



VALDINÉIA ANASTÁCIO FARIAS

**TOXINA BOTULÍNICA APLICADA AO TRATAMENTO
ESTÉTICO**

Bauru
2021

VALDINÉIA ANASTÁCIO FARIAS

**TOXINA BOTULÍNICA APLICADA AO TRATAMENTO
ESTÉTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Anhanguera de Bauru, como requisito parcial para a obtenção do título de graduada em Biomedicina.

Orientador: SANDMARY CHAMBO

Bauru
2021

VALDINÉIA ANASTÁCIO FARIAS

APLICAÇÕES DA TOXINA BOTULÍNICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Anhanguera de Bauru, como requisito parcial para a obtenção do título de graduada em Biomedicina.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Tatiane Fernanda Sylvestre

Prof. Mestre Leandro Dalolio Ramire

Profa. Mestre Viviam Milanez Massolini

Bauru, 9 de dezembro de 2021.

FARIAS, Valdinéia Anastácio. **Aplicações da Toxina Botulínica**. 2021. 35 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso em Biomedicina – Anhanguera de Bauru, Bauru, 2021.

RESUMO

A toxina botulínica (TB) é um dos compostos naturais mais fortes já conhecidos, seu potencial toxicológico combinado a um mecanismo de ação específico faz desta substância um produto amplamente utilizado no campo terapêutico e cosmético. O uso da TB pode causar alguns efeitos colaterais que são divididos em localizados e generalizados. Ações localizadas podem ser contusões, inchaço, dor e estão diretamente relacionadas ao local da injeção, os efeitos adversos generalizados ocorrem devido à disseminação da TB e uma injeção na qual os sintomas se assemelham ao botulismo. Diante disso tem-se como problemática da questão: Quais são as aplicações da toxina botulínica para fins estéticos? O objetivo geral é abordar sobre as principais aplicações da toxina botulínica bem como suas vantagens estéticas para o ser humano. A coleta de dados foi realizada por meio de consulta a publicações de autores de referência na área e posterior leitura crítica dos títulos e dos resumos. Como critérios de inclusão das referências bibliográficas, foi utilizado trabalhos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol nas bases de dados Scientific Electronic Library Online(SCIELO), PUBMED e Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde (LILACS), com resumos disponíveis nos bancos de dados informatizados selecionados e texto disponível na internet ou que pode ser fornecido pela fonte original.

Palavras-chave: Botox; Toxina Botulínica; Biomedicina; Aplicações.

FARIAS, Valdinéia Anastácio. **Applications of Botulinum Toxin**. 2021. 35 pages. Course Conclusion Paper in Biomedicine - Anhanguera de Bauru, Bauru. 2021.

ABSTRACT

Botulinum toxin (TB) is one of the strongest natural compounds ever known, its toxicological potential combined with a specific mechanism of action makes this substance a product widely used in the therapeutic and cosmetic field. The use of TB can cause some side effects that are divided into localized and generalized. Localized actions can be contusions, swelling, pain and are directly related to the injection site, the generalized adverse effects occur due to the spread of TB and an injection in which the symptoms resemble botulism. In view of this, the following issue is problematic: What are the applications of botulinum toxin for aesthetic purposes? The general objective is to address the main applications of botulinum toxin as well as its aesthetic advantages for humans. Data collection was carried out by consulting publications by leading authors in the area and later critical reading of titles and abstracts. As criteria for inclusion of bibliographic references, works published in Portuguese, English and Spanish were used in the Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PUBMED and Latin American Literature in Health Sciences (LILACS) databases, with abstracts available in the banks of selected computer data and text available on the internet or that can be provided by the original source.

Keywords: Botox; Botulinum Toxin; Biomedicine; Applications.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Camadas da pele.....	11
---------------------------------------	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LILACS	Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde (LILACS),
SCIELO	Scientific Eletronic Library Online
TB	Toxina Botulínica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	08
2. ANATOMIA DA PELE.....	10
2.1 ANATOMIA DA PELE.....	10
2.2 DERME.....	11
2.2.1 Vasculatura.....	12
2.2.2 Músculos.....	13
2.2.3 Nervos.....	13
2.2.4 Células mastócitas.....	14
2.2.5 Gordura subcutânea.....	15
3. TOXINA BOTULÍNICA: SUA HISTÓRIA E CONCEITOS.....	16
4. APLICAÇÕES DA TOXINA BOTULÍNICA.....	22
4.1 HIPERIDROSE.....	23
4.2 REJUVENESCIMENTO.....	26
4.3 CONTRA INDICAÇÕES DA TOXINA BUTALÍNICA.....	29
4.4 CUIDADOS APÓS A APLICAÇÃO E MANUTENÇÃO DOS RESULTADOS.....	30
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

A toxina botulínica (TB) é um dos compostos naturais mais fortes já conhecidos, seu potencial toxicológico combinado a um mecanismo de ação específico faz desta substância um produto amplamente utilizado no campo terapêutico e cosmético.

O primeiro estudo sobre a toxina botulínica foi realizado há cerca de dois séculos atrás, quando o físico e médico alemão Justinus Kerner reconheceu os efeitos do NT no músculo esquelético e na função parassimpática. A TB foi usada pela primeira vez para fins terapêuticos por Alan Scott e Edward Schantz em 1968. Para corrigir o estrabismo, que é uma alternativa ao método cirúrgico. O uso da mesma no campo da oftalmologia tem despertado interesse e permitido seu uso em outras áreas.

Este estudo tem como proposta, demonstrar através de revisões de literatura, a respeito da toxina botulínica, apresentando suas principais características, complicações e riscos. Sendo assim de grande relevância já que se trata de um assunto pouco estudado para ser apresentado a comunidade acadêmica.

O uso da TB pode causar alguns efeitos colaterais que são divididos em localizados e generalizados. Ações localizadas podem ser contusões, inchaço, dor e estão diretamente relacionadas ao local da injeção, os efeitos adversos generalizados ocorrem devido à disseminação da TB e uma injeção na qual os sintomas se assemelham ao botulismo. Diante disso tem-se como problemática da questão: Quais são as aplicações da toxina botulínica para fins estéticos?

O objetivo geral é abordar sobre as principais aplicações da toxina botulínica bem como suas vantagens estéticas para o ser humano. Como objetivos específicos tem-se: Explicar sobre a anatomia da pele; descrever sobre a toxina botulínica, sua história e conceitos; apresentar as aplicações da toxina botulínica.

A coleta de dados foi realizada por meio de consulta a publicações de autores de referência na área e posterior leitura crítica dos títulos e dos

resumos. Como critérios de inclusão das referências bibliográficas, foi utilizado trabalhos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol nas bases de dados Scientific Electronic Library Online(SCIELO), PUBMED e Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde (LILACS), o restante abordamos artigos mais recentes 2000- 2019, com resumos disponíveis nos bancos de dados informatizados selecionados e texto disponível na internet ou que pode ser fornecido pela fonte original.

