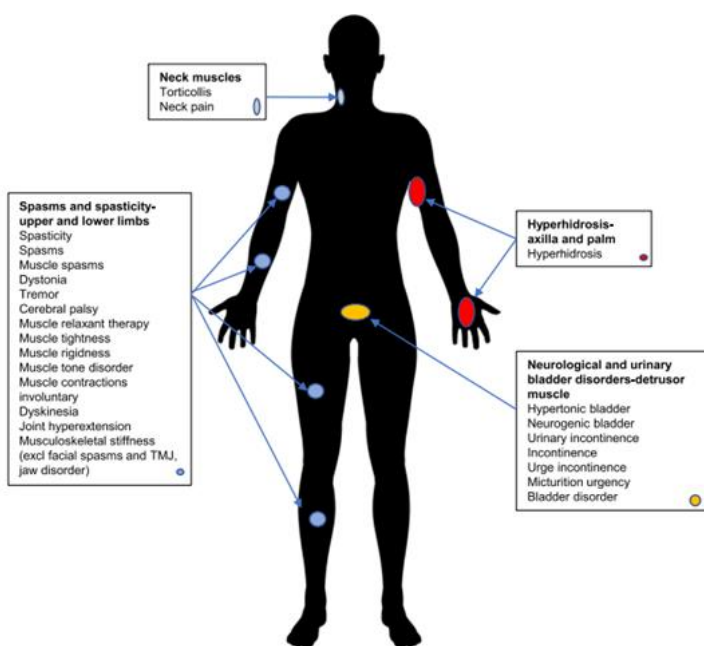


Figura 1 – Locais de injeção e possíveis indicações da Toxina Botulínica (Retirado da referência (14))

Capítulo 3: A Toxina Botulínica na Perturbação Depressiva Major

Estudos clínicos recentes demonstraram que a injeção facial periférica da Neurotoxina Botulínica constitui uma terapia inovadora, rápida, eficaz, de boa tolerância e de duração prolongada bem como de relativa segurança para melhorar a sintomatologia associada à PDM (1,2,7,15,16,20,23,25,27,33,34).

Durante vários anos pensou-se que o *Botox* desempenhava um papel no tratamento da PDM em virtude do impacto emocional positivo nos doentes pelas melhorias na sua aparência (11). Atualmente o contexto é mais preciso, incluindo já evidências de que os efeitos da injeção periférica da Toxina Botulínica podem, de facto, modular a atividade central do cérebro (34). Indivíduos portadores de Doenças como a Enxaqueca Migranosa, a Espasticidade Cervical e a Doença de Parkinson reportaram também uma elevada taxa de Perturbação Depressiva *Major* comórbida, o que corrobora a eficácia da abordagem em questão. Para estudar a sua eficácia procedeu-se à aplicação de uma injeção da Toxina Botulínica a pacientes portadores das doenças previamente mencionadas para posterior comparação com os pacientes não tratados. Verificou-se que a aplicação da toxina reduziu os níveis de humor deprimido (25,33,36,37). Ainda que o mecanismo de ação preciso pelo qual esta melhora o humor seja desconhecido, diversas possibilidades têm sido abordadas, tais como a hipótese do Feedback Facial, as Modificações no sistema límbico e na amígdala, a regulação positiva dos níveis de BDNF, o aumento dos níveis dos neurotransmissores monoaminérgicos e a redução da Neuroinflamação (29,32).

3.1 A Hipótese do Feedback Facial

O nosso rosto não se limita apenas ao seu papel anatómico e funcional, sendo capaz de influenciar significativamente a identidade de um indivíduo, o seu relacionamento interpessoal e o seu estado mental (27). Embora seja evidente que as nossas emoções influenciam as nossas expressões faciais, a forma como as nossas expressões faciais afetam o nosso humor é menos óbvia (35).

