

Núcleo de Estudos e Treinamento Ana Carolina Puga– NEPUGA

Pós Graduação em Biomedicina Estética

**ADRIANA MIRANDA CARVALHO TOMA
LARISSA BHERING DE MORAES CASARINI
LUCILENE MARQUES DA SILVA
MARIA APARECIDA OZONO**

**APLICAÇÕES CLÍNICAS/TERAPÊUTICAS DA TOXINA
BOTULÍNICA TIPO-A E SUAS INTERCORRÊNCIAS**

**SÃO PAULO, SP
2019**

Núcleo de Estudos e Treinamento Ana Carolina Puga– NEPUGA

Pós Graduação em Biomedicina Estética

**ADRIANA MIRANDA CARVALHO TOMA
LARISSA BHERING DE MORAES CASARINI
LUCILENE MARQUES DA SILVA
MARIA APARECIDA OZONO**

**O USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO-A NAS APLICAÇÕES
CLÍNICAS/TERAPÊUTICAS E SUAS INTERCORRÊNCIAS**

Monografia apresentada ao Núcleo de Especializações em Estética Ana Carolina Puga (NEPUGA) para obtenção do título de especialista em Biomedicina Estética/Farmácia Estética

**SÃO PAULO, SP
2019**

Aos nossos familiares pais, maridos e filhos...

nada disso seria possível sem vocês. Pela compreensão e apoio incondicional durante todas as etapas deste curso... tê-los ao nosso lado foi de fundamental importância para o nosso sucesso

RESUMO

Com o aumento da expectativa de vida no Brasil, as pessoas passaram a buscar uma aparência mais jovem e saudável. Hoje a aplicação de toxina botulínica tipo-A é o tratamento mais procurado e indicado no âmbito da estética para o tratamento e prevenção de linhas e rugas dinâmicas e de patologias com distúrbios de movimentos. Basicamente seu mecanismo de ação é inibir a liberação de acetilcolina nos terminais nervosos motores levando a uma diminuição da contração muscular. Os efeitos adversos geralmente estão relacionados à técnica empregada: injeção no lugar incorreto ou dosagem. Também por fatores intrínsecos do paciente: hipersensibilidade e migração da toxina para locais próximos ou não ao local de aplicação. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi descrever as indicações clínicas e terapêuticas da toxina botulínica tipo-A e as possíveis intercorrências ou reações adversas ocorridas após sua aplicação. A partir disso, foi realizada uma extensa revisão bibliográfica de artigos científicos, publicações, livros e teses disponíveis nas principais bases de dados. A partir da literatura consultadas foi possível concluir que apesar das possíveis, porém, evitáveis intercorrências, o uso clínico e terapêutico da toxina botulínica é um recurso eficaz, seguro e consistente para o tratamento de disfunções estéticas e diferentes doenças, fundamentados em evidências clínicas. Para sua utilização é imprescindível conhecimento, treinamento e habilidade profissional para a administração adequada trazendo resultados seguros e gratificantes aos pacientes.

Palavras-chave: toxina botulínica, indicações, estética, intercorrências.

1. Adriana Miranda Carvalho Toma. Graduação em Biomedicina (2000) pela Universidade de Mogi das Cruzes (UMC) – Mogi das Cruzes/SP. Doutora em Bioquímica (2007) pelo Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo/SP.
2. Larissa Bhering de Moraes Casarini. Graduação em Biomedicina (2017) pelas Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU) – São Paulo/SP.
3. Lucilene Marques da Silva. Graduação em Farmácia e Bioquímica (2006) pela Universidade de Guarulhos (UNG)- Guarulhos/SP. Pós graduação em Marketing Farmacêutico (2012) pela Faculdade Oswaldo Cruz (FOC) – São Paulo/SP.
4. Maria Aparecida Ozono. Graduação em Farmácia e Bioquímica (2001) pela Universidade de Guarulhos (UNG)- Guarulhos/SP. Pós graduação em Farmácia Homeopata (2015) pela Faculdade de Ciências da Saúde (FACIS) – São Paulo/SP

SUMÁRIO

RESUMO

1 INTRODUÇÃO.....	5
2 OBJETIVOS.....	8
2.1 Objetivos gerais.....	8
2.2 Objetivos específicos.....	8
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	9
3.1 Histórico.....	9
3.2 Mecanismo de ação.....	11
3.3 Indicações e contra indicações.....	19
3.4 Intercorrências: complicações e efeitos adversos.....	22
4 METODOLOGIA.....	28
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
6 CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

INTRODUÇÃO

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2017 a média da expectativa de vida do brasileiro mudou para 76 anos, a maior da história. Isso representa um salto de 22 anos em relação ao registrado na década de 1960. O binômio “expectativa de vida” *versus* envelhecimento pode ganhar ainda maior destaque quando o relacionamos com a aparência física. Ao mesmo tempo em que cresce a expectativa de vida, valoriza-se cada vez mais a juventude. O interesse em parecer mais jovem sempre fez parte da história, uma vez que beleza está na maioria das vezes, associada à juventude.

Segundo PINTO (2012), o envelhecimento da pele está relacionado tanto com os cuidados com a pele e a qualidade da alimentação, quanto com o bem estar emocional do paciente.

Diversos produtos pra uso tópico ou injetável assim como equipamentos estão sendo anualmente lançados no mercado visando atender ao crescente padrão de beleza. Porém, a velocidade intempestiva com que surgem dificultam o estudo, a confiabilidade e a comprovação científica destes novos produtos.

Por ser um órgão exposto, a pele está sujeita a vários fatores intrínsecos e extrínsecos o que ocasiona o envelhecimento. Com o processo de envelhecimento da face, algumas estruturas, como ossos e tecidos de partes moles, sofrem alterações progressivas e permanentes ao longo do tempo. Como resultado destas alterações ocorrem atrofia óssea e de tecido gorduroso que dá suporte aos músculos e a pele, aumentando a formação de sulcos e rugas. A orientação e a profundidade destes sulcos e rugas são influenciadas pela atividade muscular. Todas essas alterações são mais visivelmente notadas na face, foco da comunicação humana e também o centro da interação social, percepção e atratividade.

Assim, o tratamento para a suavização das rugas pode ser indicado ao paciente que busca obter uma aparência mais jovem, e melhorar sua autoestima e aceitação social. Dentre os tratamentos indicados para a suavização das rugas de

expressão encontra-se a aplicação de toxina botulínica.

A Toxina Botulínica é uma molécula produzida naturalmente pelo *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbia, que a produz em oito tipos sorológicos, são consideradas as toxinas mais potentes já conhecidas (HEXSEL *et al.*, 2018). Sua alta toxicidade aliada a mecanismos de ação extremamente específicos lhes confere características únicas de alta periculosidade, por um lado, associada à altíssima utilidade nas ciências médicas, por outro (SPOSITO, 2009). A mais utilizada é a toxina botulínica do tipo-A, obtida laboratorialmente, sendo uma substância cristalina estável, liofilizada em albumina humana e apresentada em frasco a vácuo estéril, para ser diluída em solução salina estéril (Poli, 2002).

O primórdio mecanismo de ação da toxina botulínica tipo-A basicamente é inibir a liberação da acetilcolina nos terminais nervosos motores levando a uma diminuição da contração muscular. Esta propriedade a torna útil, clínica e terapêuticamente, em uma série de condições onde exista excesso de contração muscular (AOKI, 2005), dentre essas, o caso das rugas dinâmicas.

A sua utilização em patologias com distúrbios do movimento mostrou que existem benefícios também em outros aspectos clínicos, como no alívio das condições dolorosas concomitantes. Além disto, a observação dos efeitos adversos e à distância dos pontos de injeção, induziu ao raciocínio clínico para a utilização em outras situações, como nas alterações de glândulas e de músculos lisos, e também forçou a ampliação dos estudos a respeito dos mecanismos de ação possivelmente envolvidos. Deste modo, atualmente devemos pensar não só no mecanismo de ação classicamente descrito, sobre a inibição da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos motores, mas também na ação sobre outros neurotransmissores (SPOSITO, 2009).

