Faculdade Sete Lagoas

LUIS AUGUSTO VIANNA ALVES FERREIRA

APLICAÇÕES ESTÉTICAS DA TOXINA BOTULÍNICA EM TERÇO SUPERIOR DE FACE

São Paulo

2022

Faculdade Sete Lagoas

LUIS AUGUSTO VIANNA ALVES FERREIRA

APLICAÇÕES ESTÉTICAS DA TOXINA BOTULÍNICA EM TERÇO SUPERIOR DE FACE

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - Facsete, como requisito parcial para conclusão do Curso de Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Estética Orofacial

Orientador: Alexandre Morita Cutolo

São Paulo

2022

Ferreira, **Luis**.
Aplicações estéticas da toxina botulínica em terço superior de face / Luis Augusto Vianna Alves Ferreira – de 2022
31 f.: 4 il.
Orientador: Alexandre Morita Cutolo
Monografia (graduação) - Faculdade Sete Lagoas - Facsete, 2022

1. Toxina Botulínica. 2. Estética facial. 3. Linhas de expressão
I. Título.
II. Cutolo, Alexandre Morita

Faculdade Sete Lagoas

Monografia intitulada "APLICAÇÕES ESTÉTICAS DA TOXINA BOTULÍNICA EM TERÇO SUPERIOR DE FACE" de autoria do aluno Luis Augusto Vianna Alves Ferreira, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Alexandre Morita Cutolo - Faculdade Sete Lagoas

Rogério Albuquerque Marques - Faculdade Sete Lagoas

São Paulo, 25 de junho de 2022.

RESUMO

A face é um importante elo de comunicação e sua aparência transmite características pessoais, tais como saúde, emoções e idade. Com o passar do tempo, as repetidas contrações faciais se associam a formação de rugas na pele, e quando as rugas persistem com a face em repouso ou quando aparecem de forma acentuada durante a expressão facial são interpretadas como sinal de envelhecimento. Essas contrações podem ser eficientemente prevenidas a partir da utilização da toxina botulínica que é uma neurotoxina produzida pela bactéria Costridium botulinum que bloqueia a liberação de acetilcolina na junção neuro-muscular em pontos específicos melhorando a estética e a autoestima dos pacientes.

Palavras-chaves: Toxina Botulínica, estética facial, linhas de expressão.

ABSTRACT

The face is an important communication link and its appearance conveys personal characteristics, such as health, emotions and age. Over time, repeated facial contractions are associated with the formation of skin wrinkles, and when wrinkles persist with the face at rest or when they appear markedly during facial expression are interpreted as a sign of aging. These contractions can be effectively prevented by using the botulinum toxin, which is a neurotoxin produced by the bacterium Costridium botulinum, which blocks the release of acetylcholine at the neuromuscular junction at specific points, improving aesthetics and self-esteem of patients.

Keywords: Botulinum toxin, facial aesthetics, expression lines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Padrão total de contração do músculo frontal A) Anatomia B) Paciente em contração máxima C) Sugestão de distribuição dos pontos aplicação da toxina.

Figura 2 - Padrão medial de contração do músculo frontal A) Anatomia B) Paciente em contração máxima C) Sugestão de distribuição dos pontos de aplicação da toxina.

Figura 3 - Padrão lateral de contração do músculo frontal A) Anatomia B) Paciente em contração máxima C) Sugestão de distribuição dos pontos de aplicação da toxina.

Figura 4 - Classificação primária das rugas da área periorbitária.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 08
2 PROPOSIÇÃO 10
3 REVISÃO DA LITERATURA 11
3.1 Forma farmacêutica, apresentação, vias de administração e uso 11
3.2 Mecanismo de ação 11
3.3 Reconstituição e armazenamento 12
3.4 Classificação das rugas frontais e tratamento com a toxina botulínica tipo A 12
3.5 Classificação das rugas periorbitárias e tratamento com a toxina botulínica tipo A 14
3.6 Duração do efeito da toxina botulínica tipo A 15
3.7 Orientações pós aplicação 15
3.8 Contraindicações 15
3.9 Imunogenicidade 16
3.10 Eventos adversos 17
4 DISCUSSÃO 18
5 CONCLUSÃO 19
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 21