2 ANATOMIA DA PELE

A pele humana consiste em uma epiderme celular estratificada e uma derme subjacente de tecido conjuntivo. A junção dérmico-epidérmica é ondulada em seção; sulcos da epiderme, conhecidos como sulcos rete, projetam-se na derme. A junção fornece suporte mecânico para a epiderme e atua como uma barreira parcial contra a troca de células e grandes moléculas. Abaixo da derme, há uma camada gordurosa, o panniculoadiposus, geralmente designado como 'subcutâneo'. Isso é separado do resto do corpo por uma camada vestigial de músculo estriado, o panniculuscarnosus. Existem dois tipos principais de pele humana (VAN DE GRAAFF, 2013).

A pele glabra (pele não cabeluda), encontrada nas palmas das mãos e nas solas dos pés, é ranhurada em sua superfície, alternando sulcos e sulcos continuamente alternados, em configurações únicas e conhecidas como dermatoglyphics. É caracterizada por uma epiderme espessa dividida em várias camadas bem marcadas, incluindo um estrato córneo compacto, pela presença de órgãos sensoriais encapsulados na derme e pela falta de folículos capilares e glândulas sebáceas. A pele com pelos, por outro lado, possui folículos capilares e glândulas sebáceas, mas não possui órgãos sensoriais encapsulados (VAN DE GRAAFF, 2013).

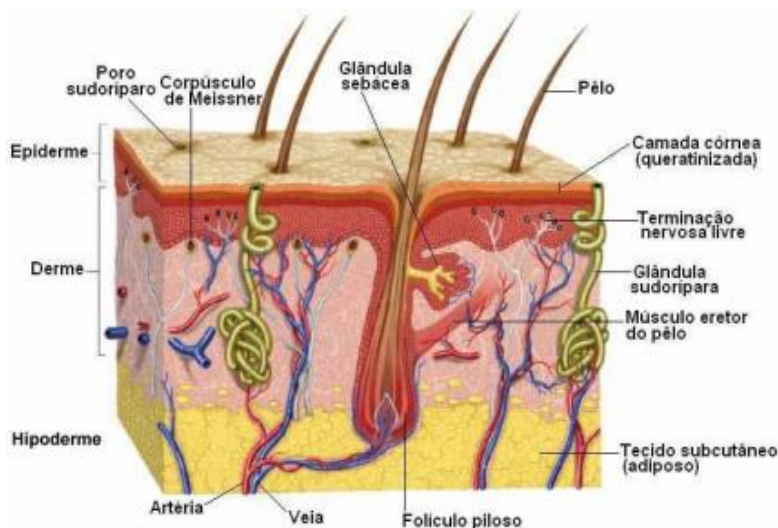
Também existe uma grande variação entre os diferentes locais do corpo. Por exemplo, o couro cabeludo com seus folículos capilares grandes pode ser contrastado com a testa, que possui apenas folículos produtores de vellus pequenos, embora associados a grandes glândulas sebáceas. A axila é notável porque possui glândulas apócrinas, além das glândulas sudoríparas écrinas, encontradas em todo o corpo (VAN DE GRAAFF, 2013).

2.1 ANATOMIA DA PELE

Segundo Lorenc (2013) o objetivo da pele é separar o meio interno do externo, tratando-se do corpo humano, a mesma é exposta a diversos

ambientes, muitos deles sendo agressivos e protege os demais orgaos, musculos, nervos, tendoes e enfim de ter um contato direto com o meio.

Figura 1: Camadas da pele



Fonte: SINGH, (2016).

Segundo Lorenc (2013) a pele tem duas camadas, a epiderma e a derme, como apresentado na figura 1. A derme é um tecido firme, que protege o corpo se alguma agressão ocorrer. As fibras elásticas são constituídas por dois diferentes tipos de estrutura: a elastina e as microfibrilas. A elastina é uma proteína fibrosa formada por fibras delicadas, retas, divididas e resistentes. As fibras elásticas têm como função permitir o retorno da pele após uma vasta deformação, retomando a condição normal da pele ao interromper a força aplicada (SINGH, 2016).

2.2 DERME

A derme é um sistema integrado de tecido conjuntivo fibroso, filamentoso e amorfo que acomoda a entrada induzida por estímulos por redes nervosas e vasculares, apêndices derivados de epiderme, fibroblastos, macrófagos e mastócitos. Outras células transmitidas pelo sangue, incluindo

linfócitos, células plasmáticas e outros leucócitos, entram na derme em resposta a vários estímulos (CHEN, 2013).

A derme compreende a maior parte da pele e fornece flexibilidade, elasticidade e resistência à tração. Protege o corpo de lesões mecânicas, liga a água, auxilia na regulação térmica e inclui receptores de estímulos sensoriais. A derme interage com a epiderme na manutenção das propriedades de ambos os tecidos. As duas regiões colaboram durante o desenvolvimento na morfogênese da junção dérmico-epidérmica e apêndices epidérmicos e interagem na reparação e remodelação da pele à medida que as feridas são cicatrizadas (CHEN, 2013).

A derme não sofre uma sequência óbvia de diferenciação que se assemelha à diferenciação epidérmica, mas a estrutura e organização dos componentes do tecido conjuntivo são previsíveis de maneira dependente da profundidade. Os componentes da matriz, incluindo colágeno e tecido conjuntivo elástico, também variam de maneira dependente da profundidade e sofrem remodelação e remodelação na pele normal, em processos patológicos e em resposta a estímulos externos (CHEN, 2013).

Os constituintes da derme são de origem mesodérmica, exceto os nervos, que, como os melanócitos, derivam da crista neural. Até a sexta semana de vida fetal, a derme é apenas um pool de células em forma de dendríticas, cheias de mucopolissacarídeos ácidos, que são os precursores dos fibroblastos. Na 12ª semana, os fibroblastos estão sintetizando ativamente fibras de retículo, fibras elásticas e colágeno. Uma rede vascular se desenvolve e as células adiposas aparecem sob a derme na 24ª semana. A derme infantil é composta por pequenos feixes de colágeno, enquanto a derme adulta contém feixes mais espessos de colágeno. Muitos fibroblastos estão presentes na derme infantil, mas poucos persistem na idade adulta (HECKMANN, 2015).

O principal componente da derme é o colágeno, uma família fibrosa de proteínas com pelo menos 15 tipos geneticamente distintos na pele humana. Uma proteína estrutural importante para todo o corpo, o colágeno é encontrado nos tendões, ligamentos, revestimento dos ossos e derme. O colágeno é um

dos principais materiais resistentes ao estresse da pele. As fibras elásticas, por outro lado, desempenham um papel na manutenção da elasticidade, mas fazem muito pouco para resistir à deformação e ao rasgo da pele. As fibras de colágeno existem em constante estado de fluxo, sendo degradadas por enzimas proteolíticas chamadas colagenases sobressalentes e substituídas por novas fibras. O colágeno representa 70% do peso seco da pele (HECKMANN, 2015).

