



FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE
ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

MÁRCIA ÉRIKA ROCHA DE SOUSA

**INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES DA TOXINA BOTULÍNICA PARA
HARMONIZAÇÃO OROFACIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

BELO HORIZONTE-MG

2022

MÁRCIA ÉRIKA ROCHA DE SOUSA

**INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES DA TOXINA BOTULÍNICA PARA
HARMONIZAÇÃO OROFACIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

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 Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Allyson Henrique Andrade Fonseca

BELO HORIZONTE-MG

2022

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE
ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Monografia intitulada “Indicações e contraindicações da toxina botulínica para harmonização orofacial: uma revisão integrativa da literatura” de autoria da aluna Márcia Érika Rocha de Sousa, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Allyson Henrique Andrade Fonseca -CETRO-BH – Orientador

Pedro Henrique Rocha Carvalho - CETRO-BH

BELO HORIZONTE-MG

17 de setembro de 2022

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, agradeço por ter tido a chance de acrescentar importantes conceitos, condutas e convivência com pessoas cultas e educadas, representando isso tudo na presença do meu amigo, colega e professor Dr. Allyson Fonseca.

Também fazendo parte intrínseca do que está escrito acima, nada seria possível se não tivesse tido a oportunidade de hoje estar onde estou pelo exemplo de retidão, caráter e princípios simples, mas de extrema importância, da educação recebida pelos meus pais.

Agradeço a todos da minha família que direta ou indiretamente também contribuíram nessa minha jornada.

Ao meu marido Adriano pelo seu companheirismo e contínuo desejo de que eu sempre crescesse cultural e profissionalmente, ao longo desses 14 anos que estamos juntos.

Por fim, nada disso seria possível sem o meu maior guia Jesus Cristo. Eu pedi a ELE em um momento difícil de pandemia para que fosse escolhido um curso em que eu me sentisse bem, um curso em que eu me sentisse “em casa” e que fosse engrandecedor na minha profissão. Após esse pedido, fui surpreendida com uma linda e carinhosa mensagem do meu amigo e colega Dr. Allyson, que cuidou de tudo com muito carinho e zelo que foi essa 2ª turma muito especial de Harmonização Orofacial do Cetro em Belo Horizonte.

Carinhosamente, meus sinceros agradecimentos a todos vocês!!!

RESUMO

A toxina botulínica é uma neurotoxina, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, e para fins terapêuticos, a toxina botulínica A é a mais utilizada. Quando aplicada em pequenas doses, a toxina botulínica bloqueia a liberação de acetilcolina, e, como resultado, o músculo não recebe a mensagem para contrair. Esse efeito dura em média seis meses. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo descrever as indicações e contraindicações da toxina botulínica na harmonização orofacial. Para tanto, foi realizada uma revisão integrativa da literatura nos bancos de dados: LILACS, PUBMED, Scielo, e MEDLINE, contemplando artigos publicados em português e inglês, no período de 2017 a 2022. Foram encontrados 66 artigos e excluídos 59, após a leitura dos títulos, resumos e textos por não fazerem referência ao tema proposto e aos critérios de inclusão. Assim, foram considerados 07 estudos, sendo 02 artigos da base LILACS, 03 artigos da base PUBMED, 01 da base Scielo, e 01 da base MEDLINE. Como resultados, evidencia-se que a utilização da toxina botulínica para harmonização orofacial e/ou tratamentos estéticos possui contraindicações, voltadas para a parte funcional (saúde) e estéticas (desequilíbrio da aparência do paciente). Conclui-se que a utilização da toxina botulínica em tratamentos estéticos oferece resultados previsíveis, com poucos efeitos adversos e está associado a alta satisfação do paciente. Contudo, sugere-se que parâmetros sejam incorporados à prática diária para que as possibilidades de complicação sejam minimizadas ao máximo.

Palavras-chave: toxina botulínica; harmonização orofacial; estética; indicações; contraindicações.