1 INTRODUÇÃO

No século XVII o Botulismo, doença causada pela ingestão de esporos da bactéria Clostridium Botulinum presente em comida contaminada, causava várias mortes na Europa. Justinius Kerner, físico alemão, associou essas mortes resultantes da intoxicação com um veneno encontrado em salsichas defumadas (do latim botulus, que significa salsicha). Ele concluiu que tal veneno interferia na excitabilidade do sistema nervoso motor e autonômico, o físico alemão foi o primeiro a referenciar o Botulismo em 1822, atribuindo-lhe a designação de “envenenamento por salsicha”. Estas apresentações clínicas inspiraram sugestões de que o botulismo poderia ter potencial terapêutico. Kerner propôs previamente que a toxina botulínica poderia ser usada terapeuticamente para diminuir a atividade do sistema nervoso simpático associada a distúrbios de movimento, hipersecreção de fluidos corporais, úlceras de doenças malignas, delírios, raiva, peste e sintomas associados a tuberculose e febre amarela. (ERBGUTH & NAUMANN,1999)

No entanto, a origem da toxina botulínica permaneceu desconhecida até 1895, quando o microbiologista Emile Pierre-Marie Van Ermengem isolou um microrganismo anaeróbio, o qual chamou de *Bacillus botulinus*, a partir do presunto em conserva contaminado que havia sido consumido por vítimas de um surto de botulismo na Bélgica. Posteriormente, o microrganismo foi renomeado e passou a ser chamado de *Clostridium botulinum*. (TING; FREIMAN, 2004)

Sucessivos estudos em todo o mundo foram realizados demonstrando que a *C. botulinum* é capaz de produzir sete tipos de toxina botulínica, designados pelas letras A,B,C,D,E,F e G. Os 7 sorotipos da toxina possuem toxicidades específicas, diferentes tempos de persistência nas células nervosas e diferentes potenciais, entretanto, todos os sorotipos, fundamentalmente, atuam inibindo a liberação de acetilcolina no organismo humano quando injetada por via intramuscular. Dos 7 sorotipos conhecidos da toxina botulínica, somente os tipos A e B são comercialmente produzidos para uso clínico, sendo o tipo A o mais potente e mais usado atualmente. (LACY et al.,1998)

Por ser o nome da marca pioneira na comercialização para fins estéticos – Botox, produzida pelo laboratório Allegan Inc, o procedimento de aplicação da toxina botulínica ficou conhecido como aplicação de “Botox”. Ainda assim, existem outras marcas disponíveis no mercado. As injeções de toxina botulínica são efetivas para diversas desordens clínicas que envolvam atividade muscular involuntária ou aumento

do tônus muscula. Atualmente a toxina botulínica principalmente no tratamento estético para as linhas e rugas da face, contudo, a toxina apresenta uma longa história de utilizações na medicina. Em 1990, a oftalmologista Jean Carruthers e o dermatologista Alastair Carruthers publicaram o primeiro caso utilizando toxina botulínica com fins estéticos na redução de rugas em torno dos olhos. Nos Estados Unidos, a toxina botulínica foi aprovada para tratamentos estéticos em 2002 pela FDA (Food and Drug Administration), sendo a primeira toxina biológica a ser aprovada no tratamento de doenças humanas. A FDA aprovou a toxina botulínica do tipo A para o tratamento de estrabismo, blefaroespasmo, espasmo hemifacial, distonia cervical, linhas de expressão e hiperidrose axilar primária. A toxina botulínica transformou-se rapidamente em um dos procedimentos não cirúrgicos mais populares dos Estados Unidos e também do Brasil no qual foi liberada desde 1992 pelo Ministério da Saúde. (SIMPSON L, 2013)(JASPER; PIJPE; JANSMA; 2011)

2 PROPOSIÇÃO

O grande avanço tecnológico e científico da Odontologia no restabelecimento estético-funcional da região orofacial concede ao cirurgião-dentista o poder de contribuir muito com a melhora na estética dentofacial, tão valorizada na sociedade atual.