De acordo com a Hipótese do Feedback Facial, o conceito de Proprioção Emocional e a sua interrupção têm sido apontada como justificação para o uso da Toxina Botulínica como antidepressivo (5,8–10,31,33,37,41,43,44). Esta noção consiste na ideia de que a expressão física da emoção, como o sorrir ou o franzir da testa, fornece um feedback ao cérebro capaz de reforçar ou desencadear uma experiência emocional. Ao contrair um

determinado músculo, o ser humano tem a capacidade de criar uma emoção enquanto que inversamente, ao relaxá-los, podem atenuar uma resposta emocional, ou seja, a musculatura facial não só expressa estados de humor, como também os regula (4,7). Mesmo na ausência de qualquer estímulo, o ato de sorrir tem a capacidade de desencadear e intensificar uma sensação de felicidade graças ao aumento dos níveis de serotonina (7,20,21,37). Por outro lado, o simples ato de franzir a testa pode resultar na redução dos níveis de serotonina (7). Até mesmo sorrisos falsos parecem melhorar o humor de uma pessoa (38).

Os músculos Corrugador e Prócero, localizados na região da glabella, são ativados durante emoções negativas, como a raiva, o medo e a tristeza. Estudos eletromiográficos demonstraram posteriormente a sua alta ativação na PDM (35). Por outro lado, os músculos zigomáticos, envolvidos no sorriso desempenham um papel importante no humor positivo (35).

Ao paralisar temporariamente e reversivelmente os músculos faciais, o tratamento com a Toxina Botulínica interrompe o feedback emocional negativo que o franzir da testa estimula no nosso cérebro. Desta forma, o *Botox* influencia positivamente os doentes com PDM (6,7,11,12,20,23,25,28,37,40,42,44,46).

De realçar que a paralisia induzida pela Toxina Botulínica deve ser completa, já que uma atividade residual pode ser suficiente para sustentar o feedback proprioceptivo (1, 10, 25).

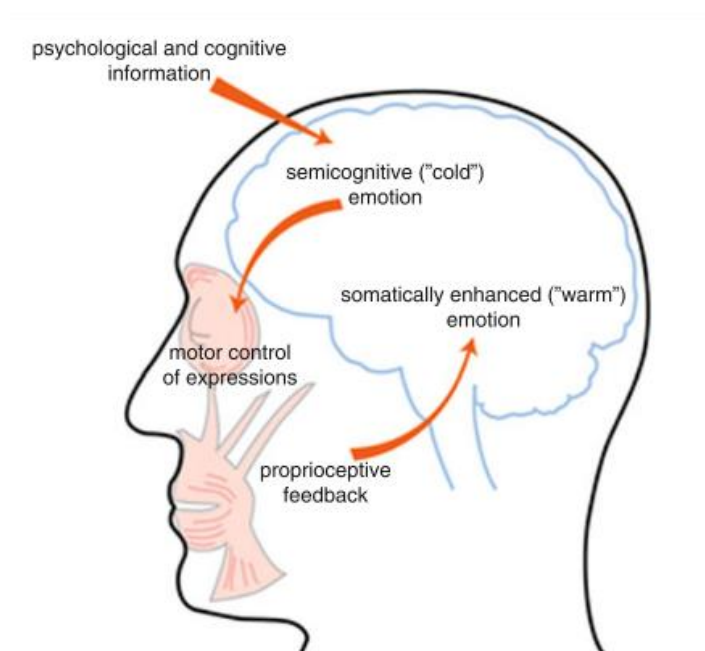


Figura 2: Hipótese do Feedback Facial (retirada da referência (1))

3.2 Ação no Sistema Límbico e Amígdala

Wolmer et al. 2012 e Finzi e Rosenthal et al 2014 relataram que os doentes que responderam à medicação antidepressiva mostraram uma grande redução da atividade na amígdala e em várias outras áreas cerebrais, o que indica que mudanças precoces no processamento emocional a envolver a amígdala e outras estruturas estão associados a uma melhoria clínica da PDM (1). As ligações diretas entre os músculos Corrugadores e Próceros da face e a amígdala fornecem um circuito neuroanatômico, que constitui um alvo para o tratamento PDM com a Toxina Botulínica (23).