Apesar da grande maioria das indicações para a aplicação terapêutica da toxina botulínica tipo-A esteja voltada para as desordens do movimento, o seu uso tem sido rapidamente expandido, baseado na ação farmacológica estabelecida e nos mecanismos de ação, incluindo sua utilização em uma imensa variedade de desordens oftalmológicas, gastrointestinais, urológicas, ortopédicas, dermatológicas, secretórias, dolorosas e cosméticas (JANKOVIC, 2004). Geralmente é um tratamento bem tolerado,

apesar de existirem efeitos indesejados e reações adversas, ainda produz muitos resultados efetivos, com alta satisfação (SPOSITO, 2004).

Contudo, a efetividade do tratamento depende primordialmente do diagnóstico correto do problema/queixa do paciente. Com o uso cada vez mais frequente da toxina botulínica tipo-A, saber diagnosticar e tratar as complicações mais frequentes é de extrema importância na formação do profissional de saúde que irá trabalhar com ela, nos mais diversos procedimentos terapêuticos. Os efeitos adversos já relatados, especialmente no âmbito da estética, têm muitas vezes relação com a aplicação incorreta da toxina botulínica tipo A. Uma injeção no lugar errado pode causar uma mudança de expressão facial, pois estará bloqueando o músculo em uma posição específica, por exemplo, a queda da pálpebra ou de um músculo facial em que ela é aplicada, alguns efeitos menos frequentes como tonturas e fraqueza dos músculos e dor no local de aplicação (MONROY e SOZA, 2014).

Poucos estudos discutem os efeitos adversos da toxina botulínica bem como seu efeito em longo prazo. Dada sua grande utilização no cenário atual, o assunto é alvo de grande interesse para profissionais da saúde habilitados para a aplicação da toxina botulínica. Assim, o objetivo do presente estudo foi fazer uma revisão bibliográfica a cerca das aplicações clínica/terapêuticas de toxina botulínica do tipo A bem como abordar suas principais intercorrências/efeitos adversos que podem ocorrer.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever as indicações clínicas e terapêuticas da toxina botulínica tipo A e as possíveis intercorrências ou reações adversas ocorridas após sua aplicação.

2.2 Objetivos específicos

Fazer uma revisão das principais produções científicas que abordam:

- o histórico do surgimento bem como da utilização da toxina botulínica do tipo-A na clínica;
- o mecanismo de ação proposto para sua atividade;
- principais utilizações clínico/terapêuticas;
- as intercorrências mais comuns ocorridas após a aplicação.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Histórico

O botulismo (latim, botulus = salsicha) doença foi assim denominada por estar associada à ingestão de salsicha foi descrita pela primeira vez por Justinus Kerner em 1817 (GYMENEZ, 2006).

Em 1885 Claude Bernard, um dos maiores nomes da ciência de todos os tempos e conhecido fundamentalmente pela criação da medicina experimental baseada em evidências, fez uma colocação muito importante: “Venenos podem ser empregados como uma forma de destruição da vida ou como agentes de tratamento de doenças”. Com base neste princípio, a toxina botulínica tipo-A foi estudada por Schantz e colaboradores por mais de 30 anos, inicialmente em Fort Detrick e posteriormente na Universidade de Wisconsin, onde foi produzida laboratorialmente pela primeira vez (SPOSITO, 2004).

Em 1895. Emile Pierre Van Ermangem, na Bélgica, identifica o agente patológico do botulismo e o denomina *Bacillus botulinus* após 34 casos de paralisia com 3 mortes confirmadas, após um surto de botulismo ocorrido nos EUA, e que causou grande prejuízo na indústria de alimentos enlatados. Em 1920 - Dr. Herman Sommer da Universidade na Califórnia, isola a forma não purificada dessa toxina neurotoxina e em 1922, o bacilo recebe uma nova denominação, passando a chamar-se *Clostridium botulinum* (SPOSITO, 2004, GYMENEZ, 2006).

Em 1943, durante a II Guerra Mundial o desenvolvimento de armas biológicas (botulismo e carbúnculo). Os estudos apontam que os Estados Unidos foram os primeiros a produzir a Toxina Botulínica do Tipo-A em resposta a suspeita da utilização desta arma biológica pelos alemães. Mais tarde os soviéticos produziram amplos estoques como arma biológica. Irã, Iraque, Síria e Coréia do Norte também são

suspeitos de estarem envolvidos neste tipo de produção. O Iraque admitiu oficialmente, em 1995, ter produzido 19.000 de litros de concentrado de toxina botulínica, o que seria suficiente para matar 3 vezes toda a população mundial (SPOSITO, 2004).

E. B. Fred e Ira Baldwin da Universidade de Winconsin e de Stanhope Bayne-Jones da Universidade de Yale formaram um laboratório sob a égide das Forças Armadas americanas em Camp Detrick, (mais tarde chamado de Fort Detrick) no estado de Maryland objetivando investigar os danos e pesquisar meios de proteção contra estas bactérias. Em 1946, Dr. Edward J. Schantz e Dr. Erik A. Johnson em associação com o Dr. Carl Lamanna, desenvolvem e purificam a toxina na forma cristalina (BINDER, 1998; SCHANTZ e JONHSON, 1992).

Em 1957 Dr. Duff e colaboradores desenvolvem uma forma melhorada da toxina purificada e Dr. Vermon Brooks sugere o uso para o tratamento da hiperfunção muscular, no final dos aos 60 e início dos 70, Dr. Alan B. Scott inicia pesquisas no tratamento do estrabismo com injeções de toxina botulínica tipo-A nos músculos dos olhos e em 1972 Fort Detrick é fechado pelo Presidente Nixon após a assinatura da “*Biological and Toxins Weapons Convention*” (MONROY e SOZA, 2014).

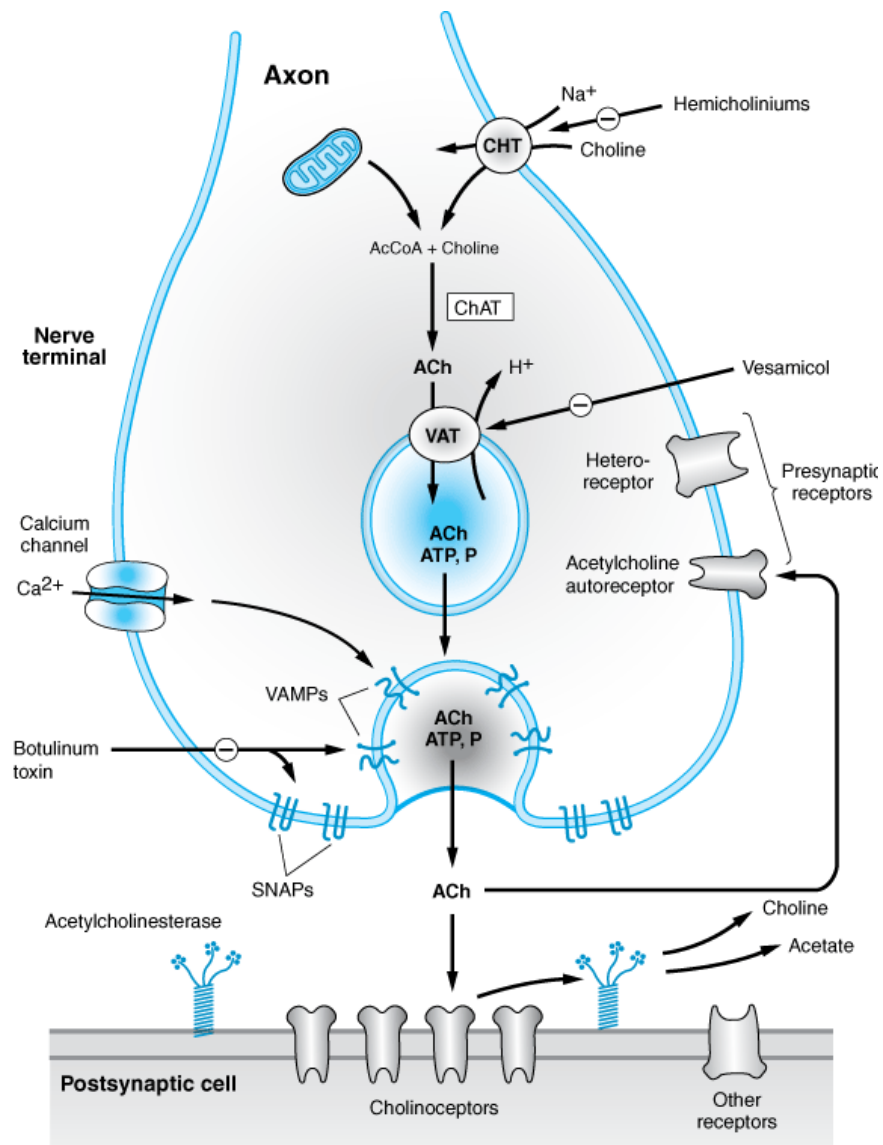
Em 1977-1978 Dr. Alan B. Scott inicia experimentos em humanos. Ligado à Universidade de Winconsin e junto com Dr. Schantz que em 1979 prepara a toxina cristalina do tipo-A e submete ao *Food and Drug Administration* (FDA) que é uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos responsável pela proteção e promoção da saúde pública através do controle e supervisão da segurança alimentar, medicamentos farmacêuticos, vacinas, biofarmacêuticos etc. Em 1989 a toxina botulínica do tipo-A é aprovada pelo FDA como segura e eficiente para o tratamento dos distúrbios do movimento e em 1990 o consenso do *National Institutes of Health* incluiu a toxina botulínica na lista de medicamentos seguros e eficientes e evoluiu para a forma e marca comercial BOTOX® (BENEDETTO, 1999; SCHABTZ, 1993) indicada na época para o tratamento do estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial, distonias e para linhas faciais hiperkinéticas (SPOSITO, 2009).

