



Rosangela Ruys de Melo

**TOXINA BOTULÍNICA-A E SEU USO NO TRATAMENTO DO  
BLEFAROSPASMO ESSENCIAL**

São Paulo

2022



Rosangela Ruys de Melo

**TOXINA BOTULÍNICA-A E SEU USO NO TRATAMENTO DO  
BLEFAROESPASMO ESSENCIAL**

Monografia apresentada ao curso de especialização *Lato Sensu* da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

**Orientador:** Prof. Dr. Alexandre Morita,  
Prof. Dr. Rogério Albuquerque Marques

**Área de concentração:** Odontologia

São Paulo

2022



Rosangela Ruys de Melo

**TOXINA BOTULÍNICA-A E SEU USO NO TRATAMENTO DO BLEFAROSPASMOE ESSENCIAL**

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Odontologia

Aprovada em pela banca constituída dos seguintes professores:

---

Professor Doutor Alexandre Morita - FACSETE

---

Professor Doutor Rogério Marques - FACSETE

São Paulo,25 de Junho de 2022

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Carlos Alberto de Melo e Elvira Ruys de Melo e ao meu Esposo Jorge Cesar, que muito se dedicaram e se esforçaram para que eu chegasse ao final dessa caminhada com sucesso.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alexandre Morita e Prof. Dr Rogério Albuquerque Marques que me apoiou e disponibilizou seu tempo para me ensinar tudo que eu sei. Pessoas Dedicadas, compreensivas e extremamente competentes. Aprendi muito com nosso convívio e a admirar ainda mais essa linda profissão. O mais importante nesse processo é que entendi e aprendi a respeitar os meus limites. Obrigada, professores !

À instituição de ensino Facsete e Iboop Odontologia, essencial no meu processo de formação profissional, pela dedicação, e por tudo o que aprendi ao longo dos anos do curso.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

Considerada uma das mais potentes toxinas, a toxina botulínica atua bloqueando a transmissão neuromuscular da acetilcolina. Sua aplicação mais conhecida encontra-se na área da estética, quando é administrada para minimizar linhas de expressões e rugas. No entanto, sua utilização vai além da estética. Seu surgimento na medicina clínica teve início na década de 80, tendo como finalidade a correção do estrabismo. Após sua primeira aplicação em tratamento do estrabismo, a toxina botulínica passou a ser utilizada no tratamento de movimentos involuntários como o blefaroespasma essencial e espasmo hemifacial, se tornando a primeira escolha para o tratamento dessas patologias. A toxina também passou a ser utilizada em tratamentos de distonia cervical, disфонia espástica, distonia focais das mãos e pernas, distonia de ação específica e tremores. Seu uso vem se expandindo para vários tratamentos na área da medicina.

**Palavras-chave:** toxina botulinica tipo A; blefaroespasmos; espasmo hemifacial;

## **ABSTRACT**

Considered one of the most potent toxins, botulinum toxin acts by blocking the neuromuscular transmission of acetylcholine. Its best-known application is in the area of aesthetics, when it is administered to minimize expression lines and wrinkles. However, its use goes beyond aesthetics. Its emergence in clinical medicine began in the 1980s, with the aim of correcting strabismus. After its first application in the treatment of strabismus, botulinum toxin began to be used in the treatment of involuntary movements such as essential blepharospasm and hemifacial spasm, becoming the first choice for the treatment of these pathologies. The toxin has also been used in the treatment of cervical dystonia, spastic dysphonia, focal dystonia of the hands and legs, specific action dystonia and tremors. Its use has expanded to various treatments in the field of medicine.