ABSTRACT

Botulinum toxin is a neurotoxin produced by the bacterium *Clostridium botulinum*, and for therapeutic purposes, botulinum toxin A is the most used. When applied in small doses, botulinum toxin blocks the release of acetylcholine, and as a result, the muscle doesn't get the message to contract. This effect lasts for an average of six months. Thus, the present study aimed to describe the indications and contraindications of botulinum toxin in orofacial harmonization. Therefore, an integrative literature review was carried out in the databases: LILACS, PUBMED, Scielo, and MEDLINE, covering articles published in Portuguese and English, from 2017 to 2022. 66 articles were found and 59 were excluded after reading of titles, abstracts and texts for not referring to the proposed theme and inclusion criteria. Thus, 07 studies were considered, 02 articles from the LILACS database, 03 articles from the PUBMED database, 01 from the Scielo database, and 01 from the MEDLINE database. As a result, it is evident that the use of botulinum toxin for orofacial harmonization and / or aesthetic treatments has contraindications, aimed at the functional (health) and aesthetic (imbalance of the patient's appearance). It is concluded that the use of botulinum toxin in aesthetic treatments offers predictable results, with few adverse effects and is associated with high patient satisfaction. However, it is suggested that parameters be incorporated into daily practice so that the possibilities of complications are minimized as much as possible.

Keywords: botulinum toxin; orofacial harmonization; aesthetics; indications; contraindications.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo de ação da toxina botulínica	15
Figura 2 - Representação da estrutura tridimensional da toxina botulínica com os três domínios: de ligação (BD), translocação (TD) e de porção catalítica (CD)	17
Figura 3 - Representação da toxina botulínica, com as cadeias leve e pesada, e o sítio de clivagem proteolítica	18

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais aplicações da toxina botulínica em procedimentos estéticos.	19
Quadro 2 - Contraindicações para uso da toxina botulínica	21
Quadro 3 - Apresentação dos resultados: Revisão Integrativa	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados de acordo com os critérios de inclusão	25
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos	12
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
3.1 Descrição da toxina botulínica e seus tipos.....	13
3.2 Características específicas da toxina botulínica tipo A.....	16
3.3 Diferentes áreas de aplicação da toxina botulínica	18
3.4 Indicações e contraindicações da toxina botulínica tipo A	20
4 METODOLOGIA	22
4.1 Coleta de dados e instrumento de pesquisa	22
4.2 Delimitação do universo e amostra	23
4.3 Análise de dados.....	23
5 RESULTADOS.....	25
6 DISCUSSÃO	29
7 CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

A preocupação com a aparência, boa forma, estética e juventude se apresenta como uma realidade na vida de muitas pessoas, que faz com que cada vez mais o ser humano queira se enquadrar em padrões de beleza da sociedade. Além disso, a expectativa de vida sofreu um aumento aliado ao crescimento do poder aquisitivo, fazendo com que a estética se torne uma área renomada, na qual há estimulação na pesquisa e desenvolvimento, para que seja possível suprir o desejo da população em contornar as marcas do tempo (REIS *et al.*, 2020).

Neste contexto, cabe citar que a estética também é considerada como parte da odontologia como um todo, não sendo apenas uma especialidade. A harmonização orofacial consiste em um conjunto de procedimentos realizados pelo cirurgião-dentista em sua área de atuação (cabeça e pescoço supra-hióidea), responsáveis pelo equilíbrio estético e funcional da face (SOARES, 2020).

Ao considerar que o desafio da geração atual é parecer mais jovem pelo maior tempo possível, a toxina botulínica tem sido aplicada em conjunto com ácidos hialurônicos para o tratamento de assimetria facial, distúrbios temporomandibulares e da dor facial, bruxismo e apertamento; e preocupações estéticas relacionadas à idade ou outras indicações. A aplicação clínica da toxina botulínica também contribuiu para o controle de hábitos parafuncionais, melhorar a estética facial e mudar completamente a qualidade de vida dos pacientes (FLÁVIO, 2019).

A toxina botulínica consiste em uma neurotoxina oriunda da fermentação de uma bactéria chamada *Clostridium botulinum*. Apesar dessa substância ser considerada como um dos venenos mais potentes já encontrados na natureza, em pequenas doses, vem sendo utilizada em diversas situações patológicas e tem seu uso consagrado na estética (BARBOSA; BARBOSA, 2017).

A toxina botulínica foi aprovada nos anos 2000 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e desde a sua aprovação vem sendo utilizada em procedimentos cosméticos no Brasil. Sua utilização vem crescendo consideravelmente em procedimentos estéticos, a fim de retardar, prevenir ou tratar

o envelhecimento e os sinais que o acompanha. O mecanismo de ação da toxina botulínica é a inibição da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos, gerando uma inibição da contração muscular. É muito utilizada por possuir um efeito reversível, tornando-a mais segura quando aplicada de forma correta por um profissional capacitado (MARTINS *et al.*, 2016).

