

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
ÁREA DO CONHECIMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA

JÉSSICA PASTICELLI

APLICAÇÃO ESTÉTICA E TERAPÊUTICA DA TOXINA BOTULÍNICA
Uma revisão de literatura

CAXIAS DO SUL

2023

JÉSSICA PASTICELLI

APLICAÇÃO ESTÉTICA E TERAPÊUTICA DA TOXINA BOTULÍNICA
Uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para obtenção título
Bacharel (a) em Biomedicina na Universidade
de Caxias do Sul.

Orientadora: Prof.^a Me. Francie Bueno.

CAXIAS DO SUL
2023

Prezado (a) Avaliador (a),

Apresentamos o Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “APLICAÇÃO ESTÉTICA E TERAPÊUTICA DA TOXINA BOTULÍNICA” da autoria de Jéssica Pasticelli, acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade de Caxias do Sul (UCS), orientada pela Profa. Me. Francie Bueno, sendo requisito para a obtenção do título de Bacharel (a) em Biomedicina para acadêmica autora do estudo. O trabalho é apresentado sob a forma de um artigo científico, seguindo as normas estabelecidas pela Revista Pub Saúde. Destacamos que o artigo possui, fonte Times New Roman e tamanho 12 adequando-se às exigências da revista, mantendo margens laterais de 3 cm. Todas as ilustrações devem ser inseridas ao longo do texto. Apesar das normas não indicarem as paginas foram numeradas para facilitar a avaliação da banca. Desde já agradecemos por sua contribuição e disponibilidade em nos auxiliar no enriquecimento deste trabalho.

O presente material esta paginado e redigido seguindo as normas da revista escolhida pelos autores:

<https://pubsaude.com.br/artigo-original/artigo-de-revisao/>

Salienta-se que o trabalho foi redigido sob a forma de artigo científico seguindo as normas da revista citada. No entanto, algumas alterações foram realizadas no intuito de adequar o trabalho a linguagem da disciplina, e ao melhor entendimento da banca avaliadora.

Atenciosamente,

Autor (a)

Jéssica Pasticelli

Orientador (a)

Francie Bueno

APLICAÇÃO ESTÉTICA E TERAPÊUTICA DA TOXINA BOTULÍNICA

Uma revisão de literatura

AESTHETIC AND THERAPEUTIC APPLICATION OF BOTULINUM TOXIN

A literature review

Jéssica Pasticelli¹

Francie Bueno²

¹ Graduanda em Biomedicina. Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil.

² Orientadora. Docente da Área da Vida. Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil.

Resumo

Produzida pela bactéria denominada *Clostridium botulinum* e conhecida por ser uma das mais potentes toxinas bacterianas de que se tem notícia, a Toxina Botulínica (TB), tornou-se um dos procedimentos injetáveis mais populares em todo mundo. Considerando uma técnica pouco invasiva, quando utilizada em doses adequadas e por um profissional devidamente habilitado exerce uma função altamente eficaz na qualidade de vida dos pacientes, tanto em procedimentos terapêuticos, quanto estéticos. Na terapêutica traz alívio da dor e melhora algumas funções fisiológicas, e na estética, é mais utilizada para a prevenção e reversão de rugas formadas pelas linhas de expressão. Quando aplicada em pequenas doses, de forma geral a toxina age nas terminações nervosas, inibindo a liberação de acetilcolina impossibilitando que o músculo receba a mensagem para efetuar a contração, trazendo efeitos estéticos e terapêuticos. O organismo humano pode reconhecê-la como um antígeno e como forma de defesa, produzir anticorpos, podendo ocasionar a redução do tempo de duração da ação desta toxina botulínica, promovendo o efeito de imunogenicidade.

Palavras Chave: Toxina Botulínica, uso terapêutico, estética e imunogenicidade.