3.2 Mecanismos de ação

Em 1949, Burgen *et al.* comprovam que o mecanismo de ação da toxina botulínica deve-se ao bloqueio do impulso nervoso na junção neuromuscular, mediante inibição da liberação de acetilcolina (GYMENEZ, 2006).

A transmissão sináptica colinérgica envolve seis etapas: a) síntese, b) estocagem, c) liberação, d) ligação, e) degradação e f) reciclagem da acetilcolina (Martin, A.R.; 1992). Inicialmente a colina é transportada para o meio intracelular através de um sistema de carreadores sódio (Na^+) dependente e posteriormente convertida em acetilcolina pela ação enzimática da colina acetil-transferase e acetil CoA, sendo então armazenada em vesículas ou grânulos sinápticos produzidos pelo complexo de Golgi e alocadas no terminal sináptico do neurônio. A chegada de um potencial de ação à terminação nervosa provoca a fusão das vesículas colinérgicas com a membrana do terminal sináptico, e consequente liberação, por exocitose, do neurotransmissor para o meio extracelular. Esse processo é regulado por cálcio (Ca^{2+}) uma vez que nas chamadas zonas de atividade, são encontrados os canais de cálcio, voltagem dependente. A chegada de um potencial de ação provoca a abertura dos canais de Ca^{2+} provoca um aumento da concentração de Ca^{2+} no meio intracelular e consequente transformação das vesículas colinérgicas para um estágio intermediário, ATP dependente, denominado “priming”. A fusão das vesículas sinápticas com a membrana celular é mediada por um complexo sistema de proteínas de ligação. Após a liberação da acetilcolina na placa motora, ela é rapidamente clivada em colina e acetato pela ação da acetilcolinesterase, sendo a colina reciclada por sistema de transporte de alta afinidade que transporta a molécula de volta ao citoplasma do neurônio (Figura 1) (MARTIN, 1992; GYMENEZ, 2006).

Figura 1- Sequencia de seis etapas envolvidas na produção, liberação e clivagem de acetilcolina pelo neurônio motor. A figura mostra a síntese, estocagem, liberação, ligação, degradação e reciclagem da acetilcolina.



Fonte: GOLAN *et al*, 2014

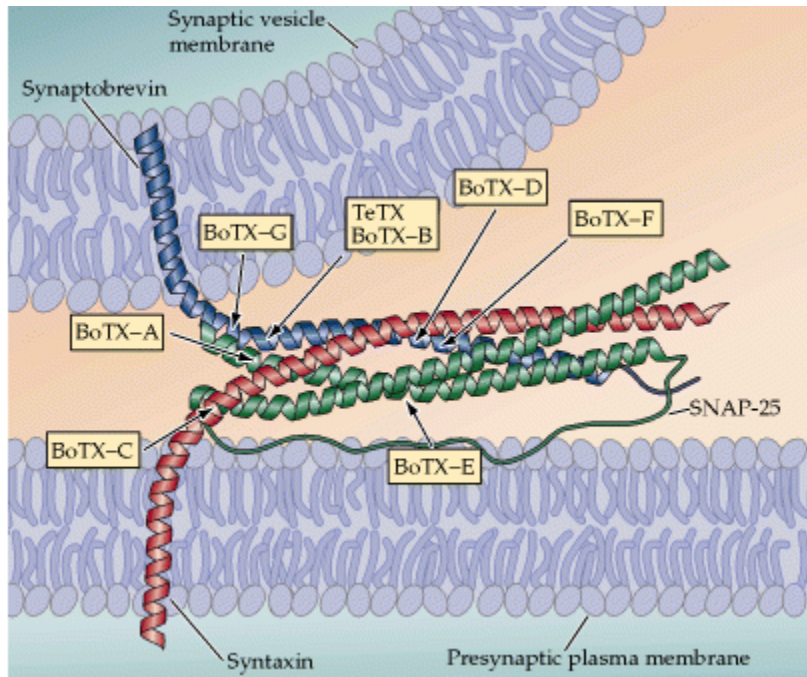
Vários são os tipos de neurotoxinas produzidas pela bactéria *Clostridium botulinum* (bacilo anaeróbio, gram-positivo) sendo que o sistema nervoso humano é suscetível aos sorotipos da toxina A, B, E, F e G, não sendo afetado por três deles C1, C2 e D. São descritos 8 subtipos de toxina botulínica, todos Zn^{2+} dependentes, A, B, C1, C2, D, E, F e G. Esses subtipos possuem semelhanças funcionais e estruturais e diferenciam-se entre si pelos sítios de atuação, potência e duração do efeito, conforme mostrado na Tabela 1 e Figura 2. O subtipo A é o mais utilizado na prática clínica por ser considerado o mais potente, mais facilmente obtido em cultura e de efeito mais prolongado (GYMENEZ, 2006).

Tabela 1-: Subtipos de neurotoxinas botulínicas.

Tabela 2						
Propriedades principais da forma esporulada da bactéria anaeróbia do gênero <i>Clostridium</i> produtora de neurotoxina botulínica. ⁷						
Neurotoxina produzida pelo clostridium	Grupo I <i>C. botulinum</i>	Grupo II <i>C. botulinum</i>	Grupo III <i>C. botulinum</i>	Grupo IV <i>C. argentinense</i>	<i>C. butyricum</i>	<i>C. butyricum</i>
Tipo de toxina	A, proteolítica B, F	E, não proteolítica B, F	C, D	G	E	F
Subtipo	A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3 Bivalente B (Ba, Bf, Ab) Proteolítica F	E1, E2, E3, E6 Não proteolítica B, F	C, D, C/D	G	E4, E5	<i>C. baratii</i> F
Proteólise	+	-	-	+	-	-
Produção de lipase	+	+	+	-	-	-
Propriedades principais	Alta termo resistência dos esporos	Crescimento em baixas temperaturas (3°C)	Crescimento ótimo em 40°C			
Botulismo	Humano		Animal		Humano, Animal?	
Espécie de <i>Clostridium</i> não tóxico relacionado	<i>C. sporogenes</i>		<i>C. novyi</i> <i>C. hemolyticum</i>	<i>C. subterminale</i> <i>C. proteolyticus</i> <i>C. schirmacherense</i>	<i>C. butyricum</i>	<i>C. baratii</i>

Fonte: SPOSITO, 2009.