Tal como previamente mencionado, a amígdala é uma estrutura cerebral chave no processamento de emoções particularmente negativas(29) . A Toxina Botulínica reduz a sua ativação através do bloqueio da libertação da Acetilcolina, sendo assim capaz de produzir um efeito positivo sobre o humor (3,7,24,39). A modulação da atividade da amígdala pela toxina botulínica dá a esta terapia o potencial para tratar uma ampla gama de patologias psiquiátricas já abordadas previamente, uma vez que as mesmas também estão associadas a uma desregulação da amígdala (23,33,47).

3.3 Expressão positiva do Fator Neurotrófico Derivado Do Cérebro (BDNF)

Recentemente foi demonstrado que a injeção da Toxina Botulínica é capaz de regular positivamente o nível de expressão proteica do BDNF no hipocampo e na amígdala, o que pode explicar a sua atuação na PDM (1,10,20).

3.4 Elevação dos Níveis de Monoaminas

A administração da Toxina Botulínica mostrou aumentar significativamente os níveis de NE no corpo estriado e os níveis de 5-HT no hipotálamo, hipocampo e córtex pré-frontal (23) . Ao aumentar os níveis de monoaminas, a Toxina Botulínica poderá atuar no tratamento da PDM (1,10,23,32,33).

3.5 Transporte Transneuronal:

Após a sua injeção, a Toxina Botulínica sofre um transporte transneuronal direcionado para estruturas do sistema nervoso central envolvidas na regulação do humor e das emoções (1). Estudos relataram que a Toxina Botulínica tem capacidade de ultrapassar os grupos musculares alvo do local da injeção, sendo capaz de atuar sobre grupos musculares afastados dos que foram o alvo primário do tratamento (14).

Mesmo que a toxina botulínica não seja transportada para o SNC em quantidades significativas, a sua ação periférica pode levar a alterações neuroplásticas responsáveis pelo seu Efeito Antidepressivo (14,29).

3.6 Memória de Stress Muscular Distribuída:

A inter-relação recíproca e mutuamente reforçadora da ação muscular e do humor não estão confinadas aos mecanismos elucidados pela Hipótese do Feedback Facial. A tensão muscular em diversas regiões do corpo é um sintoma frequentemente reportado na PDM, podendo ser tanto uma manifestação psicomotora, como um potencializador do humor deprimido.

O relaxamento muscular progressivo é um método bem estabelecido no tratamento desta doença. Sendo assim, a redução do tônus muscular, alcançada pela injeção da Toxina Botulínica pode neutralizar o humor deprimido (14).

3.7 Neuroinflamação

Apesar de poucas, existem algumas evidências que apoiam que a Toxina Botulínica é capaz de diminuir a expressão de fatores pró-inflamatórios derivados da microglia (células do SNC com função imunitária), inibindo a sua ativação no SNC. Deste modo, a Toxina Botulínica diminui o desenvolvimento da neuroinflamação e a consequente sintomatologia depressiva (3).

3.8 A Toxina Botulínica e a estética

A definição de beleza é subjetiva, mas não há dúvidas que uma boa aparência está ligada a uma sensação de serenidade e confiança, capaz de promover uma sensação de bem estar, com maior envolvimento nas atividades individuais e sociais (36).

Por outro lado, a presença de defeitos congênitos ou adquiridos na aparência e forma física podem, a longo prazo, levar ao isolamento, resultando na evicção das relações sociais o que, em casos mais graves, pode culminar em PDM e outras Perturbações do humor (36).

Espera-se portanto que, ao melhorar a aparência, a Toxina Botulínica possa prevenir a PDM e melhorar diferentes graus da doença (2,36).