Abstract

Produced by bacteria called *Clostridium botulinum* and known to be one of the most potent bacterial toxins ever known, Botulinum Toxin (BT) has become one of the most popular injectable procedures worldwide. Considering a minimally invasive technique, when used in adequate doses and by a duly qualified professional, it plays a highly effective role in the quality of life of patients, both in therapeutic and aesthetic procedures. In therapy, it brings pain relief and improves some physiological functions, and in aesthetics, it is mostly used for the prevention and reversal of wrinkles formed by expression lines. When applied in small doses, in general, the toxin acts on the nerve endings,

inhibiting the release of acetylcholine, making it impossible for the muscle to receive the message to perform the contraction. The human organism can recognize it as an antigen and as a form of defense, produce antibodies, which may lead to a reduction in the duration of action of this botulinum toxin, thus promoting the immunogenicity effect.

Keywords: Botulinum Toxin, therapeutic use, aesthetics and immunogenic.

INTRODUÇÃO

A história da Toxina Botulínica (TB) tem origem em 1817, quando o físico Justinus Kerner descreveu um incidente alimentar que ocasionou várias mortes, em função do consumo de alimentos contaminados pela toxina, até então considerada um veneno (COLHADO; ORTEGA, 2009).

O microorganismo *Clostridium botulinum* é o responsável pela produção da toxina botulínica, uma das mais potentes toxinas bacterianas descritas. Esta é a responsável por causar a doença conhecida como botulismo. Trata-se de uma bactéria gram-positiva anaeróbia e esporulada (FREITAS; OLIVEIRA 2021).

O uso terapêutico desta toxina se iniciou no final da década de 1980 para tratar o estrabismo, blefaroespasmos e espasmos hemifaciais. Mas foi nas primeiras décadas do século XXI, que a toxina botulínica tornou-se uma das substâncias mais populares na área da dermatologia e da estética, sendo empregada para rejuvenescimento facial (FUJITA; HURTADO, 2019).

Nos últimos anos diversos tratamentos estéticos com aplicação da toxina botulínica surgiram no mercado, e desta maneira, cada vez mais cedo esta toxina vem sendo utilizada por jovens adultos, entre 20 e 30 anos, como tratamento precoce, para retardar o aparecimento de linhas de expressão ou rugas (BENECKE, 2012).

Atualmente, tem se discutido acerca do efeito imunogênico desta toxina, e embora seu uso seja considerado seguro, existem estudos que relatam o surgimento de anticorpos que reduzem seu efeito terapêutico (CRISTO, 2020). Sendo assim, este trabalho teve como objetivo relatar as contribuições da aplicação terapêutica e estética da toxina botulínica, descrever seu mecanismo de ação, assim como o fator de imunogenicidade associado aos tratamentos.

MÉTODOS

Para o desenvolvimento do presente trabalho, foi realizada uma pesquisa exploratória do tipo revisão bibliográfica descritiva, com objetivo de melhor explicar o problema em foco: aplicação estética e terapêutico da Toxina Botulínica. Desta maneira, foram realizadas a coleta e a análise de dados, com base no resultado da leitura e compilação de informações constantes artigos científicos e monografias, encontrados em bases de dados eletrônicas tais como Pubmed, Scielo e Bireme.

Foram utilizadas as seguintes palavras chaves e suas combinações: toxina botulínica, uso terapêutico, estética e imunogenicidade. A seleção dos artigos foi realizada, considerando como critério de exclusão, data de publicação anterior a 2005, artigos publicados de maneira incompleta ou que não se relacionassem com o assunto proposto. Ainda, como critérios de inclusão, foram considerados os artigos publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol, publicados entre 2005 e 2023.

