

Toxina botulínica tipo A: ação farmacológica e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais

Botulinum toxin type A: pharmacological action and risks of its use in facial aesthetic procedures

Toxina botulínica tipo A: acción farmacológica y riesgos de su uso en procedimientos estéticos faciales

Recebido: 07/10/2022 | Revisado: 18/10/2022 | Aceitado: 20/10/2022 | Publicado: 22/10/2022

Carla Gurgel Menezes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3755-0869>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: kamegurgel@gmail.com

Omero Martins Rodrigues Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8552-3278>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: omeromartins.farma@gmail.com

Resumo

A toxina botulínica trata-se de uma proteína microbiana, ou seja, um metabólito produzido pela bactéria *Clostridium botulinum*, proteína que tem como mecanismo de ação a paralisia neuromuscular flácida transitória, tendo a função de relaxar a musculatura, possuindo sete diferentes sorotipos (A, B, C, D, E, F e G), que são liberados por meio da lise dessa bactéria. A Toxina do Tipo A é utilizada em procedimentos estéticos provisórios, que são considerados como não cirúrgicos e minimamente invasivos. Objetivo: para tanto, objetivou-se analisar a ação farmacológica e os riscos do uso da Toxina Botulínica Tipo A, nos procedimentos estéticos faciais. Método: estudo de revisão integrativa de literatura junto às bases de dados LILACS, PUBMED/MEDELIN e SCIELO, entre 2012 e 2022. Identificaram-se 86 artigos, sendo 6 utilizados na elaboração do trabalho. Resultados mostram que a toxina botulínica tipo A, ao longo dos anos, tem demonstrado ser um procedimento eficaz tanto na área clínica ou na estética. Porém, é necessário que sua aplicação seja realizada com uma dosagem correta, analisando cada paciente, para evitar possíveis complicações. De modo que sua utilização tem contribuído para a melhoria da autoimagem e habilidade expressiva, gerando impacto social positivo e maior qualidade de vida.

Palavras-chave: Toxina botulínica; Toxina Botulínica tipo A; Ações Farmacológicas; Estética.

Abstract

Botulinum toxin is a microbial protein, that is, a metabolite produced by the bacterium *Clostridium botulinum*, a protein whose mechanism of action is transient flaccid neuromuscular paralysis, having the function of relaxing the muscles, having seven different serotypes (A, B, C, D, E, F and G), which are released through the lysis of this bacterium. Type A Toxin is used in temporary aesthetic procedures, which are considered non-surgical and minimally invasive. Objective: To this end, the objective was to analyze the pharmacological action and risks of the use of Botulinum Toxin Type A in facial aesthetic procedures. Method: an integrative literature review study with the LILACS, PUBMED/MEDELIN and SCIELO databases, between 2012 and 2022. 75 articles were identified, 10 of which were used in the elaboration of the work. Results show that botulinum toxin type A over the years, has been shown to be an effective procedure both in the clinical and aesthetic areas. However, it is necessary that its application is carried out with a correct dosage, analyzing each patient, to avoid possible complications. Thus, its use has contributed to the improvement of self-image and expressive ability, generating positive social impact and better quality of life.

Keywords: Botulinum toxin; Botulinum Toxin type A; Pharmacological Actions; Aesthetics.

Resumen

La toxina botulínica es una proteína microbiana, es decir, un metabolito producido por la bacteria *Clostridium botulinum*, proteína cuyo mecanismo de acción es la parálisis neuromuscular flácida transitoria, teniendo la función de relajar los músculos, teniendo siete serotipos diferentes (A, B, C, D, E, F y G), que se liberan a través de la lisis de esta bacteria. La toxina tipo A se utiliza en procedimientos cosméticos temporales, que se consideran no quirúrgicos y mínimamente invasivos. Objetivo: para ello, el objetivo fue analizar la acción farmacológica y los riesgos del uso de la Toxina Botulínica Tipo A en procedimientos estéticos faciales. Método: estudio de revisión integrativa de la literatura con las bases de datos LILACS, PUBMED/MEDELIN y SCIELO, entre 2012 y 2022. Se identificaron 86