Os padrões de beleza tem mudado ao longo dos séculos e a área da Medicina Estética tem sido cada vez mais reconhecida(1). Podemos mencionar o envelhecimento e a busca por uma aparência mais jovem como um outro motivo recorrente de procura da medicina estética. O envelhecimento é um processo biológico inevitável, no qual tanto determinantes intrínsecos quanto extrínsecos levam progressivamente a uma perda da estrutura, integridade e função fisiológica (1).

As conhecidas linhas de expressão glabellares são produzidas pela contração dos músculos Corrugadores e Prócero, localizados ao nível da Glabella. A injeção da Toxina Botulínica permite temporariamente a correção dos músculos mencionados, ao inibir a sua atividade (2,32,36). A facilidade de injeção e as complicações mínimas do procedimento, aliadas a um resultado estético rápido e satisfatório contribuem para o sucesso do tratamento (1,2,21).

Para além dos benefícios estéticos alcançados pelo relaxamento da musculatura glabellar, o bem-estar emocional, o humor e o comportamento social e psicológico parecem aumentar, contrariamente aos sentimentos de irritabilidade, bem como o humor deprimido e ansioso que se encontram diminuídos (16,23,29). Constatou se portanto uma relação causal entre a preservação da beleza da face e da aparência e um risco reduzido dos indivíduos virem a sofrer de PDM no futuro. Nesse sentido, procedimentos de preservação da beleza têm sido usados como terapias alternativas em pacientes com Perturbação Depressiva *Major* (9,37,43).

Outros possíveis mecanismos adicionais ou alternativos à evidência de que a Toxina Botulínica pode ser usada no contexto da Medicina Estética para tratar a Perturbação Depressiva *Major* incluem os efeitos placebos da sua aplicação, bem como a melhoria na imagem corporal, autoestima e as interações sociais associadas às mudanças estéticas. (25).

Para o sucesso do tratamento, antes da injeção da Toxina Botulínica deve ser feito um cuidadoso exame físico que procure as condições gerais da pele, como danos causados pelo sol , manchas de pigmentação, tonicidade e perfusão. A investigação do sistema cardiovascular bem como do tónus geral tem igualmente grande importância (1).



Figura 3 - Linhas de expressão glabellares produzidas pela contração dos músculos Corrugadores e Próceros (retirado da referência (9))

Discussão

De acordo com os critérios do DSM-5, da escala de avaliação da Depressão de Hamilton (HAMD) e da escala de Depressão de Beck, no final do período experimental dos estudos realizados, os participantes com PDM mostraram uma melhoria significativa dos seus sintomas depressivos. Esta melhoria pode ser explicada pelo efeito estético da Toxina, pelo efeito da correção sintomática de doenças comórbidas à PDM e pela Hipótese do feedback facial (1,21,25,37,41).

Destaco o estudo levado a cabo pelo departamento de dermatologia de ciências médicas da Universidade do Irão, cujo objetivo passou por examinar os efeitos terapêuticos da injeção da Toxina Botulínica no humor depressivo em doentes diagnosticados com PDM ao encaminhá-los para as clínicas com o intuito de melhorar a sua estética (43).

Os utentes foram posteriormente submetidos a injeções intramusculares nas áreas anatómicas faciais que compreendiam as linhas de expressão da testa e da circunferência dos olhos (43). Com base neste estudo, foi observada uma queda considerável na pontuação dos níveis de PDM, avaliada pela Escala de Depressão de Beck, em quase todos os utentes que tinham algum grau de depressão antes da investigação, o que indicou a alta eficiência da injeção da Toxina Botulínica facial como técnica de aperfeiçoamento estético facial na melhoria da PDM (43).

De seguida, destaco outros estudos que pretendiam avaliar os efeitos da Toxina Botulínica no tratamento dos sintomas da PDM comórbidos a doenças, como a Enxaqueca Migranosa, o Blefarospasmo e o Hemispasmo Facial (9,12,37,38,49).