DISCUSSÃO E RESULTADOS

Toxina Botulínica – TB

A toxina botulínica é um agente biológico e natural, obtida por fermentação da bactéria *Clostridium Botulinum*, um microrganismo anaeróbio, esporulado e gram-positivo. Esta toxina foi a primeira proteína de origem microbiana a ser utilizada, por meio de injeção para o tratamento de diversas patologias, destacando-se na oftalmologia, neurologia e dermatologia. Cabe salientar que o *Clostridium Botulinum* produz sete sorotipos diferentes, com base nas suas propriedades imunológicas e designadas pelas letras A, B, C, D, E, F e G. Destaca-se, ainda, que o sorotipo A é o mais utilizado na terapêutica, entretanto, os estudos sobre os efeitos dos demais sorotipos estão em crescimento (BENEKE, 2012; SILVA, 2009).

Atualmente, a TB é um agente biológico obtido laboratorialmente, sendo caracterizado por ser uma substância cristalina estável, liofilizada em albumina humana e envasada à vácuo em frasco estéril. É comercializada congelada e para sua utilização deve ser diluída em solução salina (SPOSITO, 2009).

Mecanismo de Ação

A contração muscular ocorre por interação entre acetilcolina e a membrana celular. Dentro das terminações nervosas existem vesículas sinápticas, que carregam a acetilcolina, um

neurotransmissor (NT). Em circunstâncias normais as vesículas sinápticas se fundem com a membrana celular neural e liberam estes NT no espaço sináptico através da exocitose (Fig. 1a). Desta maneira a contração muscular ocorre quando a acetilcolina se liga aos receptores das células musculares (OLIVEIRA, PAIVA e ANOMAL, 2017)

Já a TB é um complexo proteico composto por uma cadeia leve e uma pesada, unidas por uma ponte de dissulfeto. Quando administrada (Fig. 1b) ela irá até a junção neuromuscular e por endocitose entrará na célula nervosa, então a cadeia leve, que é responsável pelo efeito tóxico, será liberada e ocorrerá a clivagem das proteínas fazendo com que as vesículas sinápticas não consigam mais se aderir à membrana nervosa, inibindo, assim, a liberação da acetilcolina e bloqueando a contração da musculatura por denervação química temporária (BRATZ e MALLETT, 2016).

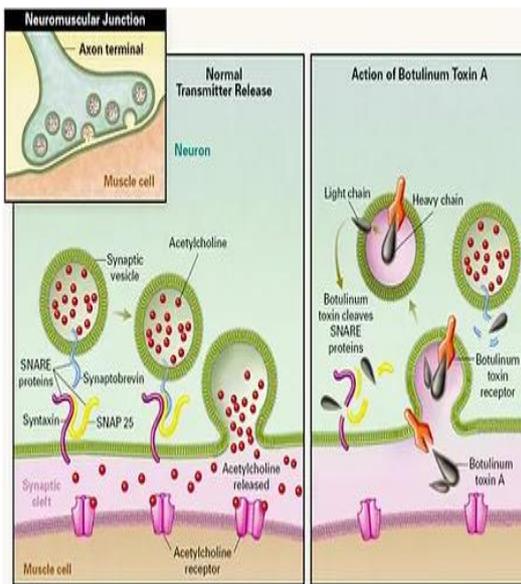


Figura 1a. Mecanismo de Ação da acetilcolina.

Fonte: DIAS, 2017.

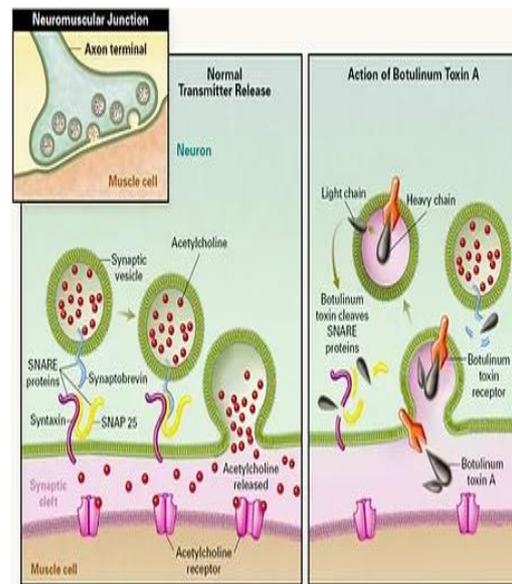


Figura 1b. Mecanismo de Ação da Toxina Botulínica

Fonte: DIAS, 2017.

