

UNILEÃO CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LEÂNGELA PEREIRA DOS SANTOS

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A E O USO NA ESTÉTICA FACIAL: UMA
REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA**

Juazeiro do Norte – CE

2021

LEÂNGELA PEREIRA DOS SANTOS

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A E O USO NA ESTÉTICA FACIAL: UMA
REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado a Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento á exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Esp. Maria Dayane Alves de Aquino.

Juazeiro do Norte – CE

2021

LEÂNGELA PEREIRA DOS SANTOS

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A E O USO NA ESTÉTICA FACIAL: UMA
REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado a Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento á exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Esp. Maria Dayane Alves de Aquino.

Data de aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Esp. Maria Dayane Alves de Aquino

Orientadora

Prof. Ma. Fabrina Moura Alves Correia

Examinador 1

Prof. Esp. Ana Letícia Moreira Silva

Examinador 2

Dedico este trabalho aos meus pais e minha tia Maria Pereira (in memoriam), pelo exemplo de coragem, simplicidade, honestidade, carinho, amor ofertado a mim e todo apoio necessário para que eu chegasse até aqui e conseguisse realizar o meu sonho.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a Deus por ter me concedido o dom da vida, saúde, força e disposição para trilhar toda essa jornada, por ter mim ouvido em minhas orações para saber lhe dar com as situações difíceis que fazem parte do meu percurso existencial e por ter me oferecido a oportunidade de viver, evoluir e crescer em sua presença, sem ele nada seria possível.

À minha mãe Maria Gildene Pereira dos Santos e ao meu pai José Barbosa dos Santos que por mais suficientes sejam as palavras não seriam capazes de explicar o tamanho do amor e gratidão que sinto pelos senhores, venho por meio dessas agradecer por todo o apoio, dedicação, amor, compreensão que tiveram de mim durante toda a minha vida e por estarem sempre presentes em todos os momentos importantes, minha eterna gratidão a eles.

Ao meu namorado Rennan Oliveira, pelo apoio, conselhos e incentivos durante todo o curso e que compreendeu minha ausência pelo tempo dedicado aos estudos.

A minha querida orientadora Maria Dayane Aquino que se fez presente e paciente comigo nesse momento tão importante. Obrigada de coração pelos ensinamentos que enriqueceram o estudo e instruções a mim dada nesse percurso, colaborando pela minha formação acadêmica.

E pôr fim às minhas amigas de graduação que o Senhor enviou e que mim ensinaram muito sobre o verdadeiro significado da amizade, e aos que mim ajudaram diretamente ou indiretamente para o desenvolvimento deste trabalho e na conclusão de mais uma etapa da minha vida. Deixo aqui meus sinceros e singelos agradecimentos a todos vocês.

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A E O USO NA ESTÉTICA FACIAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA

Leângela Pereira dos Santos¹; Maria Dayane de Aquino².

RESUMO

Este trabalho apresenta-se como principal objetivo, funcionabilidade, utilização e aplicabilidade clínicas da toxina botulínica, por meio de uma revisão de literatura de caráter descritivo onde a coleta bibliográfica foi realizada através das bases de dados Pubmed, LILASC, SCIELO e pelo site de busca Google Acadêmico. A expressão de pesquisa foi constituída das seguintes palavras chaves “toxina botulínica” “tipo a” “*Clostridium botulinum*”. Com um limite de artigos publicados nos idiomas inglês, português e o recorte temporal de 2016 a 2021, foram 110 artigos selecionados onde foram excluídos resumos, duplicatas, títulos que não correspondem com o estudo, idiomas e ano, totalizando 56 artigos incluso no trabalho. A toxina botulínica tipo A é utilizada para diversos procedimentos estéticos e um dos principais benefícios é atenuação das rugas devido à multifuncionalidade e ao seu mecanismo de ação específico. Levando em consideração a sua técnica minimamente invasiva e não cirúrgica, essa toxina deve ser utilizada com cautela, pois também pode apresentar efeitos adversos como edema, eritema, ptose palpebral, a sensação de pálpebras pesadas, cefaléia, reação local e infecção. Isso faz necessária a capacitação dos profissionais da área da estética para realizarem procedimentos com segurança para melhor determinação da dose adequada para local de aplicação e diluição correta do produto assim minimizando os possíveis efeitos adversos que são indesejáveis.

Palavra-chave: Beleza. Estética. Envelhecimento. *Clostridium botulinum*.

BOTULINUM TOXIN TYPE A AND USE IN FACIAL AESTHETICS: A INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

This paper presents as the main objective, functionality, clinical use and applicability of botulinum toxin, through a descriptive literature review where bibliographic collection was performed through pubmed, LILASC, SCIELO and the Google Scholar search site. The research expression consisted of the following keywords "botulinum toxin" "type a" "Clostridium botulinum". With a limit of articles published in English, Portuguese and the time frame from 2016 to 2021, 110 articles were selected where abstracts, duplicates, titles that do not correspond with the study, languages and year were excluded, totaling 56 articles included in the study. Botulinum toxin type A is used for various aesthetic procedures and one of the main benefits is wrinkle attenuation due to multifunctionality and its specific mechanism of action. Taking into account its minimally invasive and non-surgical technique, this toxin should be used with caution, as it may also present adverse effects such as edema, erythema, eyelid ptosis, the sensation of heavy eyelids, headache, local reaction and infection. This makes it necessary to train professionals in the aesthetics area to perform procedures safely to better determine the appropriate dose for the correct application site and dilution of the product thus minimizing the possible adverse effects that are undesirable.

Keyword: Beauty. Aesthetics. Aging. Clostridium botulinum.

¹ Discente do curso de biomedicina. leangelapereira19@gmail.com. Centro Universitário Leão Sampaio.

² Docente do curso de biomedicina. mariadayane@leaosampaio.edu.br. Centro Universitário Leão Sampaio.

1 INTRODUÇÃO

A toxina botulínica do tipo A (TBxA) é uma substância neurotóxica que está em vigor atualmente por ser um procedimento rápido e não cirúrgico e ter eficiência em aplicações na estética terapêutica, preventivas e corretivas, com raras respostas imunológicas, em relação ao tratamento das rugas (OLIVEIRA, et al., 2016; CARRUTHERS, et al., 2021).

Conhecida popularmente por BOTOX[®], a toxina botulínica tipo A, é um agente biológico, obtido em laboratório, substância essa produzida a partir da cultura da bactéria *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbica do tipo Gram positiva, que atua inibindo a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, impedindo a contração do músculo. A neurotoxina é produzida por sete sorotipos diferentes denominadas de A a G, sendo ela TBxA, considerada a mais específica para fins estéticos (BONIN, et al., 2018; PEDRON, et al., 2016).

Após o primeiro relato do botulismo, houve um longo trajeto em que a toxina passou por purificações para o uso terapêutico e posteriormente a TBxA revolucionou, se tornando um dos principais aliados para os profissionais estéticos em tratamentos para paciente de ambos os sexos (BRATZ et al., 2020).

Conhecida por prevenir o envelhecimento, é uma substância que é injetada em determinados músculos e proporciona a diminuição da amplitude de seus respectivos músculos e finalizando em um relaxamento muscular, e está disposta no mercado em várias marcas (CAMPOS et al., 2021).

A aplicação nos músculos tem sido usada para o tratamento das rugas dinâmicas e estáticas procurando melhorar a assimetria facial com o objetivo de deixar o rosto como uma expressão menos cansada e envelhecida. A é um tratamento cosmético eficiente para restabelecer, corrigir as disfunções estéticas, e suavizar as imperfeições faciais (NETO et al., 2016).