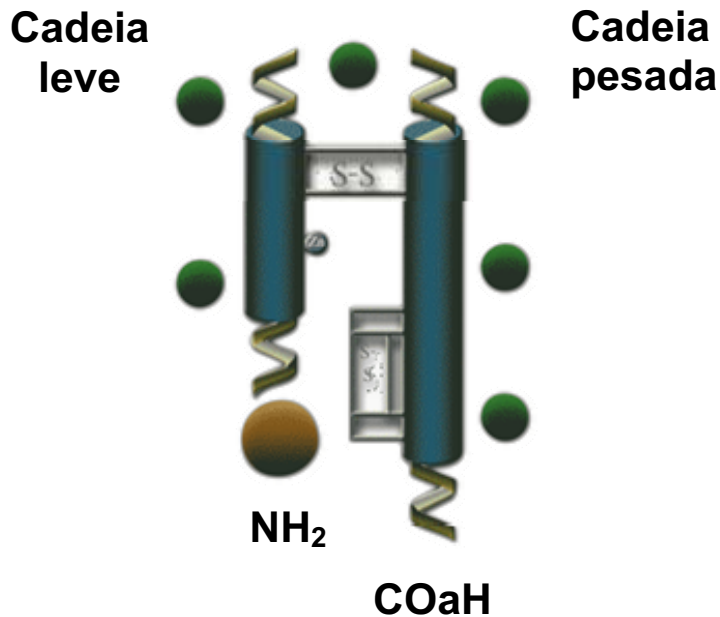
Figura 2 - Sítios de proteólise para cada um dos tipos de toxina botulínica



Fonte: GOLAN *et al*, 2014.

A estrutura de uma molécula da toxina botulínica tipo A pesa 150kDa e é formada de duas porções: cadeia leve com atividade catalítica (50kDa), e cadeia pesada (100kDa). A cadeia pesada apresenta dois domínios: o de ligação (metade C-terminal da cadeia pesada) e o de translocação representado por Hn (metade N-terminal da cadeia pesada). As preparações terapêuticas da toxina botulínica tipo A contêm o complexo ativo somado com proteínas não tóxicas, formando o chamado “complexo proteico” e excipientes. As proteínas acessórias têm a função de proteger a neurotoxina da degradação (Figura 3) (DRESSLER, 2007).

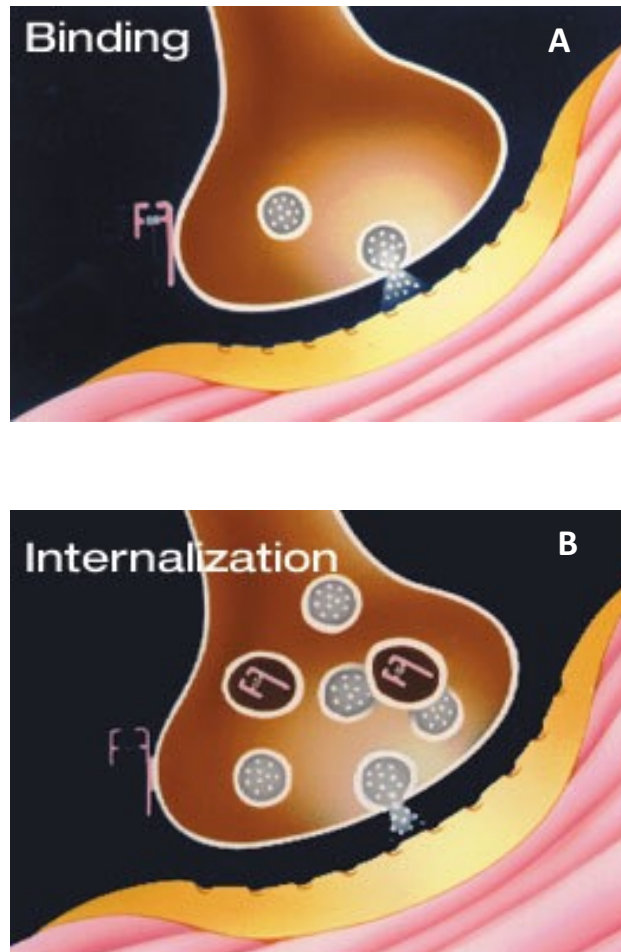
Figura 3- Estrutura química da molécula na neurotoxina botulínica tipo A. As cadeias leves e pesadas apresentam-se ligadas por pontes dissulfeto.



Fonte: imagem obtida do site da Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda ®

Há estudos apontando que a cadeia pesada seja a responsável por esta ligação (Sposito MMM, 2009). A ligação acontece no nível dos receptores específicos existentes na membrana da terminação nervosa. A toxina botulínica tipo-A é internalizada por endocitose para o endossoma e daí para o citossoma após a internalização a cadeia leve da molécula é liberada no citoplasma da terminação nervosa. Uma vez no citoplasma da célula, a cadeia leve faz a quebra das proteínas de fusão, impedindo assim a liberação da acetilcolina para a fenda sináptica. Esse processo produz uma denervação química funcional, reduzindo a contração muscular de forma seletiva (Figura 4A e 4B) (SPOSITO, 2009).

Figura 4 – Na figura A ilustra a interação da terminação neuromotora com a cadeia pesada da toxina botulínica e a Figura B, a internalização da toxina botulínica via endocitose.



Fonte: Imagem obtida no site da Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda®).

Estruturadamente a toxina botulínica tipo-A é sintetizada como um polipeptídeo de cadeia única (150kD). Transforma-se em sua forma ativa quando essa cadeia polipeptídica única é clivada, proteoliticamente, formando uma cadeia leve (50 kD) e uma cadeia pesada (100 kD), interligadas por uma ponte dissulfídica entre os aminoácidos cuja integridade é fundamental para a atividade biológica da molécula. Nas preparações para uso clínico, encontram-se associados a esta estrutura descrita um complexo protéico adicional, perfazendo a estrutura com peso molecular de 900 kd. Nesse complexo encontram-se proteínas hemaglutínicas e não hemaglutinínicas que

apresentam como a estabilização da neurotoxina, assim como controlar a área de difusão em seu sítio de aplicação (GYMENEZ, 2006).

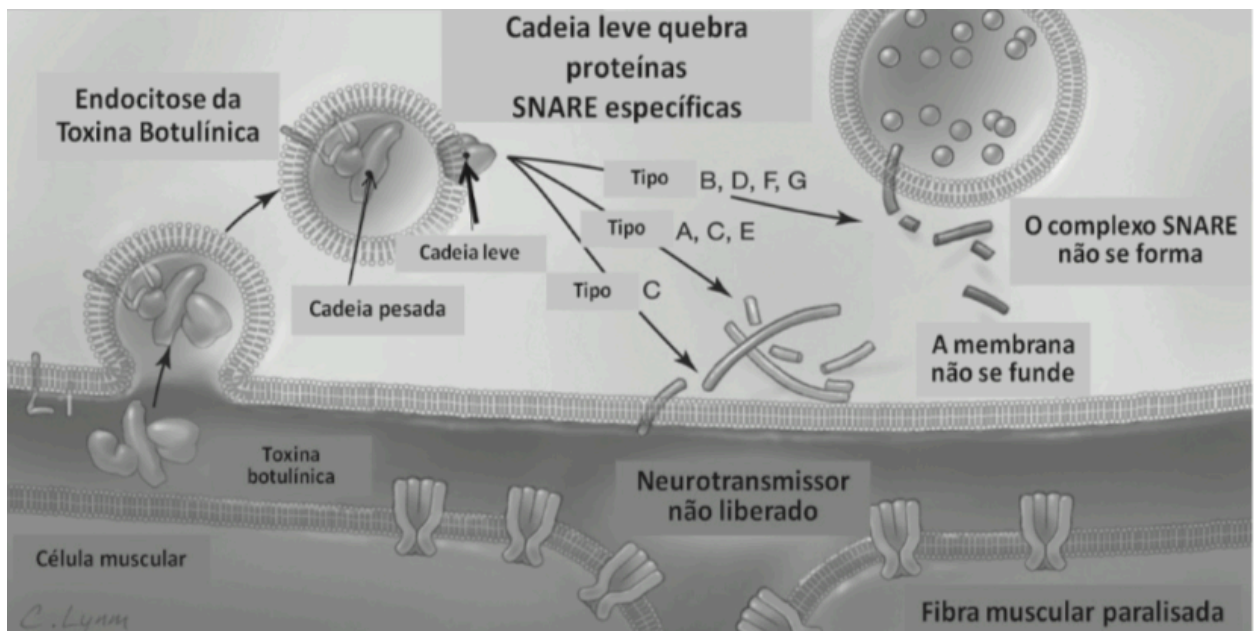
A cadeia leve (50KDa) apresenta atividade catalítica zinco dependente que impede a liberação dos neurotransmissores, através do bloqueio das vesículas de fusão pré-sinápticas. A cadeia pesada, com 100kDa apresenta os domínios de ligação (HC) e de translocação (HN), importantes para a ligação e internalização da toxina botulínica tipo-A, no terminal do neurônio colinérgico (DRESSLER *et al.*, 2005; SPOSITO, 2009).