Duração da ação da toxina botulínica

O tempo de ação da TB é variado e pode ter início em alguns dias (2 a 5 dias), embora em alguns casos, possa levar até duas semanas para fazer efeito. Já este efeito perdura por seis semanas, podendo chegar até seis meses, com uma média estabelecida de 3 a 4 meses. Ao final da ação acontecerá a formação de brotos e de novas placas terminais de tamanhos menores, revertendo a paralisia gerada no local da aplicação (ÊNIA et al., 2021).

A resposta clínica e a duração do efeito são determinadas por fatores individuais, tais como sexo, idade, patologia associada ou possível formação de anticorpos que irão reduzir sua eficácia terapêutica (FUJITA e HURTADO, 2019).

Indicações Terapêuticas

Desde a sua descoberta, a TB, vem sendo uma ferramenta terapêutica útil para o tratamento de diversas patologias, o número de estudos e pesquisas realizados sobre a toxina botulínica e sua aplicabilidade clínica, vem aumentando e trazendo novas possibilidades para inúmeros segmentos, atingindo áreas como oftalmologia, neurologia, fisioterapia e dermatologia (SOUZA e CAVALCANTI, 2016).

No quadro 1 são apresentadas diferentes aplicações da toxina botulínica. Cabe destacar que o quadro foi estruturado a partir da leitura e compilação de dados de trabalhos encontrados a partir do levantamento em literatura.

Quadro 1: Diferentes indicações de uso da toxina botulínica em tratamentos terapêuticos.

Título e objetivo	Método e Resultados	Conclusão	Referência
Avaliação do uso da toxina botulínica do tipo A para regressão do estrabismo. Avaliar quais as indicações do uso da TB para a correção do estrabismo e estabelecer aos fatores que interferem no resultado da aplicação.	Revisão sistemática de literatura. Comprovou-se que quando injetado a TB, age inibindo a ação da acetilcolina o que impede o lançamento da mesma na fenda sináptica bloqueando a contração muscular.	Sua aplicação é uma alternativa segura, o tempo de recuperação é rápido, tratamento sem necessidade de intervenção cirúrgica.	Nogueira, J. F. et al, 2022.

<p>Toxina botulínica e seu uso no tratamento do bruxismo</p> <p>Uso alternativo da toxina botulínica utilizada no tratamento do bruxismo.</p>	<p>Revisão bibliográfica</p> <p>A TB é uma escolha viável para o controle do bruxismo. Sua aplicação tem efetividade na redução dos sintomas da dor miofascial e dos sintomas subjetivos dessa parafunção.</p>	<p>Os estudos indicaram que as aplicações de TB podem minimizar a frequência dos eventos de bruxismo, diminuir os níveis de dor trazendo satisfação para os pacientes.</p>	<p>Machado; Souza; Salles, 2020</p>
<p>Toxina botulínica no tratamento da dor.</p> <p>Revisar o histórico, propriedades farmacológicas e aplicações clínicas da TB, quando empregada no tratamento de dores de diferentes origens.</p>	<p>Revisão de bibliografia.</p> <p>Comprovadamente, a TB pode enfraquecer a musculatura dolorosa, interrompendo o ciclo espasmo-dor. Com relação à dor, várias publicações têm demonstrado a eficácia e segurança da TB no tratamento da cefaleia, dor lombar crônica e dor miofascial.</p>	<p>A TB é segura e bem tolerada em distúrbios dolorosos crônicos, mostrando vantagens na redução do uso de analgésicos e o tempo de ação de 3 a 4 meses por dose. Entretanto, pesquisas futuras serão necessárias para se estabelecer a eficácia da TB em distúrbios dolorosos crônicos.</p>	<p>Colhado; Boeing; Ortega, 2009</p>
<p>O uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca.</p> <p>Analisar a eficácia do tratamento da enxaqueca com a administração da toxina botulínica.</p>	<p>Revisão bibliográfica narrativa.</p> <p>A toxina apresenta um avanço na medicina terapêutica por sua eficácia e segurança.</p>	<p>Futuras pesquisas são necessárias para estabelecer potencial de tratamento da toxina no tratamento da enxaqueca.</p>	<p>Araújo; Lima, 2017.</p>