Apesar disso, qualquer tratamento estético apresenta um risco, onde então o profissional deve ter pleno conhecimento anatômico, muscular e subcutâneo da face. E um dos pontos importantes são as mãos hábeis, mesmo sendo conceituado como um procedimento fácil e sem perigo, seu uso requer cuidados (SANTOS et al., 2016).

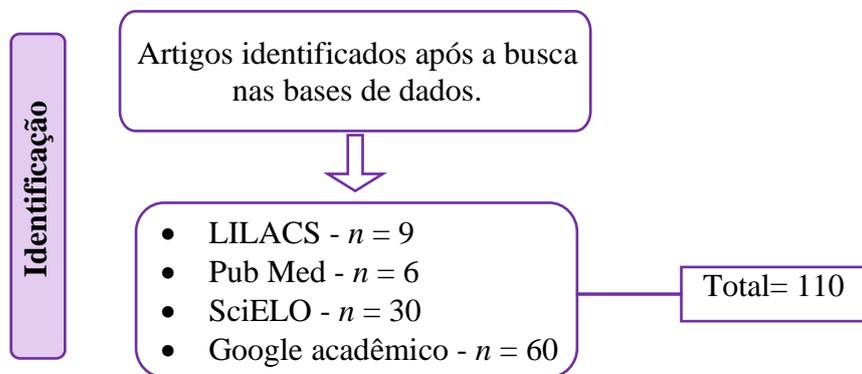
O tratamento que envolve o TBxA, está cada vez mais presente no cotidiano e vem ganhando espaço, por sua ampla aplicabilidade e de poucos efeitos colaterais, no ramo da biomedicina estética é a mais adequada no tratamento de rugas proveniente de grandes esforços feitos pela musculatura facial, e nas suas variáveis usos na área em questão.

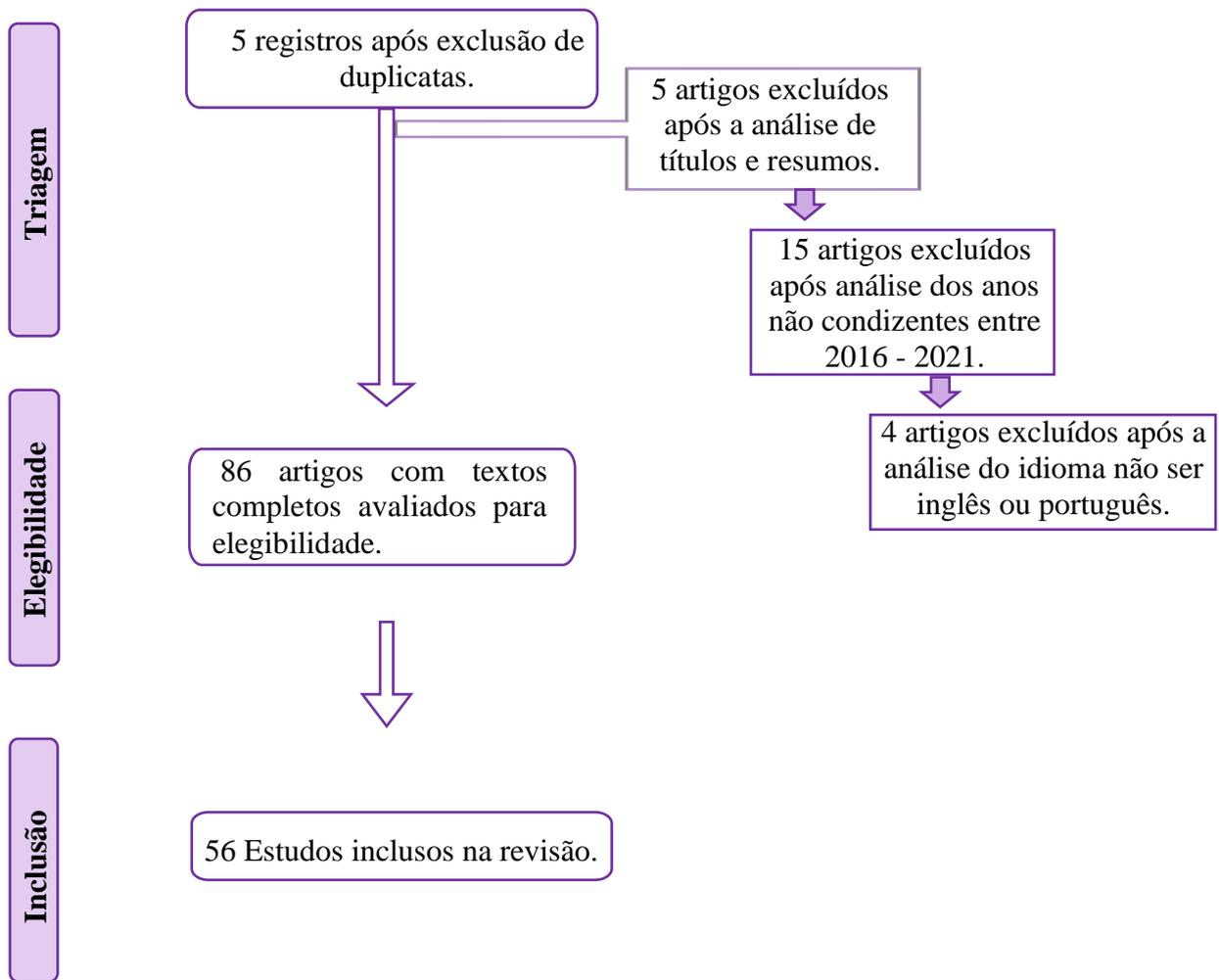
Desta forma, o seguinte trabalho demonstra ser relevante na colaboração acerca deste tema tão significativo no contexto atual, visto que o fato da biomedicina estética ainda ser pouco divulgada no mundo, e existindo poucos artigos publicados diante do tema, é possível visualizar a expansão da estética e do cuidado consigo e com a imagem, diante do atual cenário que vivemos em busca de um padrão de beleza perfeito na sociedade.

Diante disto, o objetivo do estudo é descrever a eficácia e a sua utilização em tratamentos estéticos com a toxina botulínica tipo A nas rugas dinâmicas, relatando sua preparação, o mecanismo de ação, complicações e contraindicações para este fim.

2 DESENVOLVIMENTO

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, onde a coleta bibliográfica foi realizada através das bases de dados Pubmed, LILASC, SCIELO e pelo site de busca Google Acadêmico. A expressão de pesquisa fora constituída das seguintes palavras chaves “toxina botulínica” “tipo a” “*Cloristidium botulim*”. Com um limite de artigos publicados nos idiomas inglês, português e o recorte temporal de 2016 a 2021.





Fonte: Próprio autor.

2.1 SISTEMA TEGUMENTAR

A pele é o maior órgão que constitui o corpo, correspondendo a 15 % do peso corpóreo, originado por dois folhetos germinativos o ectoderma e o mesoderma. É responsável pelo revestimento, proteção de estruturas externas danosa, perca da água, entrada de substâncias nocivas e micro-organismos invasores, regulação do calor através das glândulas sudoríparas e vasos sanguíneos, sensibilidade por meio dos nervos superficiais e as suas terminações sensitivas e é composta por três camadas a epiderme, derme e hipoderme (COSTA et al., 2015).

Protege de agentes físicos e bioquímicos, fornece informações sensitivas a partir de receptores sensoriais que são ramificações de fibras nervosas, mantem a homeostase corporal constante para que essa regulação corporal aconteça o órgão precisas de processo de vasoconstrição e vasodilatação ocasionados pela às arteríolas presentes na derme, também necessita da excreção das glândulas produtoras do suor para liberar cloreto. As alterações de

temperaturas, dor, pressão e toque são comandadas pela às informações sensoriais que ocorre por terminações nervosas e enviadas para o cérebro (BERNARDO et al., 2019).

