



FACULDADE UNA CATALÃO

REJUVENESCIMENTO FACIAL ATRAVÉS DA TOXINA BOTULÍNICA: REVISÃO DE LITERATURA

André Marcelino Pires, Jacqueline Machado Pinto Nader, Larissa Toledo Mamede Godoi. Orientador: Diego Valentim Crescente Cara

Trabalho de conclusão de curso para a Faculdade UNA Catalão, Goiás

RESUMO

No final da década de 90 encerrou-se com um recorde em número de idosos, representando assim 9,01% da população brasileira. Estima-se que nos próximos anos essa faixa etária aumente para 30 milhões de pessoas acima de 60 anos. O rejuvenescimento é um tratamento para atenuar as alterações do envelhecimento, para isso um dos procedimentos que pode ser usado para aliviar as marcas de expressão é o uso da toxina botulínica, que é uma proteína criada através da bactéria *Clostridium botulinum*, um agente biológico, obtido em laboratório. A neurotoxina é produzida pela bactéria em sete sorotipos diferentes de nominados A-B-C-D-E-F-G, entretanto a toxina A é considerada a específica e com maior duração no uso estético, sendo a mais potente, popularmente conhecido como Botox®. O tratamento envolve injeção em quantidades pequenas nos músculos para imobilizá-los. A toxina é indicada para amenizar linhas de expressão e rugas profundas e reposicionamento de sobrancelhas.

Palavras Chaves: toxina botulínica, rugas, rejuvenescimento.

1. INTRODUÇÃO

De acordo com o IBGE (2020), o final da década de 90 houve um grande aumento em número de idosos, ou seja, pessoas acima de 60 anos de idade, representando assim 9,01% da população brasileira, e ainda se estima que nos próximos 25 anos essa faixa etária terá um aumento que totalizará um número de 30 milhões de pessoas acima de 60 anos.

Assim sendo, a busca por tratamentos de rejuvenescimento vem aumentando, e para isso o profissional da área da saúde pode utilizar de tratamentos para atenuar as alterações do envelhecimento com procedimentos que podem aliviar as marcas de expressão como a toxina botulínica (SDB, 2020).

A toxina botulínica é uma proteína criada através da bactéria *Clostridium botulinum*, é um agente biológico, obtido em laboratório (SPOSITO, 2009). A

neurotoxina é produzida pela bactéria em sete sorotipos diferentes denominados A a G, sendo estes liberados na lise da bactéria, entretanto a toxina A é considerada a específica e com maior duração no uso estético, sendo a mais potente (BENECKE, 2012; SILVA, 2009). O tratamento envolve injeção em quantidades pequenas nos músculos para imobilizá-los. A toxina é indicada para amenizar linhas de expressão e rugas profundas e reposicionamento de sobrancelhas (SDB, 2020).

Em função desta possibilidade de atuação para tratamento de rugas dinâmicas, o tema sobre a aplicação da toxina botulínica foi selecionado para este artigo por ser de grande relevância para os profissionais que optem em atuar no ramo da Estética.

Este artigo é uma revisão de literatura, que tem por objetivo elucidar a aplicação da toxina botulínica tipo A no tratamento para o rejuvenescimento facial, mais precisamente com relação às rugas dinâmicas.

Para isso, optou-se em efetuar uma revisão da literatura através de artigos científicos publicados em revistas e periódicos indexados nas bases Google Acadêmico, Pubmed, Lilacs, Scielo e Medline. Foram utilizadas as palavras chave: toxina botulínica, rugas, rejuvenescimento. As bases foram acessadas por meio das Bibliotecas Virtuais mencionadas, com artigos em Inglês e em Português.

2. História da toxina botulínica

Há mais de 30 anos a toxina botulínica tipo A (TBA) foi estudada por Schantz, Johnson e colaboradores em Fort Detrick e também na Universidade de Wisconsin, a qual produziu pela primeira vez em laboratório (SPOSITO, 2004).

Com relação a história dos estudos sobre a toxina, de 1735 a 1793, Muller e de 1786 a 1862 na Alemanha escrevem sobre botulismo. Logo depois em 1895, o Professor Emile Van Ermangem na Bélgica, isola o *Clostridium botulinum* após 34 casos de paralisia com 3 mortes. No início de 1900 ocorreu um grande surto de botulismo nos EUA, que afetou gravemente a indústria de alimentos enlatados (SILVA, 2009).

