

CURSO BACHARELADO EM BIOMEDICINA

Laís Lúcia de Oliveira

**O uso da toxina botulínica tipo B como uma alternativa para
tratamentos de rugas dinâmicas em pessoas resistentes à toxina
botulínica tipo A**

**Muriaé
2023**

Laís Lúcia de Oliveira

O uso da toxina botulínica tipo B como uma alternativa para tratamentos de rugas dinâmicas em pessoas resistentes à toxina botulínica tipo A

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, no Centro Universitário FAMINAS.

Orientadora: Dra. Amanda Candida da Rocha Oliveira.

Muriaé
2023

O48u Oliveira, Laís Lúcia de
O uso da toxina botulínica tipo B como uma alternativa para tratamentos de rugas dinâmicas em pessoas resistentes à toxina botulínica tipo A. / Laís Lúcia de Oliveira. – Muriaé: FAMINAS, 2023.
35p.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – UNIFAMINAS, Muriaé, 2023

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Amanda Candida da Rocha Oliveira

1. Toxina botulínica. 2. Estética. 3. Rugas dinâmicas. I. Oliveira, Laís Lucia de. II. Título.

CDD: 642.72

O uso da toxina botulínica tipo B como uma alternativa para tratamentos de rugas dinâmicas em pessoas resistentes à toxina botulínica tipo A.

Trabalho de Conclusão de Curso

COMISSÃO EXAMINADORA



(Prof. Dra. Amanda Candida da Rocha Oliveira)

(Prof. Dra. Mariana de Almeida Azevedo)

(Dra. Thaylini Queirjo dos Santos Conceição)

NOTA:

Muriaé, 11 de dezembro de 2023

AGRADECIMENTOS

Queridos familiares, amigos e orientadora,

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todos que estiveram ao meu lado durante esta jornada de estudo. Esta conquista não teria sido possível sem o apoio e o incentivo de muitas pessoas especiais.

Em primeiro lugar, quero agradecer à Deus, por ter me guiado durante este processo. Aos meus pais, Gilberto e Cristina, minha Irmã, Luana e meu cunhado, Thiago, que sempre acreditaram em mim e me apoiou incondicionalmente. O amor e encorajamento de vocês foram a força motriz por trás de tudo.

A minha orientadora, Amanda, quero expressar minha profunda gratidão pela orientação, paciência e valiosas sugestões ao longo do processo de pesquisa. Seu conhecimento e comprometimento foram fundamentais para o sucesso deste trabalho.

As minhas amigas, Luanna, Simone e Ana Júlia, obrigada por compartilharem ideias, experiências e apoio mútuo. Juntas, enfrentamos desafios e celebramos nossas conquistas. Além disso, quero agradecer a todos os meus amigos que estiveram ao meu lado durante esta jornada, me apoiando sempre de alguma forma, obrigada!

Também quero agradecer à Faminas e seus professores pelo ambiente de aprendizado inspirador que proporcionaram.

Este trabalho representa não apenas o meu esforço, mas a colaboração de muitos. Obrigada por fazerem parte desta jornada. Gratidão!

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS	11
2.1. Objetivo Geral	11
2.2. Objetivos específicos	11
3. METODOLOGIA	12
4. REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1. Histórico	12
2.2. Mecanismo de ação	13
2.3. Aplicações Terapêuticas	16
2.3.1. Hiperidrose	16
2.3.2. Distonia	17
2.3.3. Bruxismo	18
2.3.4. Estrabismo	19
2.4. Procedimentos estéticos	19
2.4.1. Sorriso Gengival	22
2.4.2. Rugas	22
2.5. Efeitos colaterais, complicações e contra-indicação	25
2.6. Aspectos imunológicos correlacionados à resistência a Toxina Botulínica tipo A	26
5. CONCLUSÃO	29
6. REFERÊNCIAS	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ilustração do mecanismo de ação da Toxina Botulínica.

Figura 2: Rugas Dinâmicas.

Figura 3: Rugas Estáticas.

Resumo

A toxina botulínica é uma substância produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* que atua bloqueando a liberação de acetilcolina, um neurotransmissor responsável pela contração muscular. Por esta razão, é utilizada em diversos procedimentos estéticos e terapêuticos, como tratamento de rugas, espasmos musculares e distúrbios neurológicos. No entanto, em alguns casos, os pacientes podem apresentar resistência à toxina botulínica tipo A, para esses casos, a toxina botulínica tipo B pode ser uma alternativa de tratamento. A toxina botulínica tipo B é produzida a partir da mesma bactéria da toxina botulínica tipo A, mas tem uma estrutura molecular diferente e pode ser eficaz em pacientes que não respondem à toxina botulínica tipo A. Uma das principais causas da resistência é a formação de anticorpos neutralizantes contra a toxina, o que diminui sua eficácia. Outros fatores incluem a frequência excessiva de tratamentos, doses inadequadas, técnicas de aplicação não ideais e até mesmo variações nas formulações. O objetivo deste trabalho é apresentar a toxina botulínica tipo B como uma alternativa de tratamento para pacientes com resistência à toxina botulínica tipo A, através de uma pesquisa classificada como revisão de literatura. Assim, a toxina botulínica tipo B pode apresentar-se como uma alternativa segura e eficaz para pacientes que não respondem à toxina botulínica tipo A, mas é importante que a escolha do tratamento seja individualizada e feita por um profissional especializado e capacitado.

Palavras-chaves: Toxina Botulínica, estética, resistência, Toxina Botulínica tipo A, Toxina Botulínica Tipo B.

Abstract

Botulinum toxin is a substance produced by the bacteria *Clostridium botulinum* that works by blocking the release of acetylcholine, a neurotransmitter responsible for muscle contraction. Therefore, it is used in various aesthetic and therapeutic procedures, such as treating wrinkles, muscle spasms and neurological disorders. However, in some cases, patients may present resistance to botulinum toxin type A, for these cases, botulinum toxin type B may be an alternative treatment. Botulinum toxin type B is produced from the same bacteria as botulinum toxin type A, but has a different molecular structure and may be effective in patients who do not respond to botulinum toxin type A. One of the main causes of resistance is the formation of neutralizing antibodies against the toxin, which decreases its effectiveness. Other factors include excessive frequency of treatments, inadequate doses, suboptimal application techniques and even variations in Botox formulations. The objective of this work is to introduce botulinum toxin type B as an alternative treatment for patients with resistance to botulinum toxin type A, through research classified as a systematic review. Thus, botulinum toxin type B can be a safe and effective alternative for patients who do not respond to botulinum toxin type A, but it is important that the choice of treatment is individualized and made by a specialized and qualified professional.

Keywords: Botulinum Toxin, aesthetics, resistance, Botulinum Toxin type A, Botulinum Toxin Type B.

1. INTRODUÇÃO

A toxina botulínica (Tb) é uma das mais potentes neurotoxinas produzidas por uma bactéria gram positiva, anaeróbia estrita e esporulada, chamada *Clostridium botulinum*. Apresenta-se em sete diferentes sorotipos (A, B, C, D, E, F e G), sendo estes liberados na lise da bactéria (Benecke, 2012; SILVA, 2009).