A epiderme é a camada mais superficial e avascular, constituída de células epiteliais estratificadas queratinizada e formam várias camadas denominadas de acordo com o aspecto, composição, disposição e estrutura celular desde o estrato mais profundo ao mais superficial. Os queratinócitos são responsáveis pela à síntese de queratina medida que migram para acamada superficial, o estrato córneo, a proteção e permeabilidade da pele, assim como a elasticidade e firmeza do tecido se dar devido aos filamentos fibrosos da queratina. A cor da pele e pelos são devido aos grânulos de melanócitos presentes é responsável pela á produção de melanina, pigmento esse que protege contra os raios UV, as células de Langherans tem a função de ativar o sistema inume contra os micro-organismos e partículas estranhas (DA SILVA et al., 2008).

A derme encontra-se entre e epiderme e a hipoderme, formada por tecido conjuntivo vascularizados, rico em fibras de colágeno e elastina, sendo capaz de proporcionar sustentação a epiderme e participar dos processos fisiológicos e patológicos, é dividida em duas partes a derme papilar rica de papilas dérmicas que se adere a epiderme, composta de tecido conjuntivo frouxo e a derme reticular formada por tecido conjuntivo denso não modelado constituindo a parte mais espessa da derme. Os vasos linfáticos, sanguíneos, glândulas, nervos, terminações nervo sensoriais e folículos pilosos formam a derme, a lâmina dermo-epidérmica que ancora a camada dérmica com a epidérmica tendo a função de filtrar nutriente entre si (FERREIRA et al., 2020).

A hipoderme é formada por tecido frouxo e adiposo é considerado como um órgão endócrino e os adipócitos presente nessa última camada tem a principal função de armazenamento energético, isolante térmico contra as variações extremas do meio ambiente e fixação da pele a tecidos adjacentes. A hipoderme é o último componente que forma a pele aderidos a outros anexos: unhas, pelos, cabelos, glândulas e receptores sensoriais (VANPUTTE et al., 2016).

2.2 ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

A pele sofre progressivas modificações ao passar dos anos, desde a vida embrionária já vem acontecendo certas mudanças. Vai perdendo a capacidade de manter o equilíbrio homeostático e com isso o tecido cutâneo vai envelhecendo, o restabelecimento da saúde tecidual ocorre devido a respostas vindos de sistemas elétricos produzido pelo próprio corpo e

com o decorrer da idade esses sistemas se tornam menos eficientes comprometendo os fibroblastos e, conseqüentemente, a síntese e atividade de proteínas importantes por garantirem a elasticidade, resistência e hidratação da pele (SANTOS FILHO et al., 2016).

Essas alterações se tornam mais visíveis, o envelhecimento está associado às alterações intrínsecas e extrínsecas decorrentes a desgastes celulares e órgãos natural do organismos e de fatores ambientais como radiação solar, mudanças climáticas e poluição, mesmo como esses processos ambientais influenciar no envelhecimento ,a pele também sofre modificações em suas camadas na derme e epiderme ,provocando alterações na nutrição do órgão, enrugamento ,descamação devido a perda da elasticidade e hiperpigmentação (SANTOS et al., 2013).

Alteração extrínseca é conhecido como fotoenvelhecimento, que estão associados a fatores ambientais principalmente a alta exposição a raios UV e radicais livres formados pelos raios solares. Esses efeitos são considerados os mais agressivos que provocam mais danos capazes de lesionar a pele provoca o aparecimento de rugas intensas, manchas e até desenvolver um câncer pois ao penetrar na derme degenera as fibras elásticas e colágenos e altera a produção e distribuição de melanina. Quando jovem o sistema consegue reparar naturalmente essas alterações, mais de cordo que pele amadurece esses efeitos não será mais possível de repará-los alterando a pigmentação da pele e ocasionando rugas mais profundas (FARANGE et al., 2008; DE FREITAS et al., 2020).

Alteração intrínseca é nomeado como envelhecimento cronológico proveniente da idade sendo mais lento e gradual, pois acompanha o processo ocorrido em outros órgãos em decorrência natural do corpo, como o tempo as células vão perdendo a capacidade de renovação celular e tende a diminuir drasticamente a produção das fibras de elastina e colágeno que promete firmeza e tonicidade a pele. Os principais sinais do envelhecimento cutâneo é quando a pele perde elasticidade e se torna mais fina e flácida passando a apresentar rugas, com a produção diminuída das glândulas sudoríparas e da circulação sanguínea a pele tende a ficar mais seca, sem vitalidade e brilho (SANTOS et al, 2013; SOARES et al, 2014).

Cada pessoas apresenta um fenótipo diferente devido ao processo de envelhecimento comprometer também os fibroblastos e conseqüentemente a produção proteica importantes por garantir a elasticidade, resistência e hidratação da pele assim como a ação do colágeno, a elastina e as proteoglicanos e são dessas alterações que levam ao aparecimento de um fenótipo característico, compreendido pelo o conjunto das características formadas como o aparecimento de rugas, flacidez, manchas, diminuição da capacidade de regeneração dos tecidos, perda do brilho e aumento da fragilidade capilar ,esses sinais são consequência fisiológicas ao declínio das funções do tecido conjuntivo fazendo com que as camadas de sebo sobre a pele perca sua

estabilidade homeostática e não consiga manter uniformes e a degeneração das fibras elásticas e com a velocidade diminuídas das trocas e oxigenação tecidual tende a perder água e leva ao surgimento das rugas (FERREIRA et al., 2016; TESTON et al., 2010).

As rugas apresentam uma classificação clínica (rugos superficiais e rugas profundas) e sendo diferenciada em estáticas, dinâmicas e gravitacional. Richard Glogau desenvolveu um sistema de classificação no intuito de quantificar as alterações causadas pelo fotoenvelhecimento facial, denominada Escala de Glogau que varia do tipo I ao tipo IV e é a mais utilizada para auxiliar na escolha do melhor tratamento e verificar os resultados obtidos dentre o tratamento escolhido (DOS SANTOS et al., 2020).



Figura 1: classificação da escala de Glogau.

FONTE: <https://contox.com.br/a-classificacao-de-glogau-4-niveis-de-envelhecimento/>

2.2 TOXINA BOTULÍNICA (TxB)

A toxina botulínica é uma neurotoxina, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* (*C. botulinum*), uma bactéria anaeróbia, Gram positiva, que em condições apropriadas, cresce e produz sete sorotipos diferentes de toxina dentre elas são: A, B, C, D, E, F e G. Sendo um potente inibidor neuromuscular que bloqueia os canais de acetilcolina, um neurotransmissor do sistema nervoso periférico responsável por levar as mensagens elétricas do cérebro aos músculos e realizar o processo de contração muscular (DE MATOS et al., 2017).

Seu histórico se deu no século XVII quando surgiu uma doença chamada de botulismo que provocou várias mortes na Europa, ou seja, envenenamento por *C. botulinum* devido a negligência de medidas sanitárias no controle da produção alimentícia, acarretando contaminação em alimentos provocada pela toxicidade produzida pela bactéria. Em 1822 após a primeira publicação sobre o botulismo, o médico e poeta Alemão, Justinus Kerner, associou

mortes resultantes de intoxicação com um veneno encontrado em salsichas defumadas (que vem do latim *botulus* que significa salsicha). Ele concluiu que tal veneno interferia com a excitabilidade do sistema nervoso motor e autônomo, J. Kerner propôs uma variedade de potenciais do uso da TxB na Medicina, principalmente em desordens de origem no sistema nervoso central (NETO et al., 2016).

