

DESVENDANDO O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA ESTÉTICA E EM ENFERMIDADES

DISCOVERING THE USE OF BOTULINIC TOXIN IN AESTHETICS AND IN DISEASES

Letícia Caroline dos Reis¹, Diana Uchôas Luz¹, Anna Beatriz Alves da Silva¹, Flaviana Ribeiro Fernandes², Isabela Bacelar de Assis³

Resumo

A mais forte neurotoxina conhecida, denominada Toxina Botulínica, é produzida através de fermentação pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*. Foi inicialmente introduzida na medicina para o tratamento do estrabismo e hoje é aplicada no tratamento de várias outras enfermidades e é largamente utilizada na estética. Há sete tipos dessa neurotoxina: A, B, C1, D, E, F e G e além desses há um outro sorotipo denominado C2 que é produzido pela bactéria, mas não pode ser caracterizado como uma neurotoxina. Todos os sorotipos agem inibindo a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular pré-sináptica, o que impede a contração muscular. Porém, os únicos utilizados comercialmente são os do tipo A e B, sendo o primeiro mais potente e mais utilizado. Os efeitos adversos da toxina, não são tão comuns, os mais relatados são: ptose, diplopia, dor e hematomas porém, os riscos são baixos. São mais comuns efeitos indesejados devido a doses erradas e técnicas de aplicação incorretas. Com isso, para sua utilização o profissional deve estar devidamente habilitado, ter uma boa técnica de aplicação e conhecer as doses corretas. Na terapêutica traz alívio da dor e melhora algumas funções fisiológicas; na estética, é mais utilizada para prevenção e reversão das rugas formadas pelas linhas de expressão. Seus resultados são satisfatórios e apesar dos mesmos serem reversíveis não é necessária intervenção cirúrgica, por esses motivos está em constante crescimento no mercado. O presente artigo procura trazer de forma revisional, informações sobre essa toxina e sua aplicabilidade na Biomedicina Estética, área extremamente renomada e muito promissora.

Palavras – chave: toxina botulínica, dermatologia, botulismo, estrabismo, distonias, espasticidade e hiperidrose.

1 Graduanda em Biomedicina, Faculdade São Lourenço - UNISEPE.

2 Farmacêutica, Doutora em Fisiologia e Farmacologia, Docente da Faculdade São Lourenço – UNISEPE.

3 Biomédica, Mestre em Ciências da saúde, Docente e coordenadora da Biomedicina na Faculdade São Lourenço - UNISEPE.

Abstract

The strongest known neurotoxin, called Botulinum Toxin, is through fermentation by the anaerobic bacterium *Clostridium botulinum*. It was introduced in medicine for the treatment of strabismus and today it is applied in the treatment of several other diseases and is widely applied in aesthetics. There are seven types of this neurotoxin: A, B, C1, D, E, F and G and in addition to these there is another serotype called C2 that is produced by the bacterium but cannot be used as a neurotoxin. All serotypes act by inhibiting the release of acetylcholine at the presynaptic neuromuscular junction, which prevents muscle contraction. However, the ones used commercially are types A and B, the first being more powerful and more used. The adverse effects of the toxin are not so common, the most reported are: ptosis, diplopia, pain and bruises, but the risks are low. More common unwanted effects are due to wrong doses and incorrect application techniques. Thus, for its use the professional must be properly qualified, have a good application technique and know how to correct doses. The tool brings pain relief and improves some physiological functions; in aesthetics, it is more used to prevent and reverse wrinkles formed by expression lines. Its results are satisfactory and although they are reversible, surgical intervention is not necessary, for these reasons it is constantly growing in the market. This article seeks to revise information about this toxin and its applicability in Biomedical Aesthetics, an extremely renowned and very promising area.

Keywords: botulinum toxin, dermatology, botulism, strabismus, dystonias, spasticity and hyperhidrosis.

1. Introdução

A Toxina Botulínica (TxB) é uma neurotoxina oriunda da fermentação de uma bactéria chamada *Clostridium botulinum* e, apesar de ser considerada um dos venenos mais potentes já encontrados na natureza, em pequenas doses vem sendo utilizada em diversas situações patológicas e tem seu uso consagrado na estética (BARBOSA e BARBOSA, 2017).

Desde o início dos tempos, o ser humano está preocupado com a aparência, buscando se enquadrar aos padrões de beleza da sociedade. Na qual, a expectativa de vida sofreu um aumento aliado ao crescimento do poder aquisitivo, fazendo com que a estética se torne uma área renomada, onde há estimulação na pesquisa e desenvolvimento, para que seja possível suprir o desejo da população em contornar as marcas do tempo (BRATZ, 2016; VICENTE, 2017).

A TxB é empregada em procedimentos cosméticos no Brasil desde os anos 2000, após sua aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Sua utilização vem crescendo consideravelmente em procedimentos estéticos, a fim de retardar, prevenir ou tratar o envelhecimento e os sinais que vem com ele (MARTINS et al., 2016).

Seu mecanismo de ação é a inibição da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos, gerando uma paralisia flácida no local. É muito utilizada por possuir um efeito reversível, tornando-a mais segura quando aplicada de forma correta por um profissional capacitado (COLHADO, BOEING e ORTEGA, 2009; MARTINS et al., 2016).

As aplicações da toxina vão muito além da estética. Primeiramente, ela fora utilizada somente para fins terapêuticos, tendo início em um estudo para o tratamento de estrabismo realizado por Alan Scott, em 1978. Nesta época, sua utilização se restringia a distúrbios neurológicos que causavam espasmos na musculatura estriada como o blefaroespasma, a distonia cervical, a espasticidade e em distúrbios da dor, incluindo a enxaqueca. Anos depois, suas indicações se estenderam ao tratamento da hiperidrose e para fins cosméticos, sendo que esse número de novas aplicações está em constante ascensão (LANG, 2004; ANTONIO et al., 2014; BARBOSA e BARBOSA, 2017).

Desde sua aprovação até os dias atuais, a TxB vem sendo muito utilizada, pois são inúmeras as possibilidades de aplicação que estão em constante evolução, seguidas pelos resultados extremamente satisfatórios. Conhecer mais sobre ela é garantir resultados de sucesso, evitando reações adversas e a antecipação do fim de seus efeitos terapêuticos.

2. Objetivos

De acordo com o exposto acima, o objetivo deste trabalho foi analisar o mecanismo de ação da TxB, suas aplicações em diferentes áreas, os prós e contras destes tratamentos, além de comparar com os efeitos obtidos na terapêutica com a área estética.

3. Metodologia

Foi realizada uma pesquisa na literatura de caráter exploratório-descritivo, nas seguintes bases de dados eletrônicas: Bireme, Google Acadêmico, Ministério da Saúde, Pubmed e Scielo; visando obter informações sobre o uso da Toxina Botulínica na estética e terapêutica. Para a seleção dos arquivos foram utilizadas as palavras chaves: toxina botulínica, dermatologia, botulismo, estrabismo, distonias, espasticidade e hiperidrose. Posteriormente foram selecionados artigos publicados entre os anos de 1998 a 2020, em português e inglês, as informações obtidas foram agrupadas, organizadas e discutidas neste trabalho.

4. Desenvolvimento

4.1 Histórico

A história da TxB teve início em 1817, através da primeira publicação sobre botulismo (nome dado a intoxicação por TxB) feita pelo físico Justinus Kerner. O autor relacionou as mortes ocorridas por intoxicação alimentar na Europa com um veneno presente em salsichas defumadas, inclusive, o termo “botulus” do latim que significa salsicha, foi utilizado para nomear a doença anos mais tarde, em 1871 (PANICKER e MUTHANE, 2003; COLHADO, BOEING e ORTEGA, 2009)

De acordo com as características clínicas apresentadas pelos pacientes, Kerner escreveu duas monografias, mas, foi somente no ano de 1895, na Bélgica, durante um surto de botulismo que o microbiologista Emile Van Ermengem conseguiu isolar com sucesso a bactéria responsável pela doença, a qual chamou de *Bacillus botulinus*, mas que mais tarde foi renomeada como *Clostridium botulinum*. E, além disso, descobriu o mecanismo de ação responsável pela toxicidade do botulismo. Tais descobertas foram publicadas somente em 1897 (LANG, 2004; CERESER et al., 2008; SILVA, 2012).