Ademais, a via final da ação da toxina é impedir a liberação da acetilcolina na junção neuromuscular dos músculos estriados, produzindo, assim, uma denervação química e, conseqüentemente, paralisia muscular (Klein, 2002).

Além da paralisia muscular, a Tb também está relacionada à 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).

A toxina botulínica tipo A (TbA) tem sido uma arma poderosa em procedimentos terapêuticos e cosméticos. Ela foi aprovada em 1989 para o tratamento de estrabismo, blefaroespasmos e espasmo hemifacial. Nessa época, no tratamento do blefaroespasmos, foram observados efeitos adicionais, como a redução das linhas de expressão, o que acabou por inspirar pesquisas e estudos sobre suas aplicações cosméticas (LACORDIA, JANUÁRIO e PEREIRA, 2011).

A busca por padrões de beleza, bem-estar e autoestima, popularizou o uso da toxina botulínica para fins estéticos, uma vez que ela é uma opção mais barata e menos invasiva do que a cirurgia plástica (GIMENEZ, 2006).

Além disso, o uso de TbA em técnicas de harmonização facial vem sendo amplamente empregado e com resultados promissores. Deve ser formulado e administrado por profissionais capacitados para obter bons resultados e reduzir riscos que possam comprometer a saúde do paciente (CAMPOS; MIRANDA, 2021).

A toxina botulínica tipo B (TbB) possui o mesmo mecanismo de ação que a TbA, entretanto, sua proteína alvo difere da TbA. A TbB, tem sido usada desde 1999 para

tratamento de distonia cervical, hiperidrose, condições espásticas, paralisia cerebral, espasmo hemifacial, disfunção da bexiga, disfonia espasmódica, sialorréia, fissuras anais, síndrome do piriforme, várias condições de dor e aplicações cosméticas (DRESSLER, ELEOPRA, 2009). Embora seu mecanismo de ação de ambas seja o mesmo, a toxina tipo A vem sendo amplamente utilizada para fins estéticos. Sua popularização nas últimas décadas alcançou milhares de adeptos, que iniciam o uso em idades cada vez mais precoces. Logo, levanta-se a hipótese de um possível efeito imunológico em resposta à aplicação frequente deste medicamento.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Investigar a eficácia do uso da toxina botulínica do tipo B como uma alternativa terapêutica para pacientes que apresentam resistência à toxina botulínica do tipo A. A revisão da literatura abordou causas e fisiopatologia da resistência à toxina A. Em seguida, deve-se avaliar eficácia, segurança, duração do efeito terapêutico da toxina tipo B e efeitos colaterais em pacientes resistentes. Destacou-se a importância do diagnóstico preciso e de abordagens individualizadas, considerando características clínicas e necessidades específicas de cada paciente.

2.2. Objetivos específicos

- Apresentar sobre os aspectos históricos e conceituais da toxina botulínica;
- Abordar os principais meios de aplicação da toxina botulínica para fins estéticos;
- Identificar possíveis mecanismos que levam a resistência à Toxina Botulínica tipo A (TbA) e a possível eficácia da toxina do tipo B nesses casos;

- Realizar uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos que avaliaram o uso da Toxina do tipo B em pacientes com resistência à toxina do tipo A, analisando seus resultados e limitações.

3. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma pesquisa classificada como revisão da literatura do tipo sistemática onde vão ser coletados e analisados dados através dos bancos de dados e artigos indexados nas plataformas Scientific Electronic Library Online (SciELO), Pubmed, além de revistas, livros, teses, melhorando assim a compreensão sobre a toxina botulínica e o uso da toxina botulínica tipo B para pacientes resistentes à toxina botulínica tipo A.

Para isso, foram utilizados os descritores “toxina botulínica”, “estética”, “toxina do tipo A”, “toxina do tipo B”, “resistência”, todos os artigos relevantes encontrados publicados entre 2000 à 2023 foram levados em consideração, independentemente de seu idioma (inglês e português), sendo artigos pagos e gratuitos. Estudos mais antigos também foram analisados e comparados com os atuais.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. Histórico

A Toxina Botulínica (Tb) começou a ser traçada a partir de 1817 quando o médico alemão Justinus Kerner publica a primeira descrição do botulismo (DRESSLER et al., 2005) uma forma rara de intoxicação alimentar causada pela ingestão de alimentos mal-conservados (LANG, 2004). Kerner, concluiu que o agente que causava a doença se desenvolvia em salsichas defumadas, e em vista disso, a designou de botulismo, pois em latim *Botulus* significa salsicha (PANICKER e MUTHANE, 2003).

A primeira sugestão de uso de toxina botulínica para fins terapêuticos foi em 1973. O oftalmologista americano Alan B. Scott publicou os resultados do tratamento de estrabismo com Tb em macacos. Em 1977, ele se tornou a primeira pessoa a usar Tb para tratar blefaroespasma e estrabismo, e mais tarde fundou a empresa Oculinum

(SCOTT, 1980). Em 1987, Carruthers e Carruthers observaram que o tratamento com BoNT em pacientes com blefaroespasmos aumentava suas linhas glabulares e relataram seu efeito cosmético (CARRUTHERS, CARRUTHERS, 2009).

A primeira marca comercial da Tb aprovada foi o BOTOX® em 1989 pelo FDA para o tratamento de blefaroespasmos e estrabismo. Em 2000 o BOTOX® foi aprovado pelo FDA para o tratamento da distonia cervical, síndrome caracterizada por contrações dolorosas e involuntárias dos músculos do pescoço (LANG, 2004). Na última década a Tb é indicada para o tratamento do estrabismo, blefaroespasmos, distonia cervical, espasmo hemifacial, espasticidade muscular, linhas faciais hiperkinéticas, hiperidrose (focal, palmar e axilar), incontinência urinária 13 causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga, bexiga hiperativa e profilaxia de migrânea crônica em adultos (BOTOX®: Bula).

Independente se for a marca referência ou biossimilar, o princípio ativo do medicamento sempre é Toxina Botulínica do tipo A (TbA), sendo a disponível para uso estético. Existem 7 tipos de Toxina Botulínica aprovados pela Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo considerados como medicamentos de referência e biossimilares (VALESCO, 2023).

Os medicamentos “referência” (os medicamentos de referência são também conhecidos como “remédios de marca” por terem marca comercial e, principalmente, que possuem eficácia e segurança cientificamente comprovadas). Neste grupo, encontramos 3: Botox®, Dysport® e Xeomin®. E os medicamentos biossimilares (pela ordem de registro na ANVISA): Prosigne®, Botulift®, Botulim® e finalmente o Nabota® (VALESCO, 2023).

Uma pesquisa realizada pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP) revela que a aplicação de Toxina Botulínica, popularmente conhecido como botox, continua sendo um dos tratamentos mais procurados entre os brasileiros.

4.2. Mecanismo de ação

A Toxina Botulínica é uma neurotoxina que possui alta afinidade pelas sinapses colinérgicas, ocasionando um bloqueio na liberação de acetilcolina desses terminais nervosos sem, contudo, alterar a condução neural de sinais elétricos e/ou a síntese e armazenamento de acetilcolina, ou seja, não ultrapassa a barreira cerebral e não inibe

a liberação de acetilcolina ou de qualquer outro neurotransmissor a esse nível. (UNNO, SAKATA e ISSY, 2005).