Estes estudos revelaram uma redução clinicamente significativa nos sintomas depressivos comparativamente aos doentes do grupo placebo, o que sugeriu os possíveis efeitos benéficos adicionais alcançados pela Toxina, além da redução da cefaleia sentida na Enxaqueca Migranosa (9,49) e da melhoria dos distúrbios motores sentidos no Blefarospasmo e no Hemispasmo facial (38).

Adicionalmente outras investigações foram especificamente direcionadas com a finalidade de comprovar que a Toxina Botulínica poderia tratar a PDM por via da Hipótese do Feedback Facial, nomeadamente pelo impacto que o feedback facial tem na nossa experiência emocional (8). Nesse sentido, Strack et al levou a cabo uma investigação na qual foi pedido a uma parte dos participantes para assistirem a desenhos animados enquanto seguravam uma caneta com os dentes, enquanto aos restantes foi lhes pedido para assistirem aos desenhos animados segurando a caneta entre os lábios.

O pretendido era que os participantes a segurar a caneta apenas com os dentes, contraíssem principalmente os músculos Zigomático Maior e Risório, usados na resposta

do sorriso, enquanto que aqueles que seguravam a caneta entre os lábios não conseguiam contrair esses músculos (11).

Verificou-se que os participantes que seguravam a caneta entre os dentes e contraíram ativamente os músculos associados ao Sorriso, perceberam os desenhos animados como mais engraçados comparativamente aos que seguraram a caneta entre os lábios (11), o que é consistente com a ideia de que a ativação dos músculos do sorriso retroalimenta as emoções positivas e que os músculos faciais não apenas expressam as nossas emoções, mas também modulam o nosso humor.

Daqui se conclui que a injeção da Toxina Botulínica afeta processos emocionais no SNC através dos músculos da expressão facial, pela interrupção do ciclo de feedback proprioceptivo emocional (11,23).

No entanto, os estudos realizados com o intuito de avaliar os mecanismos terapêuticos da Toxina Botulínica no tratamento da PDM estão associados a algumas limitações.

Uma delas passa pela difícil seleção dos participantes de forma confiável, devido aos potenciais efeitos estéticos associados ao tratamento, que são previamente conhecidos pelos doentes e que podem sobrestimar as capacidades antidepressivas da Toxina Botulínica e que podem sobrestimar as capacidades (1,20,21).

O impacto prévio da imagem que a pessoa tinha de si mesma antes do estudo e o modo como isso pode afetar o *outcome* do tratamento não foi uma variável alvo dos estudos realizados. Isto indica que a autoestima de cada doente não foi tida em conta na produção de resultados, o que pode enviesar os mesmos.

Para além do número reduzido de participantes abrangidos, um outro fator limitante passa pelo sexo dos participantes. Os doentes do sexo masculino estavam presentes em número significativamente menor comparativamente aos do sexo feminino, o que limita a generalização dos resultados (1,15,21,25,33,37). Tal pode ser, em parte atribuído à própria epidemiologia da doença, uma vez que a PDM é mais prevalente em mulheres (15).

Quanto às fórmulas e doses usadas da Toxina Botulínica, a dose parece não ter sido um fator preponderante, dado que os resultados obtidos entre as diferentes doses foram semelhantes (1,13,15,25,33,37).

No que toca às fórmulas da Toxina Botulínica, verificou-se que uma alteração no domínio de ligação ao recetor C-terminal da Toxina mostrou uma maior ligação à membrana neuronal e, portanto, uma maior eficácia na paralisia dos músculos, associada também a uma menor difusão sistémica (3,28).