**Keywords:** botulinum toxin type A; blepharospasms; hemifacial spasm;

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação tridimensional da Toxina Botulínica-A.....	13
Figura 2 - Ligação da Toxina Botulínica-A aos receptores da junção neuromuscular de neurônios colinérgicos de nervos motores periféricos.....	14
Figura 3 - Internalização da molécula de Toxina Botulínica .....	14
Figura 4 - pontos de aplicação da toxina botulínica músculo orbicularis oculi, procerus e corrugador dos supercílios. ....	18

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	12
2.1 Toxina botulínica .....	12
2.2 Mecanismo de ação e estrutura da toxina botulínica-a.....	12
2.3 Aplicações clínicas.....	15
2.4 Blefaroespasma essencial .....	15
2.5 O uso da toxina botulinica-a no blefaroespasma essencial .....	16
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	18
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	19
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	21
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	22

## 1 INTRODUÇÃO

As neurotoxinas botulínicas (NTB) são substâncias produzidas por bactérias anaeróbias, chamadas *Clostridium botulinum*, e são consideradas as mais potentes toxinas conhecidas. Sua toxicidade e seu mecanismo de ação são extremamente específicos, possuindo características únicas e um alto grau de periculosidade, apesar de terem grande utilidade no campo da medicina (POLI; LEBEDA, 2002).

Por volta do ano de 1817, o autor Justinus Kerner fez uma associação entre mortes causadas por intoxicação com salsichas e a presença, nessas salsichas, de uma substância que interferia no sistema nervoso motor e autônomo. A esse quadro de intoxicação deu-se o nome de botulismo (LANG, 2004; WENZEL, 2004).

Os Estados Unidos, durante a 2ª guerra mundial, ficaram conhecidos por serem o primeiro país a produzir a toxina botulínica, em suspeita de uso como arma biológica por seus inimigos. Um ataque dessa natureza poderia causar efeitos de proporção catastrófica, sendo que um grama dessa toxina é capaz de matar um milhão de pessoas (HICKS et al., 2005).

O Blefaroespasmos é um distúrbio do movimento das pálpebras, caracterizado por contrações involuntárias dos músculos orbicular oculi, prócerus e corrugador dos supercílios. Foi por muito tempo considerado um distúrbio psiquiátrico. Com o passar do tempo o seu agravamento pode levar a cegueira funcional devido ao fechamento da pálpebra, prejudicando o desempenho em atividades diárias simples (MATAYOSHI; FORNO; MOURA, 2003).

Este trabalho teve por objetivo estudar a utilização e a eficácia da toxina botulínica no tratamento de distúrbios faciais, como o blefaroespasmos essencial.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Toxina botulínica

A partir do século XIX, a toxina botulínica passou a ser um problema para a saúde humana no que se refere à conservação de alimentos. No entanto, com o desenvolvimento de novas tecnologias de processamento dos alimentos em nível industrial, não houve necessidade de vacinação humana contra a toxina. No caso de intoxicação alimentar, após a exposição à toxina botulínica, os sintomas podem aparecer dentro de um período de 24 a 36 horas, podendo ser diagnosticada através de uma avaliação física do paciente, baseando-se no histórico da doença (POLI; LEBEDA, 2002).

Oito tipos distintos de toxina botulínica são conhecidos, sendo eles: A, B, C1, C2, D, E, F, G, sete deles são neurotoxinas, dentre os quais a toxina do tipo A é a mais potente e a mais comercializada (OSAKI; BELFORT, 2004).

A utilização da toxina botulínica do tipo A como medicamento teve início em 1981, com sua utilização no tratamento do estrabismo. Em 1989, seu uso foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) também para o tratamento do blefaroespasma essencial e do espasmo hemifacial. Em 2000, o FDA aprovou seu uso em diversos tratamentos relacionados a distonias focais, contrações musculares, tremores essenciais e parkinsonianos, desordens urológicas e gastrointestinais, e ainda nas áreas dermatológicas e cosméticas, sendo considerada segura no tratamento do blefaroespasma. Seu uso, além do tratamento de distúrbios relacionados ao movimento, também está associado ao alívio de estímulos dolorosos (JANKOVIC, 2004).