<p>O uso da toxina botulínica no tratamento da espasticidade após acidente vascular encefálico.</p> <p>Descrever os métodos, efeitos, indicações e contraindicações do uso da TB no tratamento da espasticidade após acidente vascular encefálico, ressaltando seus benefícios associados à fisioterapia.</p>	<p>Revisão bibliográfica narrativa.</p> <p>O tratamento da espasticidade com a TB tem maior êxito quando a administração segue alguns critérios, como: o ajuste da dose de acordo com a idade, com o peso, grau de espasticidade e musculatura administrada. A associação da TB com a fisioterapia e outras técnicas de tratamento, também contribuem positivamente para os efeitos benéficos desta terapia.</p>	<p>Os autores concluíram que a toxina botulínica pode ser usada em associação com a fisioterapia no tratamento da espasticidade de maneira segura, desde que sejam obedecidas as recomendações do uso, levando em consideração o quadro clínico do paciente.</p>	<p>Oliveira; Paiva; Anomal, 2017.</p>
<p>Hiperidrose e o uso da toxina botulínica como tratamento.</p> <p>Utilização da toxina botulínica como forma de tratamento para a hiperidrose.</p>	<p>Revisão bibliográfica</p> <p>Sua utilização no tratamento da hiperidrose tem contribuído pela melhora na qualidade de vida dos pacientes, pois ela interfere significativamente na vida do paciente melhorando o desconforto em virtude da transpiração em excesso.</p>	<p>A toxina botulínica mostrou-se eficaz no tratamento da hiperidrose e não apresenta riscos aos pacientes contribuindo beneficemente a qualidade de vida dos mesmos.</p>	<p>Hagemann; Sinigaglia, 2019</p>
<p>O Uso da TB no tratamento do envelhecimento precoce e bem-estar do indivíduo.</p>	<p>Revisão intergrativa de literatura</p> <p>O objetivo geral foi explorar o uso da toxina botulínica no tratamento do envelhecimento precoce e no bem-estardo indivíduo.</p>	<p>A TB utilizada sozinha ou como procedimento auxiliary apresenta um avanço considerável na medicina estética e terapêutica, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida de muitos indivíduos.</p>	<p>Pimentel, F. de F., & Andrade, L. G. de. (2023).</p>

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Aplicações estéticas

As características do envelhecimento não são apenas cronológicas, mas também fisiológicas. Com o passar dos anos, todos os seres vivos passam por alterações fisiológicas e funcionais em cada parte do organismo (REIS et al, 2020).

O crescente aumento da expectativa de vida gerou uma maior preocupação com o bem-estar, incluindo a autoestima e estética corporal e facial. A busca pelos padrões de beleza pré-estabelecidos pela sociedade tem levado muitas pessoas a procurarem um tratamento estético capaz de proporcionar rejuvenescimento (CORDEIRO et al; 2017; HARRAR et al; 2018).

Desta maneira, vários tratamentos estéticos surgiram no mercado ao longo dos anos a fim de retardar e minimizar os efeitos do envelhecimento, dentre eles, a toxina botulínica, que se destaca em diversos tratamentos estéticos, nas últimas décadas, principalmente, por ser um procedimento eficaz e não cirúrgico (RIBEIRO, 2014; SILVA, 2009).