O domínio de ligação HC é composto fundamentalmente de beta-proteína e é resultante da união de Hc-N (domínio de ligação acessório) e Hc-C (domínio de ligação a gangliosídeos e a proteínas sinápticas (Hc-C)). Esta região está envolvida com a ligação específica aos receptores neuronais existentes na superfície externa dos neurônios colinérgicos periféricos. Assim, a cadeia pesada é responsável pela ligação aos receptores extracelulares e internalização na célula nervosa, além de ajudar a translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurônio (SPOSITO, 2009). Já o domínio de translocação HN é uma estrutura helicoidal associada com a atividade de fusão de membrana e envolvida com a formação de canais iônicos seletivos transmembrânicos, voltagem dependentes (SPOSITO, 2009).

Na etapa de ligação ocorre a ligação da TB a receptores específicos presentes no terminal axônico do neurônio colinérgico. Na sequência ocorre a etapa de internalização da TB intermediada por um receptor de endocitose. Por fim, ocorre a inibição da exocitose do neurotransmissor (acetilcolina) mediada pela atividade proteolítica zinco dependente da cadeia leve. Nessa proteólise, ocorre a quebra de ligações peptídicas de proteínas do complexo SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein-Receptor), essencial para o processo de liberação do neurotransmissor que é cálcio dependente. Conforme mostrado na Figura 5, cada sorotipo de TB age especificamente em uma SNARE: o sorotipo A e E agem na SNAP-25. O sorotipo B, D e F agem nas proteínas da membrana associada à vesícula (VAMP), synaptobrevin e cellubrevin. O sorotipo C1 em syntaxina 1A, 1B, SNAP-25 e o sorotipo G, nas synaptobrevin e cellubrevin, conforme esquematizado na Figura 5 (SPOSITO, 2009).

Há evidências de que a desnervação química induzida pela toxina estimula o crescimento de brotamentos axonais laterais. Através destes brotamentos nervosos o tônus muscular é parcialmente restaurado (Figura 6). Com o tempo há o restabelecimento das proteínas de fusão e a involução dos brotamentos de modo que a junção neuromuscular se recupera (Sposito M.M.M.; 2009).

Figura 5- Bloqueio da liberação da vesícula neurotransmissora pelos variados sorotipos de toxina botulínica A, B, C₁, D, E, F e G



Fonte: SPOSITO, 2009

Figura 6- Mecanismo de ação da toxina botulínica tipo A, etapa de formação dos brotamentos.



Fonte: Imagem obtida no site da Allergan Produtos Farmacêuticos® Ltda

3.3 Indicações e contra Indicações

A toxina botulínica vem sendo utilizada na terapêutica humana, há mais de 20 anos, para um número crescente de indicações e pesquisas clínicas continuadas fazem com que, a cada dia, novas indicações sejam somadas àquelas já consagradas pelo uso (MONROY e SOZA, 2014).

Sua utilização na medicina para o tratamento de patologias aconteceu devido a uma seqüência de eventos que culminaram no trabalho realizado por Alan B. Scotch médico oftalmologista do Smith-Kettlewell Eye Research Institute (Califórnia). Scotch estava à procura de uma terapia para estrabismo, ocasionada por uma hiperatividade muscular, responsável pelo desalinhamento ocular (GYMENEZ, 2006). Contudo, foi somente em 1989, o Food and Drug Administration (FDA) liberou, nos Estados Unidos,

a utilização da toxina botulínica do tipo-A como droga terapêutica para o tratamento do estrabismo, do blefaroespasmos e do espasmo hemifacial. Desde então, existem muitas outras indicações para o uso da toxina botulínica.

Na área estética, sua utilização iniciou-se somente a partir de 1991 com a publicação dos trabalhos de Carruthers e Carruthers utilizando toxina botulínica em pacientes tratados para blefaroespasmos, mas que tiveram como efeito coadjuvante, diminuição das rugas glabellares. Borodic, Cheney, e McKenna (1992), relataram concomitante diminuição das rugas faciais unilaterais em pacientes que eram tratados de espasmo hemi-faciais (GYMENEZ, 2006).

Quando utilizada adequadamente, a toxina botulínica é uma droga única com várias propriedades farmacêuticas conforme pode ser visto na Tabela 2.

Dentre as contra indicações absolutas da aplicação de toxina botulínica encontram-se os pacientes portadores de patologias que alterem a transmissão do impulso nervoso na junção neuro-muscular ex: Síndrome de Eaton-Lambert e Miastenia *gravis*. Na síndrome de Eaton-Lambert, os anticorpos produzidos contra antígenos tumorais apresentam reação cruzada com canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, os quais estão envolvidos na liberação de acetilcolina, como já dito anteriormente. Na Miastenia *gravis*, a degradação dos receptores de acetilcolina mediada por anticorpos. Provoca sintomas de fraqueza muscular.

Outras contra indicações, denominadas absolutas incluem hipersensibilidade aos componentes da formulação, uso concomitante de antibióticos do grupo dos aminoglicosídeos ou espectinomicina por um período superior ou igual a 3 dias anterior ou posterior ao tratamento, infecção nos sítios de aplicação, pacientes grávidas ou lactantes. Dentre as contra indicações denominadas relativas para a utilização da toxina botulínica encontram-se as patologias da coagulação sanguínea ou uso de anticoagulantes, falsas expectativas quanto aos resultados do tratamento e paciente incapaz de cooperar (GYMENES, 2006; NETO, 2016).

Tabela 02: Principais indicações ao tratamento com Toxina Botulínica

Neurologia	Distonias de crânio, cervicais de tronco e de membros, espasmo hemifacial, sincinesias faciais, tremores, Síndrome Gilles de la Tourette, mioclonia, sintomatologia associada ao tétano, dor, rigidez.
Fisiatria e Reabilitação	Condições espásticas: paralisia cerebral, sequelas de acidentes vasculares cerebrais, traumatismos cranianos, doenças neurológicas que cursam com espasticidade, mialgias, fibromialgias.
Oftalmologia	Estrabismo, blefaroespasma, apraxias oculares, exotropia, entrópio, ptose protetora.
Gastroenterologia	Acalásia de esôfago, fissura anal, anismo, disfunção do esfíncter de Oddi, bloqueio do plexo celíaco, pseudoacalásia.
Urologia	Discinergia do esfíncter detrusor.
Otorrinolaringologia	Disfonias de várias etiologias, distonias mandibulares, distonia da língua, distonia laríngea, bruxismo, Síndrome de lágrimas de crocodilo, sialorréia, mioclonia palatal, atividade paroxística da mandíbula, hipertrofia do masseter.
Dermatologia, Cirurgia Plástica e Medicina Estética	Correções de assimetrias faciais, tratamento estético de rugas hiperkinéticas, síndrome de Frey, hiper-hidrose focal palmar, plantar e axial.
Ginecologia	Vaginismo
Ortopedia	Imobilização pós-operatória, alívio de contraturas.