Clostridium botulinum é uma bactéria Gram-positiva, anaeróbia e esporulada que através da fermentação, libera uma neurotoxina de origem proteica denominada Toxina Botulínica, uma das mais potentes toxinas bacterianas conhecidas (NIGAM e NIGAM, 2010).

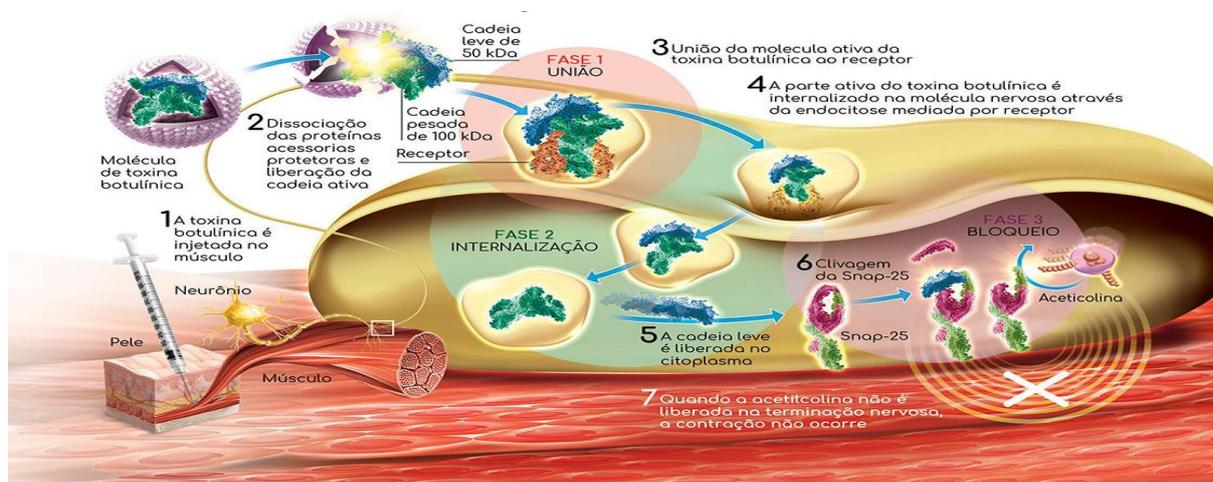
O ano de 1978 marca o início do uso da TxB na medicina, através de um estudo realizado pelo oftalmologista Alan Scott, que visava o tratamento do estrabismo. Posteriormente, o seu uso se estendeu para o tratamento de enfermidades neurológicas, oftálmicas e para fins estéticos (COLHADO, BOEING e ORTEGA, 2009; ANTONIO et al., 2014).

4.2 Mecanismo de ação

A TxB age seletivamente nas sinapses colinérgicas e ocasiona um bloqueio na liberação de acetilcolina na junção neuromuscular pré-sináptica; o que causa uma paralisia flácida, e pode até levar a morte devido à paralisação de músculos respiratórios. Porém, ela não ultrapassa a barreira hematoencefálica, não causando alterações na condução neural de sinais elétricos e nem na síntese e armazenamento de acetilcolina (COLHADO, BOEING e ORTEGA, 2009; SPOSITO, 2009; ANTONIO et al., 2017).

O processo de inibição da liberação de acetilcolina ocorre em várias etapas (figura 1). Primeiramente, a molécula da TxB se liga irreversivelmente aos receptores de membrana pré-sináptica do terminal nervoso motor, esses receptores serão responsáveis pela endocitose da neurotoxina na terminação nervosa e podem variar dependendo do sorotipo injetado. O receptor do tipo A é a proteína SV2, enquanto o do tipo B é a sinaptotagmina (SPOSITO, 2004; UNNO, SAKATO e ISSY, 2005; MACHADO e MENEGAT, 2018).

Figura 1: O mecanismo de ação da Toxina Botulínica



Fonte: (FLÁVIO, 2018).

Após sua interiorização, sofrerá uma clivagem proteolítica seletiva, tornando-se ativa e dando origem a duas cadeias polipeptídicas, uma leve e outra pesada, elas são ligadas entre si por uma ponte dissulfeto e essa ligação é fundamental para que a molécula efetue a sua atividade biológica (MEUNIER et al., 2002; POLI e LEBEDA, 2002; SPOSITO, 2004; DRESSLER e BENECKE, 2007).

A cadeia pesada é a responsável pela ligação específica aos receptores neuronais colinérgicos e forma canais iônicos seletivos transmembrânicos, voltagem dependentes, que auxiliam a translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurônio (SILVA, 2012).

A cadeia leve é a porção catalítica e proteolítica, sendo responsável pela toxicidade da TxB. No citoplasma neuronal, ela se liga ao complexo proteico SNARE, realizando sua clivagem proteolítica; como esse complexo é um mediador da fusão de vesículas, isso impede a ancoragem da vesícula sináptica na superfície interna da membrana celular, ocasionando um bloqueio da fusão vesicular, que impede a liberação de acetilcolina (COLHADO, BOEING e ORTEGA, 2009; SPOSITO, 2009; SILVA, 2012).

O tempo de ação da toxina varia de 3 a 4 meses, a funcionalidade é reestabelecida quando os novos brotamentos axonais substituem as placas terminais bloqueadas. Em alguns casos, antes da completa recuperação da terminação nervosa, pode ocorrer o brotamento nesse local, conhecido como neoinervação. Isso leva a uma antecipação da contração muscular. Essa neoinervação se retrai ao final do tempo de ação da toxina botulínica (NIGAM e NIGAM, 2010; MACHADO e MENEGAT, 2018).

Além da paralisia muscular, a TxB também está relacionada a inibição reflexa espinal, promove o bloqueio das fibras autonômicas de músculos lisos e glândulas exócrinas e possui ação analgésica por bloquear a substância P, o glutamato e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. Por não ultrapassar a barreira hematoencefálica, também possui efeitos indiretos sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), como: inibição reflexa, reversão das alterações da inibição recíproca, da inibição intracortical e de potenciais evocados somatossensoriais (MAIO, 2011; MARQUES, 2014).

4.3 Tipos

Atualmente são conhecidos e identificados oito sorotipos produzidos pela *C. botulinum* (A, B, C1, C2, D, E, F e G), mas apenas sete deles são neurotoxinas, C2 é o único que não se encaixa nesta descrição. Eles são reconhecidos com base na especificidade antigênica de cada exotoxina, existem algumas variações características no mecanismo de ação, proteína intracelular e potência, mas o efeito de inibir a liberação da acetilcolina na terminação nervosa é comum em todas as sete (SETLER, 2002; MACHADO e MENEGAT, 2018).

Dentre todos os sorotipos existentes, somente A e B estão disponíveis comercialmente. Eles são produzidos em laboratório sendo uma substância estável, cristalina e liofilizada; a qual se associa a albumina humana, e para utilização é necessária sua diluição em NaCl 0,9 %. Para fins estéticos, a reconstituição segue um padrão de 100 U de toxina para 1mL de NaCl 0,9%, para diminuir a possibilidade de difusão e a dor durante a aplicação, pois quanto menor o volume, menor a distensão. Já em outros casos, como no tratamento de hiperidrose e neuralgia pós-herpética, a reconstituição é feita em 2mL de NaCl, já que nesses casos a toxina precisa atingir maior dispersão (COLHADO, BOEING e ORTEGA, 2009; SPOSITO, 2009; FILHO e PECORA, 2012).