A TbA é internalizada por endocitose para o endosoma e daí para o citosoma através de um processo em que parece estar envolvido com um sensor de pH ácido, que ajuda na mudança da configuração da molécula. 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 (ACTA FISIÁTR, 2004).

Primeiramente, a molécula da Tb liga-se 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).

A ação da toxina botulínica é um processo complexo que envolve sua injeção intramuscular no organismo humano. Após a administração, a toxina botulínica se liga aos receptores terminais dos nervos motores. Essa ligação desencadeia um bloqueio muscular, inibindo a recepção do neurotransmissor acetilcolina, que desempenha um papel importante na transmissão dos impulsos nervosos nas junções neuromusculares. Como resultado desse processo de inibição, ocorre uma paralisia muscular localizada (SPOSITO 2009).

É importante ressaltar que essa ação é temporária. Após a aplicação da toxina botulínica, ocorre a reposição de novos receptores para a acetilcolina, o que leva à reversão do processo de inibição. Esse mecanismo confere segurança ao organismo, pois garante que a neurotoxina não atinja o Sistema Nervoso Central. Dessa forma, o efeito da toxina botulínica é reversível e pode ser reaplicado conforme necessário ao longo do tempo (SPOSITO 2009).

No funcionamento normal da junção neuromuscular, ocorre a transmissão neuromuscular, envolvendo a despolarização do terminal do axônio e a entrada de cálcio através de canais voltagem-dependentes. O cálcio desempenha um papel fundamental na exocitose das vesículas sinápticas que contêm acetilcolina, desencadeando a contração muscular (METELO, 2014).

Segundo Metelo (2014), o neurotransmissor é dependente de cálcio e com a elevação da substância no espaço intercelular, ocorre exocitose de vesículas

sinápticas que contêm acetilcolina na junção neuromuscular, que envia a mensagem de que deve ocorrer a contração muscular.

O princípio ativo da toxina é um complexo proteico que possui neurotoxina e proteínas não tóxicas. É esperado que o complexo sofra uma dissociação e libere toxina. A toxina botulínica, é formada por um polipeptídeo composto por duas porções: uma cadeia leve e uma cadeia pesada, essas cadeias são ligadas entre si por uma ponte dissulfeto o que é fundamental para que a molécula efetue a sua atividade biológica. A ação da Tb envolve a clivagem da cadeia leve da toxina que impede a liberação dos neurotransmissores, para que essa liberação do neurotransmissor ocorra, é imprescindível a integração da vesícula sináptica com a membrana plasmática pré-sináptica (SPOSITO, 2009).

Logo, ocorre a clivagem, a cadeia leve da toxina migra para o citosol através da membrana da vesícula para dentro do citosol e se liga ao receptor SNARE (uma proteína envolvida na liberação de neurotransmissores), com isso, impede a exocitose dos neurotransmissores. Para que ocorra a liberação do neurotransmissor, é fundamental que haja uma integração entre a vesícula sináptica e a membrana plasmática pré-sináptica. No entanto, a toxina botulínica age inibindo esse processo, bloqueando efetivamente a liberação da acetilcolina e, como resultado, impedindo a contração muscular. (MARQUES. 2014).

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

O tempo de ação da toxina varia de 3 a 4 meses, a funcionalidade é restabelecida quando os novos brotamentos axonais substituem as placas terminais bloqueadas. Em alguns casos, antes da completa recuperação da terminação nervosa, pode ocorrer o brotamento neste 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).

A figura 1 ilustra o mecanismo de ação da toxina botulínica, onde é evidenciado o processo de inibição da liberação de acetilcolina ocorre em várias etapas.

O MECANISMO DE AÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA

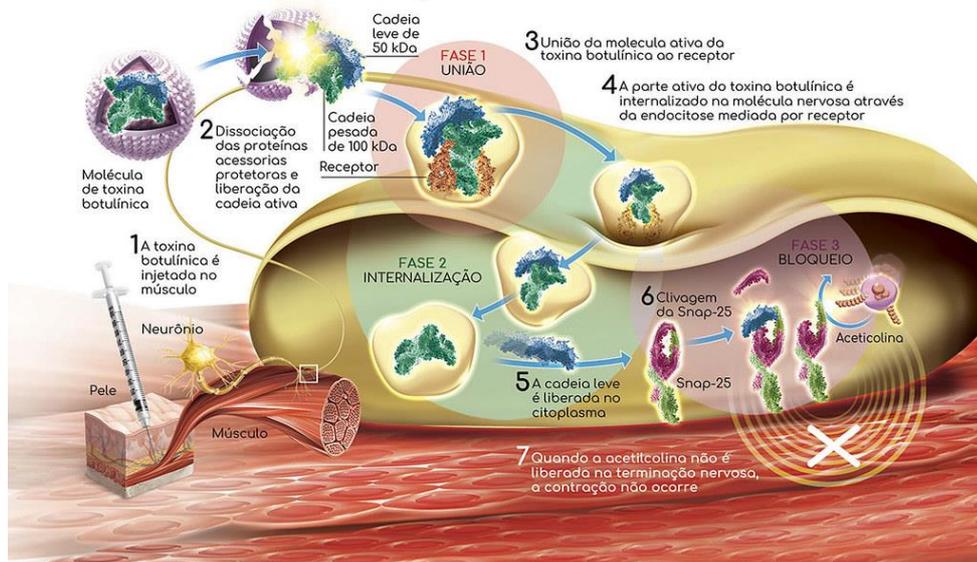


Figura 01- Ilustração do mecanismo de ação da Toxina Botulínica.

Fonte: <Toxina Botulínica | Ilustração sobre o mecanismo da toxina b... | Flickr>

4.3. Aplicações Terapêuticas

Essa neurotoxina amplamente estudada tem produzido resultados diversos no que diz respeito a alterações da contração muscular, com atribuições a benefícios não apenas estéticos como terapêuticos diante de casos no tratamento de espasmo hemifacial, estrabismo, distonias de membros, blefarospasmo, hiperidrose e espasticidade. Seu amplo currículo de ações vantajosas tem causado crescentes indicações e buscas pela aplicação desta toxina (REIS et al., 2020).

4.3.1. Hiperidrose

A hiperidrose é uma condição na qual há uma produção excessiva de suor pelas glândulas sudoríparas devido a fatores emocionais, sociais, hereditários ou ocupacionais. Pode ocorrer em áreas específicas do corpo, como couro cabeludo, virilhas, rosto, pés e mãos. A hiperidrose primária é observada na infância ou adolescência e geralmente afeta pés, axilas e mãos, não ocorrendo durante o sono ou repouso. Já a hiperidrose secundária pode surgir na idade adulta, inclusive durante

o sono ou repouso, sendo causada por efeitos colaterais de medicamentos ou outras condições médicas (REIS et al., 2020).