artículos, 6 de los cuales fueron utilizados en la elaboración del trabajo. Los resultados muestran que la toxina botulínica tipo A a lo largo de los años, ha demostrado ser un procedimiento efectivo tanto en el área clínica como estética. No obstante, es necesario que su aplicación se realice con una dosis correcta, analizando a cada paciente, para evitar posibles complicaciones. Así, su uso ha contribuido a la mejora de la autoimagen y la capacidad expresiva, generando un impacto social positivo y una mejor calidad de vida.

Palabras clave: Toxina botulínica; Toxina Botulínica tipo A; Acciones Farmacológicas; Estética.

1. Introdução

O envelhecimento promove ao ser humano várias modificações funcionais no organismo, como alterações no sistema nervoso, redução na intensidade dos reflexos até um remodelamento estético. A toxina botulínica (TB) é uma das mais potentes neurotoxinas produzidas por uma bactéria gram-positiva, anaeróbia estrita e esporulada, chamada *Clostridium botulinum*. Entre as alterações estéticas pode ser citado as modificações na pele, rugas, perda da elasticidade e tônus da pele, sendo mais evidente na face e membros superiores (Bratz, 2018). De acordo com (Ribeiro et al., 2014). O uso dessa toxina se apresenta como um dos principais recursos para o tratamento de assimetrias faciais, pois através da aplicação dessa toxina é possível aliviar as rugas, auxiliar nas correções de imperfeições faciais estéticas do nariz, lábios, sobrancelhas. A toxina botulínica é um metabólito produzido pela bactéria *Clostridium botulinum* que tem um efeito paralisante por meio da inibição da acetilcolina na junção neuromuscular, e assim promove o relaxamento da musculatura da bactéria gram-positiva, anaeróbia estrita e esporulada, chamada *Clostridium botulinum*. Ela se apresenta em sete diferentes sorotipos (A, B, C, D, E, F e G), sendo estes liberados na lise da bactéria. Entre as toxinas botulínicas existentes, oito são os tipos sorológicos encontrados, e a mais utilizada para procedimentos estéticos é a tipo A, por ser considerada como maior potência, eficácia, melhor especificidade e com maior duração no uso estético, se tornou a principal modalidade estética por ser considerada um procedimento não cirúrgico minimamente invasivo isoladamente ou associada a outros tratamentos para este fim. desta forma, são inúmeras as aplicações da toxina botulínica, destacando-se as áreas da Oftalmologia, da Neurologia e da Dermatologia, com uma elevada taxa de eficácia e satisfação das pacientes, cujo seu efeito dura até 6 meses (Vasconcellos, 2019). Devido a essas alterações os recursos estéticos contemplam procedimentos que atuam na melhora da pele assim como na prevenção dos problemas ocasionados pelo envelhecimento (Cardoso., Xavier & Santos., Mendes Júnior 2018).

Portanto, o presente trabalho torna-se relevante por verificar a aplicação da toxina botulínica do tipo A em tratamentos estéticos, com a exposição de publicações de artigos relacionados ao tema, de modo que se possa estabelecer uma melhor compreensão do tema.