Os muitos anos de pesquisa que envolvem a toxina botulínica permitiram a correlação adequada dos pilares do envelhecimento facial com essa importante ferramenta de harmonização para a otimização dos resultados estéticos dentro da Harmonização Orofacial.

No presente trabalho será abordado toda a base para a correta execução da técnica de aplicação de toxina botulínica para finalidade estética em terço superior de face.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Forma farmacêutica, apresentação, vias de administração e uso

A toxina botulínica do tipo A é comercializada na forma de pó liofilizado, a vácuo e estéril, produzido a partir de cultura de Clostridium Botulinum, para uso intramuscular ou subcutâneo em adultos e crianças.
É necessária sua reconstituição em solução fisiológica estéril a 0,9% antes do uso. Apresenta-se em embalagem contendo frasco-ampola com unidades especificadas para cada formulação comercial, bem como seus excipientes, que geralmente são solução de albumina humana a 20% ou lactose. (BULA PROSIGNE)

3.2 Mecanismo de ação

Todos os sete tipos da toxina botulínica interferem na transmissão nervosa, bloqueando a liberação de acetilcolina, o principal neurotransmissor na junção neuromuscular, na fenda pré-sináptica da placa motora e também em receptores colinérgicos de glândulas exócrinas. Uma junção neuromuscular é a junção entre a parte terminal de um axônio motor com uma placa motora (sinapse muscular), que é a região da membrana plasmática de uma fibra muscular, onde se dá o encontro entre o nervo e o músculo, o que permite desencadear a contração muscular. (PANICKER; MUTHANE, 2003)
A cadeia pesada da toxina se liga seletivamente e de forma irreversível aos receptores de grande afinidade na superfície pré-sinaptica dos neurônios colinérgicos , e o complexo toxina-receptor é levado para dentro da célula por endocitose. A ligação dissulfeto entre as duas cadeias é clivada, e a toxina entra no citoplasma. A cadeia leve interage com diferentes proteínas nos terminais nervosos para impedir a fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana da célula. O pico do efeito paralisante ocorre de quatro a sete dias após a injeção. Os terminais nervosos afetados não degeneram, mas o bloqueio da liberação do neurotransmissor é irreversível. A função pode ser recuperada pelo surgimento de terminais nervosos e formação de novos contatos sinápticos, o que geralmente leva de dois a três meses. (PANICKER; MUTHANE, 2003) (BACHUR et al., 2001)

3.3 Reconstituição e armazenamento

Como a aplicação da toxina botulínica no paciente ocorre por via injetável, devemos contemplar os requisitos necessários para que o produto se mantenha em condições estéreis e inalteradas, a fim de se obter a máxima eficácia no resultado do tratamento e de evitarem reações adversas decorrentes de possíveis contaminações. O procedimento da reconstituição pode ser realizado do modo que mais convier ao profissional. Toda e qualquer marca comercial da toxina botulínica deve ser conservada refrigerada, em temperatura entre 2ºC e 8ºC, assim como a solução reconstituída, e fora do alcance da luz. No entanto, a validade pós-reconstituição depende de cada produto. (PEDRON, 2016)

3.4 Classificação das rugas frontais e tratamento com a toxina botulínica tipo A

Características anatômicas distintas e espectros cinéticos variados determinam padrões de contração da musculatura frontal peculiares a cada pessoa. A identificação e classificação dos padrões de contração do músculo frontal permitem avaliação mais individualizada de cada paciente, o que é um dos pilares mais importantes para um plano terapêutico bem sucedido.

No estudo proposto por (BRAZ; SAKUMA, 2010), foi realizada a análise retrospectiva de fotografias de 83 pacientes. O padrão de contração muscular foi classificado de acordo com a área hipercinética predominante, em contração máxima do músculo frontal. Foram identificados três padrões de contração: total, medial e lateral.