A Toxina Botulínica é uma inovação e tem sido bastante utilizada no tratamento estético e mais recentemente no tratamento terapêutico de diversas patologias, inclusive de hiperidrose axilar. Nesse contexto, o principal mecanismo de ação consiste em fazer um bloqueio na liberação dos neurotransmissores acetilcolina, cessando assim temporariamente a transmissão sináptica das glândulas sudoríparas, ligadas às terminações nervosas e, conseqüentemente bloqueando o suor excessivo. No entanto, não se trata de um tratamento definitivo, pois com o passar dos meses, há uma nova conexão do canal entre a terminação nervosa e a glândula, tornando necessária uma nova aplicação da toxina para controle da hiperidrose (DUTRA e CHARELLO, 2019).

Quando a Tb é injetada no tecido alvo, a cadeia pesada da neurotoxina botulínica liga-se às estruturas da glicoproteína encontrada especificamente em terminais nervosos colinérgicos. Este encurtamento específico é razão da elevada seletividade da Tb pelas sinapses colinérgicas. Após a internalização, a cadeia leve de ligamentos da neurotoxina *botulinum* com elevada especificidade para o complexo proteico (SABERJ, 2005).

4.3.2. Distonia

A distonia é uma desordem neurológica que causa contração muscular, resultando em movimentos anormais ou torções repetitivas. Ela pode ser classificada como primária, quando não há influência genética ou ambiental, ou secundária, quando ocorre em conjunto com sintomas de outras enfermidades neurológicas devido à exposição excessiva a drogas ou produtos químicos. A distonia precoce ocorre geralmente entre os 20 e 30 anos de idade, afetando principalmente braços, tronco e pernas, podendo também envolver outros membros. Já a distonia tardia é mais comum nos músculos do pescoço, crânio ou braço, e frequentemente se estende para músculos adjacentes (SANTOSI et al., 2018).

A toxina botulínica (Botox) na distonia funciona diretamente na região de ligação entre o nervo e músculo (junção neuromuscular), as aplicações de são realizadas para reduzir o excesso de contração muscular causado pela distonia, a injeção permite que

a toxina seja direcionada diretamente para os músculos afetados. Neste local, ela atua na junção neuromuscular impedindo a ação do neurotransmissor acetilcolina, que é responsável por estimular a contração muscular. Assim, o botox funciona reduzindo a hiper contratilidade muscular (CASTRO, 2023).

4.3.3. Bruxismo

O hábito de ranger e/ou apertar os dentes de forma repetitiva é denominado bruxismo e não é considerado uma doença por si só, mas sim um sintoma que pode estar associado a outras condições que devem ser avaliadas e tratadas. Quando acompanhado de dores e problemas clínicos, o bruxismo pode gerar alterações significativas na qualidade de vida dos pacientes, como dificuldade para abrir a boca e mastigar. Sabe-se que essa condição está fortemente associada a fatores psicológicos, como estresse e depressão, e pode ser a fonte originadora do distúrbio. (LUZ, 2019).

Recentemente, estudos têm explorado o uso da Tb como uma alternativa para tratar o bruxismo, pois ela bloqueia a acetilcolina nos terminais nervosos da fibra muscular, interrompendo o SNA e a função motora. Após 3 a 6 meses, outros receptores de acetilcolina assumem a função muscular, devolvendo sua tonicidade. Uma vantagem desse tratamento é sua aplicação rápida, com efeitos que podem durar até 6 meses. No entanto, é importante ressaltar que essa técnica deve ser executada por profissionais especializados. Estudos mostram que a aplicação direta de toxina na musculatura mastigatória resulta em modificações no ângulo de vertebra cervicais, melhorando os sintomas de dor e postura do paciente. Isso torna essa técnica ainda mais vantajosa, já que melhora não apenas a dor local, mas também a postura do paciente (LUZ, 2019).

4.3.4. Estrabismo

Estrabismo é um termo geral usado em casos de desalinhamento dos eixos visuais (desvio dos olhos) associado a um desequilíbrio dos músculos extraoculares, ocorrendo entre 2 a 4 % da população (KOWAL et al., 2007). 23 A toxina botulínica foi

primeiramente usada na oftalmologia, por Alan Scott (1980), para tratar o estrabismo. O objetivo era enfraquecer a força de contração de músculos opostos específicos para proporcionar o alinhamento dos olhos. A aplicação desta toxina requer o uso de um guia por eletromiografia (EMG) para que o posicionamento da agulha seja realizado dentro do músculo alvo (DUTTON & FOWER, 2007), ou então cirurgia a céu aberto.

A injeção de toxina botulínica tipo A no tratamento de esotropia em crianças pode ser uma alternativa ao procedimento cirúrgico de estrabismo, visto que 8 de 11 pacientes (72,7%) tiveram uma resposta favorável ao tratamento (TENGRISORN, 2002).

4.4. Procedimentos Estéticos

A utilização da toxina botulínica em procedimentos estéticos teve início a partir da observação clínica de que pacientes que receberam tratamento para diferentes condições distônicas na região facial apresentaram uma redução das linhas de expressão. O primeiro estudo publicado sobre esse assunto foi em 1992, escrito por Carruthers e sua equipe, descrevendo o tratamento das linhas de expressão na região glabellar. (HAMJIAN, 1994).

Desde essa descoberta, diversos estudos têm sido publicados e o uso da toxina botulínica tem se expandido para o tratamento de diversas condições estéticas, como hiperidrose localizada nas regiões axilar, palmar e plantar, rugas na parte superior do rosto, como pés-de-galinha, linhas na testa e elevação das sobrancelhas, lifting facial, hipertrofia do músculo orbicular, linhas ao redor da boca, no mento e no pescoço, bandas platismais e assimetrias faciais (KLEIN, 2000).

As assimetrias faciais podem ocorrer naturalmente por utilização assimétrica dos músculos da face ou serem induzidas por doenças como a paralisia facial, anteriormente descrita ou, ainda, pela condução equivocada de tratamentos estéticos com ou sem a utilização da toxina botulínica (KLEIN, 2000).

De acordo com Ahn (2000), as áreas da face mais comumente tratadas com toxina botulínica são a testa, a região glabellar (entre as sobrancelhas) e a região periorbital (pés-de-galinha). Os efeitos da aplicação da toxina podem levar de 48 a 72 horas para serem notados e a ação completa é observada em cerca de 15 a 20 dias. Geralmente,

o procedimento precisa ser repetido a cada quatro meses para manter os resultados, embora este intervalo possa variar de pessoa para pessoa.

O músculo orbicular dos lábios, além do fechamento da boca, é responsável pelas rugas em formato de “raios de sol” em torno dos lábios. O depressor do ângulo da boca traciona o ângulo para baixo e junto com o depressor do lábio inferior, forma a porção distal do “bigode de chinês” ou “linha de marionete” na sua fase inicial, antes que haja ptose de pele associada. O músculo mentoniano pode responder pela linha transversal em forma de meia lua no queixo (ZACHERY, 2004).

No estudo de Gimenez (2006), após aplicação de toxina botulínica tipo A com finalidade estética, observou-se que, em longo prazo, houve maior porcentagem de pacientes com amenização ou aspecto inalterado de rugas estáticas e dinâmicas das regiões frontal e glabellar da face, em relação a pacientes com acentuação delas. Não houve variação estatisticamente significativa das médias dos intervalos entre as aplicações. A dose total de toxina botulínica aumentou de forma estatisticamente significativa até a terceira aplicação, mantendo-se sem variação significativa a partir de então.