Um dos maiores desafios atuais passa por fazer chegar o tratamento com a Toxina Botulínica a mais doentes diagnosticados com PDM. A falta de literacia dos utentes diminui o alcance da terapêutica, uma vez que vários doentes desconhecem esta possibilidade e os seus benefícios (28). Assim, explorar o potencial papel da Toxina

Botulínica na gestão da PDM é da maior importância e interesse dado (21,27,41) o seu baixo custo, os efeitos adversos mínimos, o perfil de segurança estabelecido, bem como a longa duração de uma única injeção o tornarem num tratamento alternativo eficaz para indivíduos que não respondem aos antidepressivos padrão (21).

A heterogeneidade dos achados encontrados pelos estudos realizados, bem como a importância de estabelecer *guidelines* para um uso mais corrente desta prática de tratamento na PDM são fatores que atrasam a aplicação rotineira da Toxina na prática clínica. Assim, é essencial o investimento futuro em mais investigações, dado as diversas vantagens já comprovadas da Toxina Botulínica no tratamento desta doença.

Conclusão

A Toxina Botulínica tornou-se numa abordagem inovadora para o tratamento da PDM. São vários os pontos a favor desta opção terapêutica, tais como a sua sustentabilidade a longo prazo, associada a altas taxas de remissão da doença, bem como a um maior perfil de segurança e tolerabilidade em comparação com outros tratamentos antidepressivos.

Esta pode ser uma intervenção mais económica do que outras opções de tratamento, como os fármacos e a psicoterapia. O efeito duradouro de uma única intervenção, evitando a toma de medicação diária é prático e apelativo para todos, não só para os doentes e médicos, como também para o sistema de saúde.

O tratamento com as injeções da Toxina Botulínica é também muito procurado pelos seus efeitos Estéticos, como a diminuição ou a eliminação de determinadas linhas faciais indesejadas.

Assim sendo, a primeira hipótese apontada como a mais provável para explicar a melhoria da sintomatologia depressiva da PDM com a aplicação da Toxina Botulínica foram os resultados estéticos da mesma. A sensação de bem-estar associada à perceção de uma aparência física mais atraente por parte dos doentes está diretamente relacionada com os melhores *outcomes* na autoestima e no humor.

Posteriormente, verificou-se que esta não seria a única explicação para a eficácia deste tratamento, identificando-se outros mecanismos etiológicos de base. Foi demonstrado que quem recebeu este tratamento relatou uma diminuição nos níveis de medo e tristeza e um aumento do conforto emocional, os quais tiveram com uma duração superior aos efeitos cosméticos e da paralisia muscular.

Adicionalmente, doentes com linhas de expressão severas e fixas que não apresentaram a melhoria estética esperada após a injeção da Toxina Botulínica, bem como uma percentagem significativa de participantes que não apresentavam quaisquer rugas de expressão visíveis antes do tratamento sugere, mais uma vez que os mecanismos explicativos da Toxina Botulínica como terapêutica da PDM não se deveriam simplesmente a uma melhoria da aparência.

Concluo, ainda, que a ação da Toxina Botulínica não depende do local de injeção, uma vez que as injeções noutras regiões do corpo além da glabella demonstraram um efeito curativo semelhante, o que me permite inferir que a melhoria da sintomatologia depressiva obtida pelo tratamento vai além de um mero benefício estético.

Referências:

1. Wollmer MA, Magid M, Kruger THC, Finzi E. Correction: The use of botulinum toxin for treatment of depression (Handbook of Experimental Pharmacology, (2019), 10.1007/164_2019_272). Vol. 263, Handbook of Experimental Pharmacology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 279.
2. Nowińska M, Kozyra M, Racziewicz P, Kaczerska M, Śmiech N, Milanowska J. Botox or the new face of the fight against depression - literature review. Journal of Education, Health and Sport. 2021 Aug 21;11(8):268–75.
3. Li Y, Liu T, Luo W. Botulinum Neurotoxin Therapy for Depression: Therapeutic Mechanisms and Future Perspective. Front Psychiatry. 2021;
4. Cosio T, Campione E. A new hypothesis in botulin therapy for depression: Insula cortex modification. Vol. 32, Dermatologic therapy. 2019. p. e13008--e13008.
5. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. Front Cell Neurosci. 2019;13(August):1–25.
6. Ten Donkelaar HJ, Insausti R, Van Domburg P, Küsters B, Hashizume Y, Hori A. The limbic system. In: Clinical Neuroanatomy: Brain Circuitry and Its Disorders. Springer International Publishing; 2020. p. 745–830.
7. Finzi E. Botulinum Toxin Treatment for Depression: A New Paradigm for Psychiatry. Vol. 15, Toxins. MDPI; 2023.
8. Psychiatric Association A. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 - 5ª Edição.
9. Kels L. Depression roundtable: Is there a role for BoNT? 2023;
10. Sachdev PS, Mohan A, Taylor L, Jeste D V. DSM-5 and mental disorders in older individuals: An overview. Vol. 23, Harvard Review of Psychiatry. Taylor and Francis Ltd.; 2015. p. 320–8.
11. Barbui C. Clinical use of the diagnostic criteria for major depressive disorder. Vol. 24, Epidemiology and Psychiatric Sciences. Cambridge University Press; 2015. p. 464–5.
12. Figueira ML, Sampaio D, Afonso P. Manual de Psiquiatria Clínica. Lidel; 2014. 57–75 p.
13. Li Y, Zhu T, Shen T, Wu W, Cao J, Sun J, et al. Botulinum toxin A (BoNT/A) for the treatment of depression: A randomized, double-blind, placebo, controlled trial in China. J Affect Disord. 2022 Dec 1;318:48–53.

14. Makunts T, Wollmer MA, Abagyan R. Postmarketing safety surveillance data reveals antidepressant effects of botulinum toxin across various indications and injection sites. *Sci Rep.* 2020 Jul;10(1):12851.
15. Brin MF, Durgam S, Lum A, James L, Liu J, Thase ME, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of major depressive disorder: A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adult females. *Int Clin Psychopharmacol.* 2020 Jan 1;35(1):19–28.
16. Sakurai H, Yonezawa K, Tani H, Mimura M, Bauer M, Uchida H. Novel Antidepressants in the Pipeline (Phase II and III): A Systematic Review of the US Clinical Trials Registry. Vol. 55, *Pharmacopsychiatry*. Georg Thieme Verlag; 2022. p. 193–202.
17. Peng GJ, Tian JS, Gao XX, Zhou YZ, Qin XM. Research on the Pathological Mechanism and Drug Treatment Mechanism of Depression. Vol. 13, *Current Neuropharmacology*. 2015.
18. Moreno R, Moreno D, Soares M. *Psicofarmacologia de antidepressivos*.
19. Teng CT, De Castro Humes E, Demetrio FN. Depressão e comorbidades clínicas Depression and medical comorbidity. Vol. 32, *Rev. Psiq. Clín.* 2005.
20. Coles NA, Larsen JT, Kuribayashi J, Kuelz A. Does Blocking Facial Feedback Via Botulinum Toxin Injections Decrease Depression? A Critical Review and Meta-Analysis. *Emotion Review.* 2019 Oct 1;11(4):294–309.
21. 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(1):211E--220E.
22. Zhu C, Wang K, Yu T, Liu H, Wollmer MA, Krüger THC. Comment on effects of botulinum toxin type A on mood and cognitive function in patients with Parkinson's disease and depression. *Am J Transl Res.* 2021;13(4):10962–3.
23. Li Y, Liu J, Liu X, CJ S, QL Z, ZH W, et al. Antidepressant-Like Action of Single Facial Injection of Botulinum Neurotoxin A is Associated with Augmented 5-HT Levels and BDNF/ERK/CREB Pathways in Mouse Brain. [Internet]. Vol. 35, *Neuroscience bulletin*. 2019. p. 661–72.
24. de Figueiredo Costa AC, da Silva EC, Gondim DV. Botulinum Toxin in Facial Aesthetics Affects the Emotion Process: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 20, *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. Korean College of Neuropsychopharmacology; 2022. p. 600–8.
25. Kattimani V, Vinay R, Tiwari C, Gufran K, Wasan B, Shilpa PH, et al. Botulinum Toxin Application in Facial Esthetics and Recent Treatment Indications (2013-2018). 2019;