Descoberta no início do século XVIII, como agente terapêutica e em 1919 foi identificado apenas dois tipos sorológicos, A e B e os outros identificados recentemente: C, D, E, F e G, o tratamento com toxina botulínica foi iniciado por Alan B. Scott e Edward J. Schantz, após o isolamento de uma bactéria encontrada em alimentos que foram servidos em um evento, na qual foi denominada de *Bacillus Botulinum*, posteriormente chamada de *Clostridium botulinum* no ano de 1895. E foi no início da década de 1970, quando o sorotipo do tipo A foi utilizado pela medicina para corrigir o estrabismo (BARBOSA et al., 2017; PAULO et al., 2018).

Conhecido também como BOTOX[®], uma marca no ramo industrial, é uma substância bastante utilizada na estética e para fins terapêuticos quando aplicadas em pequenas doses, tem se destacado no mercado por ser um procedimento não cirúrgico. Além do tratamento de estrabismo, no ano de 1989 a toxina foi aprovada para o tratamento de blefaroespasmos e espasmo hemifacial, em 1991 Jean e Alastair Caruthers demonstraram eficiência para o tratamento de rugas dinâmicas. E sua aplicação cosmética foi inspirada diante um tratamento de blefaroespasmos, que pode observar efeitos adicionais, como a diminuição das rugas de expressão (GEMPELIR et al., 2010; BRATZ et al., 2015; PERÃO et al., 2015). No Brasil sua aprovação ocorreu pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no ano de 2000 e desde então vem auxiliando no tratamento de várias patologias (PAULO et al., 2018).

Segundo Santos et al, (2020), o que difere esses sorotipos é a sua potência de ação e duração, onde a toxina de tipo A é a que possui maior efeito. Os sorotipos A, B, hemaglutininas positivos formam complexos de 500 kDa e 300 kDa e já os sorotipos E, F, C1 e D hemaglutininas negativo formam somente pequenos complexos de 300 kDa.

Desde sua aprovação até os dias atuais, a TxB vem sendo muito utilizada, pois são inúmeras as possibilidades de aplicação que estão em constante evolução, seguidas pelos resultados extremamente satisfatórios. Apesar do seu teor tóxico, ao longo dos anos, vem sendo cada vez mais conhecida por sua utilização cosmética em injeções intramusculares com objetivo de minimizar marcas de expressões e rugas, provocando paralisação muscular, pela inibição da acetilcolina na junção neuromuscular (BARBOSA et al, 2017; DA SILVA et al., 2020).

2.3.1. Composição Da Toxina Tipo A (TxB-A)

A toxina botulínica tipo A é uma cadeia proteica simples com peso molecular de 150 kDa, composta de duas cadeias de proteínas: a cadeia pesada com domínio de translocação, formada de duas estruturas (Hc e Hn) de peso molecular de 100 kDa e a cadeia leve (Lc) de domínio enzimático com o peso molecular de 50 kDa. A proteína completa de 150kDa só se torna ativa depois de clivada é formada uma única cadeia polipeptídica composta por 1.295 aminoácidos, formando três fragmentos polipeptídios, cada um com 50 kDa, chamados de *BOTOX LYSIN*, e esses fragmentos formados desempenham diferentes funções (COLHADO et al., 2019; SANTOS et al., 2017).

Na cadeia pesada os dois fragmentos são responsáveis pelo ancoramento da toxina à membrana, o fragmento (Hn) é uma estrutura helicoidal associada com a atividade de fusão de membrana e envolvida com a formação de canais iônicos seletivos transmembrânicos, de voltagem dependentes, já o (Hc) é composto fundamentalmente de beta-proteína e visualmente apresenta dois domínios: Hc-N, domínio de ligação de acessórios e Hc-C, domínio de ligação a gangliosídeos e a proteínas sinápticas, tornando responsável pela ligação aos receptores extracelular internalizando nos neurônios. Esta região está envolvida com a ligação específica aos receptores neuronais existentes na superfície externa dos neurônios colinérgicos periféricos, assim, a cadeia pesada é responsável pela ligação aos receptores extracelulares e internalização nas células nervosas, além de ajudar na translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurônio (JESUS et al., 2019).

A cadeia leve é responsável pela toxicidade que é a porção catalítica, proteolítica. O seu sítio ativo é uma cavidade que contém íon zinco e pode acomodar pelo menos 16 aminoácidos residuais, responsável pela atividade metaloproteásica zinco dependente que impede a liberação dos neurotransmissores, através do bloqueio das vesículas de fusão pré-sinápticas (COSTA et al., 2017).

Estas duas partes da cadeia estão ligadas entre si por uma ponte dissulfídica entre os aminoácidos Cys430 e Cys4548. A integridade desta ponte dissulfídica é fundamental para a integridade da atividade biológica da molécula de toxina botulínica (COLHADO et al., 2019).

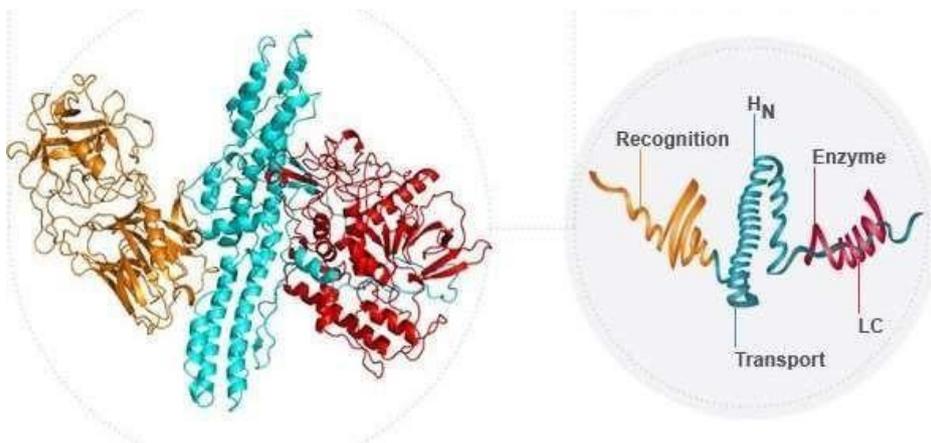


Figura 2: estrutura da toxina botulínica.

FONTE: <http://www.discobio.pitt.edu/>

2.3.2 Mecanismo De Ação Da Toxina Tipo A

O mecanismo de ação da TxB-A, se dar início logo após a injeção intramuscular, via ligação da toxina aos receptores pré-sinápticas desativando as proteínas de fusão, e inibe a função exocitótica da acetilcolina nas fendas sinápticas, não permitindo a despolarização do terminal pós-sináptico, ocasionando a paralisação temporária das terminações nervosas motora colinérgica, acontecendo então a diminuição nas contrações musculares minimizando as linhas de expressões. Essa ação acontece em três etapas: ligação, internalização e bloqueio (FUJITA et al., 2018; UEBEL et al., 2019).