Fonte: adaptado de GYMENEZ, 2006

3.4 Intercorrências: complicações e efeitos adversos

A dose letal da toxina botulínica tipo A para humanos na forma inalada é de 0.7-0.9 μ g (ou 0.001 μ g/kg). Um único grama de toxina botulínica tipo A, apropriadamente distribuída, em condições ambientais ideais, é capaz de matar um milhão de pessoas (SPOSITO, 2009). As toxinas botulínicas quando não utilizadas na forma de armas biológicas ou de medicamentos, podem provocar quadros de botulismo em humanos tendo como etiologia a ingestão de alimentos contaminados, a infecção de feridas ou ainda colonização intestinal de recém-nascidos (SPOSITO, 2009).

Segundo a OMS (Organização mundial da Saúde) efeito adverso é o resultado indesejado e não intencional, e que teria sido evitado ao atender os padrões de atendimento disponíveis em um determinado momento e efeito secundário é o efeito que não surge como consequência da ação farmacológica primária de um medicamento, mas constitui uma consequência eventual dessa ação.

Estes efeitos podem ser divididos em: 1) efeitos esperados, mas excessivos, nos músculos selecionados intencionalmente. Estes podem ser minimizados através da monitorização da dose apropriada limitando o uso de toxinas adequadas por profissionais bem treinados na técnica, 2) efeitos secundários observados em um grupo adjacente ou vizinho aos sistemas sensoriais musculares pela migração da toxina a partir do local da injeção, isto é, efeito sobre outros músculos “ não alvo” e 3) efeitos que se manifestam em órgãos e sistemas relacionados com a distribuição sistêmica da toxina via sistema circulatório ou linfático. Essas duas últimas categorias estão relacionadas à propriedade da migração de toxinas e disseminação sistêmica com impacto em relação à dose (LOPEZ *et al.*, 2012).

As complicações na aplicação de toxina botulínica tipo-A geralmente estão ligadas a uma má realização da técnica empregada pelo profissional e seleção incorreta de paciente. As expectativas irreais de resultados, neste como em outras técnicas,

podem ser fonte de frustrações e complicações para o paciente e o profissional respectivamente (ALCOLEA LOPEZ *et al.*, 2011; KLEIN, 2003).

Alguns efeitos são mais frequentes e comuns como em qualquer procedimento injetável, como edema/ intumescimento na região de aplicação e dor (ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA, 2014). Demais efeitos observados são:

a) A inflamação é incomum.

b) As equimoses e sangramentos são, em geral, devido a injeções muito profundas ou principalmente em pontos próximos a região orbicular dos olhos.

c) Dores de cabeça são raras.

d) Lacrimejo persistente, após o tratamento, é raro. Deve ser injetado em alguns pontos mais dolorosos, como aqueles localizados por acima da sobrancelha na linha média da pupila, que coincidem com ramificações do nervo supraorbital.

e- Síndrome do olho seco, quando ocorre o oposto ao lacrimejo excessivo. Pode levar a danos na córnea.

f) A diplopia (visão dupla), também muito rara, é produzida por difusão da toxina botulínica tipo A aos músculos do movimento dos olhos (LOPEZ *et al.*, 2011).

g) Reações alérgicas são muito pouco notadas também, reações sérias e ou imediatas de hipersensibilidade como anafilaxia foram raramente reportadas, assim como outras formas de manifestação de hipersensibilidade como urticária, edema de partes moles e dispneia. Segundo um dos fabricantes algumas destas reações foram reportadas após o uso de toxina botulínica tipo-A isolada ou em conjunto a outros produtos que apresentam reações similares (Exemplo, lidocaína 1%) (ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA, 2014).

Entre as complicações podemos mencionar:

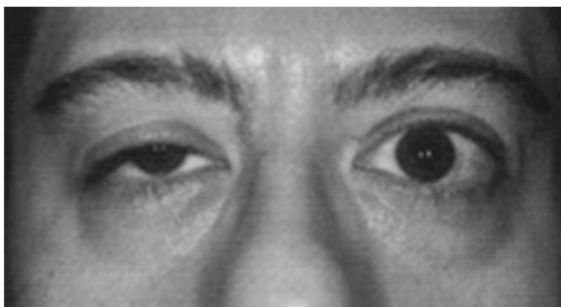
a) Ptose da sobrancelha, ocorre geralmente devido a um erro da técnica de injeção superficial do complexo glabellar, que afetaria o frontal causando a diminuição da sobrancelha na zona medial, unilateral ou conjunta. Também pode ocorrer no tratamento isolado de rugas frontais; neste caso, é aconselhável realizar o tratamento conjunto de músculos depressores da sobrancelha que os mantenha acima da borda orbital. Obviamente naqueles pacientes que já têm Ptose da sobrancelha, é aconselhável abster-se de tratar apenas o frontal (LACORDIA *et al.*, 2011; ALCOLEA LOPEZ *et al.*, 2011).

b) Ptose da pálpebra (Figura 7) superior devido à difusão da toxina botulínica tipo-A para o músculo elevador da pálpebra superior através do septo orbital. Geralmente acontece devido à má técnica do profissional e não a idade dos pacientes (ALCOLEA LOPEZ *et al.*, 2011).

c) Elevação excessiva da cauda da sobrancelha, devido à injeção de maior quantidade de toxina botulínica tipo A na região supra-externa do orbicular. Para corrigir rapidamente esse efeito deve ser injetado 1-2 U de toxina botulínica tipo-A acima da cauda da sobrancelha, que geralmente é suficiente (ALCOLEA LOPEZ *et al.*, 2011).

d) Quando nos deparamos com atividade excessiva do frontal em sua região lateral, ao tratar as rugas peri-orbitais, o relaxamento desta região do orbicular produzirá, quando o paciente elevar a testa, rugas paralelas e apertadas acima da cauda da sobrancelha. Sua correção é um pouco mais complexa e requer várias injeções em doses muito baixas na barriga das rugas (1 ou 0,5 U de toxina botulínica tipo-A em intervalos 1-2 cm) (ALCOLEA LOPEZ, 2011; KLEIN, 2003).

Figura 7- Ptose de pálpebra



Fonte: SADICK, 200

e) Blefaroespasma/ Espasmo Hemifacial (Figura 8): É uma contração muscular involuntária dos músculos da face levando a redução do ato de piscar após a injeção de toxina botulínica tipo-A no músculo orbicular dos olhos pode levar a uma exposição da córnea, defeito epitelial permanente e ulceração da córnea especialmente em pacientes com desordens do VII par craniano (ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA, 2014).

f) Disfagia (pode ser definida como dificuldade de deglutição) é um evento adverso comumente relatado após o tratamento em pacientes com distonia cervical para todos os tipos de toxinas botulínicas. A disfagia pode persistir por duas ou três semanas após a injeção, mas tem sido relatado até cinco meses após a injeção. Consequente à disfagia pode ocorrer potencialmente aspiração, disfonia e ocasionalmente a necessidade de se instalar alimentação parenteral por sonda nasogástrica (ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA, 2014). Também associados ao tratamento de distonia cervical podem ocorrer eventos como tosse, dor de cabeça, perda da sensibilidade da pele, mal estar geral, febre, boca seca, sonolência.

Figura 8- Espasmo hemifacial



Fonte: CUNHA, 1998

Quando indicado para o tratamento da bexiga, os efeitos colaterais mais frequentes que ocorrem são infecções do trato urinário e micção dolorosa após a injeção, que em alguns casos pode ser estendida à incapacidade de esvaziar completamente a bexiga, incluindo retenção de urina, hematúria e micção frequente durante o dia. Se o tratamento for realizado em pacientes com lesões na medula espinhal (paraplégicos), além de infecções do trato urinário, pode ocorrer retenção urinária: problemas de constipação, distúrbios do sono, espasmos musculares, dores de cabeça, divertículo da bexiga, sensação de cansaço, micção dolorosa após a injeção (BEDOYA e GUTIERREZ, 2017).

No tratamento da sudorese axilar foram relatados eventos como o aumento da transpiração na axila, protuberâncias, coceira, mau cheiro, dificuldade em mover o braço e do ombro e dormência (BEDOYA e GUTIERREZ, 2017).