### 2.2 Mecanismo de ação e estrutura da toxina botulínica-a

A toxina botulínica-A possui uma alta afinidade pelas sinapses colinérgicas, o que ocasiona o bloqueio da liberação da acetilcolina nos terminais nervosos sem alterar a condução neural dos sinais elétricos e tão pouco alterar a síntese e armazenamento desse neurotransmissor. Quando aplicada no músculo, a injeção de

toxina botulínica-A provoca uma desnervação parcial do músculo e uma diminuição da sua contração, sem provocar uma paralisia completa. Quando essa aplicação ocorre em um tecido glandular ocorre um bloqueio da secreção de acetilcolina. Sua distribuição ocorre pela difusão rápida no espaço intersticial, onde se deposita nas terminações nervosas motoras dos músculos esqueléticos, na placa neuromuscular. A toxina botulínica-A se liga de forma irreversível aos receptores de membrana pré-sináptica no terminal nervoso, e esses são responsáveis pela endocitose da neurotoxina para o terminal nervoso motor (UNNO; SAKATO; ISSY; 2005).

Conforme a representação da figura 1, a toxina botulínica-A, apresenta 2 tipos de cadeias, as chamadas cadeia leve e cadeia pesada.

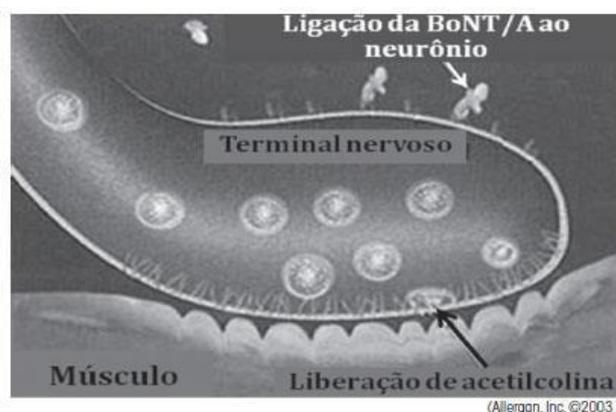
**Figura 1** Representação tridimensional da Toxina Botulínica-A



Fonte: [http://www.actafisiatrica.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=119](http://www.actafisiatrica.org.br/detalhe_artigo.asp?id=119)

Conforme as ilustrações das figuras 2 e 3, a toxina botulínica-A se liga aos receptores de membrana ocorrendo uma endocitose no terminal nervoso, impedindo a liberação de acetilcolina.

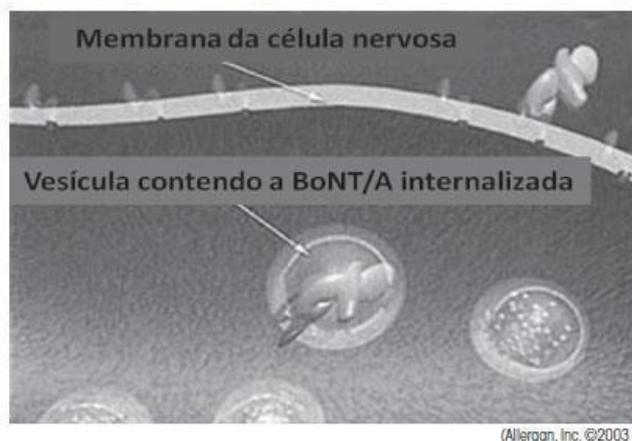
**Figura 2** Ligação da Toxina Botulínica-A aos receptores da junção neuromuscular de neurônios colinérgicos de nervos motores periféricos.



Fonte: [http://www.actafisiatrica.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=119](http://www.actafisiatrica.org.br/detalhe_artigo.asp?id=119)

Após ocorrer a interiorização da molécula da neurotoxina, ocorre a clivagem da molécula em duas cadeias polipeptídicas. Esse processo é considerado o principal passo para que ocorra a ativação da toxina, pois quando a mesma se encontra em cadeia única não apresenta significativa ação farmacológica (WENZEL, 2004; SETLER, 2002).