A Toxina Botulínica do tipo A (TBA) é a mais utilizada e a mais potente, tendo um tempo de ação maior; por esse motivo, sua utilização foi inicialmente para fins terapêuticos e somente anos depois, seu uso se estendeu para a área estética. Já a neurotoxina do tipo B tem utilidade, principalmente, no tratamento de distúrbios neurológicos. Se um paciente apresentar um caso raro de desenvolvimento de anticorpos contra um tipo de toxina, o outro pode ser utilizado para dar continuidade ao tratamento, pois possuem funções semelhantes, mas são antigenicamente distintos (BERRY e STANEK, 2012; PECORA e FILHO, 2012).

4.4 Aplicações terapêuticas

Essa neurotoxina tem efeito útil em diversas condições em que se pode observar uma contração muscular excessiva ou inapropriada, sua eficácia também é muito encontrada em enfermidades, algumas delas são: estrabismo, blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonias de membros e outras distonias, espasticidade e hiperidrose. Traz uma alta especificidade que lhe confirma vantagens entre as neurotoxinas, sua ação e utilização são ampliadas fazendo com que seja muito estudada desde a última década, causando um aumento de sua indicação (SPOSITO, 2004; ANTONIO et al., 2014).

4.4.1 Distonias

Define-se distonia: “contrações involuntárias de um ou mais músculos, causada por um distúrbio neurológico”. Podem ser divididas em primária (sem razão aparente) ou secundária (causada por uma doença). São classificadas de acordo com a idade com que teve início; origem etiológica – primária e secundária; e pelas regiões comprometidas do corpo, sendo que por essa última classificação ainda se dividem em: Distonia focal, distonia segmentar, hemidistonia, distonia multifocal e generalizada. E classificadas no CID (Classificação Internacional de Doenças) como: distonia induzida por drogas;

distonia familiar idiopática; distonia não-familiar idiopática; torcicolo espasmódico; distonia orofacial idiopática; blefaroespasma; outras distonias; espasmo hemifacial. A TxB é utilizada para tratar a maior parte de distonias focais e distonias segmentadas. O comitê de especialistas é que irá avaliar os casos que farão uso dessa neurotoxina (BRASIL. Ministério da Saúde, 2009).

4.4.1.2 Estrabismo

A primeira utilização da TxB na terapêutica de doenças, foi por Alan Scott, para correção do estrabismo (enfermidade que causa desvio da linha da visão dos bulbos oculares); ele afirmou que essa, causaria a paralisia do músculo, temporariamente, e auxiliaria o alinhamento dos olhos. Com a contínua pesquisa, hoje, sua aplicação é indicada para estrabismo concomitante, paralítico ou restritivo (SCOTT, 1981).

A TxB age bloqueando o transporte de cálcio, o que acarreta o bloqueio de acetilcolina pré-sináptica na terminação nervosa da fibra muscular, ficando a mesma, impossibilitada de contrair. Em razão da força que passou a ter após o procedimento, o músculo oposto a esse, faz o alinhamento ocular o que melhora a visão binocular. Dependendo da dose que foi aplicada, pode ter eficácia de até seis meses; é necessária revisão do tratamento após a utilização da neurotoxina. Sua indicação é para casos em que há grandes chances de se conseguir uma visão binocular para o paciente, ou quando a cirurgia não é indicada; no mais, serve como paliativo devido ao resultado passageiro (HORGAN, LEE e BUNCE, 1998; WATTIEZ et al., 2000; ITURRIAGA e VALENZUELA, 2001; ROWE e NOONAN, 2012).

Para utilizá-la para esse fim, o diagnóstico e indicação devem ser precisos, com profissional devidamente habilitado e experiente no método de aplicação. Podem ocorrer complicações inesperadas ao emprego dessa neurotoxina: perfuração óptica, hemorragia retrobulbar, bloqueio de glândulas ciliares, hipertrofia, diplopia e ptose transitória; a última mais frequente, com baixa incidência em adultos e com incidência de 25% em crianças; as outras são mais raras. Também não se deve utilizar anestesia geral, pois ela impede o uso da guia eletromiográfica, por bloquear movimentos espontâneos dos olhos (SUGANO, FERNANDEZ e REHDER, 2013).

4.4.1.3 Blefaroespasma

O blefaroespasma – tipo de distonia focal – caracteriza-se por contrações involuntárias anormais bilaterais de músculos dos olhos, mais frequentemente o orbicular; essa condição pode se estender a músculos vizinhos devido à atividade compensatória. No início da doença, os sinais vão e voltam, porém

se a condição se agravar muito, pode ocorrer a cegueira funcional do indivíduo. Stress psicológico (depressão, ansiedade, obsessivo-compulsivos), luz intensa, fadiga etc., influenciam no desenvolvimento e até mesmo aparecimento desse distúrbio muscular. Essa condição, também pode ser tratada com a TxB e em 70% a 90% dos casos há êxito. No entanto, alguns estudos indicam que com o tempo, pode ocorrer uma resistência à toxina devido a sua imunogenicidade, que estimula a produção de anticorpos. Contudo, isso dependerá de fatores como: a dose a ser aplicada, frequência dessas aplicações, doses adicionais em curto período e da dose acumulada. Ainda não há estudos que comprovem ao certo a dose mínima e frequência de aplicação para evitar a produção de anticorpos (SOUZA e CAVALCANTI, 2016; SANTOS e QUARESMA, 2017).

As reações adversas da TxB para o blefaroespasmão estão relacionadas à entrada do produto ou técnica realizada de forma incorreta (malfeita) e incluem: ptose palpebral – reação adversa mais apontada (ocorre em 5% dos casos e persiste, no máximo, por 2 semanas); e visão duplicada. Sendo que em pacientes idosos, devido a condições naturais, deve-se ter mais cuidado para não aparecer hematomas no local (MOGUEL, 2003; MARQUES, 2014).

4.4.1.4 Distonia cervical ou Torcicolo espasmódico

Outro tipo de distonia focal, é o Torcicolo Espasmódico (distonia cervical) que causa mudanças da postura cefálica devido a contrações involuntárias de fibras musculares da região cervical, condição dolorosa para maior parte dos pacientes. A intensidade das contrações é relativa. O cansaço e o estresse podem intensificar o espasmo, assim como repousar ou deitar-se, pode diminuir essa intensidade (BRASIL. Ministério da Saúde, 2009).

Com a utilização da toxina, a maioria dos pacientes apresentam melhora em relação a dor (80-100%) e a movimentação involuntária (70-90%). A fisioterapia é um tratamento auxiliar que contribuirá com a correção muscular e com o alcance de melhores resultados (SPOSITO, 2004; BRATZ, 2016).

O efeito adverso mais apresentado pelos pacientes que fazem o uso da TBA é a disfagia. Essa disfagia pode estar relacionada com a entrada da TxB no tecido, e ocorrer devido a doses altas ou relacionada a fibra muscular que foi injetada. Em alguns casos pode ocorrer complicações respiratórias (quadro grave); e em outros, pode ocorrer pneumotórax (quadro muito grave), porém é raro (BRASIL. Ministério da Saúde, 2009; MARQUES, 2014).

4.4.2 Espasmo hemifacial

A característica do espasmo hemifacial (EH) são as contrações involuntárias de músculos inervados pelo nervo facial, devido a pressão sobre ele de um ramo anormal da artéria cerebelar. Começam, normalmente, na porção periorbital do rosto. Com o tempo outros músculos inervados pelo facial, localizados do mesmo lado da face são atingidos, o que acarreta mais gravidade ao caso (OSAKI e JÚNIOR, 2004).