Na etapa I, denominada de ligação, ocorre após ser administrado a TBxA no músculo do tipo intradérmica ou de acordo com local a ser administrada, acontecendo a união da molécula ativa da TxBa ao seu receptor, a cadeia pesada e leve ambas têm função de fazer internalização na célula nervosa pelo processo de endocitose e a ligações por ponte de dissulfeto e ligação não covalente, sendo que a cadeia pesada tem os dois comandos o de ligação o Hc e de translocação exibido por Hn, (figura 2). A etapa II, a toxina botulínica A se liga aos receptores da cadeia pesada (Hc e Hn), pelo procedimento de internalização, a TBxA internaliza na célula nervosa pelo processo de endocitose para entrada das substâncias nas células, sendo que a cadeia pesada tem função de transporte e a leve de penetra no citoplasma do axônio, fazendo a ligação neural. Por fim, na etapa III acontece o bloqueio responsável pela paralisação muscular, onde a cadeia leve é liberada e se liga ao neurônio, e ocorre imediato uma clivagem da proteína Snap-25 e nos aminoácidos responsáveis pela união das vesículas sinápticas através

de terminações nervosas, fazendo o bloqueio da liberação do neurotransmissor de acetilcolina, visto que quando acetilcolina não é liberada não ocorre o processo de contração muscular (GOUVEIA et al., 2020; NASCIMENTO et al., 2021; PAUTZ et al., 2021).

Os efeitos da injeção podem ser sentidos entre o decimo e o decimo quatorze dias após a aplicação e duram em torno de 6 semanas a 6 meses. Conforme irá perdendo o seu efeito, a função neuromuscular irá se recuperando, por meio do brotamento de novas fibras nervosas, do nervo original. E sua duração é temporária, também pode ocorrer pela regeneração das proteínas de acoplamento das vesículas de acetilcolina, no período de um a quatro meses, dentre esse período o paciente poderá ser avaliado quanto a possibilidade de se recomendar uma nova aplicação em tempo devido (FILHO et al., 2019; MIGUEL et al., 2019).

Segundo Cavalcante et al, (2020), o mecanismo de ação da TxB-A para o rejuvenescimento inclui atenuar no tratamento de linhas dinâmicas da testa, glabella, órbita lateral, nariz e lábios, levantamento das sobrancelhas bem como o tratamento da hipertrofia masseter.

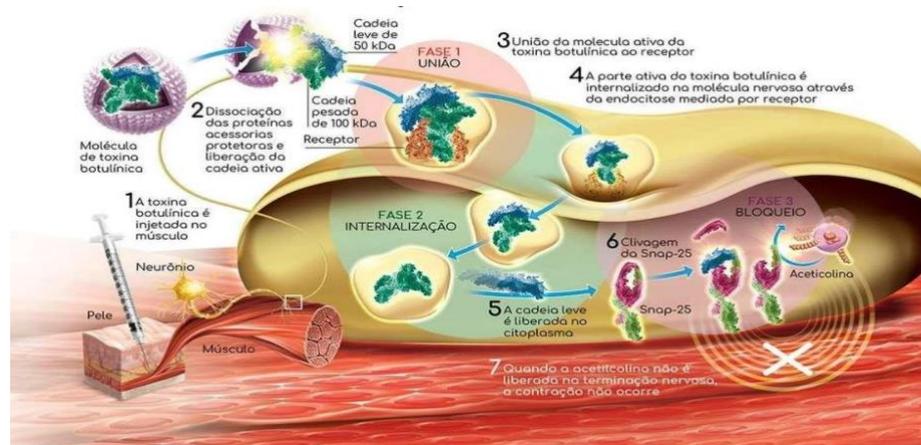


Figura 3: mecanismo de ação da toxina botulínica A.

FONTE: <https://www.flickr.com/photos/erikaonodera/44102786144>

2.3.3 Preparo Da Toxina Botulínica Tipo A

É apresentada em forma de pó liofilizado estéril, em frascos preenchidos a vácuo cada um deles possui 50 Ui, 100 Ui e 200 Ui. Assim, para sua utilização, é necessário que se faça a diluição do produto. Recomenda-se que esta diluição seja realizada com até 2ml de solução de NaCl a 0,9% sem conservantes ou 2 ml de soro fisiológico a 0,95%, e agitar cuidadosamente até que se dissolva por completo a substância (SANTOS et al., 2017).

O uso de água destilada ou de solução salina em altas concentrações torna a aplicação do medicamento muito dolorosa para o paciente. A utilização de solução salina com conservantes pode alterar a potência e eficácia da TxB-A por alterar o pH da solução. Durante a diluição, deve-se evitar o borbulhamento ou a agitação do conteúdo dentro do frasco, o mesmo cuidado deve ser tomado durante a sucção do medicamento para a seringa de injeção, esses cuidados devem ser tomados devido ao grande tamanho da molécula de TxB, o borbulhamento ou a agitação do líquido poderá eventualmente quebrá-la e desativá-la, uma vez que a cadeia pesada se separa da cadeia leve (MOSCONI et al., 2018).

A saturação da área injetada com a toxina será responsável pelos resultados clínicos de bloqueio das proteínas pré-sinápticas, assim, a mistura diluída deve ser de tal maneira que propicie o controle da dose durante a injeção, mas que não tenha volume exagerado favorecendo a dispersão do medicamento. Pode-se diluir a toxina para um volume de até 3 ml, no entanto 1ml é o mais orientado a se utilizar, ressaltando que durante a aplicação seja respeitada a relação da dose a ser injetada, a diluição assim fica sujeita à conveniência para o médico injetor, enquanto, que a dose estará sujeita à necessidade do indivíduo (ROCHA et al., 2020; SIQUEIRA et al., 2015).

2.3.4 Modo De Conservação

Os frascos a vácuo contendo a neurotoxina, devem ser acondicionados sob refrigeração entre 2 e 8°C ou em freezer a -5°C até o momento de sua utilização. Após a diluição com solução salina sem conservantes, a solução deve ser utilizada no menor tempo possível, podendo ser guardada sob refrigeração também entre 2 e 8°C por até quatro horas. A toxina botulínica do tipo A é termolábil e pode ser inativada por alterações de pH e por ebulição, o armazenamento do produto já diluído parece fazer com que ele perca potencialidade ao longo do tempo, o congelamento da solução pode ser feito até por uma semana, porém leva a uma perda de potência de 70%. O recipiente e a seringa usados com o medicamento, bem como a solução residual de TxB-A devem ser descartados em caso de perda da esterilidade da solução (LIMA et al., 2018; SANTOS et al., 2016).

2.4 APLICABILIDADE DA TOXINA TIPO A NA ESTÉTICA

Na sociedade que vivemos a preocupação pela busca do rejuvenescimento, da beleza, bem-estar e satisfação social tem sido um dos assuntos mais discutidos, tanto para as mulheres

quanto para os homens de diferentes faixas etária. O tratamento utilizando a Toxina Botulínica está ganhando forte engajamento na atualidade na área da estética , principalmente devido a sua grande aplicabilidade e raros efeitos colaterais, se tornou um processo extremamente popular por não ser cirúrgico e minimamente invasivo, vem demonstrando um alto teor de eficácia em aplicações corretivas e preventivas na face, onde raramente provoca respostas imunológicas, além de apresentar uma recuperação rápida e pouco limitante as atividades do paciente (PAPAZIAN et al., 2018).

As rugas são provocadas por repetitivas contrações de certos músculos pois ocorre devido as expressões faciais utilizadas no dia a dia pra expressar sentimentos e emoções, e a TxB-A age diminuindo a tensão muscular, vem tendo uma evolução na área dermatológica devido o tratamento ser indicado para modelar a sobrancelha e nariz, linhas de expressão na testa, levantar os cantos da boca, suavizar rugas dinâmicas tanto na face como pescoço e colo, além corrigir assimetrias faciais (DOS REIS et al., 2020).

Qualquer tratamento estético assume um risco, no entanto o profissional deve habilitado quanto a técnica e ter um amplo e detalhado conhecimento anatômico, muscular e subcutâneo da face, e tendo uma definição da área muscular a ser puncionada, desde que a solução será aplicada em vários pontos do feixe muscular. Nos músculos menores é aplicada em menos regiões e nos músculos maiores em mais regiões, sendo de suma importância constar na ficha do paciente, a quantidade e marca utilizada, pontos aplicados, data da aplicação e do retorno (DOS REIS et al., 2020; PEDRON et al., 2017).