**Figura 3** Internalização da molécula de Toxina Botulínica



Fonte: [http://www.actafisiatrica.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=119](http://www.actafisiatrica.org.br/detalhe_artigo.asp?id=119)

Ao ocorrer a divisão da molécula em duas cadeias: a cadeia pesada formada com 100.000 Daltons e uma cadeia leve composta por 50.000 Daltons, tem-se assim o efeito desejado, variando a ação de acordo como sorotipo, onde o tipo A, apresenta maior efeito sistêmico (WENZEL, 2004; SETLER, 2002).

A toxina botulínica-A tem sua ação em alguns dias, por volta de dois a sete dias, podendo durar por alguns meses, em torno de três a seis meses. Geralmente após o terceiro mês seus efeitos começam a diminuir gradualmente. Essa diminuição pode ser decorrente do surgimento de reinervações (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

A duração do efeito da toxina botulínica-A é de aproximadamente 4,5 meses em pacientes que possuem espasmo hemifacial e de 2,7 meses em casos de pacientes com blefaroespasma essencial (OLIVEIRA et al., 2010).

A ação clínica da toxina botulínica-A se dá pela fraqueza no músculo ou até mesmo sua paralisia devido às ações sobre as terminações nervosas motoras, de acordo com a dose.

Seu primeiro efeito muscular ocorre na função do neurônio motor alfa, que é responsável por estimular as fibras musculares, podendo ainda ter efeito sobre os

neurônios motores gama que são responsáveis pela diminuição do tônus muscular (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005; FREUND; SCHWARTZ, 2003; AOKI, 2001).

### **2.3 Aplicações clínicas**

O uso da toxina botulínica-A vem se expandindo para áreas que vão desde tratamentos estéticos, hiperidrose, adjuvante na fisioterapia a procedimentos mais complexos. Sua segurança e efetividade são aprovadas pelo *Food and Drug Administration* em tratamentos como estrabismo, tratamento sintomático do blefaroespasma essencial e hemifacial, bruxismo, distonia mandibular e cervical. O uso da toxina botulínica-A é promissor, porém estudos adicionais são necessários em algumas desordens como distonia das mãos, hipercontratilidade do esfíncter interno anal, espasticidades, distonia espasmódica do abductor, tremor vocal e gagueira (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

### **2.4 Blefaroespasma essencial**

O blefaroespasma essencial na verdade é uma forma de distonia focal e corresponde a uma hiperatividade distônica do músculo orbicular dos olhos. Apesar de um lado poder estar mais afetado que o outro, o blefaroespasma geralmente é uma afecção bilateral. Em alguns casos, músculos vizinhos também podem ser afetados, até mesmo devido a uma atividade compensatória, como é o caso do músculo frontal. (Moguel-anchietas, Dixon-olivera s, martinez-oropeza s, orozco-gomez lp).

A doença incide entre 16 e 133 indivíduos por milhão da população geral e é mais comum em mulheres. O prognóstico é de uma evolução muito lenta e geralmente o blefarespasma se mantém focal, limitado à região dos olhos, levando a um desconforto e fotofobia. (Oliveira MV, Oliveira AP).

Inicialmente as contrações se mostram intermitentes, porém podem se tornar muito frequentes levando, nos casos graves, a um fechamento constante das pálpebras e a um quadro de “cegueira funcional”. Estímulos exteroceptivos como luz intensa e até mesmo o stress psicológico, podem desencadear ou intensificar as contrações musculares involuntárias do músculo orbicular dos olhos (Moguel-

Anchieta S, Dixon-Olivera S, Martinez-Oropeza S, Orozco-Gomez LP. Botulinum toxin as a treatment for strabismus in systemic diseases. Arch Soc Esp Oftalmol 2003; 78(1):9-14.)

## 2.5 O uso da toxina botulinica-a no blefaroespasma essencial

A partir de 1984, a toxina botulínica-A foi usada em pacientes portadores do blefaroespasma que já haviam sido submetidos ao procedimento cirúrgico, onde se obteve uma boa resposta e uma duração média do efeito de 10 semanas. A aplicação da toxina botulínica-A também foi usada em alguns pacientes que apresentaram resistência a outros tratamentos, ocorrendo bons resultados e com efeitos colaterais locais, pequenos e transitórios (SCHELLINI et al., 2006).