Segundo Xavier, Andrade e Lobo (2021), todas as aplicações da toxina botulínica na medicina e na estética contribuem para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, qualquer tratamento acarreta riscos, por isso é imprescindível que os profissionais tenham um bom conhecimento da anatomia, musculatura e tecido subcutâneo da face para evitar complicações que possam surgir durante procedimentos médicos e/ou estéticos.

4.4.1. Sorriso gengival

O sorriso é uma das características mais marcantes da face, e é a maneira pela qual muitas pessoas expressam suas emoções. Anatomicamente falando, o sorriso é produzido pela contração de um conjunto de músculos localizados na parte média e inferior do rosto, que controlam a exposição dos dentes, deixando-os visíveis cerca de 1 a 2 mm acima da gengiva. Quando há exposição excessiva de gengiva, acima de 2 mm, é considerado um sorriso gengival, o que pode afetar a harmonia estética do sorriso e causar desconforto para o paciente. A realização do diagnóstico do sorriso gengival acontece seguindo uma categorização do grau da gengiva, para que isto

ocorra são considerados os seguintes pontos: nível de crescimento vertical excessivo do maxilar, contração excessiva dos músculos do terço médio, largura e comprimento desproporcional da coroa dos dentes e o lábio superior que apresenta o comprimento inferior ao adequado. Esteticamente falando a cirurgia odontológica poderia resolver o incômodo do sorriso gengival, apesar de que, o método menos invasivo com a aplicação de Tb tem sido mais optado por colaborar ou até mesmo substituir métodos cirúrgicos, apenas impedindo a contração do músculo e relaxando a musculatura labial (GOUVEIA, 2021).

Dentre as vantagens são citadas principalmente a alta tolerância por parte dos pacientes, o manejo simplificado, o índice mínimo de complicações e resultados naturais e instantâneos. Em contrapartida, a desvantagem recorre a manutenções possíveis dentro de curto prazo. A dosagem é a peça-chave para efeitos colaterais reduzidos e para um procedimento bem-sucedido (BOURSCHEID et al., 2021).

Um estudo propôs usar um ponto de injeção segura e reprodutível para a TbA como um método complementar para o tratamento do sorriso gengival, determinado por uma avaliação das características morfológicas. Foram feitas aplicações no músculo elevador do lábio de 50 hemi-faces de 25 cadáveres adultos (13 do sexo masculino, 12 do sexo feminino; idades 47-88 anos). Foram examinadas as relações topográficas e as direções dos músculos elevadores do lábio, incluindo o levantador do lábio superior, levantador do lábio superior e asa do nariz, e zigomático menor. Foram investigados pontos potenciais de injeção por meio do estudo de inserções pré-determinadas em locais marcados na superfície. A eficácia clínica desses pontos de injeção foi demonstrada em casos selecionados, com ou sem a consideração de casos ortodônticos. Com precaução, a toxina botulínica tipo A (TbA) pode representar uma alternativa de tratamento eficaz para pacientes com exposição gengival excessiva devido à hiperatividade dos músculos elevadores do lábio (HWANG et al., 2009).

De acordo com o estudo de Macedo 2012, recentemente a injeção de toxina botulínica tem sido sugerida para tratamento de hipermobilidade do lábio superior (Polo, 2008), porém esse método garante benefícios provisórios. É amplamente usada na prevenção e correção de mudanças causadas pela contração muscular dos terços médio e inferior da face e pescoço (Hexsel et al., 2003). Tratamentos por gengivoplastia, ortodontia, cirurgia ortognática e ressecção óssea são procedimentos

altamente complexos, de alto custo e tempo considerável e têm sido menos frequentemente recomendados. Em contraste, a toxina botulínica representa um método simples, rápido e efetivo para a correção estética do sorriso gengival.

A Toxina Botulínica quando injetada por via intramuscular, a toxina cliva a proteína SNAP-25 associada ao sinaptossoma, bloqueando a liberação de acetilcolina e permitindo a repolarização do termo pós-sináptico, que produz desnervação química parcial do músculo, resultando na redução localizada das atividades do músculo elevador e relaxamento da ação de puxar para cima o lábio durante o sorriso (JASPERS et al., 2011).

Mazzuco et al. 2010, citaram outros fatores que consideram a toxina como terapia de primeira linha. São eles a facilidade e segurança durante a aplicação, o uso de rotação reduzida e a rápida ação, baixo risco e efeito reversível. Este último fator é particularmente interessante em casos em que o tratamento ortodôntico ou procedimento cirúrgico são recomendados, permitindo efeito estético previamente ao procedimento invasivo. Sevilha (2011), em seu estudo concluiu que a toxina botulínica do tipo A mostra-se como uma excelente alternativa de tratamento para exposição gengival, devendo ser indicada e aplicada por profissional experiente.

4.4.2. Rugas

A pele tem inúmeras funções como: o revestimento de todo o corpo, proteção, função sensitiva, controle homeostático e metabólico. No entanto, com o decorrer dos anos, esse órgão sofre um processo fisiológico de declínio das funções e o tecido conjuntivo começa a se deteriorar perdendo aos poucos os componentes e provocando depressões. À medida que envelhecemos, a pele torna-se mais vulnerável devido à perda de colágeno, gordura, e vasos sanguíneos. Essas mudanças propiciam o surgimento de flacidez, linhas de expressão e rugas (GUIRRO, 2004).

As rugas, caracterizadas por linhas, depressões e marcas, manifestam-se ao longo do tempo, podendo aparecer em várias regiões do corpo, especialmente onde a pele é mais fina. A orientação das rugas é influenciada pela contração muscular e pela topografia dessas áreas, revelando-se com diferentes profundidades quando os músculos se contraem (AYRES e SANDOVAL, 2016).

As rugas são ocasionadas devido ao colágeno, componente fundamental no tecido conjuntivo, torna-se mais rígido pouco a pouco, e a elastina outro componente do mesmo tecido, perde sua elasticidade natural, ocasionado pela redução do número de fibras elásticas, o declínio das funções do tecido conjuntivo acarreta camadas de gordura na pele as quais não conseguem manterem-se uniformes e a degeneração das fibras elásticas, associado à menor velocidade de troca de oxigenação dos tecidos provoca a desidratação da pele tendo como resultado as rugas (GUIRRO, 2004).

Existem dois tipos de rugas: as dinâmicas e as estáticas. Rugas dinâmicas, também chamadas de rugas de expressão, têm como causa a contração dos músculos ligados à pele. Quando há uma contração, a pele se aglomera, formando sulcos, com o passar do tempo nota-se a formação linhas na pele, já de caráter estático. As regiões mais afetadas pelas rugas dinâmicas são as sobrelanceiras, a testa e os cantos dos olhos. Para tratar estas 'marcas', é necessário enfraquecer os músculos fazendo a paralisia deles. O tratamento indicado é a aplicação de toxina botulínica, que diminui a ação do movimento muscular, dessa forma melhorando a aparência das rugas dinâmicas (FISZBAUM, 2008).

Rugas estáticas surgem mesmo com a ausência de movimento, pode ser compreendido como fadigas das estruturas que compõem a pele, decorrente da repetição de movimentos (GUIRRO, 2004).