A toxina botulínica tipo-A é formada por proteínas que por sua vez são estranhas ao organismo humano. Anticorpos também podem ser formados contra a porção tóxica ou contra as suas proteínas não tóxicas. A exposição a estes antígenos da toxina botulínica estimulam a resposta imune ativando linfócitos B e T, células de memória, para a formação de anticorpos que podem diminuir sua efetividade e as

células de memória irão ser acionadas provocando respostas imunes em aplicações sequenciais (WENZEL, 2004).

4 METODOLOGIA

Este estudo foi realizado através de uma revisão bibliográfica que visa reunir as principais publicações relacionadas ao mecanismo de ação, indicações e intercorrências do uso da toxina botulínica tipo-A.

Foram utilizados neste trabalho artigos científicos, publicações, livros e teses disponíveis na internet e em plataformas como Scielo, BIREME, Pubmed, LILACS, Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) e Google Acadêmico.

Durante a busca foram utilizados os seguintes descritores: toxina botulínica, indicações, intercorrências, mecanismo de ação e histórico nos idiomas português, inglês ou espanhol publicados até 2018.

A seleção das publicações citadas ocorreu entre os meses de janeiro a abril de 2019.

Consideraram-se critérios de inclusão os estudos de caso, revisões bibliográficas, ensaios clínicos, estudos controlados randomizados, que tenham sido publicados em qualquer idioma e que tenha como objetivo abordar parte do tema escolhido.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atualmente, observa-se um aumento significativo do número de procedimentos estéticos (cirúrgicos e não cirúrgicos) com finalidade de rejuvenescimento facial. De 2014 a 2016, Segundo os dados do Censo 2016 da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP), houve um aumento de 319% na procura de procedimentos estéticos não cirurgicos. Dentre os procedimentos mais procurados, encontra-se aplicação de toxina botulínica tipo-A em primeiro lugar, peelings em segundo e sequencialmente laser e suspensão com fios (GYMENEZ, 2006, VIDALE, 2017).

A história da toxina botulínica teve início com Justinius Kerner, responsável por sua descoberta em 1822. Isso se deu após associar alguns casos de morte por intoxicação com um veneno encontrado em salsichas. Após pesquisar, ele concluiu que toxina presente nos alimentos contaminados era produzidos pela Clostridium Botulinum e que essa toxina interferia na excitabilidade tanto do sistema nervoso motor quanto autonômico. Anos depois o Clostridium Botulinum foi estudado e classificado como sendo um bacilo anaeróbio, Gram positiva, formador de esporos e de potentes exotoxinas. Essas substâncias são todas neurotoxinas designadas de acordo com a sua especificidade antigénica como: A, B, C1, C2, D, E, F e G (GOSCHEL *et al.*, 1997; NETO, 2016; WENZEL, 2004;).

As neurotoxinas botulínicas são sintetizadas como parte de um complexo molecular, com tamanho e composição diferentes, associado a proteínas atóxicas do tipo hemaglutinínicas e/ou não hemaglutinínicas. Contudo, todas elas inibindo, ao nível do terminal pré-sináptico, a liberação do neurotransmissor acetilcolina através da desativação de proteínas de fusão. Dessa forma, impede que a acetilcolina seja liberada na fenda sináptica e conseqüentemente, a contração muscular (GYMENEZ, 2006; NETO, 2016).

Com base no seu mecanismo de ação, a toxina botulínica tem indicação

aprovada para o tratamento de diversas patologias tais como blefaroespasmos (contração involuntária dos músculos do olho), estrabismo, distonias cervicais (desordem neuromuscular envolvendo a cabeça e o pescoço) e mais recentemente, na área estética, para o tratamento das linhas glabélares e hiperidrose axilar primária severa. Contudo, embora haja outras indicações conhecidas tais como desordens espásticas associadas com injúria ou doença do sistema nervoso central (trauma, derrame, esclerose múltipla, paralisia cerebral e distonias focais afetando os membros, face, mandíbula e cordas vocais), essas não estão ainda aprovadas pelo FDA.

Com a finalidade estética, várias são as áreas faciais indicadas como tecido alvo da toxina botulínica tipo-A. Apesar de ser considerada segura, a aplicação de toxina botulínica pode apresentar algumas intercorrências. Por ser imunogênica, algumas das falhas terapêuticas estão relacionadas à presença de anticorpos do tipo IgG formados (WENZEL, 2004; GOSCHEL *et al.*, 1997).

As demais complicações podem ser divididas em leves (assimetrias, edema, cefaleia leve, náuseas após aplicação, ptose palpebral, ptose das sobrancelhas, dor no sítio de aplicação, acentuação das bolsas gordurosas em pálpebras inferiores e leve queda da pálpebra inferior) ou severas (diplopia, paralisia do músculo reto lateral do olho, ptose palpebral severa, lagofalmo, incompetência do músculo orbicular da boca, disfagia, alteração do timbre da voz, síndrome do olho seco, oftalmoplegia e cefaléia severa) (GYMENEZ, 2006; NETO 2016).

Sua aplicação pode ser contra indicada em algumas situações como em gestantes, lactantes, casos de doenças neuromusculares, pacientes alérgicos aos componentes do produto, pacientes fazendo uso de aminoglicosídeos, anti-inflamatórios, anticoagulantes e drogas que atuam na junção neuromuscular (WENZEL, 2004).

Estudos clínicos são necessários no sentido de padronização da dose, diluição e principalmente da forma de aplicação, fatores extremamente relacionados com o sucesso terapêutico.

Com o uso cada vez mais difundido da toxina botulínica tipo-A, as complicações tendem a ser mais freqüentes, sendo de extrema importância o profissional de saúde saber diagnosticá-las e tratá-las. Faz-se necessário também a apresentação e preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, antes da aplicação, informando as principais reações inerentes ao procedimento. Não menos importante é a documentação fotográfica criteriosa (GYMENEZ, 2006).

Foi demonstrada, por meio de técnica de eletromiografia de fibra única (single fiber electromyography – SFEMG) alteração na transmissão neuro muscular em músculos situados em local distante do sítio de aplicação de toxina botulínica tipo-A, nos tratamentos de distonias, pacientes que receberam doses entre 285 U a 570 U totais em seus tratamentos. Isso os leva a concluir que a toxina botulínica tipo-A é capaz de migrar do seu local de aplicação, provocando efeitos adversos à distância. Embora o mecanismo responsável por essa migração ainda não tenha sido elucidado, sugere-se que isso deve ocorrer devido ao transporte vascular da toxina (LANGE *et al.*, 1988).

Em tratamentos das distonias com altas doses de toxina botulínica não foram relatados casos de fraqueza generalizada. Pacientes que mantêm alteração na transmissão neuromuscular, por período indeterminado, mesmo que de forma sub-clínicas, podem estar mais susceptíveis aos efeitos de outras drogas como antibióticos ou anestésicos que, por seu mecanismo de ação ou efeitos colaterais, atuam na transmissão neuromuscular (LANGE *et al.*, 1988; GOSCHEL *et al.*, 1997).

Complicações em longo prazo ou intercorrências clínicas latentes devido a aplicações de toxina botulínica tipo-A não foram reportadas. Como todo medicamento novo, os estudos sobre a toxina botulínica tipo-A devem ser continuados devido à carência de informações sobre os efeitos colaterais a longo prazo, já que seu uso para fins estéticos e também terapêuticos tem-se intensificado nos últimos tempos.

6 CONCLUSÃO

Este trabalho teve por objetivo descrever as ações farmacológicas e as principais indicações do uso da toxina botulínica tipo-A bem como as principais intercorrências associadas ao seu uso nos procedimentos estéticos faciais

O uso clínico e terapêutico da toxina botulínica é um recurso eficaz, seguro e consistente para o tratamento de diferentes doenças e disfunções estéticas, fundamentados em evidências clínicas. Traz uma significativa melhora em relação à qualidade de vida dos pacientes tratados e apresenta alto impacto nos tratamentos.