Essa condição pode ser bilateral, porém raramente acontece; na maioria dos casos é unilateral. Acomete principalmente indivíduos com idade entre 50 a 80 anos; sendo que o sexo feminino é mais atingido e apresenta-se mais do lado esquerdo do rosto do que no direito. Mesmo dormindo ou anestesiado, os espasmos podem continuar fazendo até mesmo o paciente acordar. A principal complicação é dificultar a visão, apesar de afetar o portador esteticamente (BARBOSA et al., 1998).

O tratamento com a TxB tem apresentado ótimos resultados. Com uma boa aplicação os efeitos duram de 4 a 5 meses. Os efeitos colaterais incluem alteração do ângulo oral e desestabilização labial como consequência singular, além de ptose e visão dupla, os mesmos citados para blefaroespasmo. Ao manusear a toxina na fibra muscular, deve-se tomar cuidado para não ocorrer a disseminação para outros músculos; e as doses devem apenas bloquear as contrações involuntárias indesejadas, sem paralisar totalmente o tecido, pois poderia comprometer a função dele (MOGUEL, 2003; GUIMARÃES, ROSAS e SIMÕES, 2007).

4.4.3 Espasticidade

A espasticidade decorre da excitabilidade em excesso do estiramento do músculo causado pelo aumento do tônus muscular, dependente de velocidade. Suas principais causas são: paralisia cerebral, lesão medular e lesões encefálicas – tumorais, vasculares, traumáticas etc. O indivíduo apresenta hiper-reflexia e outros sinais como: diminuição da força do musculo, hipotrofia, paralisia, movimentos mais lentos, perda de controle dos movimentos, reflexos polissinápticos, sinal de Babinsky e siscinesias; nos casos mais graves e não tratados pode acontecer alterações musculares, fibrose, contraturas e atrofia muscular (SPOSITO, 2004, SOUZA e CAVALCANTI, 2016).

A TxB é muito indicada para o tratamento dessa condição. O resultado do tratamento com essa neurotoxina dependerá da dose aplicada (resultado dose-dependente), e do local de aplicação, pois a resposta será maior se injetada nos pontos motores musculares (TEIVE, ZONTA e KUMAGAI, 1998; HESS et al., 2017).

Dependendo do grau de comprometimento do paciente, o médico pode utilizar outras formas de tratamento, além da TBA. É recomendado usar mais de um tipo de medida para conseguir o resultado desejado. Essa toxina deverá agir de forma a não trazer risco de perda funcional ao paciente e ao mesmo tempo reduzir a espasticidade e suas implicações (BRASIL. Ministério da Saúde, 2017).

Os efeitos adversos mais observados são: dor e hematoma locais, fraqueza muscular e atrofia, infecção e alteração da transpiração. Pode aparecer ainda cansaço, reações alérgicas, prurido e fraqueza generalizada, sendo os mesmos leves ou moderados e parciais. Os mais graves observados foram disfagia e dificuldade respiratória, sobretudo em crianças com paralisia cerebral. Alguns desses problemas são relacionados com doses muito altas da neuroproteína; por isso é necessário conhecimento da técnica de aplicação e dose do produto (BRASIL. Ministério da Saúde, 2017).

4.4.4 Hiperidrose

A hiperidrose caracteriza-se por sudorese abundante e descontrolada. Devido a isso, na maioria das vezes o portador tem problemas sociais, como incomodo físico, alterações psicológicas, constrangimentos, entre outros (REIS, GUERRA e FERREIRA, 2011).

Pode ser primária, doença benigna, idiopática e crônica. Geralmente é simétrica, bilateral e focal. Em alguns casos, há histórico familiar. Tem relação com o sistema nervoso autossômico simpático – é desenvolvida pela hiperatividade dele, ocasionando hipertrofia glandular. Como consequência, as glândulas sudoríparas écrinas de algumas partes do corpo vão secretar em excesso. Quando secundária, está relacionada a uma doença de base como exemplo o hipotireoidismo, diabetes melito. Se muito intensa pode causar odor por causa da decomposição de células mortas, fungos e bactérias (WESTPHAL et al., 2011; SILVA, 2018).

A TxB também está sendo utilizada para o tratamento da hiperidrose plantar, palmar e axilar, dentre outras. Como reação adversa pode ser observado eritema, edema, dor, hematomas e equimoses. Fraqueza de músculos adjacentes também pode ser observada e vai ter mais importância nos casos da hiperidrose palmar devido o comprometimento da função manual; porém passa em alguns dias. Todas as reações serão diminuídas se a técnica de aplicação for realizada corretamente e a TBA estiver em doses e diluição corretas (NAUMANN, 2003).

4.4.5 Dor

A TxB quando usada para o alívio de dores vem sendo eficaz, age no enfraquecimento seletivo da musculatura findando o ciclo espasmo-dor, concedendo uma redução sustentada da dor. A melhora efetiva na dor possibilita uma recuperação em longo prazo de melhor qualidade, pois abre espaço para o paciente praticar até mesmo exercícios físicos (SPOSITO, 2004; COLHADO, BOEING e ORTEGA, 2009).

4.5 Aplicações cosméticas

O casal de autores Carruthers, observou durante o tratamento de blefaroespasma uma diminuição nas linhas de expressão próximo a área de aplicação da toxina e em 1992 e publicou um artigo sobre o assunto, dando início as pesquisas sobre a utilização cosmética da TxB (BRATZ, 2016; MACHADO e MENEGAT, 2018).

Envelhecer é um processo natural pelo qual todos os organismos vivos passam. Nesse processo haverá, com o passar do tempo, alterações fisiológicas e funcionais de cada parte do corpo. As características do envelhecimento não serão apenas cronológicas, mas também envolve fatores externos, ou seja, depende do estilo de vida de cada pessoa, como um exemplo: a exposição ao sol. Processo esse que será principalmente visível na pele em suas regiões mais expostas, como: face, pescoço e colo. E apesar de envelhecer fazer parte do amadurecimento, muitas pessoas sofrem com a baixa autoestima nessa etapa da vida. Com isso, a toxina botulínica teve seu destaque nos tratamentos estéticos em todo o mundo. Os resultados obtidos com a utilização dessa neurotoxina são satisfatórios, contudo, os profissionais que fazem seu uso concordam que deve ser utilizada moderadamente para não chegar ao ponto de ausência de expressão da face do indivíduo (BIOT, ACIOLY e CARVALHO, 2012; MESKI, 2012; PORTELA e DUTRA, 2018).

As rugas são chamadas de marcas de expressão, pois ocorrem devido às expressões faciais que utilizamos no dia a dia para demonstrar sentimentos e emoções. Com o passar do tempo, essas expressões ficam e vão se gravando na face, ou seja, as rugas se tornam permanentes ao longo do tempo. Pode haver rugas – linhas, depressões, sulcos – em qualquer parte do corpo, mas são especialmente formadas em locais onde a espessura da pele é mais fina (VICENTE, 2017).

São causadas por vários motivos: fatores intrínsecos, extrínsecos, ação muscular, contorno do rosto ou hábitos articulares. Alguns fatores relacionados à aceleração da formação das rugas são: exposição solar - a radiação solar é um oxidante celular, que indiretamente vai alterar o DNA, fibras colágenas e elásticas das células, contribuindo para a formação e acentuação de rugas- ; fatores genéticos: peles negras

são mais resistentes ao sol que peles claras devido a maior concentração de eumelanina, ou seja, haverá maior formação de rugas em peles claras; tabagismo: o movimento de fechar os olhos para se proteger da fumaça intensifica rugas periorais e periorbitais, além de que o cigarro diminui a oxigenação da pele e aumenta a oxidação, acelera o metabolismo e a perda de colágeno; ressecamento superficial da pele: glândulas sebáceas com o passar da idade tendem a atrofiar ou diminuir, deixando a pele mais ressecada, pois tem função de produzir óleo para hidratar e lubrificar (ANTONIO e ANTONIO, 2016).