A toxina botulínica tem sido amplamente utilizada no tratamento estético de rugas, agindo como um bloqueador neuromuscular que inibe a contração muscular no local da aplicação. Isso leva ao bloqueio da transmissão dos impulsos nervosos pelos neurônios. A eficácia da toxina botulínica na redução das rugas dinâmicas é perceptível, pois cria conexões nervosas e fendas sinápticas responsáveis pela contração muscular. Por ser um procedimento não cirúrgico, a aplicação de toxina botulínica tem sido uma das técnicas preferidas na atualidade, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida e autoestima dos pacientes. (NASCIMENTO et al., 2021).



Figura 2: Rugas Dinâmicas.

Fonte: <Conheça os principais tipos de rugas – Tagliarini Dermatologia (dermatologiatagliarini.com.br)>.



Figura 3: Rugas Estáticas.

Fonte: <Rugas – Instituto Dermatológico (institutodermatologicorp.com.br)>.

4.5. Efeitos colaterais, complicações e contraindicação

Apesar da aplicação da toxina botulínica com finalidade estética ser considerada procedimento seguro, sendo seus efeitos adversos autolimitados, ela não se encontra isenta da ocorrência de complicações. Atualmente, o número de procedimentos

estéticos cirúrgicos e não cirúrgicos com finalidade de rejuvenescer a face aumentaram significativamente em número, sendo a aplicação de toxina botulínica tipo A uma das principais responsáveis por este incremento (FERREIRA, 2004).

Ao mesmo tempo, ocorreu um aumento do número de complicações após as aplicações de toxina botulínica tipo A, as quais podem ser classificadas em leves ou severas. As complicações leves incluem 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 (FERREIRA, 2004). Por outro lado, as complicações severas incluem 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 (FERREIRA, 2004).

A toxina botulínica é contraindicada em gestantes e 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 (KLEIN, 2001).

Sadick (2001) descreveu que a aplicação de toxina botulínica para todas as indicações é considerada segura, com poucas complicações e efeitos colaterais. Não há relatos de ocorrência de efeitos adversos letais, tendo sido seguidas as regras de preparação. Contudo, as complicações técnicas dependentes são: ptose palpebral, leve náusea, edema, hematoma local e cefaleia.

Granero (2010) ressaltou que a aplicação em locais inadequados ou o uso de doses erradas pode acarretar resultados indesejados, como desvios musculares ou expressões de aspecto artificial. Os efeitos colaterais são raros, mas pode ocorrer dor de cabeça leve (cefaleia) e transitória após a aplicação e a formação de pequena equimose no local da picada da agulha. A ptose palpebral é reversível em cerca de duas semanas. No entanto, o autor destaca que a maior frequência de complicações ocorre na zona inferior da face.

4.6. Aspectos imunológicos relacionados à resistência à Toxina Botulínica tipo A

A resistência a medicamentos pode tornar ineficazes tratamentos que anteriormente eram bem-sucedidos. Um exemplo clássico disso é a resistência antimicrobiana que ocorre quando microrganismos (bactérias, fungos, vírus e parasitas) sofrem alterações quando expostos a antimicrobianos (antibióticos, antifúngicos, antivirais, antimaláricos ou anti-helmínticos, por exemplo). Os microrganismos resistentes à maioria dos antimicrobianos são conhecidos como ultra resistentes. Como resultado, os medicamentos se tornam ineficazes ou menos potentes, o mesmo pode ocorrer com a Toxina Botulínica (ARAÚJO, et. al.).

De acordo com PIRAZZINI et al. (2017) a administração da toxina botulínica desencadeia a produção de anticorpos, o que ocorre com qualquer substância estranha que entra em contato com o corpo humano, gerando um processo de imunogenicidade, reduzindo ou inibindo seus efeitos terapêuticos. A formação destes anticorpos, chamados de neutralizantes ou bloqueadores, podem vir a promover uma falha do tratamento com a toxina botulínica pois ligam-se aos antígenos da toxina ocasionando a redução da sua ação (SPOSITO, 2009; PIRAZZINI et al., 2017) e promovendo um resultado diferente do esperado (GART e GUTOWSKI, 2016).

DRESSLER & BENECKE (2007) e SPOSITO (2009) destacam que a resposta imunológica pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo intervalos curtos de injeção, reforços e doses elevadas. Além das condições de aplicação, as características imunológicas individuais dos pacientes também desempenham um papel crucial nos resultados. Não apenas aspectos ligados à administração, mas também o comportamento pós-aplicação, como falta de acompanhamento, ausência de retorno para avaliação ou a realização de retoques por outro profissional, podem impactar significativamente nos resultados, conforme discutido por ARCHANA (2016).

Para DRESSLER e BENECKE (2007) e SPOSITO (2009), alguns fatores parecem influenciar a resposta imunológica, como intervalos curtos de injeção, reforços e grandes doses únicas. Porém, não são apenas condições relacionadas à aplicação que podem promover um quadro de imunogenicidade, pois as próprias características imunológicas do paciente podem vir a influenciar o resultado.

O desenvolvimento de anticorpos contra a toxina botulínica tipo A está relacionado a aplicações repetidas, dose utilizada a cada aplicação, dose total cumulativa e intervalo entre as aplicações (GOSCHEL, 1997), sendo, portanto, mais frequentes em pacientes que receberam altas doses sequenciais por longos períodos, por esse

motivo, só devem ser aplicada com intervalos de no mínimo 90 dias. (SPOSITO, 2002).

A toxina botulínica tipo A, uma proteína imunogênica, pode desencadear a formação de anticorpos circulantes neutralizantes do tipo imunoglobulina G. Cerca de um terço das falhas terapêuticas está associado à presença desses anticorpos. Quando são identificados anticorpos circulantes contra a toxina botulínica tipo A, é possível considerar a utilização de sorotipos menos potentes, como os tipos B ou F (BENEDETTO, 1999).

Estudos relataram que alguns pacientes nunca responderam à Tb; portanto, eles foram categorizados como não respondentes primários. Por exemplo, em uma série de 235 pacientes que receberam Tb para múltiplas indicações, 9,1% delas foram consideradas como tendo “resistência primária” e 7,5% “resistência secundária” (HSIUNG et al., 2002). Onde, na resposta primária o paciente já não responde à toxina desde a primeira aplicação por fatores que ainda são desconhecidos, é raro, porém pode ocorrer. Já a resposta secundária (SNR) é caracterizada por um benefício inicial nos sintomas após a aplicação seguido em algum momento por uma perda de resposta com injeções subsequentes, ou seja, pode ser induzida por aplicações com doses altas, onde o indivíduo adquire anticorpos (RAMIREZ e JONKOVIC, 2013).

A produção de anticorpos tem sido uma preocupação constante desde a introdução deste procedimento na década de 1980. No entanto, a imunogenicidade devido à presença de anticorpos neutralizantes (NAbs) não é a única nem mesmo a principal causa da SNR. Pobre ou nenhuma resposta à Tb é mais frequentemente devido a uma dose insuficiente, seleção muscular inadequada, ou técnica de injeção ou direcionamento inadequado (JINNAH et al. 2016). Os anticorpos para as proteínas acessórias não tóxicas (NAPs) não resultam na perda de eficácia e, portanto, não são tão clinicamente relevantes como anticorpos direcionados às cadeias pesadas ou leves. Na verdade, os NAPs podem servir para bloquear acesso a locais antigênicos na neurotoxina central e, assim, reduzir a imunogenicidade (NAUMANN et al. 2013).