Os fibroblastos integram a molécula de procolágeno, uma cadeia polipeptídica helicoidal específica. Então, a célula secreta os fibroblastos e eles se agrupam em fibrilas de colágeno. Os aminoácidos glicina, hidroxiprolina e hidroxilisina enriquecem muito o colágeno. Os colágenos fibrilares encontrados na pele compreendem o grupo principal e são as proteínas mais abundantes no corpo. O principal constituinte da derme é o colágeno tipo I. Fibras de colágeno frouxamente posicionadas são encontradas na derme papilar e adventícia, enquanto feixes de colágeno pesados são observados na derme reticular. O colágeno tipo IV é encontrado na zona da membrana basal e o principal componente estrutural das fibrilas de ancoragem é o colágeno tipo VII, produzido principalmente por queratinócitos (HECKMANN, 2015).

A fibra elástica difere estrutural e quimicamente do colágeno e consiste em dois componentes: filamentos de proteínas e elastina, uma proteína amorfa. O fibroblasto funde a fibra elástica à matriz extracelular da derme, que é composta por glicosaminoglicanos. As fibras são finas na derme papilar e grosseiras na derme reticular. O ácido hialurônico é um componente menor da derme normal, mas é o principal mucopolissacarídeo que se acumula nos estados patológicos (HECKMANN, 2015).

2.2.1 Vasculatura

A vasculatura dérmica é composta por dois plexos intercomunicantes: o plexo subpapilar ou superficial composto por vênulas pós-capilares encontradas na junção da derme papilar e reticular e o plexo inferior na

interface dérmica-subcutânea. As papilas dérmicas são supridas por capilares, arteríolas finais e vênulas do plexo superficial. O plexo mais profundo é suprido por vasos sanguíneos maiores e é mais complexo ao redor das estruturas anexiais. O fluxo sanguíneo na pele humana flutua significativamente em resposta ao estresse térmico, devido à regulação do hipotálamo pré-óptico-anterior (CHESHIRE, 2013).

A vasodilatação e o aumento do fluxo sanguíneo da pele, juntamente com a transpiração, são cruciais para a dissipação do calor durante a exposição ao calor e o exercício. Durante a exposição ao frio, a vasoconstrição na pele diminui a perda de calor do corpo para evitar hipotermia. O controle alterado do fluxo sanguíneo da pele pode prejudicar consideravelmente a capacidade de manter a temperatura corporal normal (CHESHIRE, 2013).

Por exemplo, prejuízos no controle vascular cutâneo observados em pacientes com diabetes tipo II podem contribuir para o aumento da incidência de insolação e exaustão de calor durante períodos de temperaturas externas elevadas. Da mesma forma, os hormônios da menopausa resultam na ocorrência de ondas de calor (COMELLA, 2015).

2.2.2 Músculos

O músculo involuntário ou liso da pele ocorre como PA, túnicas dartos dos órgãos genitais externos e as aréolas ao redor dos mamilos. A localização do núcleo no centro da célula muscular e a ausência de estriação distinguem o músculo liso do músculo estriado (COMELLA, 2015).

As fibras musculares dos arretospilorum estão localizadas no tecido conjuntivo da derme superior e estão ligadas ao folículo piloso abaixo das glândulas sebáceas. Eles estão situados em um ângulo com o folículo piloso que, quando contraído, o folículo piloso é puxado para uma posição vertical, deformando a pele e causando "arrepio" (DJEBBARI, 2014).

Diferentes configurações compõem pequenos feixes de músculo liso do músculo das veias e artérias. Os corpos glômicos são agregados especializados de músculo liso encontrados entre as arteríolas e as vênulas,

que existem nos dígitos e nos aspectos laterais das palmas das mãos e das plantas dos pés. Eles regulam a temperatura corporal e derivam o sangue (James et al.). Músculo estriado ou voluntário é encontrado na pele do pescoço como platisma e na pele da face como músculo de expressão. O sistema aponeurótico muscular superficial é uma intrincada rede de músculos, fásCIAS e aponeuroses que conectam os músculos às partes que eles movem (COMELLA, 2015).

2.2.3 Nervos

Feixes de nervos, juntamente com arteríolas e vênulas, são encontrados em grande quantidade nos feixes neurovasculares da derme. Os corpúsculos de Meissner, encontrados nas papilas dérmicas, ajudam a mediar o toque e são encontrados predominantemente nos lados ventrais das mãos e pés. Os corpúsculos de Meissner ocorrem em maior abundância nas mãos, com maior concentração na ponta dos dedos. Os corpúsculos de Vater-Pacini são grandes órgãos nervosos que geram uma sensação de pressão e estão localizados na porção mais profunda da derme das superfícies e órgãos genitais de sustentação de peso. Eles também são encontrados comumente na região mamilar e anogenital (COMELLA, 2015).

Dor, temperatura e sensação de coceira são transmitidos por fibras nervosas não mielinizadas que terminam em torno dos folículos capilares e da derme papilar. A vasoconstrição é regulada pelas fibras adrenérgicas pós-ganglionares do sistema nervoso autônomo. Este sistema regula as secreções da glândula apócrina e a contração dos músculos AP dos folículos capilares. As secreções sudoríparas écrinas, por outro lado, são mediadas por fibras colinérgicas (DJEGBARI, 2014).

2.2.4 Células mastócitas

Os mastócitos são células secretoras especializadas derivadas da medula óssea e distribuídas nos tecidos conjuntivos por todo o corpo. Embora

presentes em maior número na derme papilar, eles também estão presentes na gordura subcutânea (CHU, 2018). Na derme normalmente, os mastócitos aparecem como células ovais a fusiformes com um núcleo redondo a oval localizado centralmente. Numerosos mastócitos estão localizados ao redor dos vasos sanguíneos, especialmente as vênulas pós-capilares. Após a ampliação, os mastócitos revelam numerosas vilosidades grandes e longas em sua periferia. Os grânulos de mastócitos são estruturas circulares, ovais ou angulares ligadas à membrana, contendo histamina, heparina, serina proteinases e certas citocinas (LASKAWI, 2011).

A superfície da célula contém centenas de milhares de locais receptores de glicoproteínas para imunoglobulina E. Os mastócitos do tipo I ou do tecido conjuntivo estão localizados na derme e na submucosa. Os mastócitos tipo II ou mucosa estão localizados na mucosa do trato respiratório e no intestino (DJEBBARI, 2014).

Os mastócitos se acumulam na pele devido a proliferação anormal, migração e falha do apoptose quando ocorre mastocitose. Tradicionalmente associado à resposta alérgica, estudos mais recentes sugerem que essas células também podem ser capazes de regular a inflamação, a defesa do hospedeiro e a imunidade inata. Os mastócitos podem ser ativados por antígenos ou alérgenos que atuam através do receptor de alta afinidade para imunoglobulina E, superóxidos, proteínas complementares, neuropeptídeos e lipoproteínas (LASKAWI, 2011).