Possuem mais de cinco tipos de marcas disponíveis atualmente no mercado, dentre elas incluem o Botox® - *Toxina onabotulínica* a mais popular e utilizada em clínicas estéticas, a Dysport® - *Toxina abobotulínica*, a Prosigne®, Xeomin® - *Toxina incobotulínica* (CAVALCANTE et al., 2020).



Figura 3: Exemplos de toxina botulínica A comercializadas.

FONTE: <https://www.mizuaesthetic.com/wp-content/uploads/2019/03/brands-of-hsa-approved-botox.jpg>.

2.4.1 Tipos de aplicação da TBxA

Há dois tipos de aplicação da toxina: a microinjeção e a técnica padrão. Na microinjeção, ela será injetada na derme em pequenas quantidades (quantidades menores que 0,025 mL), muito superficial e com uma distância média de 1 cm, com agulha de calibre 30 ou 32. Na técnica padrão, o volume será de 0,05 mL ou mais, dependerá do tipo de músculo, a agulha terá o mesmo calibre que na técnica de microinjeção, ou seja, 30 a 32, em ângulo perpendicular ou oblíquo. Nessa técnica, o risco de comprometer o tecido é menor (GOUVEIA et al., 2021).

A TxB a ser injetada precisa ser distribuída pelos diferentes pontos marcados. Quando se insere a agulha pode ser feita uma leve aspiração do êmbolo da seringa para ter certeza de que não atingiu o interior de um vaso sanguíneo. Com a região anterior das têmporas deve-se ter mais atenção, devido as artérias localizadas nessa região. Atentar-se também a técnica e velocidade de aplicação do produto, que deve ser feita de forma lenta (GOUVEIA et al., 2020).

2.4.2 Locais e técnica de aplicação

Segundo PIRIS et al., 2021 a técnica de administração e o local se dá logo após uma ficha de anamnese bem específica que é protocolada para cada paciente, por via intramuscular e intradérmica, os principais músculos onde se aplicam a unidades da toxina para rejuvenescimento facial são: músculo frontal, corrugador do supercílio, orbicular dos olhos, , 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.

Estes são alguns dos músculos de importante conhecimento para a aplicação da Toxina Botulínica, sendo crucial o seu conhecimento. Este conhecimento permite uma relação coerente com as rugas faciais, pois cada pessoa tem um tipo de expressão, alguns, expressões mais rígidas, outros, expressões mais suaves, permitindo uma análise e aplicação de uma técnica coerente em cada indivíduo (GALDINHO et al., 2021).

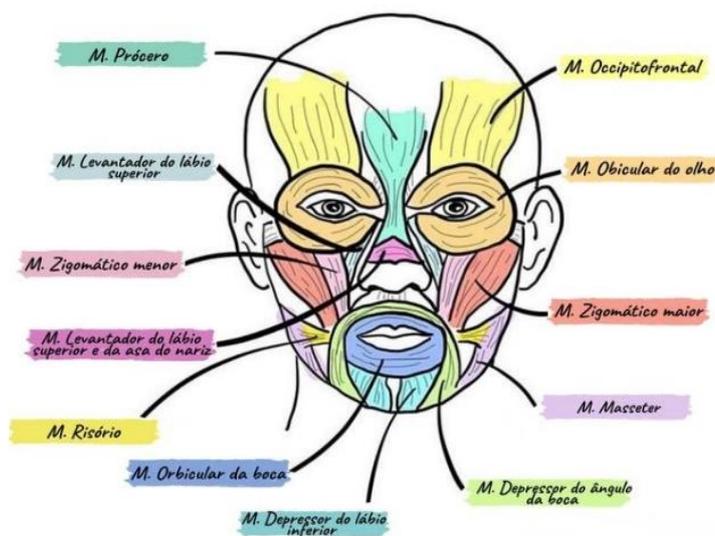


Figura 4: músculos faciais.

FONTE: <https://i.pinimg.com/736x/bd/5e/65/bd5e6593d3416d176214cc427eff36f3.jpg>.

O tratamento com a toxina botulínica, na região frontal, deve vir sempre acompanhado com o tratamento da mesma na região glabellar quando necessário, dando mais suavidade a expressão facial (MATRONE et al., 2019).

Os pontos são marcados nas linhas transversais da fronte. Onde são utilizados, normalmente, de 1 a 3 unidades, com intervalos de 1,5 cm através do meio da testa, devendo ter no mínimo 2 cm acima das sobrancelhas. Em pessoas que apresentam ptose de sobrancelha ou de pálpebra superior, na maioria das vezes é melhor não tratar esse músculo, porém, se for o caso, deve ser aplicado 3 cm acima. Quando aplicado altas doses na região frontal, pode ocorrer ausência das expressões faciais, ptose de sobrancelha e agravamento de ptose de pálpebra superior e dificuldade o olhar para cima. Os resultados virão em até 15 dias, por isso não é indicado reaplicações antes desse período (GOUVEIA et al., 2020; REIS et al., 2020).

Nos músculos corrugadores é um tipo de músculo profundo localizado na porção média e superficial lateral. Ao se contrair, é visível a formação de ondulação na pele, geralmente sua aplicação é feita na parte superior e inferior. Na região superior, aplica-se de 4 a 12 unidades em pessoas do sexo masculino e nas do sexo feminino de 4 a 8 unidades. Já na região inferior, deve aplicar-se de 2 a 8 unidades em pessoas em homem e em mulheres também nessa mesma região, aplica-se de 2 a 6 unidades, a aplicação deverá ser feita 1 cm acima da margem óssea supra orbital (BRITO et al., 2020).

No músculo próceros, musculo com pouca espessura, estreito e superficial e, é ele que forma as rugas horizontais nasais. Recomenda-se aplicar de 2 a 8 unidades em uma linha

medial, abaixo da junção dos supercílios, em um único ponto localizado no centro (REIS et al., 2020).

O músculo corrugador do supercílio e o procerus é localizado no complexo glabellar que ele tem início na parte nasal do osso da fronte, se estende tanto dos lados como para cima, até o terço médio da sobrancelha (SANTOS et al., 2020).



Figura 5: pontos de aplicação da toxina botulínica.

FONTE: <https://th.bing.com/th/id/OIP.jOchjf6HtS09oAJ2Vrmw8wHaGR?pid=ImgDet&rs=1>

Pacientes que tem rugas na região periobicular dos olhos, conhecido como os famosos pés de galinha se beneficiam com a excessiva aplicação na elevação das sobrancelhas, pois isso suaviza esses tipos de rugas. Para determinar os pontos no músculo periocular, deve forçar ao máximo o sorriso, pois esses pontos podem variar de dois a cinco, como de 2 a 4 unidades por ponto. A aplicação será realizada onde há a formação de rugas, com distância de 1 a 2 cm da margem óssea orbital, para não ocorrer complicações. A injeção deve ser bem superficial para evitar hematomas no paciente (BRATZ et al., 2016).

A aplicação da TBxA nos músculos zigomáticos, deve atentar-se também para o excesso de toxina na região de onde a contração dos mesmos forma linhas que originam o sorriso, pois quando em excesso pode dar um efeito artificial e em homens pode ficar com aspecto feminino, e não proporcionando um resultado desejável (VASCONCELOS et al., 2017).