Os anticorpos contra Tb podem ser amplamente divididos em NAbs, visando a neurotoxina central, particularmente o sítio de ligação na cadeia pesada e anticorpos não neutralizantes, normalmente direcionados proteínas acessórias ou locais clinicamente irrelevantes no núcleo da neurotoxina e que não afetam eficácia. No entanto, descobriu-se que alguns anticorpos se ligam a regiões da cadeia leve da TbA

(OSHIMA et al. 2018). Embora estes anticorpos também possam afetar a ligação do complexo de cadeia pesada/leve, também podem prejudicar a ligação a jusante da cadeia leve ao seu substrato SNAP-25 alvo (ATASSI et al. 2011). Os NAbs podem diminuir durante um período prolongado.

As variações na inativação de proteínas não se limitam a diferentes formulações: Mudanças no processo de fabricação pode levar a alterações estruturais tridimensionais e degradação durante o armazenamento pode levar à inativação não intencional da toxina. As características dos próprios pacientes também podem afetar as taxas de imunogenicidade. Pacientes podem já ter anticorpos relacionados a botulismo ou vacinações anteriores. Alguns teorizaram que vacinações contra o tétano podem contribuir para a formação de Tb NAbs, uma vez que a toxina do tétano tem uma concentração superior a 50% homologia em aminoácidos com TbA e TbB (NAUMANN et al. 2013)

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. Já a TbB é utilizada em procedimentos terapêuticos, como o tratamento de espasmos musculares e distúrbios neurológicos. Sendo importante ressaltar que a toxina botulínica tipo B para fins estéticos é uma opção de tratamento alternativa e não deve ser usada como uma primeira escolha, a menos que haja uma contraindicação específica para a toxina botulínica tipo A. A toxina botulínica tipo B necessita de doses maiores, tem maior capacidade de difusão, menor atividade biológica, menos potente 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).

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. A neurotoxina do tipo B é especialmente útil no tratamento de distúrbios neurológicos. Em situações raras em que um paciente desenvolve anticorpos contra um tipo de toxina, a alternativa pode ser utilizar outro tipo para dar continuidade ao tratamento. Isso se deve ao fato de que, embora possuam funções semelhantes, são antigenicamente distintas (BERRY e STANEK, 2012; PECORA e FILHO, 2012). Para pacientes que desenvolveram

resistência à toxina botulínica tipo A, a toxina botulínica tipo B pode ser uma alternativa de tratamento. A toxina botulínica tipo B é produzida a partir da mesma bactéria da toxina botulínica tipo A (CARDOSO, 2003).

Segundo a Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética, a toxina botulínica A continua sendo o procedimento mais feito entre o público feminino e masculino, com isso, o número de pacientes que desenvolvem a resistência vem aumentando. O número de procedimentos estéticos cirúrgicos e não cirúrgicos foi estimado em 24,5 milhões em 2020. A TbA é o principal procedimento estético, com mais de 6,2 milhões de injeções (ISAPS, 2020).

É importante que os pacientes informem ao profissional sobre qualquer histórico de tratamentos anteriores com toxina botulínica e relatem quaisquer reações adversas ou falta de resposta ao tratamento. Dessa forma, ele poderá avaliar cada caso individualmente e determinar a melhor opção de tratamento para o paciente (DAYAN e VARTANIAN, 2005).

5. CONCLUSÃO

Em conclusão, o estudo buscou analisar o potencial da toxina botulínica tipo B como uma alternativa viável para o tratamento de rugas dinâmicas em pacientes que demonstram resistência à Toxina Botulínica tipo A. Durante a pesquisa, foi possível identificar vários aspectos importantes: primeiramente, foi evidente que a resistência à TbA é uma preocupação significativa para uma parcela de pacientes que buscam procedimentos estéticos, a TbA deve continuar sendo a primeira opção de tratamento por ser mais potente e apresentar um tempo de ação maior.

Embora a Toxina Botulínica tipo B possa ser uma opção em casos de resistência a TbA isso precisa ser muito bem dosado, pois ela é mais fraca, potencialmente imunogênica e necessita de doses maiores. Os resultados deste estudo indicam que, em alguns casos, a toxina botulínica tipo B pode ser uma solução eficaz para esses pacientes, proporcionando resultados satisfatórios na redução de rugas dinâmicas.

Além disso, destacou-se a importância da avaliação individualizada de cada paciente, levando em consideração fatores como a causa da resistência, a gravidade das rugas e as expectativas do paciente. A escolha entre a toxina botulínica tipo A e

a tipo B deve ser baseada em uma análise cuidadosa, em colaboração com um profissional de saúde qualificado.

A utilização da toxina botulínica tipo B como alternativa para pacientes resistentes à tipo A representa um avanço significativo na medicina estética. Essa abordagem pode oferecer novas esperanças aos pacientes que desejam melhorar sua aparência e autoestima, e que anteriormente encontravam-se limitados devido à resistência.

No entanto, é crucial ressaltar que, embora os resultados deste estudo sejam promissores, mais pesquisas são necessárias para estabelecer diretrizes e protocolos específicos para o uso da toxina botulínica tipo B nesse contexto. A segurança e eficácia a longo prazo devem ser continuamente avaliadas.

6. Referências

AHN, H.Y.; PARK, D.H.; HAN, C.G. **Botulinum toxin A for the treatment of facial hyperkynetic wrinkles in Koreans.** *Plast Reconstr Surg*, v.105, n.2, p. 778-84, 2000.

ALLERGAN. **BOTOX®: Toxina botulínica tipo A.** Bula de medicamento.

ARAÚJO, Bruna; MELO, Roberta; BORTOLI, Maritsa; BONFIM, José; TOMA, Tereza. **Prevenção e controle de resistência aos antimicrobianos na Atenção Primária à Saúde: evidências para políticas.** 2020.

ARCHANA, M.S. **Toxin yet not toxic: Botulinum toxin in dentistry** Department of Oral Medicine and Radiology. *Saudi Dental Journal*. 2016, 28(2), pp. 63-69.

Atassi, M.Z.; Dolimbek, B.Z.; Jankovic, J.; Steward, L.E.; Aoki, K.R. **Regions of Botulinum Neurotoxin A Light Chain Recognized by Human Anti-Toxin Antibodies from Cervical Dystonia Patients Immunoresistant to Toxin Treatment. The Antigenic Structure of the Active Toxin Recognized by Human Antibodies.** *Immunobiology* 2011, 216, 782–792.

AYRES, E. L.; SANDOVAL M. H. **Toxina Botulínica na Dermatologia.** 1. Ed. Rio de Janeiro. Editora: Guanabara Koogan LTDA, 2016.

BENECKE, R. **Clinical Relevance of Botulinum Toxin Immunogenicity.** *Biodrugs*. V. 26, N.2, p. 1-9, 2012.

BENEDETTO A V. **The cosmetic use of Botulinum toxin type A.** Int J Dermatol. 1999; 38:641-55.