4.5.1 Toxina Botulínica do Tipo A (TBA)

A TBA é utilizada na estética por apresentar maior potência e duração, essa neurotoxina é muito utilizada no terço superior da face, obtendo-se resultados especialmente bons relacionados a rugas dinâmicas (aquelas resultadas do envelhecimento tegumentar e de repetidas contrações do músculo). Ao ser injetada, irá atingir apenas o sistema nervoso periférico – nervos. Ou seja, não atravessa a barreira hematoencefálica (MARTINS et al., 2016; BRITO e BARBOSA, 2020).

Apesar de existirem oito sorotipos diferentes de toxina, somente A e B são liberados para a prática clínica, sendo que a TBA é a única utilizada na estética e liberada no Brasil. Isso ocorre, pois, a Toxina Botulínica tipo B (TBB) necessita de doses maiores, tem maior capacidade de difusão, menor atividade biológica e é mais imunogênica em comparação com a TBA. O que acarretaria a produção de anticorpos contra TBB e levaria a uma falha terapêutica após um pequeno número de aplicações (MORAIS e NOVIELLO, 2016; SANTOS e QUARESMA, 2017).

Há várias marcas de TBA disponíveis no mercado, porém apesar de serem do mesmo tipo e possuírem mecanismos de ação similares, diferem na formulação, maneira de fabricação, no tamanho do complexo e na presença ou ausência de proteínas associadas. Por esse motivo a Food and Drug Administration (FDA), a fim de diferenciar as formulações e evitar efeitos adversos, estabeleceu nomes para os medicamentos: Toxina onabotulínica, abobotulínica e incobotulínica. Atualmente existem cinco marcas aprovadas pela ANVISA no Brasil, sendo elas: (BARBOSA, 2014; MARÇON e STEINER, 2016, BORGES, 2018).

- Botox® - Toxina onabotulínica A: ONA (Allergan, Inc., Irvine, Califórnia);
- Dysport® - Toxina abobotulínica A: ABO (Ipsen Ltd., Berkshire, Reino Unido);
- Prosigne® - TBA (Lanzhou, China);
- Xeomin® - Toxina incobotulínica A: INCO (Merz Pharma, Frankfurt);

- Botulift® - TBA (MedyTox Inc., Coreia do Sul).

O Botox® foi a primeira marca aprovada para uso terapêutico e estético, em 1989. Para que novas marcas fossem aprovadas era necessário passar por um estudo comparativo com a marca pioneira, visando baixo índice de efeitos adversos e equivalência nos resultados clínicos. Alguns indivíduos não sabem o que é Toxina Botulínica, mas provavelmente já ouviram falar do Botox®, tamanha a popularidade da marca; até hoje é uma das mais utilizadas na prática clínica, juntamente com a Dysport® (BRATZ, 2016; MACHADO e MENEGAT, 2018).

São produzidas através de uma cultura de *Clostridium botulinum*, cujo meio contém amina N-Z e extrato de levedura, utilizando principalmente a cepa *Hall* que possui proliferação rápida e segura. Sua comercialização é feita na forma de pó congelado à vácuo estéril no caso do Botox® e pó liofilizado injetável nas outras marcas. O Botox® é purificado através de repetidas precipitações e separações, já a Dysport® por meio de cromatografia em coluna. Na fabricação da Xeomin® há uma série de etapas cromatográficas para remover as proteínas complexantes, a fim de evitar que ocorra a inativação, desnaturação, degradação e perda de atividade biológica do conteúdo (NIGAM e NIGAM, 2010; MARÇON e STEINER, 2016; BORGES, 2018).

Como as TBA estão disponíveis na forma de pó é necessária sua diluição para proceder o seu uso, em soro fisiológico a 0,9% que deve ter pH entre 4,5 e 7 ligeiramente ácido, pois os produtos não são tamponados e um pH mais baixo pode provocar ardor. Durante a diluição é preciso evitar a formação de bolhas e a agitação do frasco, o mesmo se aplica ao sugar o medicamento com a seringa. Como a molécula da toxina é grande, movimentos bruscos podem quebrá-la ou desativá-la (AYRES e SANDOVAL, 2016).

A diluição deve ser feita pelo profissional após avaliar as necessidades do paciente. Nas bulas esses são os valores: para o Botox® é recomendada diluição de 100 unidades em 0,5 a 10 ml de solução salina (1 a 20 U/0,1 ml), para a Dysport® de 300 unidades em 0,6 a 2,5 ml (120 a 500 U/ml). Já para Prosigne®, Botulift® e Xeomin® 100 unidades em 0,5 a 8 ml de solução salina (1,25 a 10 U/0,1 ml). Acredita-se que quanto maior a diluição, maior a difusão para locais não desejados e menor o tempo de duração, mas ainda não há um consenso na literatura sobre isso (MARÇON e STEINER, 2016; BARBOSA e BARBOSA, 2017).

A atividade biológica da TBA é definida através da DL50, que é uma dose letal média, mais especificamente a dose de toxina necessária para matar 50% do grupo teste, que é realizado em ratos e varia de acordo com a marca. É assim que é definida a dose do produto para tratamento e isso é de extrema importância para que haja segurança e eficácia (MACHADO, SOUZA e SALLES, 2020).

4.5.2 Procedimento

É muito importante individualizar o paciente conhecendo seu perfil demográfico (idade, sexo, estado civil, religião, residência, escolaridade e profissão); o seu estado psicológico determinando se está apto a receber o procedimento e compreender as suas expectativas com ele. Esse processo deve ser feito em um pré-atendimento esclarecendo mitos e expectativas irreais, informando o paciente sobre o resultado, a durabilidade, as possíveis intercorrências e os efeitos colaterais do procedimento (BRATZ, 2016; FRANÇA, 2016).

A aplicação da toxina deverá seguir as características pessoais de cada indivíduo, pois cada pessoa tem um tipo de expressão, alguns, expressões mais rígidas, outros, expressões mais suaves. E de acordo com sua expressão são definidos em (MAIO, 2011):

- Cinéticos: movimentos naturais, ou seja, movimentos sem exageros;
- Hipercinéticos: contraem excessivamente determinado grupo muscular;
- Hipocinéticos: movimentos lentos de determinado grupo muscular. Com expressividade é baixa;
- Tônico: Expressividade e tônus muscular normais.
- Hipertônicos: Possuem distorção anatômica e rugas compostas. Já não relaxam mais um determinado grupo muscular. Geralmente nas regiões frontal, glabellar, periorbital, comissuras dos lábios e pescoço e as platismas;
- Hipotônicos e/ou hipocinéticos: indivíduo pode apresentar pouca expressividade, flacidez cutânea e o relaxamento de músculos em excesso, além de ptose.

No entanto, não significa que se um indivíduo tem em determinada parte da face um padrão, ele não pode apresentar em outra parte outro padrão. Sendo assim, além de o tratamento variar para cada indivíduo, pode variar de acordo com a região facial. Além de ser de extrema importância o conhecimento detalhado da anatomia facial para utilização e aplicação dessa neurotoxina (MAIO, 2011).

Antes de fazer uso da TxB deve-se fazer a definição da área muscular a ser puncionada, que na maioria das vezes é a de maior volume. A solução será aplicada em vários pontos do feixe muscular; nos músculos menores é aplicada em menos regiões e nos músculos maiores em mais regiões. Na ficha do paciente, deve-se constar a quantidade e marca utilizada, pontos aplicados, data da aplicação e do retorno (BARBOSA e BARBOSA, 2017).

4.5.3 Locais e Técnica de Aplicação

A face é constituída por músculo levantador: músculo frontal; e músculos abaixadores: músculo orbicular do olho, corrugador, prócero; sendo a glabella formada pelos dois últimos tipos citados (MACHADO e MENEGAT, 2018).