Na prática, quando a toxina é injetada em regiões como ao redor dos olhos, entre as sobrancelhas ou na testa, a substância atua diretamente no músculo, gerando seu relaxamento local, por meio da paralisação. O efeito é sentido nas camadas teciduais superiores, como a pele, levando a diminuição das linhas de expressão e amenizando as rugas estáticas (CECCON, 2019).

Contudo, mesmo apresentando uma alta margem de segurança, a utilização da toxina botulínica pode ocasionar efeitos adversos, que podem estar ou não associados à denervação química. Tais efeitos se apresentam de forma moderada e transitória e com baixa frequência, segundo a literatura científica, embora poucos trabalhos enfatizem e caracterizem a ocorrência dos efeitos adversos (GUERRA NETO, 2016).

Assim este estudo tem o objetivo descrever as indicações e contraindicações da toxina botulínica na harmonização orofacial, por meio de uma revisão integrativa da literatura.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever por meio de uma revisão integrativa da literatura as indicações e contraindicações da toxina botulínica na harmonização orofacial.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever a toxina botulínica e seus tipos;
- Compreender as características específicas da toxina botulínica tipo A e sua ação no organismo;
- Apontar as diferentes áreas de aplicação da toxina botulínica, bem como suas indicações e contraindicações.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Descrição da toxina botulínica e seus tipos

Segundo a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) de Portugal, o botulismo, é o nome atribuído às intoxicações causadas pela bactéria *Clostridium botulinum*, que resulta, em grande parte das situações, da ingestão de uma toxina pré-formada em alimentos contaminados com este micro-organismo. A incidência dessa doença é baixa, mas requer uma atenção particular, pois caso não seja diagnosticada e tratada prontamente, envolve o risco elevado de morte (ASAE, 2020).

A *Clostridium botulinum* é uma bactéria Gram-positiva pertencente à família *Bacillaceae*. Suas células possuem a forma de bastonetes (bacilos), são móveis por flagelos peritricos, que formam esporos e produzem neurotoxinas. Com base nas suas características sorológicas e culturais, as espécies de *Clostridium botulinum* são divididas em quatro subgrupos: I) A, B e F - proteolítico, mesófilo; II) B, E, e F - não proteolítico, psicotrófico; III) C e D - não proteolítico; e IV) G - ligeiramente proteolítico (ASAE, 2020). Com base em sua especificidade sorológica, são considerados ainda sete tipos de toxinas, classificadas de A à G.

Segundo Ventura (2015) existem sete neurotoxinas botulínicas distintas conhecidas como: A, B, C, D, E, F e G, e uma oitava, a H, que ainda está sendo pesquisada. Cada um desses tipos de neurotoxinas, possuem características e massas moleculares diferentes. Os sorotipos A e B são os mais utilizados em prática médico-odontológica, e são capazes de causar efeitos bem conhecidos e controlados sobre a musculatura e outras estruturas de seres humanos que recebem influência colinérgica. No Brasil, a toxina botulínica é encontrada pelos nomes comerciais Botox (Allergan), Dysport (Ipsen), Xeomin (Merz), Prosigne (Cristália) e Botulift (Bérgamo) (SOUZA; MENEZES, 2019).

Embora sejam toxinas antigenicamente distintas e cada uma tenha diferentes potenciais de atividade sobre as células nervosas, praticamente consistem de uma

cadeia pesada e outra leve, que agem inibindo a liberação de acetilcolina na fenda sináptica (BARBOSA; BARBOSA; 2017).

As toxinas produzidas por todos os subgrupos são destruídas nas seguintes condições: 80°C durante 20 a 30 minutos, 85°C durante 5 minutos, ou 90°C durante alguns segundos. As células vegetativas, os esporos e as toxinas de *Clostridium botulinum* não são destruídos pela congelação. Para *Clostridium botulinum* do subtipo I o Potencial Hidrogeniônico (pH) mínimo de crescimento é 4,6, enquanto que para o subtipo II este valor de pH é 5,0. Além disso, a *Clostridium botulinum* é uma bactéria anaeróbia. No entanto, a embalagem com oxigênio não é considerada suficiente para impedir o seu crescimento, pois poderão existir no interior dos alimentos zonas de anaerobiose, onde possa ocorrer o desenvolvimento do organismo e a produção de toxina (ASAE, 2020).