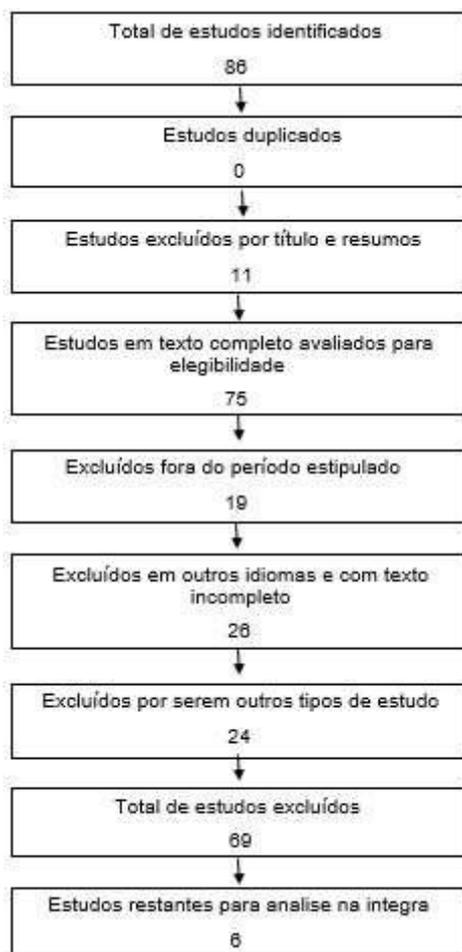
2. Metodologia

Este é um estudo de revisão integrativa, desenvolvida através de uma abordagem qualitativa com o tipo de pesquisa descritiva, onde o objetivo deste tipo de estudo é sintetizar o conteúdo de vários materiais e analisar criticamente as informações obtidas (Gil, 2019 & Fachin, 2017). Três plataformas digitais foram utilizadas para a coleta de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* - MEDLINE/PUBMED, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS e *Scientific Electronic Library Online* - SCIELO, com base em estudos publicados entre 2012 e 2022.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: trabalhos que não corresponderam ao objetivo da pesquisa, não estavam disponibilizados na íntegra ou que estavam fora do período temporal demarcado. Os critérios de inclusão: caracterizamos artigos originais, completos e gratuitos que tivessem foco no estudo Toxina botulínica tipo A: ação farmacológica e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais publicados nos idiomas inglês e português. Figura 1. Usou-se com

descritores como fonte: “Toxina Botulínica tipo A” Ações Farmacológicas” e “Estética”, ao final obteve-se 6 artigos para compor a revisão integrativa.

Figura 1 – Ilustração representativa do processo metodológico da revisão integrativa da literatura.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e discussão

Diante dos resultados encontrados após os critérios de exclusão e inclusão, desenvolveu-se um quadro com as características dos principais artigos selecionados, como descrito a seguir no Quadro 1:

Quadro 1 - Características dos artigos analisados.

AUTOR, ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Schlessinger & Gilbert, 2017	O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos	descrever as principais aplicações da TBA e seus benefícios em tratamentos estéticos.	uso eficaz e seguro da TBA requer um entendimento abrangente da anatomia corporal, experiência prática do profissional, bem como conhecimento e prática sobre a técnica de injeção, localização das aplicações e dosagens adequadas para as áreas a serem tratadas.
Bratz & Mallet, 2015	A utilização da toxina botulínica tipo A para alcançar a estética facial	Compreender a atuação da toxina botulínica A aplicada à estética facial.	Essa toxina deve ser utilizada com cautela, pois também apresenta efeitos adversos como edema, eritema, ptose palpebral, a sensação de pálpebras pesadas, cefaléia, reação local e infecção.
Schlessinger, 2017	Uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos: uma revisão da literatura	Descreve as principais aplicações da TBA e seus benefícios em tratamentos estéticos.	portanto, faz-se necessária a capacitação dos profissionais da área da estética para realizarem procedimentos com segurança para minimizar os possíveis efeitos adversos do tratamento.
Bratz & Mallet, (2015).	A toxina botulínica como alternativa do arsenal terapêutico na odontologia	Toxina botulínica na Odontologia, baseada em evidência científica, procurando-se discorrer sobre os seus reais benefícios	Toxina botulínica é uma alternativa promissora dentro do arsenal terapêutico do cirurgião-dentista devido ao seu múltiplo emprego, com possibilidade de correções e reversibilidade superiores quando comparada a técnicas cirúrgicas, por exemplo, com menor índice de morbidade, maior conforto e resultado imediato para o paciente.
Pedron, 2014	Protocolos de Aplicação de Toxina para Sorriso Gingival: uma revisão de literatura	Analisar os protocolos utilizados na toxina botulínica que vem sendo empregados na odontologia	A toxina botulínica é uma ótima opção para solucionar o problema de sorriso gengival, por ser de fácil aplicação e menos invasiva.
Mills, & Pagan, 2015.	Toxina botulínica tipo A: abordagens em saúde	avaliar as principais aplicações da toxina botulínica tipo A em pacientes para o uso terapêutico e estético, o qual utilizou-se do método de revisão de literatura.	Injetada por via intramuscular no local onde se deseja obter resultado, a TBA liga-se aos receptores terminais encontrados nos nervos motores, inibindo a liberação de acetilcolina que acaba bloqueando a contração da musculatura, causando relaxamento muscular temporário.