Tabela 1: locais de aplicações e doses

MÚSCULO	QUANTIDADE DE PONTOS DE APLICAÇÃO	DOSE MÁXIMA
Frontal	9	13, 5 Ui
Corrugador do supercílio	2	4 – 8 Ui

Próceros	1	4 Ui
Orbicular do olho	5	8 UI
Nasal	5	8 Ui
Depressor do ângulo da boca	1	5 Ui
Orbicular da boca	4	2 Ui
Depressor do septo nasal	3	9 Ui
Levantador do lábio superior	1	3 Ui
Mentoniano	3	15 Ui
Masseter	6	60 Ui
Zigomático menor	1	3 Ui

Fonte: ROCHA NETO et al., 2020.

2.5 CONTRAINDICAÇÕES DA TxB-A

Apesar de não ter uma contraindicação específica, fica restrita sua aplicação em gestantes e lactantes, casos de doenças neuromusculares, pacientes alérgicos aos componentes do produto, pacientes fazendo uso de aminoglicosídeos, anti-inflamatórios, anticoagulantes e drogas que atuam na junção neuromuscular. São classificadas como contraindicações absolutas e relativas: as absolutas são alergia conhecida ao medicamento ou a seus componentes, infecção no sítio do bloqueio, gravidez e aleitamento, expectativa irreal do paciente e instabilidade emocional. E as relativas são doença neuromuscular associada a síndrome pós-pólio, miastenia gravis, esclerose lateral amiotrófica; pessoas que necessitam da expressão facial; coagulopatia associada e/ou descompensada; doença autoimune em atividade; falta de colaboração do paciente para o procedimento global e uso de potencializadores como aminoglicosídeos em até quatro semanas antes do procedimento (DUARTE et al, 2015; LIMA et al., 2018).

2.6 EFEITOS ADVERSOS E COMPLICAÇÕES DA TxB-A

Alguns efeitos indesejados podem ocorrer após a aplicação da toxina botulínica, que podem decorrer da ação do produto. As complicações decorrentes dos efeitos da toxina botulínica são bem menos frequentes, e são principalmente causadas pela denervação temporária de músculos adjacentes à área de tratamento. As reações adversas esperadas são as

dores de cabeça, edema, disfagia e a hipersensibilidade, e em casos mais extremos urticária, dispneia e anafilaxia (DE OLIVEIRA et al, 2017).

Podendo ressaltar que a aplicação em locais inadequados ou o uso de doses erradas pode acarretar resultados indesejados, como desvios musculares ou expressões de aspecto artificial, dificuldade de acomodação visual, ptose e dor ao elevar a pálpebra e agravamento das rugas. Já as infecções locais são mais difíceis de ocorrer devido a boa assepsia do local aplicado e dos instrumentais e equipamentos (ALVES et al, 2016).

Em caso destas intercorrências na aplicação da toxina, durante 10 a 15 dias o período que começa a surgir o efeito visivelmente, alguns métodos podem ser usados para corrigi-los como a prescrição de um medicamento anti-inflamatório de boa potência, certificando que o paciente pode fazer uso do mesmo, sessões de radiofrequência, laser Infravermelho e a aplicação de DMAE injetável no local exato onde a toxina foi administrada (RODRIGUES, et al, 2020).

3 CONCLUSÃO

Diante da revisão de literatura, realizada nesse estudo foi possível analisar sobre a aplicação da TxB-A, dando ênfase acerca da funcionabilidade e aplicabilidade referente a toxina botulínica do tipo A.

Podendo então concluir que o uso desta toxina é eficaz para o tratamento das rugas dinâmicas como estáticas, contribuindo para melhoria e qualidade de vida de muitos pacientes, apesar de poder causar alguns efeitos adversos, ela é considerada um tratamento rápido, minimamente invasivo, eficaz e seguro, pois na maioria das vezes estes efeitos são transitórios e passageiros, estando altamente relacionados com a aplicação. Alguns efeitos graves podem ocorrer, mas em menor escala.

Contudo, o procedimento com a toxina botulínica precisam ser conhecidos minuciosamente pelo o profissional habilitado afim de que as técnicas sejam cada vez mais aperfeiçoadas e aplicadas nas corretas indicações. Os efeitos adversos podendo serem quase eliminadas quando é seguindo protocolos de aplicação, respeitando assim as normas do produtos, indicação terapêutica e necessidade do indivíduo, comprindo com rigor a dose recomendadas pelo fabricante e tempo de aplicação entre uma e outra, aplicando de forma cuidadosa e consentida, com conhecimento e descrevendo possíveis complicações que esta aplicação pode trazer.

REFERÊNCIAS

- BARBOSA C. M. R., BARBOSA, J. R. A. Toxina botulínica em odontologia. **Revista Elsevier Edit Ltda Conhecimento sem Fronteiras**, 1ed. Rio de Janeiro 64p. 2017.
- BERNARDO, A. F. C. *et al.* Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. **Revista Saúde em Foco**, v. 1, n. 11, p. 1221-33, 2019.
- BONIN, F. A. *et al.* **Avaliação da estética de pacientes que foram tratados com toxina botulínica tipo A para sorriso gengival**. Monografia, faculdade ILAPEO - Curitiba 2018.
- BRATZ, P. D. E. Toxina botulínica tipo A: Abordagens em saúde. **Revista Saúde Integrada**, Santo Ângelo, v. 8, ed. 16, 23 fev. 2016.
- BRITO, A. S. *et al.* A utilização da toxina botulínica tipo A para alcançar a estética facial. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de ensino e pesquisa**, Londrina, v. 36, ed. 70, p. 75-83, 2020.
- CAMPOS, P. *et al.* Toxina botulínica tipo A: ações farmacológicas e uso na estética facial: pharmacological actions and use in facial aesthetics. **Revista saúde multidisciplinar**, [S. l.], v. 9, n. 1, 2021.
- CARRUTHERS, A. M. D. *et al.* Frontalis inferiores exagerados e glabella após injeção de Botox. **Revista: J Cosmet Dermatol**, Líbia, 2021.
- CAVALCANTE, J. d. S. *et al.* **O impacto da Toxina Botulínica na estética facial**. Monografia, pontifica universidade de católica de Goiás, Escola de Ciências Sociais e da Saúde Curso de Enfermagem, Goiânia, 2020.
- COSTA, C. P. V.; LUZ, M. H. B. A. Objeto virtual de aprendizagem sobre o raciocínio diagnóstico em enfermagem aplicado ao sistema tegumentar. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 36, n. 4, p. 55-62, 2015.
- COSTA, É. T.; NASCIMENTO, L. A. O.; MORAIS FERNANDES, K. J. Toxina botulínica no tratamento de disfunção temporomandibular miofascial: revisão de literatura. **Revista da AcBO-ISSN 2316-7262**, v. 7, n. 2, 2017.
- DA SILVA, A. P. *et al.* Processo de Queratinização no Desenvolvimento do Sistema Tegumentar em Mamíferos-Revisão. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 1, n. 2, p. 201-207, 2008.
- DE FREITAS, L. M. A, *et al.* Antioxidantes como forma de prevenção contra a ação dos radicais livres no processo de envelhecimento cutâneo. **ÚNICA Cadernos Acadêmicos**, v. 3, n. 1, 2020.

DE MATOS, M. B. et al. O uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival-revisão de literatura. **Braz J Periodontol-September**, v. 27, n. 03, p. 29-36, 2017.

DE OLIVEIRA, D. R. N. Et al. O uso da toxina botulínica no tratamento da espasticidade após acidente vascular encefálico: uma revisão de literatura. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, v. 7, n. 2, p. 289-297, 2017.

DE PAULO, E. V.; OLIVEIRA, R. C. G. Avaliação e sugestão de protocolo estético para aplicação de toxina botulínica do tipo A em pacientes adultos. **Revista uningá**, v. 55, n. 4, p. 158-167, 2018.