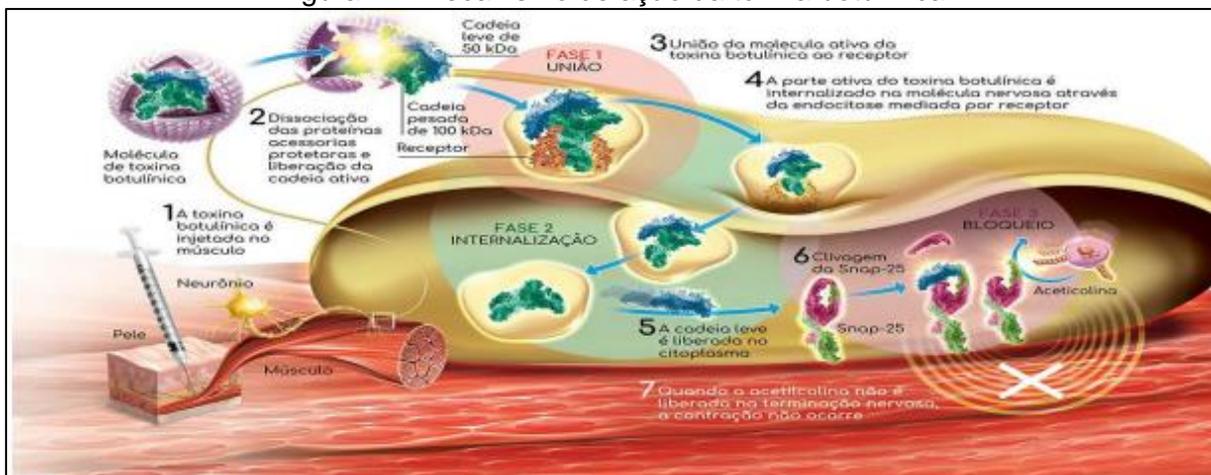
Dessa forma, o Botox ® consiste em uma forma congelada a vácuo e estéril da toxina botulínica, produzida a partir da cultura da cepa *hall* de *Clostridium botulinum* tipo A, desenvolvida em meio hidrolisado de caseína, glicose e extrato de levedura, em que cada frasco-ampola contém 50U/100U ou 200U, albumina humana e cloreto de sódio (BORGES, 2018).

De acordo com Barbosa e Barbosa (2017), essas bactérias quando submetidas a uma temperatura aproximada de 10°C, sem oxigênio e certo nível de acidez, reproduz e secretam a toxina botulínica, que é letal e considerada um dos venenos naturais mais potentes. Contudo, em dosagens baixas, a toxina botulínica pode ser empregada como agente terapêutico em várias condições patológicas, conforme apontam Nogueira e Silva Filho (2015).

A diferença entre o tóxico e o terapêutico está na dose. Uma vez no organismo humano, essa toxina vai apresentar basicamente duas ações distintas, porém, que se complementam. Ela vai ligar-se aos receptores terminais encontrados nos nervos motores, gerando um bloqueio na condução neuromuscular e, entrar nos terminais nervosos e inibir a liberação da acetilcolina. Dessa forma, quando injetada por via intramuscular, em doses terapêuticas, ela produz uma paralisia muscular localizada por denervação química temporária. A denervação química produz uma atrofia do músculo, mas, posteriormente, o músculo acaba desenvolvendo novos receptores extrajuncionais para a acetilcolina e a debilidade que se instalara acaba se revertendo. (NOGUEIRA; SILVA FILHO, 2015, p. 176).

Dessa forma, o processo de inibição da liberação de acetilcolina ocorre por meio de várias etapas, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1 - Mecanismo de ação da toxina botulínica



Fonte: Flávio (2018, p. 20).

Inicialmente, a molécula de toxina botulínica se liga irreversivelmente aos receptores de membrana pré-sináptica do terminal nervoso motor, esses receptores serão responsáveis pela endocitose da neurotoxina na terminação nervosa e pode variar dependendo do sorotipo injetado. A proteína SV2 é o receptor do tipo A, enquanto o do tipo B é a sinaptotagmina (REIS *et al.*, 2020).

Após a sua interiorização, a toxina botulínica sofrerá uma clivagem proteolítica seletiva, tornando-se ativa e dando origem a duas cadeias polipeptídicas, uma leve e outra pesada, “elas são ligadas entre si por uma ponte dissulfeto e essa ligação é fundamental para que a molécula efetue a sua atividade biológica” (REIS *et al.*, 2020, p. 418).

Conforme aponta Silva (2012), em um estudo *in vitro* realizado em ratos, indica que a toxina botulínica possui alta afinidade para ligação aos terminais colinérgicos da membrana pré-sináptica. Entretanto, estudos clássicos a respeito da absorção, distribuição, biotransformação e eliminação não vieram a ser realizados devido à natureza do produto. Por outro lado, estudos realizados numa amostra de ratos apontaram uma difusão lenta no músculo injetado seguida de uma rápida metabolização sistêmica e excreção urinária.