Fonte: Autores (2022).

3.1 Toxina Botulínica

O médico e físico alemão, *Justinus Kerner*, iniciou há cerca de dois séculos pesquisas sobre neurotoxinas, e seu efeito sobre os músculos esqueléticos e a função parassimpática. Em 1968 foi realizado seu primeiro uso com o intuito de corrigir o estrabismo, por Alan Scott e Edward Shantz. Em 1992 a toxina botulínica passou a ser utilizada nos procedimentos estéticos pelo casal Alastair Carrunthers e Jean Carrunthers, tornando-se, hoje em dia, o procedimento não invasivo mais realizado nos Estados Unidos, com mais de 6,6 milhões de aplicações por ano (Carvalho; &Gagliani, 2014). Foi à primeira proteína microbiana a ser utilizada por meio de injeção para o tratamento de doenças humanas, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* (bactéria Gram-positiva da família Bacillaceae, anaeróbica). Esta toxina tem sete tipos diferentes nomeados de A até G e é desde há muito conhecida pelos seus 12 efeitos paralisantes sobre a musculatura voluntária humana através da inibição da liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares (Vasconcellos 2019). sendo responsável pela produção da toxina

botulínica. Dessas toxinas foram identificados sete sorotipos, dentre eles os tipos: A, B, C, D, E, F, e G. Dentre esses tipos somente os tipos A e B são os mais utilizados em tratamento terapêuticos e estéticos (Oliveira,2021).

3.2 Farmacologia da Toxina Botulínica

A toxina botulínica tem a estrutura molecular simples, sendo solúvel em água e estável em meio ácidos e com cloreto de sódio (NaCl). algumas características que ela apresenta: capacidade de ativar anticorpos quando introduzida no organismo, trata-se de uma exotoxina mais potente no meio bacteriano, apesar de ainda ser desconhecida sobre dose letal aos humanos (Martins *et al.*, 2017).

3.3 Mecanismo de ação

De acordo com Senise *et al.*, (2015) o tratamento com a TB, é um tratamento temporário, dose-dependente e reversível, O uso dessa toxina se apresenta como um dos principais recursos para o tratamento de assimetrias faciais, pois através da aplicação dessa toxina é possível aliviar as rugas, auxiliar nas correções de imperfeições faciais estéticas do nariz, lábios, sobrancelhas.

A toxina botulínica inibe a liberação excitotóxica de acetilcolina dos terminais nervosos motores, resultando em contrações musculares reduzidas. A toxina não se liga às fibras nervosas no tronco nervoso ou na área pós-sináptica. A toxina botulínica está conectado aos terminais da placa do motor. A toxina botulínica é um metabólito produzido pela bactéria *Clostridium botulinum* basicamente inibe a liberação excitotóxica da acetilcolina nos terminais nervosos motores levando a uma diminuição da contração muscular. Esta propriedade a torna útil, clínica e terapêuticamente, em uma série de condições onde existe excesso de contração muscular, Relaxamento muscular, Ação sobre músculos estriados, Ação sobre o reflexo de estiramento medular, Ação antinociceptiva, Bloqueio da liberação de peptídeos relacionados com a dor, Sistema Nervoso Autônomo, ação sobre glândula: salivar, sudorípara e lacrimal, Ação sobre a bexiga e a próstata, Efeitos diretos e indiretos sobre o Sistema Nervoso Central (Mattos,2021).