A toxina botulínica tipo-A além de eficaz é muito bem tolerada e por isso, muito utilizada no tratamento de rugas estáticas faciais frontais, glabellares, periorbitais e principalmente pelo motivo de que linhas de expressão são suavizadas tanto em repouso quanto no máximo esforço causando elevada melhoria da estética global e satisfação do paciente, mantidos durante seis meses. Dentre os sorotipos existentes, os dos tipos A e B são as únicas formas disponíveis comercialmente. Embora haja semelhança funcional entre esses dois sorotipos, eles se diferenciam muito antigenicamente o que pode ser entendido como uma vantagem para a população que desenvolveu anticorpos ao sorotipo A mais comum, permitindo que ainda possam se beneficiar de um tratamento com a toxina botulínica.

Existem complicações potenciais com todas as preparações de toxina botulínica tipo-A. A maioria desses efeitos adversos é causada pela capacidade da droga em provocar a denervação dos músculos estriados. Entretanto, grande parte se apresenta de forma moderada e transitória e com baixa frequência. Todos os pacientes podem apresentar certo grau de dor ou desconforto com a aplicação (ZAGUI *et. al.*, 2008).

Embora os riscos sejam baixos e os efeitos adversos sejam bem tolerados, as complicações do uso da toxina botulínica tipo-A devem ser devidamente explicadas

aos pacientes. Sua ampla utilização na medicina requer conhecimento da farmacologia e de seus efeitos, assim como treinamento e habilidade para administração apropriada. A não banalização da sua utilização pode trazer resultados seguros e gratificantes.

Devido às falhas terapêuticas classificadas e reações relatadas, é importante também considerar ações a serem evitadas no momento do preparo da toxina botulínica tipo-A: uma dissolução pobre da droga, agitação e formação de bolhas que podem desativar a potencialidade da toxina, também a preservação acima de 8°C e abaixo de 2°C que pode gerar uma falha terapêutica e finalmente uma má técnica no momento da aplicação.

Assim, conclui-se por meio dessa revisão bibliográfica que a aplicação de toxina botulínica tipo-A, isolada ou em conjunto com outros procedimentos, grande relevância no tratamento estético das marcas de expressão resultantes do processo de envelhecimento. Apesar de aplicações repetidas poderem levar a uma redução do efeito, sua grande eficácia clínica é bastante destacada na literatura científica. Sua importância nas aplicações das demais terapêuticas citadas também é bem descrita na literatura. Dentre os efeitos adversos relatados, poucos são de grau severo, sendo a maior parte deles, relacionados com a reação inflamatória após aplicação ou decorrentes da inativação da toxina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCOLEA LOPEZ, J. M. Actualización sobre aplicaciones de la toxina botulínica en estética facial - **Cir.plást. iberolatinoam.**, v. 37, n. 1, p. 81-90, 2011

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA – BOTOX - **Bula para o Profissional de Saúde** - Disponível: <https://www.allergan.com.br/pt-br/products/list/botox%C2%AE>. Acesso em: 02/05/2019

AOKI, K. R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. **Neurotoxicology.**, v. 26, n. 5, p. 785-93, 2005.

BENEDETO, A. V. The cosmetic uses of Botulinum toxin type A. **Int J Dermatol.** v. 38, n. 9, p. 641-55, 1999.

BEDOYA, M.N.E.; GUTIERREZ, H.V.M. Caracterización de eventos adversos y problemas relacionados con toxina botulinica reportados al programa distrital de farmacovigilancia en bogotá d.c. 2012 – Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A al – CAA Revista UDCA -v07 2017.

BINDER, W. J.: BIITZER, A.: BRIN, M. F. Treatment of hyperfunctional lines of the face with botulinum toxin A. **Dermatol Surg.**, v. 24, n. 11, p. 1198-205, 1998.

DRESSLER, D. BENECKE, R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. **Disabil Rehabil.**, v. 29, n. 23, p. 1761-8, 2007.

Dirk Dressler, Fereshte Adib Saberi, Egberto Reis Barbosa. BOTULINUM TOXIN. Mechanisms of action. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 63, n. 1, p. 180-185, 2005.

FISHMAN, P.S. Neuronal delivery vectors derived from tetanus toxin. Livro: Brian MF, Hallet M, Jankovic J. Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin. Philadelphia, Editora Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

GIMENEZ, R.P. **Análise retrospectiva das alterações da dinâmica facial após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A**. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências- Área de concentração cirurgia plastica)- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006

GOLAN, D. E.; TASHIAN, A. H. Jr.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG A. W. Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2edicao. Guanabara Koogan, 2014.

GOSCHEL, H., WOHLFARTH, K., FREVERT, J. Botulinum A toxin therapy. Neutralizing and nonneutralizing antibodies: therapeutic consequences. **Exp Neurol.**, n. 7; p. 147: 96, 1997.

HEXSE, D.; CARTIER, H.; HEDEN, P.; DELMAR, H.; BERGENTZ, P.; CAMOZZATO, F.; SIEGA, C.; SKOGLUND, C.; EDWARTZ, C.; REES, D.; KESTEMONT, P. Efficacy, Safety, and Subject Satisfaction After AbobotulinumtoxinA Treatment of Upper Facial Lines - **Dermatol Surg.**, v. 44, p. 1555–1564, 2018 ·

JANKOVIC, J. Botulinum toxin in clinical practice. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.**, v. 75, n. 7, p. 951-7, 2004.

KLEIN, A.W. Complications, adverse reactions, and insights with the use of botulinum toxin. **Dermatological Surgery**, v. 29, n. 5, p. 549-556, 2003

LACORDIA M. H.F.A.; JANUÁRIO, F. S. M.; PEREIRA, J. C. C. Estrabismo após toxina botulínica para fins estéticos - **Revista Brasileira Oftalmologia.**, v. 70, n. 3, p. 179-81, 2011.

LANGE, D.J.; BRIN, M.F.; FAHN, S. Distant effects of locally injected botulinum toxin:

incidence and course. In: Fahn S, *et al*, editors. **Adv Neurol.**, n. 50, p. 609-13, 1988.

LOPEZ, A., H.; AROESTY, S., V.; ZOLEZZI, A. M. Lo que debe saber un cirujano general sobre el uso de toxina botulínica serotipo A. **Cir. Gen.**, v. 34 , n. 1, p.58-64, 2012.

MARTIN, A.R. Principles of neuromuscular transmission. *Hosp Pract.*1992;27:147-58.

MONROY, C. C.; SOZA, S. Usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina física y rehabilitación. *science direct, Rev. Med. Clin. Condes.*, v. 25, n. 2, p. 225-236, 2014.

NETO, P. G. S. G. **TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: AÇÕES FARMACOLÓGICAS E RISCOS DO USO NOS PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS FACIAIS.** 2016. Monografia (Especialização Em Biomedicina Estética)- Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional, Recife, 2016

Pschents EJ, Johnson EA. Quality of Botulinum toxin for human treatment. Livro: Botulinum and Tetanus Neurotoxins: neurotransmission and biomedical aspects. New York, DasGupta, B.R, V01 - p. 657-59, 1993.

POLI, M. A., LEBEDA, F.J. An overview of clostridial neurotoxins. In: Massaro EJ. **Handbook of neurotoxicology.** Totowa: Human Press; p. 293-304, 2002.

SCHANTZ, E. J.; JOHNSON, E. A. Properties and use of Botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. **Microbiol Rev.**, v. 52: p. 80-99, 1992.

SPOSITO, M. M. M. Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. **ACTA FISIÁTR.**, v. 11, n. 1, p. S7-S-44, 2004.

SPOSITO, M. M. M. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação Botulinic Toxin Type A: action mechanism. **ACTA FISIÁTR.**, v. 16, n. 1, p. 25- 37, 2009

VIDALE, Giulia. Estética: procura por procedimentos não cirúrgicos aumenta 390%. **Revista Veja**, 17 jul 2017. Disponível em : <https://veja.abril.com.br/saude/estetica-procura-por-procedimentos-nao-cirurgicos-aumenta-390/> . Acesso em 05/05/2019.

WENZEL, R.G. Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. **Am J Health Syst Pharm.**, v. 61(22 Suppl 6):S5-10, 2004.

ZAGUI R.M.B.; MATAYOSHI, S; MOURA, F.C. Efeitos adversos associados à aplicação de toxina botulínica na face: revisão sistemática com meta-análise. **Arq Bras Oftalmol.**, v. 71, n. 6, p. 894-901, 2008.