Após a ativação, os mastócitos expressam histamina, leucotrienos, prostanóides, proteases e muitas citocinas e quimiocinas. Esses mediadores podem ser fundamentais para a gênese de uma resposta inflamatória. Em virtude de sua localização e expressão do mediador, acredita-se que os mastócitos desempenhem um papel ativo em muitas condições, como alergia, doenças parasitárias, aterosclerose, malignidade, asma, fibrose pulmonar e artrite (TAN, 2016).

2.2.5 Gordura subcutânea

Embriologicamente, no final do quinto mês, as células adiposas começam a se desenvolver no tecido subcutâneo. Esses lóbulos das células adiposas ou lipócitos são separados por septos fibrosos compostos de grandes vasos sanguíneos e colágeno. O panículo varia em espessura, dependendo do local da pele. Considerado um órgão endócrino, o tecido subcutâneo fornece fluabilidade ao corpo e funciona como um depósito de energia. A conversão hormonal ocorre no panículo, convertendo a androstenediona em estrona pela aromatase. Os lipócitos produzem leptina, um hormônio que regula o peso corporal por meio do hipotálamo (TAN., 2016).

3 TOXINA BOTULÍNICA: SUA HISTÓRICA E CONCEITOS

A descoberta de uma substância botulínica ocorreu como resultado de pesquisas realizada por um poeta alemão, que também era médico e cientista Justinus Kerner, de Wurttemberg, que explicou o que foi chamado de doença botulismo. Nos anos de 1817 a 1822, o Dr. Kerner publicou o primeiro estudo da doença, já imaginando que a toxina que causou uma doença tão grave, pode ser usado para tratar doenças com câibras musculares e hiperatividade, mas ainda não conseguiu imaginar que um dia essa toxina usado para tratar a aparência das pessoas (DE MELLO SPOSITO, 2016).

Por volta de 1978, ocorreu o primeiro uso da toxina em seres humanos como forma de tratamento estrabismo e surpreendentemente recursos de segurança que serão usados posteriormente para muitas outras indicações médica, incluindo estética.

Esta aplicação foi realizada por Jean Carrhuthers, com a intervenção do dr. Kerner e de acordo com o relatório do paciente com rugas estrabismo melhoraram significativamente após a aplicação da toxina (SANTOS, 2017).

Deixando o relatório do paciente, Jean Carrhuthers, com o apoio de seu lado o marido, começou a usar a toxina botulínica para fins cosméticos, começando a revolução que vimos no tratamento de rugas e envelhecimento. Surtos de botulismo B que ocorreram na Suíça, observou-se que a toxina botulínica, além de bloquear os efeitos sobre os músculos estriados também o bloqueio na transmissão do estímulo no sistema nervoso autônomo (DE MELLO SPOSITO, 2016; SANTOS, 2017).

Vale ressaltar que Botox é o nome comercial que foi dado a primeira toxina botulínica, aprovada no Brasil para uso estético. Voltando à parte conceitual, a toxina botulínica é considerada uma substância derivada de bactérias (*Clostridium botulinum*), que é responsável pelo botulismo, a mesma toxina tem um efeito bloqueador e evita a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular e, assim, evita espasmo muscular levando a paralisia muscular (SILVA, 2012).

Neurotoxinas botulínicas (BoNTs) produzidas por bactérias anaeróbicas formadoras de esporos do gênero *Clostridium* são as proteínas mais tóxicas conhecidas com valores de dose letal em camundongos de 50% (DL50) na faixa de 0,1-1 ng / kg. Eles são os únicos responsáveis por a fisiopatologia do botulismo, uma doença neurológica grave caracterizada por paralisia muscular flácida, resultante do bloqueio mediado por BoNT da liberação de acetilcolina nas junções nervo-músculo. BoNTs constituem uma família de sete proteínas estruturalmente semelhantes, mas antigenicamente distintas (tipos A – G) produzida por diferentes cepas de *Clostridium botulinum*. Os sorotipos BoNT compartilham um alto grau de homologia de sequência, mas diferem em sua toxicidade e local de ação molecular (SINGH, 2016).

O botulismo foi identificado pela primeira vez no início do século 19 por Justinus Kerner, um médico e poeta alemão, quando ele relacionou as mortes por intoxicação alimentar com um veneno encontrado em linguiças defumadas. Ele havia até especulado sobre uma variedade de potenciais usos terapêuticos da toxina botulínica para distúrbios do movimento, hipersecreção de fluidos corporais, úlceras, etc. Os parâmetros científicos da doença foram descobertos em 1897 por Emile van Ermengem, que isolou com sucesso a bactéria e a chamou de *Bacillus botulinus*, que foi renomeada *C. botulinum* posteriormente anos (TING; FREIMAN, 2014).

Em 1928, Snipe e Sommer, na Universidade da Califórnia, isolaram BoNT como um precipitado ácido estável pela primeira vez, após o que preparações padronizadas de BoNT e manutenção de padrões de segurança rigorosos para seu uso terapêutico foram alcançados por Edward J Schantz, Carl Lammana, e colegas do Departamento de Microbiologia e Toxicologia da Universidade de Wisconsin, Madison. O primeiro uso documentado de BoNT para o tratamento de doenças foi na década de 1970, aproximadamente 150 anos após as observações iniciais de Kerner sobre o uso potencial de BoNT como terapêutica, quando o Dr. Alan Scott, um oftalmologista, usou injeção local de doses mínimas de BoNT para inativar seletivamente a espasticidade muscular no estrabismo em macacos (CHEN, 2012).

Após o sucesso de uma série de estudos clínicos em humanos que sofrem de estrabismo, a *Food and Drugs Administration* nos EUA (FDA) em 1989 aprovou o uso de BoNT / A (BOTOX®), fabricado pela *Allergan Pharmaceuticals*, para o tratamento de estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial. Desde então, as toxinas botulínicas muito letais, botulínicas tipos A e B, têm sido amplamente utilizadas para o tratamento de uma miríade de distúrbios de movimento distônicos e não distônicos e uma série de outras condições médicas, incluindo hiperidrose axilar, espasticidade, tremores e controle da dor. A alta eficácia da BoNT / A, juntamente com um bom perfil de segurança, levou ao seu uso empírico em uma variedade de doenças oftalmológicas, urológicas, gastrointestinais, secretoras e dermatológicas. Incrivelmente, a lista de condições tratadas com toxina botulínica está se expandindo rapidamente (CHEN , 2012).

O uso potencial de BoNT / A em estética foi demonstrado pela primeira vez em 1987 com base na observação de que as rugas faciais foram diminuídas no tratamento com BoNT / A para blefaroespasma. Linhas e rugas faciais dinâmicas são causadas por padrões de contrações musculares repetitivas ou expressões faciais. A injeção com BoNT paralisa temporariamente os impulsos nervosos responsáveis pela contração muscular, resultando em pele facial achatada e aparência cosmética melhor. Este efeito, embora temporário, é extremamente popular entre os pacientes, tem baixa incidência de efeitos colaterais, tornando o uso de BoNT / A o procedimento cosmético mais comum em todo o mundo para realce facial. As injeções de toxina botulínica revolucionaram a abordagem não cirúrgica para o rejuvenescimento de um rosto envelhecido e agora são amplamente utilizadas para vários procedimentos estéticos, incluindo o tratamento de linhas de expressão da glabella, sulcos na testa e rugas periorbitais (LORENC et al., 2013).