Em 1920, o Dr. Herman Sommer da Universidade na Califórnia faz o isolamento da neurotoxina. Depois em 1943, período em que ocorria a II Guerra

Mundial, muito se estudava sobre o risco do uso da toxina em armas biológicas (botulismo e carbúnculo), formam um laboratório das forças armadas chamado de Fort Detrick para investigar os danos e pesquisar meios de proteção contra arma química (SPOSITO, 2009).

Ainda na década de 40 (1944) o Dr. Edward J. Schantz e Dr. Erik A. Johnson se juntam ao grupo de Fort Detrick para pesquisar botulismo, e 2 anos depois estes cientistas se uniram ao Dr. Carl Lamanna, e desenvolveram e purificam a toxina na forma cristalina (SPOSITO, 2009).

No ano de 1957 o Dr. Duff e colaboradores desenvolvem uma forma melhorada da toxina purificada. O Dr. Vernon Brooks sugere o uso para o tratamento da hiperfunção muscular, e no final dos anos 60, início dos 70, Dr. Alan B. Scott inicia pesquisa no tratamento do estrabismo após contato com Fort Detrick (FISZBAUM, 2008).

Logo então, no ano de 1972 laboratório de Fort Detrick foi fechado por motivos políticos, em 77 e 78 o Dr. Alan B. Scott inicia experimentos em humanos ligados à Universidade junto com Dr. Schantz, um ano depois ele preparou a toxina cristalina do tipo A e a submeteu ao Órgão de Administração de Alimentos e Drogas nos Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA) (FISZBAUM, 2008).

Somente em 1989 a toxina botulínica do tipo A foi aprovada pelo FDA como segura e eficiente para o tratamento dos distúrbios do movimento e em 1990 o Instituto Nacional de Saúde (National Institutes of Health, nos Estados Unidos) a incluiu na lista de medicamentos seguros e eficientes. Em 1991 Jean e Alastair Carruthers demonstram a eficácia do tratamento das rugas glabellares dinâmicas com a toxina botulínica (SPOSITO, 2009).

Segundo Markey (2004), a toxina botulínica da marca Dysport®, teve seu registro aprovado em 1990 e foi comercialmente lançado no Reino Unido em 1991. Atualmente possui aprovação em 49 países dentre eles o Brasil.

Finalmente no ano de 2000 o Botox® foi aprovado no Brasil para rugas dinâmicas e nos anos seguintes outras marcas de toxinas tiveram a aprovação de uso no país (FISZBAUM, 2008).

2.1 Toxina botulínica tipo A

A toxina botulínica tipo A, foi aprovada no ano de 1989 para o tratamento de estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial. E tem sido utilizada amplamente em procedimentos estéticos e até terapêuticos. Foi ao fazer tratamentos para blefaroespasma que os cientistas observaram a diminuição das rugas de expressão, o que despertou o interesse dos cientistas na aplicação estética para rejuvenescimento (LACORDIA, JANUÁRIO e PEREIRA, 2011).

A neurotoxina é liberada pela bactéria anaeróbia grampositiva *C. botulinum* em cultura desenvolvida em um meio contendo amina e extrato de levedura. Então a solução produzida pela bactéria contendo a toxina, passa por vários processos de purificação, com o objetivo de que não haja materiais contaminantes que possam causar efeitos adversos, por meio da retirada de resíduos. Então ela é separada do complexo proteico não tóxico (SPOSITO, 2004).

A purificação da neurotoxina ocorre até a formação de um composto cristalino que é redissolvido em solução salina, integrando albumina e em sequência filtrado esterilmente antes do congelamento a vácuo (SPOSITO, 2004).

Segundo Santos (2013), a utilização da toxina tipo A, foi o início de em uma variedade de técnicas não invasivas para o envelhecimento. A toxina botulínica tipo A é um dos procedimentos estéticos não cirúrgico mais realizado nos Estados Unidos e no Brasil.

O Botox® foi o primeiro produto registrado e licenciado pelo laboratório Allergan, sendo uma das marcas mais conhecidas no Brasil. (SPOSITO, 2004). Encontra-se como uma substância cristalina, estável, liofilizada em albumina e apresentada em frasco-ampola, contendo 100 unidades da toxina tipo A congelada a vácuo estéril. Na composição deste encontram-se 0,5mg de albumina humana e 0,9 mg de cloreto de sódio (ALLERGAN, 2014).