O tratamento com a TB, é um tratamento temporário, dose-dependente e reversível, O uso dessa toxina se apresenta como um dos principais recursos para o tratamento de assimetrias faciais, pois através da aplicação dessa toxina é possível aliviar as rugas, auxiliar nas correções de imperfeições faciais estéticas do nariz, lábios, sobrancelhas (Senise *et al.*, 2015) Bloquear a transmissão nas sinapses colinérgicas do sistema nervoso periférico). O efeito tem uma duração temporária, pois quanto mais contatos sinápticos o axônio terminal forma vai há um reestabelecimento da transmissão neuromuscular, a condução ao longo dos axônios não é afetada. A denervação química dura vários meses, e a recuperação da neurotransmissão e da atividade muscular requer surgimento de novas terminações nervosas e conexões funcionais em placas motoras, devido a formação de novos receptores de acetilcolina, com efeitos colaterais mínimos (Martins,2020). O processo fornece uma denervação química funcional, diminuindo a contração muscular de forma seletiva, que após a internalização da TB a cadeia leve da molécula é liberada no citoplasma da terminação nervosa. Uma vez no citoplasma da célula, a cadeia leve faz a quebra das proteínas de fusão, impedindo assim a liberação da acetilcolina para a fenda sináptica. (Santos& Quaresma,2018). A Toxina Botulínica A age nas proteínas da membrana pré-sinápticas, quebrando a membrana proteica da vesícula sináptica, na SNAP-25 em 3 diferentes pontos de clivagem perto do terminal-C. A propagação do potencial de ação, a despolarização do nervo terminal os canais de na K, e Ca não são afetados pela toxina (Souza & Cavalcanti, 2016). Vasconcellos, (2019) quando administrada a toxina botulínica agirá fazendo um bloqueio químico da transmissão nervosa na junção neuromuscular, tendo a inibição da liberação da acetilcolina na fenda pré-sináptica, com a elevação do relaxamento da musculatura e consequente alongamento dos músculos.

3.4 Os riscos de Procedimentos Estéticos Faciais com Toxina Botulínica Tipo A

A toxina botulínica A é utilizada para alcançar os benefícios estéticos afim de se obter a harmonia facial. Nesse contexto seria importante avaliar se a utilização dessa toxina, para a

promoção da melhoria e conquista da estética facial, a TBA é um procedimento não cirúrgico minimamente invasivo, estético terapêutico temporário. Porém nos últimos anos, vem ganhando créditos as técnicas para redução de rugas, por estarem entre as técnicas acessíveis e minimamente invasivas, quando comparados a procedimentos cirúrgicos (Allergan,2019).

Conforme já mencionado, a aplicação da toxina botulínica com finalidade estética é considerada um procedimento seguro, porém, não está livre de ocorrer complicações, podendo ser especificado em leves e severas. Às severas são classificadas de acordo com as complicações que estão inclusas :diplopia, paralisia do músculo reto lateral do olho,oftalmoplegia e cefaléia severa incompetência do músculo orbicular da boca. O tempo de duração do medicamento é de três a seis meses, sendo importante manter este intervalo de aplicação para o corpo não criar resistência a essas substâncias, cujo período, se configurando como necessário fazer uma nova aplicação (Marciano, 2014 & Salles, 2015). O uso de Toxina Botulínica do tipo A apresenta algumas contraindicações que são classificadas em: absolutas e relativas. No que se refere as contraindicações classificadas como relativas, são caracterizadas por alergia por infecção no sítio de bloqueio, por conta do medicamento ou de suas fórmulas, expectativa irreal do paciente e instabilidade emocional. gravidez e amamentação. Quanto as contraindicações absolutas são as doenças neuromusculares associadas (síndrome pós-pólio, miastenia gravis e esclerose lateral amiotrófica), doença autoimune em atividade, pacientes que precisam da expressão facial, coagulopatia associada ou descompensada, falta de colaboração do paciente para o procedimento global, o uso de potencializadores, como aminoglicosídeos, uso de aspirina e anti-inflamatórios não esteroides em até quatro semanas antes do tratamento (Neto, 2016).