Segundo, Schlessinger et al., (2017), desde a aprovação da toxina botulínica tipo A em 2002 para usos estéticos, a TB, segue bem estabelecidos neste campo e com uma vasta aprovação para corrigir rugas em as áreas da glabella e dos olhos.

Ainda, os autores classificam o uso da toxina botulínica como um mecanismo relevante para usos estéticos, envolvendo a paralisia neuromuscular através de um processo de deservação química. Após a injeção no músculo, a TB atravessa para a junção neuromuscular, ligando-se primeiro a uma alta afinidade receptora pré-sináptico, que permite a entrada no terminal do nervo pré-sináptico através de endocitose mediada por receptor em um endossomo (SCHLESSINGER *et al.*, 2017).

A toxina botulínica, então, passou a ser amplamente procurada para utilização de procedimentos estéticos, visando o rejuvenescimento facial ou evitando o envelhecimento da pele, por exemplo. Por mais que seja considerado medicamento, a toxina botulínica auxilia justamente nessa busca por qualidade e autoestima, trazendo juntamente a percepção de juventude, atratividade, afeto, humor e autoconfiança. É necessário que se faça uma autoavaliação para entender melhor as expectativas do/a cliente diante do tratamento, ajudando no alcance de um melhor resultado, trazendo a satisfação de quem passa pelo procedimento estético (WANG; RIEDES, 2019).

Efeito Imunogenicidade

Alguns pesquisadores expressam uma preocupação de que a carga de proteína aumentaria o risco de formação de anticorpos, e como resultado um comprometimento na eficácia do tratamento (CRISTO, 2020).

De acordo com PIRAZZINI et al (2017) a administração da TB, desencadeia a produção de anticorpos, isso ocorre com qualquer substância estranha que entra em contato com o corpo humano, sendo assim gerando um processo de imunogenicidade, reduzindo ou inibindo seus efeitos terapêuticos.

A imunidade à toxina botulínica refere-se à capacidade do sistema imunológico de reconhecer a toxina como estranha e montar uma resposta imune a ela. Quando esta substância entra no organismo humano, o sistema imunológico pode reconhecer a proteína da toxina como um antígeno, o que irá desencadear a produção de anticorpos específicos para a toxina. A imunossupressão com toxina botulínica pode ter importantes implicações clínicas. Quando o corpo monta uma resposta imune a uma toxina, os anticorpos podem neutralizá-la, reduzindo ou anulando seu efeito terapêutico. Isso pode levar a um menor tempo de ação da toxina botulínica, o que exigiria dosagens mais frequentes para manter o efeito terapêutico desejado (TAMURA & CUCÉ, 2009).

A imunidade à toxina botulínica varia entre os indivíduos e depende de vários fatores, incluindo dose e frequência de administração, técnica utilizada pelo profissional, sistema imunológico do paciente, dose cumulativa, fabricação e composição do produto, diferentes preparações de toxina botulínica podem conter diferentes níveis de imunógenos, entre outros (FABBRI et al., 2016).

Já em um estudo realizado por Hefter et al (2016), que investigava a influência da toxina botulínica a longo tempo foi identificado que houve uma prevalência de anticorpos em tratamentos a longo prazo maior de que aqueles tratados a curto prazo, apontando que o período de exposição é um fator a ser considerado para o estudo.

Atualmente, existe uma série de ensaios que podem ser realizados para determinar esse índice como, por exemplo, o ELISA (“Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) que se baseia na reação antígeno-anticorpo detectáveis através de reações enzimáticas (BELLOWS e JANKOVIC,2019).

Nos casos em que a imunogenicidade se torna uma preocupação clínica, várias estratégias podem ser usadas para reduzir seu impacto. Por exemplo, as pessoas podem optar por alternar entre diferentes tipos de toxina botulínica para reduzir a exposição repetida à mesma preparação. Além disso, um teste precoce pode ser realizado para verificar a existência de anticorpos neutralizantes antes da administração da toxina botulínica (LOPES e SOUZA, 2022).