- Padrão total: Tipo mais frequente, observado em 50,6% (42) casos. As rítides horizontais presentes no centro da fronte avançam lateralmente além da linha mediopupilar, até o final da cauda das sobrancelhas. Para esses pacientes foi sugerido pontos de aplicação ao longo de toda musculatura, com doses maiores na região central e menores nas regiões laterais. Foi sugerido tratá-lo sempre em conjunto com a glabela, cujo os músculos são depressores e antagonistas do frontal. Recomendou-se ainda que a aplicação respeite o espaço de 1,5 cm acima da sobrancelha, na linha mediopupilar, para evitar ptose da pálpebra superior caso atinja o músculo elevador da pálpebra superior



Figura 1: Padrão total de contração do músculo frontal A) Anatomia B) Paciente em contração máxima C) Sugestão de distribuição dos pontos aplicação da toxina.
Fonte: (BRAZ; SAKUMA, 2010)

- Padrão medial: Segundo tipo mais frequente observado em 21,3% (21) casos. As rítides horizontais se concentram na região central da fronte, geralmente contidas entre as linhas mediopupilares. Para esses pacientes foi sugerido pontos de aplicação variando de um a três, na região medial da fronte.



Figura 2: Padrão medial de contração do músculo frontal A) Anatomia B) Paciente em contração máxima C) Sugestão de distribuição dos pontos de aplicação da toxina
Fonte: (BRAZ; SAKUMA, 2010)

- Padrão lateral: Tipo menos frequente, observado em 24% (20) casos. As rítides horizontais predominam nas laterais da fronte, a maioria após a linha mediopupilar. Para esses pacientes, foi sugerido pontos de aplicação nas regiões laterais, com doses baixas, para não comprometer o movimento da causa da sobrancelha.
-



Figura 3: Padrão lateral de contração do músculo frontal A) Anatomia B) Paciente em contração máxima C) Sugestão de distribuição dos pontos
de aplicação da toxina
Fonte: (BRAZ; SAKUMA, 2010)

3.5 Classificação das rugas periorbitárias e tratamento com a toxina botulínica tipo A

As rugas dinâmicas periorbitárias constituem queixas muito frequentes dos pacientes. São causadas principalmente pela hiperatividade do músculo orbicular dos olhos, que pode ter a sua contração eficientemente prevenida com a utilização da toxina botulínica. Os pontos clássicos de aplicação de toxina botulínica para tratamento das rugas periorbitais são bem conhecidos, e atingem principalmente a região do músculo orbicular dos olhos lateral ao canto externo dos olhos.

No estudo proposto por (TAMURA et al., 2011) foram revisados dados clínicos e fotográficos de 530 pacientes, no período de 2001 a 2007. A partir das observações dos detalhes anatômicos e da dinâmica da musculatura nestes pacientes, respeitando-se as particularidades individuais, as autoras desenvolveram a seguinte classificação das rugas da região periorbitária.



Figura 4: Classificação primária das rugas da área periorbitária.
Fonte: (TAMURA et al., 2011)

- Tipo I - Rugas laterais ao canto externo estendendo-se da sobrancelha até o arco zigomático.

- Tipo II – Rugas laterais ao canto externo do olho, estendendo-se da linha do canto externo do olho até o arco zigomático (ausência de rugas na região lateral superior)
- Tipo III – Presença de rugas exclusivamente na linha do canto externo.

A aplicação inicial foi feita em três pontos no caso dos pacientes tipo I, em 2 pontos no caso do tipo II e em apenas 1 ponto quando se tratava de pacientes do tipo III, utilizando-se 2-3 unidades de toxina em cada ponto. 80% dos pacientes com menos de 45 anos (200) e 30% dos pacientes acima dessa idade (84) apresentaram melhora total das rugas com a injeção após a primeira sessão. Os demais necessitaram de tratamento em pontos adicionais com o número de unidades e pontos obedecendo as variações individuais. (TAMURA et al., 2011)