A forma de contração do musculo frontal pode ser igual ou desigual, isso varia de pessoa para pessoa. Ele tem origem na gálea ósseo da frente e está inserido nas fibras musculares do prócero, corrugador e orbicular do olho. É notável sua contração em indivíduos calvos, por isso a toxina deve ser aplicada na área sem cabelo (FAGIEN, 1999).

Os pontos são marcados nas linhas transversais da frente. São utilizados, normalmente, de 1 a 3 unidades, com intervalos de 1,5 cm através do meio da testa; devendo ter no mínimo 2 cm acima das sobrancelhas. Em pessoas que apresentam ptose de sobrancelha ou de pálpebra superior, na maioria das vezes é melhor não tratar esse músculo, porém, se for o caso, aplicar 3 cm acima. Se aplicado altas doses na região frontal, pode ocorrer ausência de expressão, ptose de sobrancelha e agravamento de ptose de pálpebra superior e dificuldade para olhar para cima (CARRUTHERS e CARRUTHERS, 2001).

O tratamento com a toxina botulínica, na região frontal, deve vir sempre acompanhado com o tratamento da mesma toxina na região glabellar, dando mais suavidade a expressão facial. Os resultados virão em até 15 dias, por isso não é indicado reaplicações antes desse período (MESKI, 2012).

O complexo glabellar tem seu início na parte nasal do osso da frente, se estende tanto dos lados como para cima, até o terço médio da sobrancelha. Nesse complexo encontra-se o músculo prócero e o músculo corrugador do supercílio; sendo que o primeiro é um musculo com pouca espessura, estreito e superficial; é ele que forma as rugas horizontais nasais. Já o segundo é um músculo profundo localizado na porção média e superficial lateral. Ao se contrair, é visível a formação de ondulação na pele (GOODMAN, 1998; KNIZE, 2000).

Nos músculos corrugadores, geralmente, a aplicação é feita na parte inferior e superior. Em homens, na região inferior, aplica-se de 2 a 8 unidades e nas mulheres, nessa mesma região, aplica-se de 2 a 6 unidades. E na região superior, em homens aplica-se de 4 a 12 e nas mulheres de 4 a 8 unidades. Essa aplicação deverá ser feita 1 cm acima da margem óssea supraorbital. Já no músculo prócero, aplica-se de 2 a 8 unidades em uma linha medial, abaixo da junção dos supercílios, em um único ponto localizado no centro (MESKI, 2012).

Pacientes que tem os chamados “pés de galinha”, ou seja, rugas na região periocular dos olhos, se beneficiam com a excessiva aplicação na elevação das sobrancelhas, pois isso suaviza esses tipos de

rugos. Para determinar os pontos no músculo periocular, o paciente deve forçar ao máximo o sorriso, esses pontos vão variar de 2 a 5, com 2 a 4 unidades por ponto. Será aplicado onde há a formação de rugas, com distância de 1 a 2 cm da margem óssea orbital, para não ocorrer complicações. A injeção deve ser bem superficial para evitar hematomas (MACHADO e MENEGAT, 2018).

Atentar-se também para o excesso de toxina na região dos músculos zigomáticos, onde a contração dos mesmos forma linhas que originam o sorriso, pois em excesso pode dar um efeito artificial e em homens pode ficar com aspecto feminino (WIEDER e MOY, 1998).

Há dois tipos de aplicação da toxina: a microinjeção e a técnica padrão. Na microinjeção, ela será injetada na derme em pequenas quantidades (quantidades menores que 0,025 mL), muito superficial e com uma distância média de 1 cm, com agulha de calibre 30 ou 32. Na técnica padrão, o volume será de 0,05 mL ou mais, dependerá do tipo de músculo, a agulha terá o mesmo calibre que na técnica de microinjeção, ou seja, 30 a 32, em ângulo perpendicular ou oblíquo. Nessa técnica, o risco de comprometer o tecido é menor (AVRAM et al., 2008, MAIO, 2011).

A TxB a ser injetada precisa ser distribuída pelos diferentes pontos marcados. Quando se insere a agulha pode ser feita uma leve aspiração do êmbolo da seringa para ter certeza de que não atingiu o interior de um vaso sanguíneo. Com a região anterior das têmporas deve-se ter mais atenção, devido as artérias localizadas nessa região. Atentar-se também a técnica e velocidade de aplicação do produto, que deve ser feita de forma lenta (BARBOSA e BARBOSA, 2017).

4.5.4 Anticorpos contra TBA

Os efeitos da toxina começam a ser percebidos entre o terceiro e décimo dia da aplicação e duram de 6 semanas a 6 meses, variando de paciente para paciente, dependendo da dose e local de aplicação. Sendo que, pacientes que usam a TBA por mais tempo percebem um prolongamento em seu efeito (BRATZ, 2016).

Há pacientes em que o tratamento começa fazer menos efeito ou nenhum efeito com o passar do tempo, isso pode ser atribuído ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra a TxB. Por isso, é indicado que a dose e a frequência de aplicação sejam as menores possíveis (BRASIL. Ministério da saúde, 2009).

Como toxina é um complexo proteico envolto por proteínas, no corpo humano irá se comportar como antígeno, tendo potencial para induzir uma resposta imune, que pode ser primária quando logo na primeira aplicação não se obtém resultados ou secundária, quando a falha dos efeitos ocorre após algumas

aplicações. Estudos revelam que a remoção das proteínas que envolvem a TxB reduz as chances de formação de anticorpos, sem que o efeito terapêutico seja alterado (SILVA, 2018).

A exposição a TxB pode gerar dois tipos de anticorpos, os neutralizantes e os não neutralizantes. Os neutralizantes são os capazes de bloquear os efeitos farmacológicos da toxina, já os não neutralizantes são produzidos contra as proteínas que envolvem a toxina não interferindo em sua eficácia, porém podem aumentar o risco de formação dos anticorpos neutralizantes (MORAIS e NOVIELLO, 2016).

A taxa de formação de anticorpos (imunogenicidade) relatada na literatura é baixa, alguns fatores podem colaborar para que isso ocorra, como: pequenas mudanças no processo de produção, que podem acarretar uma mudança na estrutura tridimensional das proteínas, prejudicando seu desempenho clínico e alterando sua imunogenicidade; a quantidade de toxina inativa no produto, que deve ser o menor possível garantindo bons efeitos terapêuticos e diminuindo seu potencial antigênico; a presença das proteínas envoltórias que podem gerar anticorpos não neutralizantes, induzindo a produção dos neutralizantes e aplicações de doses elevadas em pequenos intervalos, já que a imunogenicidade é dose-dependente e pode aumentar em aplicações frequentes (MORAIS e NOVIELLO, 2016; SILVA, 2018).

4.5.5 Efeitos adversos

Entre os efeitos adversos mais comuns estão (FILHO e PECORA, 2012):

- Equimoses (hematomas) que aparecem mais comumente na região frontal e periorbicular, podendo ser evitadas com uma compressa gelada logo após o procedimento;
- Cefaleia cuja origem é desconhecida e pode ocorrer na aplicação frontal, com duração de até 4 semanas, sendo tratada com analgésicos;
- O excesso de produto pode levar a perda de expressão, paralisia muscular incompleta e invasão de músculos indesejados devido a dispersão;
- Ptose palpebral devido a dispersão da toxina por meio do forame orbital, acometendo o músculo levantador da pálpebra superior, esse efeito pode perdurar por até 1 mês, para evitá-lo deve-se respeitar 1 cm de distância da margem óssea orbital superior e cuidar com a injeção muito baixa na lateral do nariz pois, a toxina pode se dispersar através do septo orbital;
- Ptose de sobrancelhas em consequência ao uso de altas doses na região frontal, onde a toxina deve ser aplicada 2,5 cm acima da sobrancelha, nos pontos entre as linhas hemipupilares;
- Sinal Mefisto (sobrancelhas com aspecto demoníaco) para correção utiliza-se uma ou duas unidades de TxB nas fibras laterais da região frontal;

- Bunny lines que se caracterizam pelo aparecimento ou intensificação de linhas nasais após aplicação na região da glabella, a correção é feita com duas unidades da TxB nos dois lados do nariz, no músculo nasal acima da linha nasofacial, para evitar a ptose labial;
- Diplopia que é uma alteração no ângulo dos olhos, causando visão dupla, ocorre no tratamento das rugas periorbitares, onde o volume aplicado deve ser pequeno, a fim de evitar comprometimento no músculo retolateral, com uma distância de pelo menos 1 cm da margem óssea lateral da órbita.