A aplicação da toxina botulínica-A na região medial das pálpebras pode ocasionar uma desnervação temporária do músculo orbicular. A utilização da toxina pode estar ligada a uma diminuição da drenagem lacrimal e consequente melhora dos sinais e sintomas de olho seco em pacientes portadores do blefaroespasma essencial e espasmo hemifacial (COSTA et al., 2006).

**Figura 4:** pontos de aplicação da toxina botulínica músculo orbicularis oculi, procerus e corrugador dos supercílios.



**Fonte:** Adaptado de CARVALHO et al., 2003

A figura 4 representa os locais de aplicação da toxina botulínica-A nos músculos orbicularis oculi, procerus e corrugador dos supercílios, no tratamento do blefaroespasma essencial.

Após o procedimento com a toxina botulínica-A é sugerido que sejam realizadas avaliações em um período entre 7 e 14 dias para que se possa identificar e tratar possíveis complicações, realizando um acompanhamento mensal do paciente. Em alguns casos pode haver a necessidade de uma nova aplicação da toxina se houver retorno dos espasmos (CARVALHO et al., 2003; OSAKI; BELFORT, 2004).

A toxina botulínica-A é usualmente administrada na região bilateral do músculo orbicularis oculi, devendo ser evitada a aplicação na região central da pálpebra superior, para que não seja atingido o músculo elevador da pálpebra. Na pálpebra inferior também deverá ser evitada a aplicação da toxina botulínica-A na região central, e também deverá ser evitada a aplicação próxima à borda palpebral, para que se evite o risco de efeitos adversos oculares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Segundo Truong e colaboradores (2013), os pacientes portadores de blefaroespasma essencial podem receber uma dose máxima de cinco aplicações da toxina botulínica-A durante um período de 49 semanas, ficando em observação por 20 semanas. O intervalo para o tratamento na prática padrão é de 12 semanas, com base na possibilidade de diminuir a formação de anticorpos contra a toxina, porém com a avaliação das necessidades de cada paciente.

A toxina botulínica é considerada a primeira escolha no tratamento do blefaroespasma essencial. No entanto, em alguns casos, pode ser necessária uma intervenção cirúrgica. Após os procedimentos cirúrgicos, a aplicação da toxina como um adjuvante no tratamento, traz uma grande satisfação por parte dos pacientes com os resultados no pós-cirúrgico (FRÖNER, et al., 2010).

Em pacientes portadores de distonias faciais, houve grande melhora nos sintomas de olho seco, com o tratamento utilizando a toxina botulínica-A. Ocorreu ainda uma melhora no conteúdo aquoso do filme lacrimal, melhorando o piscar, havendo um prolongamento do contato do filme lacrimal com a superfície ocular ocorrendo um alívio dos sintomas oculares (OLIVEIRA et al., 2010).

### 3 METODOLOGIA

Este trabalho constitui-se uma pesquisa bibliográfica sobre o uso da toxina botulínica-A no tratamento do blefaroespasma essencial. O levantamento de dados foi realizado por meio de artigos científicos publicados em revistas e periódicos indexados nas bases Pubmed, Lilacs, Scielo e Medline. Os seguintes descritores foram utilizados a pesquisa dos trabalhos científicos: toxinas botulínicas e envelhecimento da pele. Os critérios de inclusão foram os artigos que abordarem a utilização da toxina botulínica para finalidade de tratamento de Blefaroespasma.

## 4 DISCUSSÃO

As distonías faciais constituem um grupo de alterações neuromusculares, que acometem particularmente os músculos palpebrais e/ou músculos faciais. O comprometimento somente da musculatura periorbitária constitui o blefaroespasm essencial; quando além deste quadro há distonia de outros músculos da face e pescoço (distonia oromandibular), chamamos de síndrome de Meige. Ambas são bilaterais.