Já o Dysport®, outra marca disponível, teve sua aprovação de utilização no Brasil no mesmo ano que o Botox®, trata-se um pó liofilizado injetável, apresentado em um frasco ampola de 300 unidades e 500 unidades, possuindo albumina humana 125µg e lactose 2,5mg (IPSEN, 2016).

Existem ainda outras marcas e apresentações no Brasil, liberados pela ANVISA, todos seguros e eficazes, de acordo com Odegren et.al (1998). Entretanto, uma unidade de um produto não corresponde à unidade de outro fabricante, então não há uma mesma mensuração padrão, devendo haver atenção no preparo para aplicação.

De acordo com a Revista Brasileira Militar de Ciências RBMC (2008), a Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA) aprova as seguintes marcas de toxina botulínica:

- Dysport;
- Botulift;
- Xeomim;
- Prosigne;
- Botox.

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).

2.2 Mecanismo de ação

De acordo com Sposito (2009), a Toxina botulínica deve ser injetada por via intramuscular no organismo humano. Esta neurotoxina então terá a função de se ligar aos receptores terminais dos nervos motores.

Com essa ligação, ocorrerá um bloqueio muscular quando em contato com os terminais nervosos, inibindo a partir desse processo a recepção de acetilcolina, que é um neurotransmissor produzido no sistema nervoso central e periférico, com a inibição desse hormônio se produz a paralisia muscular localizada (SPOSITO 2009).

Posteriormente à aplicação da toxina botulínica, novos receptores para a acetilcolina são repostos e essa reposição faz o processo de reversão de inibição instalado, o que confere uma grande segurança ao organismo, pois garante que a

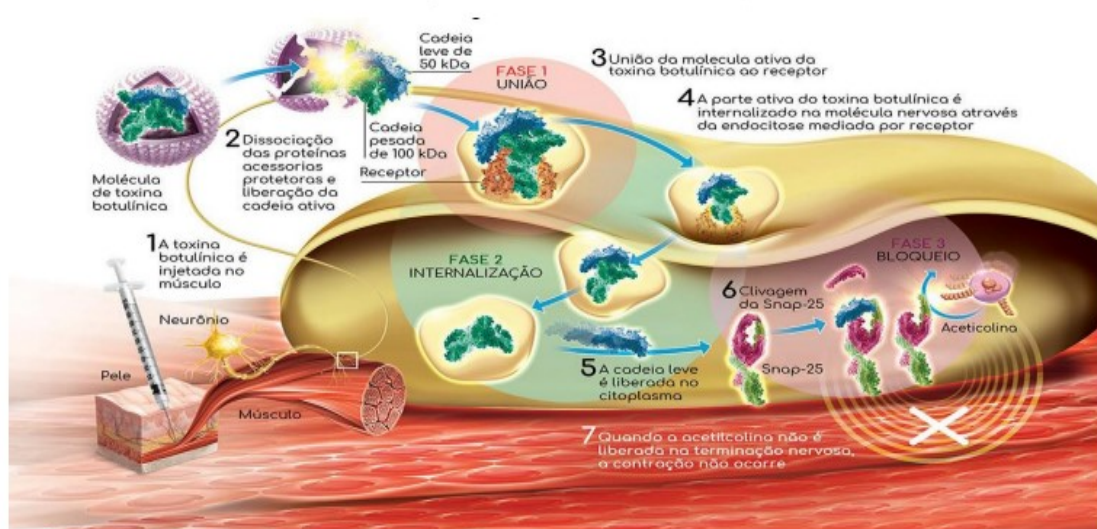
neurotoxina não atinja o Sistema Nervoso Central, tornando o procedimento reversível e reaplicado caso tenha necessidade ao longo do tempo (SPOSITO, 2009).

No processo normal da junção neuromuscular, fisiologicamente logo após a ocorrer uma ação na membrana plasmática do neurônio, observa-se uma transmissão neuromuscular entre as terminações nervosas e as fibras musculares, que resultará em uma despolarização do terminal do axônio que leva ao ingresso de cálcio através dos canais voltagem-dependentes (METELO, 2014).