3.6 Duração do efeito da toxina botulínica tipo A

O efeito inicial da toxina não se estabelece antes de 24 a 48 horas após a injeção. Clinicamente observa-se paralisia relevante após 2 a 10 dias. O efeito máximo é alcançado em cerca de 2 semanas. Formam-se novos complexos SNARE 10 a 12 semanas após a injeção. Nesse momento até as cadeias leves da toxina estão inativadas, e as terminações nervosas recuperam sua função original. Assim, o efeito da injeção da toxina botulínica A persiste por aproximadamente 3 meses. Entretanto, o efeito clínico produzido por outros fatores, incluindo atrofia e modificações do comportamento, pode ser consideravelmente mais longo. (KANE; SATTLER; 2013)

3.7 Orientações pós aplicação

Por até 6 horas após a injeção, a toxina pode se deslocar, afetando negativamente os músculos não alvo. Para evitar essa difusão o paciente deve estar ciente das seguintes instruções.

- Não se deitar;
- Não massagear os locais da injeção;
- Não abaixar a cabeça;

- Não praticar exercícios físicos;
- Não aplicar cosméticos;
- Evitar qualquer exposição a choques mecânicos ou vibrações;
- Não forçar a mímica da face.

(ALTAMIRO, 2019)

3.8 Contraindicações

As contraindicações da toxina botulínica incluem:

- Pacientes com doenças neuromusculares preexistentes como Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Miastenia grave, Síndrome de Lambert – Eaton e Síndrome de Guillain-Barré.
- Hipersensibilidade (alergia) a qualquer dos componentes do produto;
- Infecção no local da aplicação ou infecções de pele como eczema, dermatite e psoríase;
- Crianças menores de 2 anos de idade;
- Aplicação em gestantes e lactantes;
- Expectativa irreal do paciente;
- Instabilidade emocional.

(BULA BOTOX) (NIAMTU, 2003)

3.9 Imunogenicidade

Como qualquer substância estranha, a toxina botulínica é reconhecida pelo sistema imunológico e desencadeia uma resposta realizada por anticorpos. Esses anticorpos neutralizantes podem bloquear a ação terapêutica da toxina resultando em falha parcial ou completa na terapia secundária. Apesar da maioria dos casos de falência terapêutica ter sido documentada em pacientes que receberam grandes doses de toxina, relatos de falha terapêutica em pacientes que receberam tratamentos estéticos também foram publicados. (BORODIC, 2006)

Vários fatores podem influenciar a imunogenicidade terapêutica da toxina botulínica, incluindo os fatores relacionados com o produto, o processo de fabricação, a fonte de toxina, a carga proteica antigênica e a própria presença da toxina inativa.

Além disso, os fatores relacionados com o tratamento do paciente como a dose da toxina, a frequência das injeções e a exposição prévia através de outras vias podem ter impacto na resposta imunogênica. Outro fator importante é o local da injeção, sendo que regiões anatômicas ricas em gânglios linfáticos, como o pescoço, são mais propensas a produzir resposta imune. É aconselhável, na prática clínica, seguir as regras gerais para minimizar o risco de desenvolver uma resposta imune, como a utilização de doses eficazes mais baixas e empregando o mais longo intervalo clinicamente aceitável entre as aplicações (12 semanas). (PIRAZZINI et al., 2017)

3.10 Eventos adversos

O uso de técnica de injeção correta é obrigatório para evitar os eventos adversos decorrentes da aplicação da toxina botulínica, uma vez que a maioria dos efeitos indesejados são causados por técnicas incorretas. Técnicas adequadas de diluição e armazenamento também são de extrema importância para evitar eventos indesejáveis. O conhecimento das estruturas-alvo, por exemplo, os músculos faciais e extrafaciais, permite ao profissional selecionar a dose e a técnica ideal. Efeitos adversos como dor, hematoma, equimoses são comuns e podem ocorrer na parte superior e inferior da face e em locais extrafaciais. Pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da toxina comercial como albumina e lactose não são candidatos adequados ao tratamento, por isso é importante sempre verificar quais são os componentes da marca utilizada. Na região periocular, a ptose da pálpebra e da sobrancelha são efeitos adversos mais importantes e podem ser evitadas utilizando-se de técnica e dose adequadas. (WOLLINA et al, 2005)