Por outro lado, Martins & Rodrigues (2017) enfatizam como problema adverso da Toxina Botulínica, a ptose superciliar, em que decorre de dose excessiva no músculo frontal. Destacam-se ainda que a ptose do supercílio lateral ou da pálpebra que provoca um aspecto de cansaço quando injetado lateral à linha mesopupilar, dificuldade para rir, também devido dosagem em excesso na região da boca, ainda mencionam que em relação as reações alérgicas nos procedimentos estéticos faciais com o uso da toxina se apresentam como são raras, porém, podem aparecer equimoses transitórias que são amenizadas com pressão depois das injeções.

Santos (2017) menciona que a popularização do uso da Toxina Botulínica do Tipo A para fins estéticos, apresentou um crescimento considerado nos últimos anos, por isso, torna-se primordial a necessidade de estudos e conhecimento do profissional biomédico sobre o assunto. De modo que, os benefícios adquiridos pelo seu uso, não podem, de forma alguma, maquiagem as intercorrências que podem advir de sua utilização, que podem surgir de equívocos quanto ao manejo e aplicação da toxina. Segundo Santos e colaboradores (2015), Efeitos adversos também foram relatados na revisão sistemática realizada essas complicações podem ser decorrentes da aplicação, da injeção ou do próprio efeito da toxina botulínica. Vieira e Mendes Júnior (2018) Nessa revisão o efeito adverso mais relatado foi à ptose palpebral. Além disso, é possível observar também os efeitos adversos como cefaléia, ptose palpebral, reação local e infecção.

Estudos de Bratz & Mallet, (2020) as complicações e efeitos adversos mais relatados estão a chance de infecção e outros efeitos decorrentes da própria ação da toxina como alterações musculares e assimetrias. A injeção na pele pode causar reações localizadas como eritema, dor e equimose, dor, eritema, edema, equimose, cefaleias, náuseas, Segundo Santos e colaboradores (2015), nesse estudo foi elaborada uma tabela com a frequência relativa dos efeitos adversos relacionados ao uso da toxina botulínica em 1.003 pacientes nos 13 relatos de casos avaliados no estudo. Essa tabela está representada no quadro 2. E a complicação de maior impacto decorrente do efeito é a ptose palpebral que se caracteriza pela queda de um a dois

milímetros

na pálpebra e alteração do arco superior da pálpebra.

Quadro 2 - Frequência relativa dos efeitos adversos relacionados ao uso da toxina botulínica em 1.003 pacientes nos 13 relatos de casos.

Efeitos adversos	N	%
Ptose palpebral	34	3,39
Olho seco	23	2,29
Edema local	20	1,99
Boca seca	20	1,99
Cefaleia	16	1,59
Paresia local	11	1,09
Equimose local	8	0,79
Eritema local	7	0,69
Ptose de supercílio	6	0,59
Diplopia	6	0,59
Sensação de peso local	5	0,49
Sangramento local	5	0,49
Melhora da cefaleia	3	0,29
Desvio de rima bucal	3	0,29
Alteração facial	3	0,29
Prurido local	3	0,29
Náusea	2	0,19
Estado gripal	2	0,19
Perda visual	1	0,09

Fonte: Vieira; &Mendes Júnior (2018).

No Quadro 2 apresenta os efeitos adversos frequentes relatados no uso da toxina botulínica que corroboram com estudo realizado por Vieira; &Mendes Júnior, (2018) também descreve efeitos adversos como edema periorbital bilateral indolor e eritema no estudo com uma paciente de 59 anos que recebeu a administração de toxina botulínica na pálpebra.