5. Considerações Finais

A aplicação da Toxina Botulínica se tornou um procedimento muito valorizado e conhecido nos âmbitos terapêutico e cosmético, seus ótimos resultados fazem com que as pesquisas acerca desse assunto sejam cada vez mais interessantes.

O biomédico é um dos principais profissionais responsáveis por manusear essa toxina, sendo habilitado pelo Conselho Federal de Biomedicina– CFBM, em 21 de fevereiro de 2011, na resolução de número 197. Onde consta que o profissional pode efetuar procedimentos não-cirúrgicos e não invasivos pertinentes a área estética. Contudo, o biomédico não poderá fazer uso da TxB com finalidade terapêutica (BRASIL, CFBM, Nº - 197, DE 21 DE FEVEREIRO DE 2011).

Para atuar como biomédico esteta, é necessário realizar uma pós-graduação na área em uma instituição reconhecida pelo MEC ou ter no mínimo 500 horas de estágio supervisionado. Com seus conhecimentos, o profissional poderá tornar o processo de envelhecimento menos prejudicial na aparência e mais prazeroso na autoestima e isso, conseqüentemente, trará um aumento na qualidade de vida (BRASIL, CFBM, Nº - 200, DE 1º DE JULHO DE 2011).

Este trabalho revisional, buscou esclarecer as principais aplicações e o modo de uso da toxina, dado que a mesma possui uma vasta gama de benefícios embora, haja o inconveniente da imunogenicidade e a necessidade de profissionais altamente qualificados e treinados para executar uma boa técnica de aplicação.

Além do entendimento da técnica outro pré-requisito é conhecer o histórico do paciente obtendo informações importantes tais como: se ele faz ou não uso de medicamentos (uso de antibióticos concomitantemente), gestantes ou lactantes e se possui desordens no sistema nervoso periférico ou neuromuscular, pois esses, necessitam de uma avaliação diferenciada ou até mesmo que a aplicação não seja de imediato (SILVA, 2012).

Portanto, deve-se respeitar o tempo de reaplicação, sempre individualizando o paciente, traçando um caminho seguro e eficaz para evitar efeitos indesejados, garantindo assim, um procedimento bem sucedido. De acordo com o histórico dessa toxina, fica claro que o desenvolvimento na área é muito promissor e traz benefícios reais, cuja técnica segura, se executada de maneira correta, é lucrativa, bem como promove satisfação aos profissionais e pacientes que usufruem dela.

Referências bibliográficas

ANTONIO, C.R., et al. Toxina botulínica: revisão de sua aplicabilidade em doenças ao alcance do dermatologista **Surgical & Cosmetic Dermatology**, vol. 6, núm. 3, 2014, pp. 668-676 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

ANTONIO, J. R.; ANTONIO, C. R. Toxina Botulínica na Dermatologia: A Expressão Facial no Desenvolvimento das Rugas. **Guanabara Koogan**, Rio de Janeiro, p. 36-45, 2016.

AVRAM, M. M. et al. Cryolipolysis TM for Subcutaneous Fat Layer Reduction. **Lasers in Surgery and Medicine**. 41:703–08 2009.

AYRES, E.L.; SANDOVAL, M.H.L. Toxina Botulínica na Dermatologia: guia prático de técnicas e produto. 1. ed., Rio de Janeiro: Editora **Guanabara Koogan**, 2016.

BARBOSA, C.M.R.; BARBOSA, J.R.A. Toxina botulínica em odontologia. 1. ed., Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2017.

BARBOSA, E.R., et al. Espasmo Hemifacial Familiar: Relato de dois casos. *Arq. Neuro-Psiquiatria*. vol.56 n.1 São Paulo Mar. 1998.

BARBOSA, P. M. Avaliação da eficácia e efeitos colaterais de duas apresentações da toxina botulínica tipo A no tratamento da distonia cervical idiopática. 2014. 79 p. Dissertação (Mestrado em Neurologia) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Ribeirão Preto, 2014.

BERRY, M. G.; STANEK, J. J. Botulinumneurotoxin A: A review. **Elsevier**, [s. l.], 2012

BIOT, M. D. P. R. N.; ACIOLY, P. M. G.; CARVALHO, J. C. Nefertiti e rugas do colo. *Cosmiatria e Laser: prática no consultório médico*. São Paulo: **Ac Farmacêutica**, 2012. pp. 354-359.

BORGES, M. J. Efeito da Toxina Botulínica tipo A no tratamento de espasticidade de pacientes com sequelas de AVC e sua influência na funcionalidade: Meta-análise. 2018. 90

p. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas a Saúde) - Universidade Federal de Goiás, Jataí, 2018.

BRASIL. Ministério da saúde, secretaria de atenção à saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 2, DE 29 DE MAIO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade.

BRASIL. Ministério da saúde, secretaria de atenção à saúde. PORTARIA Nº 376, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2009. Saúde Legis - Sistema de Legislação da Saúde.

BRATZ, P. D. E. Toxina botulínica tipo A: Abordagens em saúde. **Revista Saúde Integrada**, Santo Ângelo, v. 8, ed. 16, 23 fev. 2016.

BRITO, A. S.; BARBOSA, D. B. M. A utilização da toxina botulínica tipo A para alcançar a estética facial. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de ensino e pesquisa**, Londrina, v. 36, ed. 70, p. 75-83, 2020.

CARRUTHERS, J.; CARRUTHERS, A. Botulinum toxin type A: history and current cosmetic use in the upper face. **Semin Cut Med Surg**. 2001; 20(2):71-8.

CERESER, N. D., et al. Botulismo de origem alimentar. 1 ed. Santa Maria: Ciência Rural, 2008.

COLHADO, O.C.G.; BOEING, M.; ORTEGA, L.B. Toxina Botulínica no Tratamento da Dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Vol. 59, Nº 3, maio-junho, 2009.

DRESSLER, D.; BENECKE, R. Pharmacology of the rapetic botulinum toxin preparations. **Disabil Rehabil**. 2007;29(23):1761-8.

FAGIEN, S. Botox for the treatment of dynamic and hyperkinetic facial lines and furrows: adjunctive use in facial aesthetic. **Surgery**. 1999: 103:701-8.

FLÁVIO, A. Botulinum Toxin for Facial Harmony. [S. l.]: **Quintessence**, 2018.

FILHO, S. T.; PECORA, C. S. Diluição e preparação das toxinas: equivalência de doses entre as toxinas. *Cosmiatria e Laser: prática no consultório médico*. São Paulo: Ac Farmacêutica, 2012. pp. 333-337.

FRANÇA, K. Toxina Botulínica na Dermatologia: Aspectos Psicodermatológicos nos Procedimentos Cosmiátricos. **Guanabara Koogan**, Rio de Janeiro, p. 29-45, 2016.

GOODMAN, G. Botulinum toxin for the correction of hyperkinetic facial lines. **Australasian Journal of Dermatology**. 1998; 39(3):158-63.

GUIMARÃES, J.; ROSAS, M. J.; SIMÕES, F. Eficácia da Toxina Botulínica no Tratamento das Distonias Crânio-Cervicais e Espasmo Hemifacial, Durante um Período de 14 Anos:

Análise Retrospectiva. **Arquivos de Medicina**, Porto, v. 21, ed. 2, p. 55-57, 2007. DOI 2183-2447. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132007000200003. Acesso em: 27 out. 2020.