4 DISCUSSÃO

Este estudo teve o objetivo de abordar toda a base necessária para o correto diagnóstico e tratamento das rugas to terço superior da face com toxina botulínica tipo A. Desta forma, podemos concluir que a história desta substância teve início no ano de 1822 com a descoberta do físico alemão Justinius Kerner e desde então o avanço dos estudos e da tecnologia em torno da toxina botulínica apresentou um avanço considerável. Entre os 8 sorotipos da toxina existentes, a toxina tipo A é a que apresenta a maior potência e é a mais comercializada nos tempos atuais. Ela apresenta sua ação farmacológica bloqueando a liberação da acetilcolina ao nível do terminal pré-sináptico através da desativação das proteínas de fusão, impedindo que a acetilcolina seja lançada na fenda sináptica e assim não permitindo a despolarização do terminal pós-sináptico, em consequência, bloqueando a contração muscular. Quanto as aplicações da toxina botulínica tipo A, ela está aprovada para o tratamento de blefaroespasmo, estrabismo, distonias cervicais e recentemente com a finalidade de tratamentos estéticos faciais, podendo ser empregada na redução das rugas do terço superior superior da face como as linhas frontais e as rugas periorbitais, queixa comum no consultório de todo profissional que atua na harmonização orofacial. As características anatômicas e os espectros cinéticos de cada paciente determinam padrões de contração muscular peculiares a cada pessoa. Neste estudo, também foi apresentado os diferentes padrões de rugas frontais e periorbitais, identificar e classificar esses padrões permitem uma avaliação mais individualizada, o que resulta em um tratamento bem sucedido. Durante esses tratamentos podem, algumas vezes, ocorrer falhas terapêuticas, pois a toxina botulínica tipo A é uma proteína imunogênica que pode levar à formação de anticorpos circulantes neutralizantes. Cuidados como a dose aplicada e a frequência das injeções devem ser tomados a fim de evitar a imunogenicidade da toxina botulínica. Após a aplicação a toxina pode se difundir e afetar os músculos adjacentes, para evitar essa intercorrência as orientações pós-aplicação devem ser informadas ao paciente. Por fim, a toxina botulínica é comercializada por vários laboratórios em forma de pó liofilizado produzido a partir de cultura da bactéria *Clostridium Botulinum,* na qual é necessária sua reconstituição com solução fisiológica estéril a 0,9% antes do uso, o procedimento da reconstituição pode ser realizado do modo que mais convier ao profissional e está descrito em bula. O uso é injetável em via intramuscular ou subcutâneo e adultos e crianças.

5 CONCLUSÃO

- A toxina botulínica do tipo A é comercializada na forma de pó liofilizado, a vácuo e estéril, produzido a partir de cultura de Clostridium Botulinum, para uso intramuscular ou subcutâneo em adultos e crianças.

- A toxina botulínica tornou-se um fármaco amplamente utilizado no tratamento das rugas faciais hipercinéticas da face, sobretudo no terço superior.

- A toxina botulínica interfere na transmissão nervosa, bloqueando a liberação de acetilcolina, o principal neurotransmissor na junção neuromuscular, na fenda pré-sináptica da placa motora e também em receptores colinérgicos de glândulas exócrinas.

- O procedimento de reconstituição da toxina botulínica pode ser realizado do modo que mais convier ao profissional. No entanto, a validade pós-reconstituição depende da marca do produto.

- Características anatômicas distintas e espectros cinéticos variados determinam padrões de contração da musculatura frontal peculiares a cada pessoa. A identificação e classificação dos padrões de contração do músculo frontal permitem avaliação mais individualizada de cada paciente, o que é um dos pilares mais importantes para um plano terapêutico bem sucedido.

- O efeito inicial da toxina não se estabelece antes de 24 a 48 horas após a injeção. Clinicamente observa-se paralisia relevante após 2 a 10 dias. O efeito máximo é alcançado em cerca de 2 semanas.