Ainda segundo Metelo (2014), o neurotransmissor é dependente de cálcio e com a elevação da substância no espaço intercelular, ocorre exocitose de vesículas sinápticas que contém 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 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 (FLAVIO, 2018). A toxina botulínica, é formada por um polipeptídeo composto por duas porções: uma cadeia leve e uma cadeia pesada. A cadeia leve da toxina é a porção que impede a liberação dos neurotransmissores, através do bloqueio das vesículas pré sinápticas (SPOSITO, 2009). Posterior a clivagem, a cadeia leve da toxina migra através da membrana da vesícula para dentro do citosol se ligando ao receptor SNARE (proteínas envolvidas no processo de liberação dos neurotransmissores) impedindo a exocitose dos neurotransmissores. Para que essa liberação do neurotransmissor ocorra, é imprescindível a integração da vesícula sináptica com a membrana plasmática pré-sináptica, a toxina então inibi que o processo ocorra, bloqueia a liberação da acetilcolina com subsequente impedimento da contração muscular (MARQUES, 2014).

Figura 1 : Mecanismo de ação da Toxina Botulínica



Fonte: (FLÁVIO 2018)

2.3 Indicações estéticas

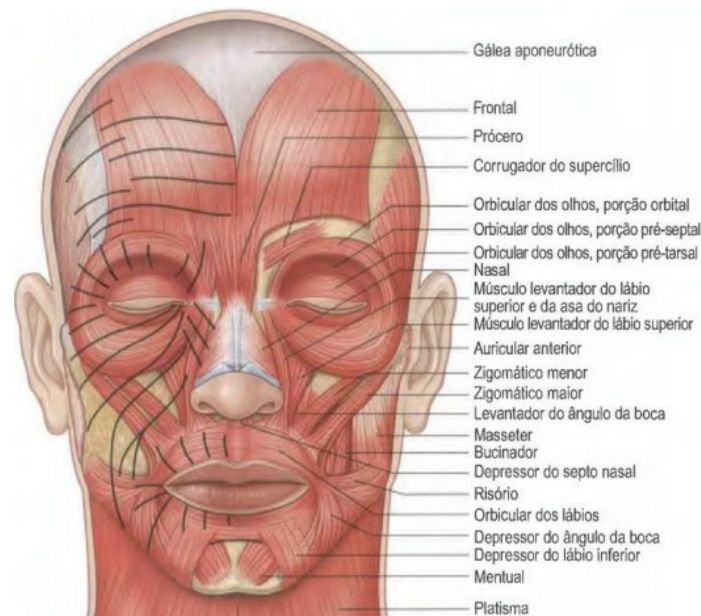
O uso da toxina botulínica vai além de tratamentos de fins estéticos e avançam campos odontológicos, neurológicos e oftalmológicos. Por ser um procedimento minimamente invasivo e não cirúrgico, sua indicação busca melhora de várias disfunções estéticas como: atenuação do sorriso gengival, diminuição de queloides e cicatrizes hipertróficas, controle de hiperhidrose, e muito utilizada como técnica para rejuvenescimento facial trazendo alta satisfação e eficácia dos pacientes, e seu efeito é considerado de longo prazo podendo chegar até 6 meses dependendo da fisiologia do paciente (RBMC, 2020).

No rejuvenescimento facial Benecke (2012) afirma que essa terapêutica estética aumenta a autoestima das pessoas melhorando disfunções estéticas como: rugas frontais e glabellares, lábios caídos, elevação de sobrancelhas e ponta nasal, rugas periorbitais e nasais, rugas do colo e bandas plastimais.

Seguindo um protocolo e anamnese bem específico para cada paciente, a técnica de administração se dá por via intramuscular e intradérmica, e os principais músculos onde se aplicam a unidades da toxina para rejuvenescimento facial são: corrugador do supercílio, orbicular dos olhos, músculo frontal, músculo nasal, prócero, levantador de lábio, levantador de ângulo da boca, risório,

levantador do lábio superior e da asa do nariz, zigomático maior e menor, orbicular dos lábios, músculo mentoniano, masseter, businador, depressor do ângulo da boca e depressor do lábio inferior. Na figura 2, podemos observar todos os músculos da face.