A imunogenicidade da toxina botulínica, então, se refere à resposta imune que o corpo pode desenvolver em resposta à toxina. Embora este seja um fenômeno que pode limitar a eficácia terapêutica em alguns casos, sua incidência pode ser minimizada pelo uso correto de medicamentos e estratégias clínicas adequadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho de revisão bibliográfica teve como objetivo abordar as formas de aplicação da toxina botulínica, observando diversos efeitos que a mesma oferece. Diante da revisão bibliográfica realizada sobre as aplicações terapêuticas e estéticas da toxina botulínica, foi possível concluir que essa substância apresenta uma ampla gama de efeitos terapêuticos, com destaque para o tratamento do estrabismo, hiperidrose e bruxismo. Seu uso nesses contextos tem demonstrado eficácia e segurança, proporcionando benefícios duradouros aos pacientes.

Além disso, observou-se um aumento na demanda pelo uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos, especialmente a partir de 2002. Os pacientes passaram a buscar tratamentos estéticos com o objetivo de rejuvenescimento facial e prevenção do envelhecimento cutâneo. Nesse contexto, a toxina botulínica tem se mostrado uma opção efetiva, capaz de produzir resultados fortes.

Os procedimentos estéticos com toxina botulínica demonstraram impacto positivo na vida dos pacientes, proporcionando melhora na autoestima, autoconfiança e qualidade de vida. A obtenção de resultados estéticos desejados pode promover uma maior satisfação pessoal e social, feliz para o bem-estar geral do indivíduo.

No entanto, é importante ressaltar a necessidade de um uso responsável e ético da toxina, garantindo que seja tratado por profissionais que sejam devidamente habilitados. Além disso, uma avaliação individualizada de cada paciente, levando em consideração seus aspectos físicos e psicológicos, é fundamental para o alcance de resultados positivos e seguros.

Considerando todos esses aspectos, a toxina botulínica se mostra uma opção terapêutica e estética promissora, com amplo potencial de aplicação. Seus benefícios clínicos e estéticos podem contribuir significativamente para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, desde que sejam utilizados de forma adequada, seguindo os princípios da medicina baseada em evidência e respeito aos aspectos éticos envolvidos.

Por fim, recomenda-se que novas pesquisas sejam realizadas para ampliar ainda mais o conhecimento sobre as aplicações terapêuticas e estéticas da toxina botulínica, buscando aprimorar as técnicas de administração e a compreensão de seus efeitos em longo prazo. Dessa forma, será possível utilizar essa substância de maneira cada vez mais eficaz, beneficiando um número maior de pacientes e contribuindo para o avanço da ciência e da prática clínica.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, L. LIMA, A. O uso da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca. Centro Universitário de Brasília- Faculdade de Ciências da Educação e Saúde. Tese de Pós Graduação em Biomedicina. Brasília, 2017.
- BELLOWS S; JANKOVIC J. Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment Toxins (Basel), 2019.
- BENECKE, R. Clinical relevance of BotulinumToxinImmunogenicity. Biodrugs, v. 26, n. 2, p. 1-9, 2012.
- BRATZ, P. D. E.; MALLET, E. K. V. Toxina botulínica tipo A: abordagens em saúde. Rev. Saúde Integrada. Santo Angelo, v. 8, ed. 16, 2016.
- COLHADO, O. C; BOEING, M.; ORTEGA, L. B. Botulinum Toxin in Pain Treatment. Brazilian Journal Of Anesthesiology, [S.L.], v. 59, n. 3, p. 366-381, maio 2009. Elsevier BV.
- CORDEIRO, R. P. et al. Velha é a vovozinha: uma análise interpretativa do consumo e estigma associado à identidade de idade de mulheres após 65 anos. Revista ADM.MADE, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 1-16, 2017.
- CRISTO, J. Fator de imunogenicidade da toxina botulínica A: uma revisão de literatura. Monografia (Pós Graduação em Odontologia) - Faculdade Sete Lagoas. São Paulo/SP, 2020.
- ENIA, J. R. N. et al. Toxina botulínica no tratamento da paralisia facial: um tratamento reabilitador minimamente invasivo. Research, Society and Development, v. 10, n. 5, 2021.
- FABBRI, M. et al. Neutralizing Antibody and Botulinum Toxin Therapy: A Systematic review and meta-analysis. Neurotox Res. 2016.
- FREITAS, H. C. D.; OLIVEIRA, K. T. P. Uso da toxina botulínica na estética facial: benefícios e complicações. Medicus, v. 3, n. 1, p. 14-19, 2021.
- FUJITA, R. L. R.; HURTADO, C. C. N. Aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. Rev. Saber Científico. Porto Velho/RR, v. 8, n. 1, pag, 120-133, 2019.
- HAGEMANN, D.; SINIGAGLIA, G. Hiperidrose e uso da toxina botulínica como tratamento: revisão bibliográfica. Rev. Destaques Acadêmicos. v. 11, n. 3. Artigo (Centro de Ciências Biológicas e da Saúde) - UNIVATES. Lajeado/RS, 2019.
- HEFTER, et al. High Botulinum Toxin-Neutralizing antibody prevalence under long-term cervical dystonia treatment. Mov Disord Clin Pract, 2016.
- LOPES, L. B., DE SOUZA, L. R. Resposta imunológica da toxina botulínica na estética. Revista Nova Físio, 2022. Disponível em: <https://www.novafisio.com.br/resposta-imunologica-da-toxina-botulinica-na-estetica/> Acesso em: 12 Jun. 2023.