26. Brideau-Andersen A, Brin MF, Dolly JO. Botulinum neurotoxins: Future innovations. *Medicine (United States)*. 2023 Jul;102:E32378.
27. Sykianakis D, Stratigos A, Chatziioannou A, Christodoulou C. Botulinum toxin type A treatment is associated with improved social and psychological behavior: A retrospective study. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Jan;21(1):142–8.
28. Dressler D, Johnson EA. Botulinum toxin therapy: past, present and future developments. *J Neural Transm*. 2022;129(5–6):829–33. [doi=10.1007/s00702-022-02494-5](https://doi.org/10.1007/s00702-022-02494-5) &partnerID=40&md5=30f181cae5f661439bad38a3afa8f97e
29. Wollmer MA, Magid M, Kruger THC, Finzi E. Treatment of Depression with Botulinum Toxin. Vol. 14, *Toxins*. MDPI; 2022.
30. Dong H, Fan S, Luo Y, Peng B. Botulinum toxin relieves anxiety and depression in patients with hemifacial spasm and blepharospasm. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:33–6.
31. Ceylan D, Erer S, Zarifoğlu M, Türkeş N, Özkaya G. Evaluation of anxiety and depression scales and quality of LIFE in cervical dystonia patients on botulinum toxin therapy and their relatives. *Neurol Sci*. 2019;40(4):725–31.
32. Axel Wollmer M, Neumann I, Magid M, Kruger TH. Shrink that frown! Botulinum toxin therapy is lifting the face of psychiatry. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2018;153(4):540–8.
33. Arnone D, Galadari H, Rodgers CJ, Östlundh L, Aziz KA, Stip E, et al. Efficacy of onabotulinumtoxinA in the treatment of unipolar major depression: Systematic review, meta-analysis and meta-regression analyses of double-blind randomised controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*. 2021;35(8):910–8.
34. Lehnert F, Neumann I, Krüger THC, Wollmer MA. Botulinum Toxin Therapy for Psychiatric Disorders in Clinical Practice: A Retrospective Case Study. *Toxins (Basel)* 2023;15(6):385–96.
35. Brennan C. Botulinum toxin type - A (BoNT-A) injections of the corrugator muscles for aesthetics and depression? *Plastic Surgical Nursing*. 2016;36(4):167–9.
36. Khademi M, Roohaninasab M, Goodarzi A, Seirafianpour F, Dodangeh M, Khademi A. The healing effects of facial BOTOX injection on symptoms of depression alongside its effects on beauty preservation. *J Cosmet Dermatol [Internet]*. 2021;20(5):1411–5.
37. Rudorfer M V. Botulinum Toxin: Does it have a Place in the Management of Depression? *CNS Drugs* . 2018;32(2):97–100.
38. O’Grady C. Botox depression treatment raises eyebrows. *Science (1979) [.]*. 2021 Jun;372(6549):1378.

39. Georgiou P, Beaglehole B, Reichenberg JS, Magid M, Li Y, Shao A, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin vs. Placebo in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11:603087.
40. Finzi E, Kels L, Axelowitz J, Shaver B, Eberlein C, Krueger TH, et al. Botulinum toxin therapy of bipolar depression: A case series. *J Psychiatr Res*. 2018;104:55–7.
41. Chugh S, Chhabria A, Jung S, Kruger THC, Wollmer MA. Botulinum Toxin as a Treatment for Depression in a Real-world Setting. *J Psychiatr Pract*. 2018 Jan;24(1):15–20.