As preparações terapêuticas de BoNT são um grupo de drogas altamente potentes que provaram ser uma ferramenta poderosa na medicina. Eles são amplamente empregados para o tratamento de várias indicações, incluindo neuromusculares, dores e distúrbios oftálmicos, mas talvez sua

aplicação mais popular tenha sido no campo da medicina estética para o tratamento de rugas e linhas faciais. Quando usada criteriosamente, a terapia BoNT pode fornecer aos médicos uma ferramenta útil para fornecer aos pacientes alívio sintomático por longos períodos, influenciando positivamente sua qualidade de vida (LORENC et al., 2013).

Todos os sorotipos BoNT demonstram o mesmo mecanismo de ação, mas diferem em seus alvos intracelulares. Os efeitos da intoxicação e injeção de BoNT são temporários, com resultados que duram de 3 a 6 meses. Os tratamentos BoNT exibem um perfil de alta segurança, sem reações adversas graves, e são mesmo extremamente raros, particularmente em doses baixas usadas para fins cosméticos. Cada preparação de BoNT disponível comercialmente é única, com a diferença mais notável entre elas sendo o tamanho molecular e a estrutura. Enquanto o Botox® e o Dysport® são complexos de proteína de neurotoxina formulados que diferem uns dos outros na composição, o Xeomin® é uma formulação purificada que consiste apenas na neurotoxina de 150 kDa (FOSTER; CHADDOCK, 2010).

As proteínas complexantes / NAPs não são conhecidas por afetar a atividade terapêutica de BoNTs, mas podem desempenhar um papel significativo na indução de resposta imunológica após a terapia com BoNT. Eles não aumentam a estabilidade nem limitam a difusão de preparações terapêuticas de BoNT. Notavelmente, no entanto, o Xeomin®, que não tem NAPs, usa o dobro da quantidade de albumina sérica humana em comparação com produtos BoNT / A contendo NAPs. Dada a falta de qualquer efeito farmacológico dos NAPs para aplicações terapêuticas e estéticas, estratégias clínicas para reduzir ou eliminar o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes e falha do tratamento secundário consideram a remoção dos NAPs do medicamento. No entanto, não há dados suficientes sobre o efeito estabilizador e sobre a resposta de longo prazo do hospedeiro à toxina para recomendar contra o uso das formas complexas das toxinas em aplicações médicas (FOSTER; CHADDOCK, 2010).

4 APLICAÇÕES DA TOXINA BOTULÍNICA NA BIOMEDICINA

A toxina botulínica do tipo A foi aprovada em 1989 para o tratamento de estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial. Tem sido amplamente utilizado em procedimentos de beleza e até em tratamentos. Foi durante o tratamento do blefaroespasma que os cientistas observaram uma redução das rugas de expressão, o que despertou o interesse dos cientistas pelo rejuvenescimento das aplicações cosméticas (LACORDIA, JANUÁRIO e PEREIRA, 2011).

A neurotoxina é liberada pela bactéria anaeróbia gram-positiva *Clostridium botulinum* em uma cultura cultivada em meio contendo amina e extrato de levedura. Em seguida, a solução produzida pela bactéria que contém a toxina passa por diversos processos de purificação com o objetivo de remover materiais contaminados que podem causar efeitos adversos por meio da remoção de resíduos. Portanto, é separado do complexo proteico atóxico (SPOSITO, 2004).

Segundo Santos (2013), o uso de toxinas do tipo A é o início de várias técnicas não invasivas de envelhecimento. A toxina botulínica tipo A é um dos procedimentos cosméticos não cirúrgicos mais realizados nos Estados Unidos e no Brasil. Botox® é o primeiro produto a ser registrado e licenciado pela Allergan Laboratories e é uma das marcas mais conhecidas do Brasil. (SPOSITO, 2004).

É uma substância cristalina, estável, liofilizada em albumina, acondicionada em frasco contendo 100 unidades da toxina tipo A e congelada em vácuo estéril. Seus ingredientes contêm 0,5 mg de albumina humana e 0,9 mg de cloreto de sódio (ALLERGAN, 2014).

Dysport® é outra marca disponível que foi aprovada para uso no Brasil no mesmo ano do Botox®. É um pó liofilizado injetável, na forma de 300 unidades e 500 ampolas unidades, contendo 125µg de albumina humana e 2,5mg de lactose (IPSEN, 2016).

Segundo Odergren et al. (1998), existem outras marcas e introduções no Brasil, publicadas pela ANVISA, que são seguras e eficazes.

Porém, uma unidade de um produto não corresponde a uma unidade de outro fabricante, portanto, não existe o mesmo padrão de medida, e você deve prestar atenção ao preparar uma aplicação. De acordo com a Revista Brasileira Militar de Ciências RBMC (2008), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou as seguintes marcas de toxina botulínica: Dysport; Botulift; Xeomim; Prosigne; Botox; Nabota.

Todas as toxinas seguem o procedimento de diluição de acordo com o fabricante do fármaco. Deve ser aplicado por um profissional qualificado e habilitado, exercendo todos os protocolos de segurança a cada seis meses de acordo com o perfil de cada paciente (GIMENEZ 2010; NUNES 2010).

Um estudo em 1994 relatou a eficácia do Botox A para reduzir o aparecimento de rugas faciais; desde então, tem sido usado como um tratamento cosmético. As injeções de Botox podem ser usadas para tratar linhas de expressão glabellares, rugas ao redor dos lábios (linhas de fumante) e linhas de marionete, bandas platismais no pescoço, estrabismo, blefaroespasma, distonia cervical, hiperidrose bem como sincinesia após cirurgia facial (CHESHIRE; FREEMAN, 2013).

Referente a estocagem o mesmo depende da marca e deve ser refrigerado entre uma temperatura entre 2° a 6°C e após a diluição do mesmo tem a validade entre 4 e 24 horas, conforme abordado anteriormente dependendo da marca do produto (CHESHIRE; FREEMAN, 2013).

4.1 HIPERIDROSE

A hiperidrose é uma condição de tremendo impacto psicossocial e ocupacional para os pacientes afetados. Na hiperidrose axilar, a menor atividade emocional ou mental leva às axilas molhadas, aparecendo como manchas na roupa, o que pode ser socialmente constrangedor. Além disso, a maceração da pele e subsequente infecção microbiana causam desconforto e os odores corporais podem impedir os contatos sociais (CHESHIRE; FREEMAN, 2013).