NOGUEIRA, J. F. *et al.* Avaliação do uso da toxina botulínica do tipo A para regressão de estrabismo: uma revisão sistemática de literatura. *Research, Society And Development*, [S.L.], v. 11, n. 10, p. 1-6, 28 jul. 2022. Research, Society and Development.

OLIVEIRA, D. R. N. de; PAIVA, I. M. B.; ANOMAL, R. F. O uso da toxina botulínica no tratamento da espasticidade após acidente vascular encefálico: uma revisão de literatura. *Journals Bahiana. School of Medicine and Public Health*, 2017.

PIRAZZINI, *et al.* ASPET. *Pharmacological Reviews*. Neurotoxinas botulinicas : Biologia, Farmacologia e Toxicologia, 2017.

RIBEIRO, I. Uso da toxina botulínica tip A nas rugas dinâmicas do terço superior da face. *Revista da Universidade Ibirapuera, São Paulo*, v. 7, p. 31-37, 2014.

SILVA, J. F. N. da. Aplicação da toxina botulínica e suas complicações: revisão bibliográfica. 2012. Tese (Mestrado em Medicina Legal) - Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

SOUZA, O. A. CAVALCANTI, D, D. P. Toxina botulínica tipo A: aplicação e particularidades no tratamento da espasticidade, do estrabismo, do blefaroespasmos e de rugas faciais. *Saúde & Ciência em Ação - Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde*, 2016.

SCHLESSINGER J, *et al.* New Uses of AbobotulinumtoxinA in Aesthetics. *Aesthetic Surgery Journal*. Oxford (Inglaterra), v.37, n.1, p. 45–58, 2017.

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

REIS, L. C. dos. *et al.* Desvendando o uso da toxina botulínica na estética e em enfermidades. *Rev. Saúde em Foco*. Ed. n 12, 2020.

TAMURA, B. M., CUCÉ, L. C. Comparação da resposta imunológica à toxina botulínica tipo A na pele antes e após o tratamento da hiperidrose axilar. *Surgical & Cosmetic Dermatology*;1(4):151-157, 2009.

WANG, J; RIEDER, E. A Systematic Review of Patient-Reported Outcomes for Cosmetic Indications of Botulinum Toxin Treatment. *Dermatol Surg*. v.45 n.5, p.668-688, 2019.