HESS, D., et al. Modalidades de tratamento da espasticidade: Uma revisão da literatura. **Cadernos de saúde, educação e fisioterapia**, Joinville, v. 4, ed. 7, p. 46-54, 2017.

HORGAN, S. E., LEE, J. P., BUNCE, C. The long-term use of botulinum toxin for adult strabismus. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus**. 1998;35(1):9-16; quiz 44-5.

ITURRIAGA, V. H., VALENZUELA, A. A. Toxina botulínica en estrabismo. **Arch Chil Oftalmol**. 2001;58(1/2):133-6.

KNIZE, D. M. The muscles that act on glabellar skin: a closer look. **Plastic and Reconstructive Surgery**. 2000, 105(1):350-61.

LANG, A. History and uses of BOTOX (botulinum toxin type A). *Lippincott's Case Manag* 2004; 9:109-112.

MACHADO, J. T.; MENEGAT, T.A. Intradermoterapia, preenchimento facial, toxina botulínica, carboxiterapia, microagulhamento e criolipólise. Brasília, 2018.

MACHADO, L. C. S.; SOUZA, T. M.; SALLES, M. M. Toxina Botulínica e seu uso no tratamento do bruxismo. **Facit Business and Technology Journal**, Tocantins, v. 16, ed. 1, p. 108-118, 2020.

MAIO, M. Tratado de medicina estética. Organizador Maurício de Maio. 2. ed. - São Paulo: Roca, 2011.

MARÇON, C. R.; STEINER, D. Toxina Botulínica na Dermatologia: Preparações comerciais disponíveis no Brasil. **Guanabara Koogan**, Rio de Janeiro, p. 79-86, 2016.

MARTINS-R. R., et al. Toxina botulínica tipo a no tratamento de rugas: uma revisão de literatura. *Anais da Mostra Científica da Farmácia*. v.3. n.1. (2016)

MARQUES, J. R. S. A Toxina Botulínica: O seu uso clínico. 2014. 54 p. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

MEUNIER, F. A., et al. Molecular mechanism of action of botulinum neurotoxins and the synaptic remodeling they induce in vivo at skeletal neuromuscular junction. In: Massaro EJ. *Handbook of neurotoxicology*. **Totowa: Human Press**; 2002. p 305-47.

- MESKI, A. P. Terço superior da face: padrões masculinos e femininos. *Cosmiatria e Laser: prática no consultório médico*. São Paulo: Ac Farmacêutica, 2012. pp. 338-343.
- MOGUEL, A. S. Botulinum toxin as a treatment for strabismus in systemic diseases. **Arch Soc Esp Oftalmol** 2003; 78(1):9-14.
- MORAIS, M. H. A.; NOVIELLO, J. C. S. Toxina Botulínica na Dermatologia: Imunologia. **Guanabara Koogan**, Rio de Janeiro, p. 100-106, 2016.
- NAUMANN, M., et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. **Arch Dermatol** 2003; 139:731–6.
- NIGAM, P. K.; NIGAM, A. Botulinum toxin. **Indian Journal of Dermatology**, Indian, v. 55, ed. 1, p. 8-14, 2010.
- OSAKI, M. H.; JÚNIOR, R. B. Qualidade de vida e custos diretos em pacientes com blefaroespasma essencial e espasmo hemifacial, tratados com toxina botulínica-A. 2004. 45-47 p. Artigo (Mestrado em administração da prática oftalmológica) - Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, 2004.
- PANICKER, J. N.; MUTHANE, U. B. Botulinum toxin: Pharmacology and its current therapeutic evidences for use, Department of Neurology, India, vol 51 (4), 2003, pg 455-46: pg 455.
- PECORA, C. S.; FILHO, S. T. Avaliação comparativa entre as propriedades e as características das toxinas botulínicas. *Cosmiatria e Laser: prática no consultório médico*. São Paulo: **Ac Farmacêutica**, 2012. pp. 327-337.
- POLI, M.A.; LEBEDA, F.J. An overview of clostridial neurotoxins. In: Massaro EJ. Handbook of neurotoxicology. **Totowa: Human Press**; 2002. p. 293-304.
- PORTELA, D. P. B.; DUTRA, R. Inovações terapêuticas para rejuvenescimento facial: Uma abordagem biomédica. **Biociências, biotecnologia e saúde**, Curitiba, ed. 20, p. 27-36, 2018.
- REIS, M.D., GUERRA, A.C., FERREIRA, J.P.A. Estudo de pacientes com hiperidrose, tratados com toxina botulínica: análise retrospectiva de 10 anos. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica** 2011; 26(4): 582-90.
- ROWE, F. J., NOONAN, C. P. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. **Cochrane Database Syst Rev**. 2009;(2):CD006499. Update in Cochrane Database Syst Rev. 2012;2:CD006499.
- SANTOS, T. L.; QUARESMA, M. P. Aplicações de toxina botulínica tipo A como um meio terapêutico em doenças distônicas. **Revinter**, Fortaleza, v. 11, ed. 1, p. 84-96, 2017.
- SCOTT, A.B. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. **Trans Am Ophthalmol Soc**. 1981;79:734-70. Review.

SETLER, P.E. Therapeutic use of botulinum toxins: background and history. **Clin J Pain** 2002;18(6 suppl):s119-124.

SILVA, A. L. F. Toxina Botulínica na Biomedicina Estética: Uma revisão integrativa. 2018. 11-37 p. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Biomedicina) - FACENE/RN, Mossoró, 2018.

SILVA, J.F.N. A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações. 2012.154f. Dissertação de Candidatura ao grau de. Mestre em Medicina Legal- Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar Universidade do Porto, Porto, 2012.

SOUZA, O. A.; CAVALCANTI, D. S. P. Toxina Botulínica do tipo A: Aplicação e particularidades no tratamento da espasticidade, do estrabismo, do blefaroespasma e de rugas faciais. **Saúde & Ciência em ação: Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**, Aparecida de Goiânia, v. 3, ed. 1, p. 58-68, 2016.

SPOSITO, M.M.M., Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. **Acta Fisiátrica** 2009; 16(1): 25 – 37.

SPOSITO, M.M.M., Toxina Botulínica do Tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico. **Acta Fisiátrica** 2004; 11(1): 9-12.

SUGANO, D.M.; FERNANDEZ, C. L.; REHDER, J.R.C.L. Uso da toxina botulínica para correção de estrabismo. **Revista Brasileira de Oftalmologia** vol.72 no.5 Rio de Janeiro Sept. /Oct. 2013.

TEIVE, H.A.G.; ZONTA, M.; KUMAGAI, Y. Tratamento da Espasticidade. **Arq. Neuropsiquiatria**. 1998, vol.56, n.4.

UNNO, E.K.; SAKATO R.K.; ISSY A.M. Estudo comparativo entre toxina botulínica e bupivacaína para infiltração de pontos-gatilho em síndrome dolorosa miofascial crônica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 2005; 55:250-255.

VICENTE, E. B. P. Uso da radiofrequência para flacidez facial na Biomedicina Estética. Orientador: Professora Mestre Priscilla Hellen Martinez Blanco Kashiwakura. 2017. 20 f. Artigo (Bacharelado em Biomedicina) - Centro Universitário de Maringá - UniCesumar, Maringá, 2017.

WATTIEZ, R., et al. Correção de estrabismo paralítico por injeção de toxina botulínica. **Arq Bras Oftalmol.** 2000;63(1):71-7.

WESTPHAL, F. L., et al. Prevalência de hiperidrose entre estudantes de medicina. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, 2011.

WIEDER J. M., MOY R. L. Understanding botulinum toxin. Surgical anatomy of the frown, forehead, and periocular region. **Dermatol Surg.** 1998 Nov;24(11):1172-4. PMID: 9834734.