A hiperidrose palmar leva a uma pegada escorregadia e a um aperto de mão frio e úmido. Certas ocupações são impossíveis por causa de manchas de papel ou outros materiais manuseados. Também existe um risco aumentado de desenvolver hipersensibilidade tardia ao níquel e outros alérgenos de contato (FOSTER; CHADDOCK, 2010).

Os pacientes gastam grande parte do seu tempo e energia escondendo sua condição em contextos sociais. Vários tratamentos foram oferecidos a pacientes que sofrem de hiperidrose, mas eles eram de eficácia limitada ou tinham vários efeitos colaterais. Com a descoberta da toxina botulínica A para o tratamento da hiperidrose, está disponível um tratamento que alivia os sintomas de forma relativamente simples e segura, embora por tempo limitado (FOSTER; CHADDOCK, 2010).

O uso clínico para outras doenças musculares, como esfíncteres apertados nas fissuras anais e distonias urogenitais, seguiu rapidamente. No início da década de 1990, depois que os médicos observaram que os pacientes tratados com BTX para espasmos hemifaciais não suavam mais na área tratada, surgiu a ideia de usar a toxina para tratar a hiperidrose. Nesse ínterim, a BTX se tornou amplamente estabelecida para o tratamento de hiperidrose e linhas faciais hiperfuncionais (CHESHIRE; FREEMAN, 2013).

Existem sete serotipos de BTX; destes, o sorotipo A é o mais usado para tratar a hiperidrose. Ao prevenir a exocitose da acetilcolina, a BTX-A exerce um efeito inibitório nas células secretoras écrinas inervadas colinergicamente e, portanto, reduz a produção de suor. BTX-A está disponível em duas formas comerciais (BOTOX® [Allergan] nos EUA e Europa e Dysport® [Ipsen] na Europa), em que 1 unidade de BOTOX® é aproximadamente igual a 3-4 unidades de Dysport® (WANG et al., 2014).

A área afetada é primeira visualizada com coloração de amido de iodo (teste Minor). Em seguida, 50-200 unidades de BOTOX® são injetadas por via intradérmica; a dose é dividida em 10-15 alíquotas injetadas em intervalos espaciais de aproximadamente 2 cm, o suficiente para cobrir toda a área afetada (WANG et al., 2014).

A injeção nas axilas geralmente é bem tolerada sem anestesia. As injeções nas palmas das mãos e plantas dos pés podem ser muito dolorosas e, portanto, são mais bem realizadas sob anestesia regional (bloqueio dos nervos mediano e ulnar para as palmas das mãos, bloqueio dos nervos sural e tibial posterior para plantas dos pés). Alternativamente, a área pode ser tornada relativamente livre de dor por aplicação prévia de creme anestésico (EMLA, AstraZeneca) sob oclusão, aplicação iontoforética de lidocaína ou criosspray (WANG et al., 2014).

A hiperidrose, suor excessivo, pode ser focal, afetando as palmas das mãos ou plantas dos pés (60%), axilas (40%) e a face (10%), e é tipicamente essencial ou idiopática. A injeção de BoNT A reduz a hiperidrose por meio de quimiodenervação temporária com perda ou redução da atividade do órgão-alvo; um estudo mostrou que a terapia BoNT reduziu o lúmen das glândulas sudoríparas em relação ao pré-tratamento (WANG et al., 2014).

Estudos em larga escala mostraram que a BoNT A não apenas reduz os índices objetivos de sudorese na hiperidrose palmar e primária (até 94% dos pacientes), mas também melhora a qualidade de vida subjetiva; os efeitos da BoNT A nesta população duraram em média 7 meses após o tratamento (CHESHIRE; FREEMAN, 2013).

A duração de ação da BoNT na hiperidrose axilar é significativamente maior - até nove meses - do que para outras indicações. Os efeitos benéficos da BoNT não estão relacionados com a dosagem. Ao contrário da simpatectomia endoscópica transtorácica, que pode induzir sudorese compensatória e é um grande problema em muitos pacientes, o tratamento bem-sucedido da hiperidrose palmar com BoNT A não evoca hiperidrose compensatória em ternos de pele não tratados (LASKAWI; ROHRBACH, 2011).

Estudos sugerem que a BoNT B também é benéfica na hiperidrose, mas seus efeitos colaterais sistêmicos limitam seu uso generalizado. O fator de conversão de BoNT tipo A em B na hiperidrose é sugerido como 1:40 (HECKMANN; PLEWIG, 2015).

A injeção intradérmica de BoNT / A demonstrou ser eficaz em pacientes com sudorese gustativa (síndrome de Frey) e síndrome de Ross (HECKMANN; PLEWIG, 2015).

4.2 REJUVENESCIMENTO

O envelhecimento facial progride como resultado de fatores contribuintes intrínsecos e extrínsecos. Com o tempo, a perda de gordura subcutânea, as alterações gravitacionais devido à perda de elasticidade e a remodelação das estruturas ósseas e cartilaginosas levam a sinais visíveis de envelhecimento. Todas as partes do rosto não envelhecem simultaneamente. Por exemplo, foi observado, e confirmado em estudos, que a gordura subcutânea da face existe como compartimentos anatômicos separados e distintos que podem envelhecer diferentemente entre si (FOSTER; CHADDOCK, 2010).

Da mesma forma, as alterações ósseas que ocorrem podem afetar diferentes partes do corpo. o esqueleto facial de forma diferente. Um estudo recente usando tomografia computadorizada demonstrou que o esqueleto do meio da face abaixo da borda orbital inferior sofre mudanças significativas, enquanto a projeção anterior da borda orbital inferior permanece relativamente fixa em seu ponto médio (FOSTER; CHADDOCK, 2010).

Com a idade, a atividade muscular repetitiva leva a linhas finas que eventualmente tornam-se rugas hiperdinâmicas, que podem se aprofundar e, por fim, permanecer aparentes mesmo quando os músculos estão em repouso (LASKAWI; ROHRBACH, 2011).

O fotodano e o tabagismo aceleram essas mudanças, sendo o fotoenvelhecimento o único contribuinte mais importante para a aparência da pele envelhecida, incluindo sua textura e pigmentação. Devido aos inúmeros fatores que contribuem para os sinais visíveis de envelhecimento, o rejuvenescimento facial provavelmente ser mais bem servido por uma abordagem multifacetada (LASKAWI; ROHRBACH, 2011).

As alterações do envelhecimento devido a fotodanos, perda de gordura subcutânea, alterações gravitacionais e remodelação das estruturas ósseas e cartilaginosas subjacentes são muito visíveis nos lábios e tecidos circundantes (CHEN , 2012).

A aparência da parte inferior da face também é modificada pelo envelhecimento mudanças no midface. Além disso, mudanças na dentição, reabsorção do osso mandibular e maxilar, rotação para frente e protrusão do queixo e outras alterações do envelhecimento alteram as proporções do terço inferior da face em relação aos dois terços superiores (CHEN , 2012).