Figura 2. Músculos faciais



Fonte: UFJF (2019)

2.4 Rugas dinâmicas

As rugas dinâmicas conhecidas também como “rugos de expressão” surgem a partir das contrações dos músculos faciais que com o passar do tempo se tornam estáticas (rugos aparentes sem necessidade de força muscular) devidas o envelhecimento tegumentar. O uso da toxina botulínica é indicado para rugas dinâmicas, pois o relaxamento da placa motora evita o seu surgimento. Já as rugas estáticas a indicação é preencher com ácido hialurônico devido ao sulco formado nas regiões de glabella, nasogeniana por exemplo (FISZBAUM, 2008).

2.5 Contra indicações

Segundo Santos (2013), são contra indicados o uso da toxina botulínica:

- Pacientes gestantes ou lactantes;
- Local de aplicação que apresente infecções (virais, fúngicas ou bacterianas);
- Pacientes com distúrbios neuromusculares;
- Pessoas com distúrbios neurológicos (miastemia grave, esclerose lateralamiotrófica e Síndrome de Lambert Eaton).
- Pacientes sensíveis aos componentes da fórmula da toxina botulínica ou albumina humana.
- Pessoas que usam medicamentos (antibióticos aminoglicosídeos) ou outros que interfiram na ação neuromuscular devido ao risco de potencializar o mecanismo de ação da toxina.
- Pacientes apresentando febre ou qualquer sintoma de doença.
- A toxina botulínica da marca Dysport não pode ser administrada em pacientes com intolerância a lactose, pois se trata de um dos componentes da composição.

2.6 Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais causados pela injeção de toxina botulínica são mínimos e também seguros tais como: edemas, cefaleia, náuseas, hematoma local, leves dores nos músculos vizinhos, ptose palpebral (queda da pálpebra superior). O paciente não apresenta todos esses efeitos de uma única vez, ele pode sentir algum desses citados. Não existe registro de efeitos adversos letais se seguindo as regras de aplicação (FISZBAUM, 2008).

Segundo Paulina e Sabatovich (2009), edema, eritema e dor são reações localizadas decorrentes de trauma por qualquer injeção, mas normalmente regredem logo nas primeiras horas da aplicação. A dor pode ser amenizada quando se usa agulhas de menor calibre e o uso de pomadas anestésicas. Em função da alta vascularização da região de face, podem ocorrer hematomas e equimoses que

podem ser amenizadas com compressão da área afetada por alguns minutos, sem massagem, para auxiliar na homeostasia e diminuir o hematoma.

Ainda conforme Paulina e Sabatovich (2009), assimetrias podem ocorrer, caso não forem detectadas na marcação ou injeções assimétricas. Já a ptose palpebral está relacionada a técnica utilizada, caso ocorra uma difusão da toxina botulínica ao septo orbital quando tratar a área de glabella, em especial na área de porção medial do orbicular da pálpebra. Pode regredir espontaneamente, em casos intensos recomenda-se uso de colírio a 0,5% de lopidine, uma medicação que provoca a contração do músculo de Muller, que auxilia na contração ciliar e abertura ocular extra, sendo recomendado uma gota no olho onde ocorreu a queda palpebral, três vezes ao dia.

2.7 Técnicas de aplicação

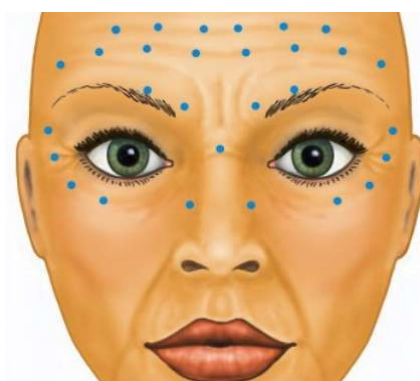
As técnicas de aplicação têm variação devido às características individuais dos pacientes, como força muscular e extensão das rugas. Uma análise individual deve ser realizada e a partir daí define-se a quantidade de toxina botulínica a ser utilizada na região necessária. De acordo com Fiszbaum (2008), então inicialmente faz-se uma assepsia na pele e marcam-se os pontos de acordo com a necessidade do cliente, e segue registrando a quantidade de toxina a ser aplicada em cada ponto em uma ficha de avaliação. Deve fotografar o antes e depois do procedimento.