No espasmo hemifacial, há contrações musculares involuntárias e periódicas em um dos lados da face, levando a modificações da expressão do paciente do lado afetado (Price J, Farish S, Taylor H, O'Day J. Blepharospasm and hemifacial spasm). A fisiopatologia das distonias ainda não é conhecida, mas as evidências apontam como sendo alterações nos gânglios da base. Particularmente no caso do espasmo hemifacial, pode ocorrer devido a tortuosidade vascular (geralmente a artéria vértebro-basilar), levando à compressão mecânica do nervo facial no ângulo ponto-cerebelar (Dortzbach RK. Ophthalmic plastic surgery. New York: Raven press; 1994.). Quanto à faixa etária, o blefaroespasm essencial ocorre entre a 5ª e 6ª décadas; os espasmos hemifaciais acometem indivíduos mais jovens, entre 3 e 4ª década (Elston JS, Marsden CD, Grandas F, Quinn NP, Holds JB, White GL, Thiese SM, Anderson RL). Em nossos pacientes, não tivemos diferença da média entre os dois grupos. A injeção da toxina alivia espasmo por um período médio de 3 meses. É extremamente eficaz em cerca de 85 a 90 % dos casos (Elston JS, Marsden CD, Grandas F, Quinn NP, COLHADO, O.C.G.; BOEING, M.; ORTEGA, L.B.). Neste estudo a taxa de sucesso foi aproximadamente de 87,5 %. O início da duração dos efeitos da aplicação foi percebida no período de 24 a 48 horas pela maioria dos pacientes (50%), concordando com outros estudos prévios (UNNO, E.K.; SAKATO R.K.; ISSY A.M, Dutton JJ.). Comparando-se a primeira aplicação da droga com a última, a maioria dos pacientes respondeu que os efeitos foram notados mais precocemente na primeira aplicação. Em relação à duração do efeito do Botox®, ele é maior no espasmo hemifacial em relação ao blefaroespasm essencial e à síndrome de Meige. Outros autores citam que os com síndrome de Meige respondem melhor que os com blefaroespasm ao tratamento com Botox® (Elston JS, Marsden CD, Grandas F, Quinn NP - Holds JB, White GL, Thiese SM, Anderson RL), na presente casuística a

eficácia do tratamento foi semelhante, independente do tipo da distonia facial. A duração média do efeito da toxina botulínica em nossos pacientes situou-se principalmente na faixa dos 30 aos 90 dias (53,8% dos pacientes). A média de aplicações dos pacientes que perceberam os efeitos durante 30 a 60 dias foi de 8 aplicações prévias, enquanto que a média dos pacientes que perceberam os efeitos durante 60 a 90 dias foi de 4,6 aplicações prévias. Assim, pode-se inferir que existe certa relação inversamente proporcional entre o número de aplicações e o período livre de sintomas. Tal fato chama-nos a atenção a hipótese de existir um efeito de tolerância após repetidas aplicações da toxina botulínica, também citada por outros autores (Holds JB, White GL, Thiese SM, Anderson RL)

## 5 CONCLUSÃO

A utilização da toxina botulínica-A requer conhecimento específico e aprofundado por parte dos profissionais de saúde quanto à patologia, fisiologia e anatomia relacionadas aos quadros clínicos em que essa toxina é utilizada, particularmente por se tratar de uma neurotoxina com grande eficácia e potência. A toxina botulínica-A apresenta propriedades próprias que a levam de um agente tóxico a terapêutico, usada em simples procedimentos estéticos e também em complexos tratamentos de saúde. Sua utilização em várias enfermidades vem se expandindo a cada dia, com eficácia comprovada no tratamento do blefaroespasma essencial. No tratamento desse quadro clínico, a aplicação da toxina botulínica-A constitui a primeira opção como tratamento farmacológico, podendo também ser utilizada como adjuvante após o procedimento cirúrgico, sendo que em ambos os casos vem apresentando bons resultados.