DOS REIS, L. C., et al. Desvendando o uso da toxina botulínica na estética e em enfermidades. **Revista saúde em foco**, 2020.

DOS SANTOS, A. S. et al. Radiofrequência como coadjuvante no processo de rejuvenescimento facial. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, 2020.

DUARTE, M. J. d. S. **Toxina Botulínica para além da Cosmética**. Tese de Doutorado, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Algarve, 2015.

FARAGE, M. A. et al. "Fatores intrínsecos e extrínsecos no envelhecimento da pele: uma revisão." **Revista internacional de ciência cosmética vol. 30,2**, 2008.

FERREIRA, R. R.; et al. **A importância do uso do protetor solar para a saúde da pele**. Mestrado, integrado em ciências farmacêutica, faculdade de ciências e tecnologia, Algarve, 2020.

FILHO, S. T. et al. Eficácia e segurança da neurotoxina botulínica tipo A no tratamento de linhas de expressão glabellares. **Revista brasileira de medicina/Moreira Jr Editora, São Paulo**, p. 28-33, 2019.

FUJITA, R. L. R. Aspectos relevantes do uso da Toxina Botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. **Revista Saber Científico**, Porto Velho, 2018.

FUJITA, R. L. R. *et al.* Aspectos relevantes do uso da Toxina Botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. **Saber Científico (1982-792X)**, v. 8, n. 1, p. 120-133, 2021.

GALDINO, L. L. *et al.* Aplicação da toxina botulínica tipo A como alternativa para a correção do sorriso gengival: Uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. v.10, ed. n. 9, 2021.

GEMPERLI R. et al. Análise retrospectiva das alterações das rugas faciais após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**. São Paulo, v. 25, n. 2, p. 297- 303, 2010.

GOMES, N. C. et al. O uso de toxina botulínica no tratamento de rugas dinâmicas. **Saúde Coletiva (Barueri)**, [S. l.], v. 11, n. 60, p. 4714–4725, 2021.

GOUVEIA, B. N. et al. O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos. **Revista brasileira militar de ciências**, v. 6, n. 16, 3 dez. 2020.

GOUVEIA, B. N. **O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos: uma revisão da literatura** – Monografia. 2021.

JESUS, A. d. S. **Utilização de ácido hialurônico e toxina botulínica tipo a como proposta paraharmonização facial: revisão bibliográfica**. Faculdade Maria Milza, governador mangabeira-BA , 2019.

LIMA, E. J. S.; ANDRÉ, S. **Toxina botulínica na aplicação da biomedicina estética**. Faculdade sete lagoas–FACSETE curso de especialização estética orofacial, 2018.

MATRONE, M. A. et al. Técnica do ponto motor – tpm: denervação muscular química com toxina botulínica a. **REVISTA FAIPE**, [S.l.], v. 9, n. 2, p. 17-23, nov. 2019.

MIGUEL, L. S. **Correção do sorriso gengival associado à toxina botulínica**. Monografia, UNICESUMAR - centro universitário de Maringá, 2019.

MOSCONI, P. M.; OLIVEIRA, R. C. G. Estudo da toxina botulínica e sua diluição. **Revista uningá**, [S.l.], v. 55, n. S3, p. 84-95, dez. 2018.

NETO, P. G. D. S. G. *et al.* **Toxina botulínica tipo a: ações farmacológicas e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais**. Monografia, instituto nacional de ensino superior e pesquisa centro de capacitação educacional, Recife, 2016.

OLIVEIRA, G. B. D. *et al.* Tratamento da porção inferior do músculo orbicular dos olhos com microdoses de toxina botulínica: série de 300 casos. **Jornal: surg Cosmet Dermatol**, sao jose do rio preto - SP., ed. 206-9, 2016.

PAPAZIAN, M. F., et al. Principais aspectos dos preenchedores faciais. **Revista Faipe**, v. 8, n. 1, p. 101-116, 2018.

PAUTZ, P. A. Toxina botulínica tipo a: ações farmacológicas e uso na estética facial. **Revista saúde multidisciplinar**, [S. l.], v. 9, n. 1, 2021.

PEDRON, I. G. *et al.* Harmonização da Estética Dentogengivofacial. **Journal of Brazilian Dentistry**, Florianópolis, v.12, n.2, p. 150-155, abr./jun. 2016.

PIRIS, A. M. *et al.* **Rejuvenecimento facial através da toxina botulinica: revisão de literatura**. Trabalho de conclusão de curso, Faculdade una catalão - Goiás, 2021.

ROCHA, B. T. G. et al. **Tratamento clínico da neuralgia do trigêmeo idiopática com toxinabotulínica tipo A: revisão de literatura**. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.

ROCHA NETO, A. I. **Harmonização facial e o uso da toxina botulínica tipo A: uma revisão de literatura**. 2020.

RODRIGUES, E. C. A. A. Et al. **Toxina botulínica tipo A e suas intercorências no terço superior da face.** Anais do 20^o simposio de TCC do centro universitario ICEP. 2020

SANTOS FILHO, E. F. Et al. O envelhecimento facial humano e sua mensuração- o passo inicial da prosoporrecognografia. **Revista Sodebras**, volume 11 – n. 124- Abril/ 2016 ISSN - 1809-3957, 2016.

SANTOS, C. S. et al. Toxina botulínica tipo a e suascomplicações na estética facial. **Revista Episteme Transversalis**, v. 6, n. 2, 2017.

SANTOS, E. B. *et al.* **Comparação entre a dose e a distribuição de pontos de aplicação de toxina botulínica tipo A na eficácia para o tratamento de ríides glabellares. Ensaio clínico randomizado duplo cego.** MESTRADO- Universidade estadual do Oeste do Paraná centro de ciências biológicas e da saúde programa de pós-graduação em odontologia. 2020.

SANTOS, I. M. L.; MEIJA, D. P. M. **Abordagem fisioterapêutica no envelhecimento facial.** Tese de Pós- graduação em Dermato-Funcional – Faculdade Ávila, 2013.

SANTOS, L. D. O. *et al.* O uso da toxina botulínica como tratamento paliativo na dor miofascial; **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, Vol.16, n.1, pp.60-65, Set – nov. 2016.

SILVA, C. S. *et al.* Toxina botulínica tipo a e suascomplicações na estética facial. **Revista epistima transversales**, v.9, n.2, 2015.

SILVA, C. S. *et al.* Toxina botulínica tipo a e suas complicações na estética facial. **Revista: Epistima Transversales**, Recife-PE, v. 9, ed. n. 2., 2016.

SIQUEIRA, B. **A utilização da toxina botulínica do tipo A no tratamento da espasticidade.** [www.fisioweb.com. br/](http://www.fisioweb.com.br/)Acessado em, v. 18, n. 08, p. 04, 2015.

SOARES, V. T. Benefícios da microcorrentes no envelhecimento cutâneo-Estudo de caso, **Id on Line Revista de Psicologia**. V.11, N. 35. maio, 2017.

TESTON, A. P.; NARDINO, D.; PIVATO, L. Envelhecimento cutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. **Revista Uningá**, v. 24, n. 1, 2010.

UEBEL, M. R. **Uso da toxina botulínica na prevenção de rugas dinâmicas- uma revisão daliteratura.** Universidade do vale do Taquari. Lajeado – RS, 2019.

VANPUTTE, C. Et al. Anatomia e Fisiologia – **livro de Seeley-10ª Edição.**McGraw Hill Brasil, p.140 – 149, 2016.

VASCONCELOS, A. F. M. *et al.* Toxina botulínica nos músculos masseter e temporal: considerações farmacológicas, anatômicas e clínicas. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.**, [s. l.], v. v.16, ed. n. 2, p. 50 - 54, 2017.