BOURSCHEID, S. F. L.; CARVALHO, C. B. M.; MARIANO, S. S. L.; BARCELOS, A. K.; MACHADO, S. C. L.. **Aplicação da toxina botulínica na odontologia para correção do sorriso gengival.** Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.2, 2021.

CARDOSO, Francisco. **Toxina botunílica tipo B no manejo de distonia não-responsiva a toxina botunílica tipo A.** 2003.

CASTRO, Diego. **Toxina Botulínica (Botox) para Tratamento da Distonia.** Vitória, 2023.

CAMPOS, E. P.; MIRANDA, C. V. **Toxina botulínica tipo A: ações farmacológicas e uso na estética facial.** Revista Saúde Multidisciplinar. v. 9, n. 1, p. 42-51, mar. 2021.

CARRUTHERS, J.; CARRUTHERS, A. **Botulinum toxin in facial rejuvenation: An update.** *Derm. Clin.* **2009**, 27, 417–425

DAYAN, Steven; VARTANIAN, A John. **Complications of botulinum toxin A use in facial rejuvenation.** 2005.

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

DRESSLER, Dirk; ELEOPRA, Roberto. **Clinical use of non-a botulinum toxins: botulinum toxin type B.** 2009.

DRESSLER, D.; SABERI, F.A.; BARBOSA, E.R. **Botulinum toxin: mechanisms of action.** *Arq Neuropsiquiatr*; v.63, 180-185, 2005.

FERREIRA MC, Salles AG, Gimenez RP, Soares MFD. **Complications with the use of botulinum toxin type A in facial rejuvenation: report of 8 cases.** Aesth Plast Surg. 2004; 28:441-4.

FISZBAUM, Gabriel Aribi. A toxina botulínica tipo A no tratamento das rugas dinâmicas da face. 2008 Disponível em: <http://www.pgcsiamspe.org/>.

GIMENEZ R.P. **Análise retrospectiva das alterações da dinâmica facial após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A.** Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 2006.

GRANERO, L.H.M. **Toxina botulínica. Entrevista ao Dr. Drauzio Varella,** 2011.

GOUVEIA, N. B.; **O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos: uma revisão da literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2021.

GOSCHEL H, WOHLFARTH K, FREVERT J, DENGLER R, BIGALKE H. **Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies- Therapeutic consequences.** Exp Neurol 1997; 147(1):96-102.

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

GUIRRO, E. O; GUIRRO, R. R. **Fisioterapia Dermatofuncional: fundamentos, recursos, patologias.** 3. Ed. São Paulo: Manole, 2004.

HAMJIAN JA, WALTER FO. **Serial neurophysiological studies of intramuscular botulinum A toxin in humans.** Muscle Nerve 1994; 17: 1385
KLEIN, A.W. **Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin.** Semin Cutan Med Surg, v.20, n.2, p. 109-120, 2001.

Harmonização facial: o que é e por que está tão em alta. Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica. 2021.

Hsiung, G.Y.R.; Das, S.K.; Ranaway, R.; Lafontaine, A.L.; Suchowersky, O. **Long-Term Efficacy of Botulinum Toxin A in Treatment of Various Movement Disorders over a 10-Year Period.** *Mov. Disord.* 2002, 17, 1288–1293.

International Society of Aesthetic Plastic Surgery. **ISAPS International Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures Performed in 2020.**

JASPERS G. W. C, PIJPE J, JANSMA J. **The use of botulinum toxin type A in cosmetic facial procedures.** *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011; v. 40, n.2, p. 127-33.

KLEIN, A. **Botulinum toxin: beyond cosmesis.** *Arch Dermatol,* v.136, p.539-541, 2000.

KLEIN, A.W. **Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin.** *Dis Mon.* 2002;48(5):336-56. Review.

KOWAL, L.; WONG, E.; YAHALOM, C. **Botulinum toxin in the treatment of strabismus. A review of its use and effects.** *Disabil Rehabil,* 29(23):1823-31, 2007.

LACORDIA, M.H.F.A.; JUNUÁRIO, F.S.M.; PEREIRA, J.C.C. **Revista Brasileira de Oftalmologia: Estrabismo após toxina botulínica para fins estéticos.** P. 179-81, 2011.

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

LUZ, S. M.. **Uso da toxina botulínica como tratamento do bruxismo.** Tese (Doutorado em Odontologia) - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2019.

NASCIMENTO, C. G.; TAVERES, M.G. V.; NUNES,

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

Naumann, M.; Boo, L.M.; Ackerman, A.H.; Gallagher, C.J. **Immunogenicity of Botulinum Toxins.** *J. Neural Transm.* 2013, 120, 275–290.

NIGAM, P. K.; NIGAM, A. **Botulinum toxin.** *Indian Journal of Dermatology, Indian,* v. 55, ed. 1, p. 8-14, 2010.

Oshima, M.; Deitiker, P.; Jankovic, J.; Atassi, M.Z. **The Regions on the Light Chain of Botulinum Neurotoxin Type A Recognized by T Cells from Toxin-Treated Cervical Dystonia Patients. The Complete Human T-Cell Recognition Map of the Toxin Molecule.** *Immunol. Investig.* 2018, 47, 18–39.

PANICKER, J. N.; MUTHANE, U. B. **Botulinum toxins: pharmacology and its current therapeutic evidence for use.** *Neurology India*, v.51(4), 455-60. 2003.

RAMINEZ-Castaneda, J.; JANKOVIC, J. **Long-Term Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Injections in Dystonia.** *Toxins (Basel)* 2013, 5, 249–266.

REIS, C. L.; LUZ, U. D.; SILVA, A. B. A.; FERNANDES, R. F.; ASSIS, B. I.. **Desvendando o uso da toxina botulínica na estética e em enfermidades.** *Revista Saúde em Foco*, n.12, 2020.

SANTOS, L. T.; QUARESMA, P. M.. **Aplicações de toxina botulínica tipo A como um meio terapêutico em doenças distônicas.** *Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade*, v.11, n.1, 2018.

SADICK, N.S. **Overview of complications of non surgical facial rejuvenation procedures.** *Clin Plast Surg*, v.1, p.109-120, 2001.

SCOTT, A.B. **Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery.** *Ophthalmology* 1980, 87, 1044–1049.

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.

SPOSITO. M.M.M. **immunogenicity.** In: Hexsel D, Almeida AT, editors. *Cosmetic use of botulinum toxin.* Porto Alegre: AGE; 2002. p.75-6.

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

TENGTRISORN, S.; TREYAPUN, N.; TANTISARASART, T. **Botulinum A toxin therapy on esotropia in children.** *J Med Assoc Thai*, 85(11):1189-97, 2002.

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.

VALESCO, R. **8 marcas de Toxina Botulínica vendidas no Brasil em 2023 (uma você não deve usar).** 2023.

XAVIER, Elisângela Costa; DE ANDRADE, Leonardo Guimarães; LOBO, Livia Cabral. **Toxina Botulínica Aplicada Para Fins Terapêuticos.** Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 7, n. 9, p. 513-532, 2021.

ZACHERY CB. **Botulinum toxin type A: special characteristics and injection techniques for men.** Cosmet Dermatol 2004; 17(11): 699-702.