Ainda segundo Fiszbaum (2008), alguns pontos devem ser de muita atenção, como:

- Sempre manter o paciente confortável e relaxado;
- O paciente pode estar sentado, recostado cerca de 45° ou deitado, utiliza-se luvas;
- Suspender o uso de medicamento como Ácido acetilsalicílico (ASS);
- Anestesia tópica é opcional, podendo ser com creme anestésico 40 minutos antes do procedimento se houver a necessidade;
- A aplicação deve ser com seringa graduada em unidade por mL (U);

- A seringa deve ser graduada em (U) unidades, cada unidade corresponde a 0,01 mL e agulha de 30 ½ G;
- A toxina botulínica deverá ser diluída com cloreto de sódio 0,9%, cada 100 (U) unidades de toxina botulínica usa-se um ml de cloreto de sódio, sem preservantes, estéril e injetável; podendo variar a quantidade de diluição a critério do fabricante, por isso importante sempre ler a bula;
- Refrigeração: (2-8° C);
- Armazenar por até 4 horas;
- Usar o máximo de 50 (U) unidades por pessoa;
- Região frontal deve aplicar 8 a 20 (U) Unidades;
- Região Orbicular dos olhos 2 a 12 (U) Unidades em cada lado;
- Região da glabella até 10 (U) Unidades;
- Região da boca (chamados códigos de barra) 4 a 8 (U) Unidades;
- Após aplicação o paciente não deve abaixar a cabeça e nem pegar algum tipo de peso por quatro horas, suspender exercícios físicos por dois dias;
- Os pontos de aplicação devem ter um cm de distância entre si, conforme ilustrado na figura 3. Nas figuras 4 (abc), mencionamos outros modelos clássicos de técnica de aplicação na região frontal e figura 5 na região periorbitária.

Figura 3. Principais pontos de aplicação da TBA

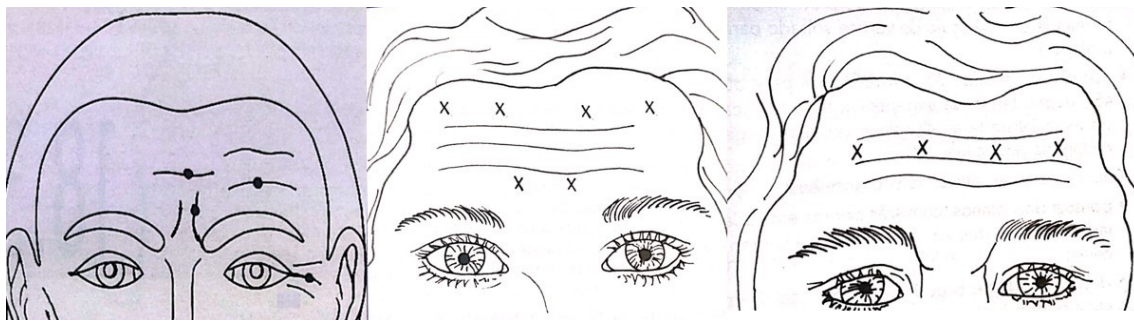


Fonte: Clinica Sotelo (2020)

Figura 4 a) Protocolo clássico de marcação de ponto de injeção da TBA.

b) Padrão de injeção a esquerda para acentuar supercílio

c) Padrão deixar o super cílio mais horizontal e masculino



Fonte: Paulina e Sabatovich (2009)

Figura 5 c) Pontos região periorbitária



Fonte: Paulina e Sabatovich (2009)

Algumas orientações importantes ao fazer a diluição da toxina: injetar o diluente no frasco lentamente, homogeneizando de forma delicada no volume desejado para a aplicação, e o frasco deverá ser desprezado se o vácuo não aspirar o diluente para a aplicação em seu interior, também deve-se anotar a data e hora da reconstituição no espaço reservado do rotulo do frasco ou etiqueta que vem no produto para este fim (ALLERGAN, 2014).

Segundo Paulina e Sabatovich (2009), para a manutenção e otimização dos resultados, recomenda-se um intervalo de aplicação em torno de 4 a 6 meses, para evitar a formação de anticorpos neutralizantes e ausência de resposta terapêutica.