Mudanças gravitacionais resultam em flacidez da pele, papada e barbelas também. As contrações musculares repetidas levam a sulcos e linhas que se sobrepõem à perda de volume e exacerbadas pela perda de elasticidade. As mudanças texturais também são muito aparentes na pele da parte inferior da face, que podem ser passíveis de várias modalidades de recapeamento em combinação com outros tratamentos (TING; FREIMAN, 2014).

O orbicular da boca exerce uma tração constante nos lábios superior e inferior que, em última análise, contribui para a formação de linhas periorais que se irradiam para fora, às vezes chamadas de linhas de batom. Linhas irradiando para baixo, chamadas de linhas de marionete, se formam a partir das comissuras orais devido às ações do depressor do ângulo da boca. Os lábios se achatam e perdem a plenitude, a altura vertical pode aumentar e a área do vermelhão pode ser reduzida (TING; FREIMAN, 2014).

Como resultado, a quantidade de exposição dentária pode ser diminuída e o arco do Cupido também pode se achatar. A perda de definição ocorre ao redor da mandíbula, e a área mentoniana desenvolve uma aparência rochosa chamada *peau d'orange*, que resulta da atividade mentoniana ao longo do tempo em conjunto com a perda de volume no queixo (TING; FREIMAN, 2014).

Linhas horizontais (colar) se formam no pescoço e as bandas platismais tornam-se mais proeminentes à medida que a elasticidade é perdida com o envelhecimento. No tratamento da parte inferior da face, os principais objetivos

são restaurar o volume, reduzir mobilidade e ressurgir quando apropriado. Os membros do corpo docente consideram o tratamento combinado o padrão para o rejuvenescimento da parte inferior da face (LASKAWI; ROHRBACH, 2011).

4.3 CONTRA INDICAÇÕES DA TOXINA BUTALÍNICA

A toxina botulínica tipo A tem outros efeitos que não a ação periférica; efeitos indiretos também podem ocorrer na medula espinhal e no cérebro, causados por alterações no equilíbrio normal dos sinais eferentes e aferentes. Os efeitos colaterais associados à administração de BTX-A se enquadram em três grandes categorias: (1) a difusão da toxina pode levar a inibição indesejada da transmissão nas terminações nervosas vizinhas; (2) o bloqueio contínuo da transmissão pode causar alguns efeitos semelhantes à desnervação anatômica; como atrofia muscular, (3) a imunorresistência ao BTX A é outro efeito colateral indesejável (ASHKENAZI, 2010).

Os efeitos colaterais são mínimos e, no entanto, previsíveis a partir do modo de ação e da estrutura química da molécula. As duas principais áreas de efeitos colaterais são paralisia do grupo muscular errado e reação alérgica. No entanto, as contusões no local da injeção não são consideradas um efeito colateral da toxina em questão. É causada devido ao modo de administração e é impedida pelo clínico de aplicar pressão no local da injeção, mas ainda pode ocorrer e dura cerca de 7 a 11 dias (ASHKENAZI, 2010).

No uso cosmético, a maquiagem pode ser usada após o tratamento, mas deve-se tomar cuidado para evitar pressionar ou massagear a área por várias horas. Em casos raros, os pacientes podem desenvolver fraqueza temporária dos músculos vizinhos, dor de cabeça, sobrelanceira ou pálpebra temporariamente caídas, visão dupla, sorriso irregular ou perda da capacidade de fechar os olhos. Isso desaparece em cerca de 6 semanas. Se ocorrer fraqueza severa da pálpebra inferior, pode ocorrer uma queratite de exposição e, se o reto lateral estiver enfraquecido, ocorrerá diplopia. O tratamento é sintomático (NIGAM; NIGAM, 2010).

O Botox tira ou amortece as expressões emocionais em uma situação específica. Isso pode ser devido à menor interação entre o movimento dos músculos faciais e o cérebro (NIGAM; NIGAM, 2010).

Segundo Santos (2013), o uso da toxina botulínica é proibido:

- Pacientes grávidas ou amamentando;
- Pacientes que tem uma infecção (vírus, fungo ou germe);
- Pacientes com doenças neuromusculares;
- Pacientes com doenças neurológicas (miastenia gravis, esclerose) Síndrome Lateral Amiotrófica e Síndrome de Lambert Eaton).
- Pacientes que são sensíveis aos ingredientes da fórmula de toxinas ou albumina humana.
- Pessoas que usam drogas (antibióticos aminoglicosídeos) ou outras pessoas que interferem na atividade neuromuscular devido ao risco Fortalece o mecanismo de toxinas.
- Pacientes com febre ou sintomas de qualquer doença.
- Não é possível usar toxina botulínica da marca Dysport

4.4 CUIDADOS APÓS A APLICAÇÃO E MANUTENÇÃO DOS RESULTADOS

A aplicação de Botox no rosto não danifica diretamente a pele, mas algumas medidas preventivas devem ser tomadas para evitar complicações após a cirurgia. Recomenda-se evitar esforços físicos nas próximas 4 horas e não é recomendado deitar. É impossível massagear o rosto durante esse período: o líquido aplicado nesses horários não deve se mover. Embora não seja tão evidente na pele, o local da aplicação pode causar pequenos traumas e se tornar manchas quando exposto ao sol. Portanto, como em todos os demais tratamentos de beleza, é fundamental sempre aplicar protetor solar (ASHKENAZI, 2010).

Não há grande problema em usar a toxina botulínica (ou outra toxina botulínica). Dependendo do limiar de dor de cada paciente, um leve desconforto pode ser sentido. Para evitar esses efeitos, geralmente são usados anestésicos locais, que na maioria dos casos podem realmente

eliminar a dor. Se você estiver interessado no procedimento, pode prosseguir sem preocupações (ASHKENAZI, 2010).

4.5 EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos colaterais da injeção de toxina botulínica são muito pequenos e seguros, como: edema, cefaleia, náuseas, hematoma local, dor leve nos músculos adjacentes e pálpebras caídas (ptose da pálpebra superior). O paciente não terá todos esses efeitos ao mesmo tempo, ele pode sentir qualquer um dos efeitos acima. Se as regras de aplicação forem seguidas, não há registro de efeitos colaterais fatais (FISZBAUM, 2008).

De acordo com Paulina e Sabatovich (2009), edema, eritema e dor são reações locais causadas pelo trauma de qualquer injeção, mas geralmente desaparecem nas primeiras horas após a aplicação. O uso de agulhas menores e pomadas anestésicas pode reduzir a dor. Devido ao alto grau de vascularização da região facial, podem ocorrer hematomas e equimoses, que podem ser aliviadas pressionando a área afetada por alguns minutos sem massagem para ajudar a equilibrar o corpo e reduzir o hematoma.

Ainda segundo Paulina e Sabatovich (2009), se não for detectada assimetria na marcação ou injeção de assimetria, ocorrerá assimetria. Por outro lado, a ptose está relacionada à técnica utilizada, se a toxina botulínica se difunde para o septo orbital durante o tratamento da região entre as sobrancelhas, especialmente a região dentro do músculo orbicular da pálpebra. Pode ceder espontaneamente. Em casos graves, é recomendado o uso de colírio de lopicina a 0,5%. Este medicamento causa contração do músculo mueller, ajuda na contração do músculo ciliar e abertura adicional dos olhos e, em caso de pálpebra, coloque colírio. As pálpebras caem 3 vezes ao dia.