Segundo pálpebra (Chang *et al.*, 2015) ressalta a necessidade de capacitação para o profissional da área da estética para realizarem os procedimentos estéticos com segurança e menos efeitos adversos para os pacientes, pois os procedimentos estéticos com a administração da toxina botulínica podem apresentar efeitos adversos.

4. Considerações Finais

Nos últimos anos, tem crescido a utilização de toxina botulínica do tipo A em procedimentos estéticos. Sua aplicação contribui para o rejuvenescimento facial, especialmente em tratamento contra rugas, com uma longa duração de ação, se apresentando em mais de 4 meses em alguns pacientes. O mecanismo de ação que se dá para que a aparência se torne mais jovial, ocorre por meio do mecanismo de ação que se baseia em bloqueio de impulsos nervosos por meio da inibição da acetilcolina com ligações a receptores específicos, que se relaciona de acordo com sua afinidade farmacológica. No entanto, torna-se necessário que o procedimento seja realizado por um profissional preparado, que possua conhecimento da anatomia corporal, assim como a prática sobre a técnica de injeção, local que deve ser aplicado e dosagens certas que devem ser

inseridas nas áreas que devem ser tratadas. O presente estudo visa contribuir como fonte para pesquisas de profissionais da estética que pretendem atuar na área utilizando a toxina botulínica para melhorar aspectos faciais estéticos. Sugere-se para tantas pesquisas futuras que abordem a questão da profilaxia, do uso da toxina botulínica por profissional capacitado afim de evitar efeitos adversos.