3. Considerações finais

Atualmente o mercado de toxinas para aplicação estética no tratamento de rugas dinâmicas, possui várias marcas disponíveis. O desafio maior é o resultado que cada um desenvolve nos pacientes, já que as habilidades do profissional são importantes para um bom resultado final, e a técnica que é utilizada faz toda diferença, por isso deve ser devidamente qualificado por órgãos competentes para realizar o procedimento com segurança.

A toxina botulínica se apresenta como um recurso seguro e eficaz para o rejuvenescimento facial e o resultado é rápido quando se comparado com procedimentos cirúrgicos e uso de dermocosméticos.

Em se tratando de rejuvenescimento facial e prevenção do envelhecimento, o resultado final com a aplicação da toxina botulínica, proporciona ao paciente a elevação da autoestima de ambos os sexos. Percebe-se que é um tratamento relativamente simples (não cirúrgico), porém é de suma importância avaliar e conhecer as formas anatômicas, aspectos individuais de cada paciente e que o profissional seja capacitado, respeitando os limites de diluição, e quantidade aplicada em cada região, enfim, executando com cautela a técnica e assim evitando efeitos indesejados, trazendo a satisfação do paciente.

4. Referências bibliográficas

ALLERGAN, produtos farmacêuticos ltda. **BOTOX, Bula para o profissional da saúde**. Ed 2014.

Disponível em <https://www.allergan.com.br/>, consulta 22/04/2021

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

IBGE. **Idosos indicam caminhos para uma melhor idade**. Acesso em 21 de 10 de 2020, disponível em www.ibge.gov.br: <https://censo2021.ibge.gov.br/2012-agencia-de-noticias/noticias/24036-idosos-indicam-caminhos-para-uma-melhor-idade.html>

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

Data da consulta: 12 /março / 2021

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

IPSEN Biopharm Ltda. **BULA - DYSPORT® toxina botulínica A**. Ed 2016.

Disponível em <https://ipsen.com/>, consulta 22/04/2021

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.

DERMATOLOGIA ESTETICA - 1ªED.(2003)

PAULINA, Maria Villarejo Ked, SABATOVICH, Oleg. **Dermatologia Estética**. 2 Edição, Editora Atheneu, 2009.

MARQUES, J. R. S.. **A Toxina Botulínica: O seu uso clínico**. 59 f. Dissertação de Mestrado Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

MARKEY Andrew C, MD, FRCP. **Dysport**. Dermatologic Clinics, 2004

METELO, C. S. **Aplicações Terapêuticas da Toxina Botulínica**. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2014.

PORTELLA L.V. **Os efeitos da toxina botulínica no tratamento da espasticidade: uma revisão de literatura**. Rev Fisioter USP 2004; 11 (1): 47-55.

RBMC. **O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos.** Revista Brasileira Militar de Ciências. V6. N.16, 2020, disponível em: <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/72> Data da consulta: 16/ março / 2021

Resolução 197 de 22 de fevereiro de 2011 do CFBM , disponível em: <http://cfbm.gov.br/> . Data da consulta: 16/ março / 2021

Resolução 214 do dia 10 abril de 2012 do CFBM , disponível em: <http://cfbm.gov.br/> . Data da consulta: 16/ março / 2021

SANTOS, T.J. **Aplicação da Toxina Botulínica em Dermatologia e Estética e suas Complicações: Revisão de Literatura.** Monografia (Especialização). Instituto de ciências da Saúde – ICS / Faculdades Unidas do Norte de Minas – FUNORTE. Alfenas, 2013.

SBD. **Toxina Botulinica Tipo A** . Acesso em 21 de 10 de 2020, disponível em www.sbd.org.br:
<https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/procedimentos/toxina-botulinica-tipo-a/13/>

SILVA, J.F.N. **A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações.** Revisão Bibliográfica. Porto Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, 2009.

SPOSITO, M.M.M. **Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação.** Revista Acta Fisiátrica. Artigo de revisão. V.16, n. 1, 2009.

SPOSITO, M.M.M. **Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico.** Revista Acta Fisiátrica. V.11, supl. 1, p.S7-S44, 2004.

T ODERGREN, H Hjaltason, S Kaakkola, G Solders, J Hanko, C Fehling, R J Marttila, H Lundh, S Gedin, I Westergren, A Richardson, C Dott, H Cohen. **A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport® and Botox® in the treatment of cervical dystonia** , Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64:6–12