- Existem situações em que a aplicação da toxina botulínica é contraindicada, como por exemplo, em gestantes e lactantes, casos de doenças neuromusculares, pacientes alérgicos aos componentes do produto, pacientes fazendo uso de drogas que atuam na junção neuromuscular.

- Por até 6 horas após a injeção, a toxina pode se deslocar, afetando negativamente os músculos não alvo, para evitar essa difusão o paciente deve estar ciente das instruções pós aplicação.

- O uso de técnica de injeção correta é obrigatório para evitar os eventos adversos decorrentes da aplicação da toxina botulínica, uma vez que a maioria dos efeitos indesejados são causados por técnicas incorretas.

- Efeitos adversos como dor, hematoma, equimoses são comuns e podem ocorrer na parte superior e inferior da face e em locais extrafaciais.

- Na região periocular, a ptose da pálpebra e da sobrancelha são efeitos adversos mais importantes e podem ser evitadas utilizando-se de técnica e dose adequadas.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BACHUR TPR, VERÍSSIMO DM, SOUZA MMC, VASCONCELOS SMM, SOUZA FCF. **Toxina botulínica: de veneno a tratamento.** REPM. 2009; 3(1):9-19.

BORODIC G**. Immunologic resistance after repeated botulinum toxin type A injections for facial Rhytides. Ophthalmic plastic and reconstrutive Surgery.** 2006;22(3):239-40

ERBGUTH FJ, NAUMANN M. **Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison".** Neurology. 1999;53 (8):1850-3.

FLÁVIO, ALTAMIRO**. Toxina botulínica para harmonização facial** / Altamiro Flávio – Nova Odessa, SP: Napoleão, 2019. 184 p.: il.;23 X31 cm.

JASPERS GW, PIPJE J, JANSMA J. **The use of botulinum toxin type A in cosmetic facial procedures.** Int J Oral Maxillofac Surg 2011; 40: 127-133

LABORATÓRIO ALLERGAM. Bula Botox

LABORATÓRIO CRISTÁLIA. Bula Prosigne

LACY DB, TEPP W, COHEN AC, DASGRUPTA BR, STEVENS RC. **Crystal structure od botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. Nature structural biology.** 1998;5(10):898-902. Epub 1998/10/23

MICHAEL KANE & GERHARD SATTLER**. Illustrated Guide to Aesthetic Botulinum Toxin Injections.** Copyright 2013 by Quintessence Publishing Co, Ltd

NIAMTU III J. **Botulinum toxin A: a review of 1,085 oral and maxillo facial patient treatments.** J Oral Maxillofac Surg. 2003;61 (3):317-24

PANICKER JN, MUTHANE UB. **Botulinum toxins: pharmacology and its current therapeutic evidence for use.** Neurol India. 2003;51 (4):455-60.

PEDRON, IRINEU GREGNANIN; **Toxina Botulínica: aplicações em odontologia**. Irineu Gregnanin Pedron. Florianópolis: Editora Ponto, 2016.

PIRAZZINI M, ROSSETO O, ELEOPRA R, MONTECUCCO. **C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology.** Pharmacological reviews. 2017;69(2):200-35.61.

SIMPSON L. **The life history of botulinum toxin molecule**. Toxicon 2013; 68:40-59

TAMIRA BHERTHA M, ODO, MARINA. **Classificação das rugas periorbitárias e tratamento com a toxina botulínica tipo A.** Surgical & Cosmetic Dermatology [Internet]. 2011;3(2):129-134. Recuperado de: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265519664006

TING PT, FREIMAN A. **The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox.** Clin Med (Lond). 2004;4 (3):258-61

VIEIRA BRAZ, ANDRE, HARUMI SAKUMA, THAIS. **Estudo piloto dos padrões de contração do músculo frontal.** Surgical & Cosmetic Dermatology [Internet]. 2010;2(3):191-194. Recuperado de: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265519983006

WOLLINA, UWE; KONRAD, HELGA (2005**). Managing Adverse Events Associated with Botulinum Toxin Type A.** American Journal of Clinical Dermatology, 6(3), 141–150. doi:10.2165/00128071-200506030-00001