Rugas dinâmicas As rugas dinâmicas também são chamadas de "rugos de expressão". Os músculos faciais se contraem devido ao envelhecimento da pele externa e tornam-se estáticos com o tempo (rugos óbvias que não requerem força muscular).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde a introdução da BoNT no uso clínico, suas aplicações clínicas têm se expandido continuamente e novas aplicações são relatadas. Seu mecanismo básico de inibir a liberação de acetilcolina após a injeção local é único, especialmente quando combinado com sua tendência de permanecer principalmente localizado. Enquanto a BoNT permanecer localizada no local de ação, os efeitos colaterais sistêmicos são raros.

A descoberta do uso clínico da BoNT pode estabelecer um marco na terapia da medicina, o início da neurologia intervencionista e, talvez, aproximar-se dos antibióticos e da anestesia no arsenal terapêutico. Parece inteiramente provável que novas aplicações para BoNT sejam desenvolvidas no futuro.

A oportunidade de expandir o potencial terapêutico dos BoNTs foi recentemente demonstrada em ensaios clínicos focados em pacientes com Distonias Focais, Doenças Urológicas, Desordens Oftálmicas entre outros. No futuro, esses novos produtos de neurotoxina de próxima geração oferecerão potencial para efeitos não citotóxicos e inibição prolongada da secreção celular, levando assim a durações prolongadas do efeito clínico, tornando-os a escolha ideal para o tratamento de doenças crônicas, como distúrbios de dor.

Atualmente, existem várias marcas de toxinas usadas no tratamento cosmético de rugas dinâmicas. O maior desafio é o resultado que todos desenvolvem no paciente, pois as habilidades dos profissionais são importantes para um bom resultado final. A tecnologia utilizada diferencia tudo, por isso deve ser devidamente certificada pela autoridade competente para realizar com segurança.

A toxina botulínica é um recurso seguro e eficaz para o rejuvenescimento facial. Em comparação com procedimentos cirúrgicos e cosméticos para a pele, o efeito é mais rápido. Em termos de rejuvenescimento facial e prevenção do envelhecimento, o resultado final do uso da toxina

botulínica proporciona ao paciente um aumento da autoestima de ambos os sexos.

REFERÊNCIAS

BHATTACHAIYYA N, TARSY D. **Impacto na qualidade de vida dos tratamentos com toxina botulínica para disfonia espasmódica e dytonia oromandibular.** Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 127: 389-392.

BRIN MF, et al. **Um ensaio randomizado, duplo-mascarado e controlado de toxina botulínica tipo A em tremor essencial da mão.** Neurology 2001; 56: 1523-1528.

CHEN S. **Usos clínicos de neurotoxinas botulínicas:** indicações atuais, limitações e desenvolvimentos futuros. Toxinas. 2012; 4: 913–939.

CHESHIRE WP, Freeman R. **Disorders of sweating.** Semin Neurol 2013; 23: 399-406.

COMELLA CL, et al. **Comparação dos sorotipos A e B da toxina botulínica para o tratamento da distonia cervical.** Neurology 2015; 65: 1423- 1439.

DJEBBARI R. **Fatores que predizem melhora na deficiência motora na câibra do escritor tratada com toxina botulínica.** 3 Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 75: 1688-1691.

ELLIS MF. **Uma avaliação da segurança e eficácia da toxina botulínica tipo A (BOTOX) quando usada para produzir uma ptose protetora.** C Jin Experiment Ophthalmol 2011; 29: 394-3 99.

FOSTER KA. **Inibidores de secreção direcionados - terapêutica proteica inovadora.** Toxinas. 2010; 2: 2795–2815.

HECKMANN M. Grupo de Estudo de Hiperhidrose. **Eficácia de baixa dose de toxina botulínica A para hiperhidrose axilar: um estudo randomizado, lado a lado, aberto.** Arch Dermatol 2015; 141: 1255-1299

HERRMANN J, et al. **Impacto clínico da formação de anticorpos contra a toxina botulínica A em crianças.** Ann Neurol 2014; 55: 732-735.

JOST WH. **Botulinum toxin type A free of complexing protein (XEOMIN in focal dystonia.** Drugs 2017; 67: 669-683.

JOST WH. **toxina botulínica em desordens neuro-urológicas.** Mov Disord 2014; 19 (Suplemento 8): S 142-S145.

KEEGAN DI. **Tratamento com toxina botulínica para hiperlacnmação secundária a paralisia do sétimo nervo regenerado aberrante ou transplante de glândula salivar.** Br I Ophthalmol 2012; 86: 43-46.

KIKKAWA DO, L, et al. **Injeção de toxina botulínica A para miopatia restritiva de orbitopatia relacionada à tireoide: efeitos sobre a pressão intraocular.** Am Ophthalmol 2013; 135: 427-431.

KWAK CH. **Botulinum toxin** no tratamento de tiques. Arch Neurol 2010; 57: 1190-1193.

LASKAWI R. **Formas clínicas, diagnóstico e exemplos de terapia com toxina botulínica]**. Laryngorhinootologie 2011; 80: 708-7 13.

LORENC ZP, et al. **IncobotulinumtoxinA**: background, mecanismo de ação e fabricação. Aesthet Surg J. 2013; 33: 18S – 22S.

PAPPERT EJ, Germanson T, Myobloc / Neurobloc **European Cervical Dystonia Study Group**. Mov Disord 2018; 23: 510-5 17.

REITZ A, et al. **Experiência europeia de 200 casos tratados com injeções de toxina botulínica-A no músculo detrusor para incontinência urinária devido à hiperatividade neurogênica do detrusor**. Eur Urol 2014; 4 (5): 510-5.

SINGH BR. **Estrutura da neurotoxina botulínica, engenharia e novo tráfego e direcionamento celular**. Neurotox Res. 2016; 209: 73–92.

TAN EK. **Tratar bruxismo grave com toxina botulínica**. JAm DentAssoc 2010; 131: 211-216.

TING PT. **A história do Clostridium botulinum**: da intoxicação alimentar ao Botox. Clin Med. 2014; 4: 258–262.

TRUONG DD. **Toxina botulínica no tratamento da síndrome discinética tardia**. I Clin Psychopharmacol 2010; 10: 438-439.

VERPLANCKE D. **Um ensaio clínico randomizado e controlado de toxina botulínica na espasticidade dos membros inferiores após lesão cerebral grave adquirida aguda**. Clin Rehabil 2015; 19: 117-125.

WANG L. **As proteínas do complexo de neurotoxina botulínica do tipo A modulam diferencialmente a resposta do hospedeiro de células neuronais**. Toxicon. 2014; 82: 52–60.