Referências

- Allergan(2019). Produtos Farmacêuticos. Botox: bula parao profissional de saúde. *Rev.Brasileira militar de ciências* .6(16).
- Benecke, R. (2012). Clinical Relevance of Botulinum Toxin Immunogenicity. *Biodrugs*. 26(2), 1-9.
- Bratz, P..de., & Mallet, E. K. V. (2020). Toxina Botulínica tipo A: abordagens em saúde. *Rev Saúde & Ciência em Ação*.3(2447-7079),58-70.
- Bratz, P. D.& Mallet, E. K. V. (2018). Toxina botulínica tipo A: abordagens em saúde. *Revista Saúde Integrada*. 15(16),1-11.
- Carvalho, A. V. C. & Gagliani, L. H. (2014). Toxina botulínica: Tratamentos de enxaquecas. *Revista UNLUS de Ensino e Pesquisa*, [S.l.]. 11(22), 63-76.
- Chang, Y. S., Chang, C. C., Shen, J. H., Chen, Y. T., & Chan, K. K. (2015). Nonallergic Eyelid Edema after Botulinum Toxin type a injection: case report and review of literature. *Medicine, Baltimore*.94(38),1196-1222.
- Costa, E. T. S., Xavier, G.L S & Cardoso, A. M.(2019). Utilização da toxina botulínica no tratamento de síndromes dolorosas. *Rev Cien Escol Estad Saud PublCândido*. 97-110.
- Mattos, A. (2021). Toxina botulínica tipo A recomendações, contraindicações e mais. *Int PUBMED*. 6(16).
- Martins, R. R., Silveira, A. M. M., Raulino- Neto, J.S., & Martins, J. C. (2016). Pessoa CV. Toxina Botulínica tipo A no tratamento derugas. *Int Most Científica da Farmácia Cent Univ Católica Quixadá - Unicatólica*. 3(6),2358-9124.
- Marciano., Aline -Marciano et al. (2014). Toxina Botulínica e sua aplicação na Odontologia. *Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde*. 4(1), 201-314.
- Martins, D. S., & Rodrigues, M. L . F. (2020) Acidentes em clínicas de estética: O que fazer? 12f. Curso de Tecnologia em Estética e Imagem Pessoal da Universidade Tuiuti do Paraná. *Curitiba*.
- Mills, R. R.; & Pagan, F. L. (2015). Patient considerations in the treatment of cervical dystonia: focus on botulinum toxin type A. *Patient preference and adherence* .9(2), 725-731.
- Neto, P. G .S. G. (2016). Toxina botulínica tipo A: Ações farmacológicas e riscos do uso nos procedimentos estéticos e faciais [monografia]. Recife: *Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa*.
- Oliveira & Gabriel (2021). Toxina botulínica e as suas complicações: *Uma revisão de literatura*. 8(6),206-220.
- Pedron, I. G. (2014). Cuidados no planejamento para a aplicação da Toxina Botulínica em Sorriso Gengival. *Revista Odontol. São Paulo: UNICID*. 26 (3),250-6.
- Schlessinger, J., Gilbert, E., Cohen, J. L, & Kaufman J. (2017). New uses of abobotulinumtoxina in aesthetics. *Int Aesthetic SurgJ*. 37(16),45-58.
- Santos, C. S., Mattos, R. M., & Fulco, T. O. (2015). Toxina botulínica tipo A e suas complicações na estética facial. *Rev Episteme Transversalis*.6(2236-2649):73-84.
- Senise, I. R., Marson, F. C., Progiante, P. S., & Silva, C. O. E (2015). O uso de toxina botulinica como alternativa para o tratamento do sorriso gengival causado pela hiperatividade do lábio superior. *Revista UNINGÁ, Maringá*. 23(3), 104-110.
- Salles., Alessandra- Grassi et al. (2015). Protocolo de aplicação bilateral de toxina botulínica tipo A para evitar assimetria no tratamento de espasmo hemifacial. *R ev. bras. cir. plást* . 30(2), 228234.
- Satriyasa, B. K. (2019). Botulinum toxin (Botox) a for reducing the appearance of facial wrinkles: A literature review of clinical use and pharmacological aspect. *Int Clin Cosmet nvestig Dermatol*. 12(2)23-8.
- Santos., C. S., De-Mattos., R M., & De-Oliveira-Fulco., T. (2017). Toxina botulínica tipo ae suas complicações na estética facial. *Episteme Transversallis*. 9(2), 332-4017.
- Schlessinger, J., Gilbert, E., Cohen, J. L., & Kaufman, J (2017). New uses of abobotulinumtoxina in aesthetics. *Int Aesthetic Surg J*.3(7),45-58.
- Souza, O. A., & Cavalcanti, D. S. P. (2016). Toxina botulínica tipo A: aplicação e particularidades no tratamento da espasticidade, do estrabismo, do blefaroespasma e de rugas faciais. *Saúde & ciência em ação. Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde*,.3(01), 58-70.
- Sundaram, H., Signorini, M., Liew, S., Trindade, A. A. R., Wu, Y, Vieira, B. A., Fagien, S., Goodman, G. J., Monheit, G., & Raspaldo, H. (2016). *Global Aesthetics*

Consensus: Botulinum Toxin Type A--Evidence-Based Review, Emerging Concepts, and Consensus Recommendations for Aesthetic Use, Including Updates on Complications. *Plast Reconstr Surg.* 137(3), 518-529.

Vasconcellos, R. C., Sotero, P., & Lage, R. (2019). Atualizações do uso cosmiátrico e terapêutico da toxina botulínica. *Int Surg Cosmet Dermatology.* 10(3),97–104.

Vieira, K. K. V. & Mendes- Júnior, W. V. (2015). Eventos adversos e demais incidentes no cuidado estético realizado pelo biomédico. *Acta Biomedica Brasiliensi*, [S.l.], 9(1), 62-82.

Vieira, K. K. V., & Mendes Júnior, W. V. Eventos adversos e demais incidentes no cuidado estético realizado pelo biomédico. *Acta Biomedica Brasiliensi.* 9(1), 62-82, 2018.