## REFERÊNCIAS

Carvalho RML, Gomi CF, Matayoshi S, Moura EM. Tratamento do blefaroespasm e distonias faciais correlatas com toxina botulínica - estudo de 16 casos. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;66(1):13-7.

COLHADO, O.C.G.; BOEING, M.; ORTEGA, L.B. Toxina Botulínica no Tratamento da Dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Vol. 59, Nº 3, maio-junho, 2009.

Costa PG, Aoki L, Saraiva FP, Matayoshi S. [Botulinum toxin in the treatment of facial dystonia: evaluation of its efficacy and patients' satisfaction along the treatment] . *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68(4):471-4. Portuguese

Cunha MC, Aguirre OP, Dias CRS. Tratamento do espasmo facial unilateral com toxina botulínica tipo A. *Arq Bras Oftalmol* 1998;61:54-60.

DRESSLER, D.; BENECKE, R. Pharmacology of the rapeutic botulinum toxin preparations. *Disabil Rehabil.* 2007;29(23):1761-8.

Dortzbach RK. *Ophthalmic plastic surgery.* New York: Raven press; 1994.

Dutton JJ. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short- and long-term, local and systemic effects. *Surv Ophthalmol* 1996;41:51-65.

Elston JS, Marsden CD, Grandas F, Quinn NP. The significance of ophthalmological symptoms in idiopathic blepharospasm. *Eye* 1988;2:435-9.

Hicks RP, Hartell MG, Nichols DA, Bhattacharjee AK, van Hamont JE, Skillman DR. The medicinal chemistry of botulinum, ricin and anthrax toxins. *Curr Med Chem.* 2005;12(6):667-90.

Holds JB, White GL, Thiese SM, Anderson RL. Facial dystonia, essential blepharospasm and Hemifacial spasm. *Am Fam Physian* 1991;43:2113-20.

Jankovic J, Schwartz KS. Longitudinal experience with botulinum toxin injections for treatment of blepharospasm and cervical dystonia. *Neurology.* 1993;4:834-6

LANG, A. History and uses of BOTOX (botulinum toxin type A). *Lippincott's Case Manag* 2004; 9:109-112.

Matayoshi S, Forno E, Moura EM. Blefaroespasm essencial. In: Nano-Costa M, Schellini AS, Moura EM. *Manual de cirurgia plástica ocular.* São Paulo: Roca; 2003. p.127-

Ministerio da saude 2009.

Moguel-Anchieta S, Dixon-Olivera S, Martinez-Oropeza S, Orozco-Gomez LP. Botulinum toxin as a treatment for strabismus in systemic diseases. Arch Soc Esp Oftalmol 2003; 78(1):9-14.

Oliveira MV, Oliveira AP. Toxina botulínica no tratamento de rugas faciais.

Price J, Farish S, Taylor H, O'Day J. Blepharospasm and hemifacial spasm. Randomized trial to determine the most appropriated location for botulismum toxin injection. Ophthalmology 1997;104:865-8.

POLI, M.A.; LEBEDA, F.J. An overview of clostridial neurotoxins. In: Massaro EJ. Handbook of neurotoxicology. Totowa: Human Press; 2002. p. 293-304.

Silva ALB, Matayoshi S, Iglesias LS, Moura EM. Tratamento dos espasmos faciais com toxina botulínica [abstract]. In: 1º. Congresso Oftalmológico do Mercosul; 1996; Foz de Iguaçu.

Soares EJC, Moura EM, Gonçalves JOR. Cirurgia plástica ocular. São Paulo:Roca; 1997.

Smuts JA, Schultz D, Barnard A - Mechanism of action of botulinum toxin type A in migraine prevention: a pilot study. Headache 2004;44: 801-805.

Wenzel T, Schnider P, Gringl H, Birner P, Nepp J, Auff E. Psychiatric disorders in patient with blepharospasm – a reactive pattern? J Psych Res 2000;48:589-91.