Neste contexto, Silva (2012) ressalta a importância de referir que no músculo, a quantidade de substância marcada, reduz-se até aproximadamente metade, em

cerca de 10 horas. Nas primeiras 24 horas após o procedimento, 60% da substância marcada é excretada pela urina. Dessa forma, a toxina vai metabolizar-se através da protease e os componentes moleculares transformam-se por meio dos circuitos metabólicos normais, em que a distribuição sistêmica das doses terapêuticas da toxina botulínica seja muito pequena.

Além disso, existem alterações das fibras musculares nas regiões bloqueadas, que apresentam um raio de ação da toxina a partir do ponto de injeção em média de 3 centímetros, que variam entre 2 a 4 centímetros (SILVA, 2012).

Assim, quando o corpo percebe que não consegue mais mexer aquela região, ele reage. Cerca de 10 dias após a aplicação, novos terminais nervosos começam a surgir dos neurônios recheados de toxina botulínica para restabelecer o movimento muscular, voltando a linear acetilcolina (LOIOLA, 2018).

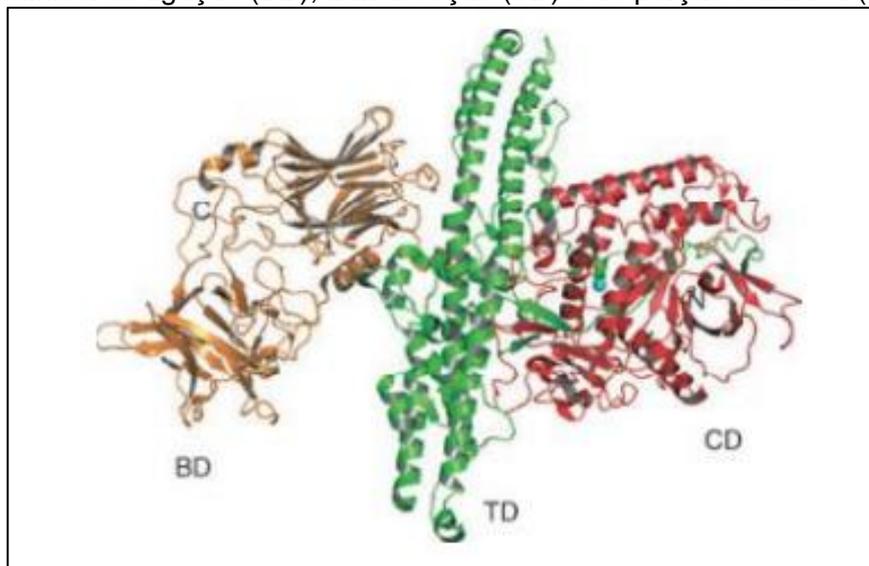
As novas ramificações levam cerca de quatro meses para funcionar plenamente, fazendo com que a toxina perca seu efeito. Posteriormente, a toxina botulínica é incorporada e eliminada das células, e aquele nervo que estava sem ação volta ao normal. As ramificações que surgiram são reabsorvidas, desaparecem, e o músculo volta a se movimentar como antes. Ao final de seis meses da aplicação da toxina, ela já perdeu seu poder e volta a se enrugar (LOIOLA, 2018).

3.2 Características específicas da toxina botulínica tipo A

Guerra Neto (2015) destaca que bioquimicamente, a toxina botulínica A é uma estrutura completa, representada pela fórmula química $C_{6760}H_{10447}N_{1743}O_{2010}S_{32}$ e peso molecular de 150 kDa. O polipeptídeo compreende 2 cadeias: uma leve (50 kDa) e uma pesada (100 kDa) unidas por uma ligação dissulfureto, que é interrompido por ativação de toxina. A toxina botulínica existe "*in vivo*" em forma complexa envolvida por uma camada de proteínas hemaglutinina, para protegê-la de ser destruída pelo ambiente altamente ácido do suco gástrico quando ingerido.

No que se refere a cadeia pesada, a mesma apresenta dois domínios: o de ligação (metade C- terminal da cadeia pesada). Além disso, a toxina botulínica é constituída de três domínios, o catalítico, de translocação e de ligação (Figura 2).

Figura 2 - Representação da estrutura tridimensional da toxina botulínica com os três domínios: de ligação (BD), translocação (TD) e de porção catalítica (CD)

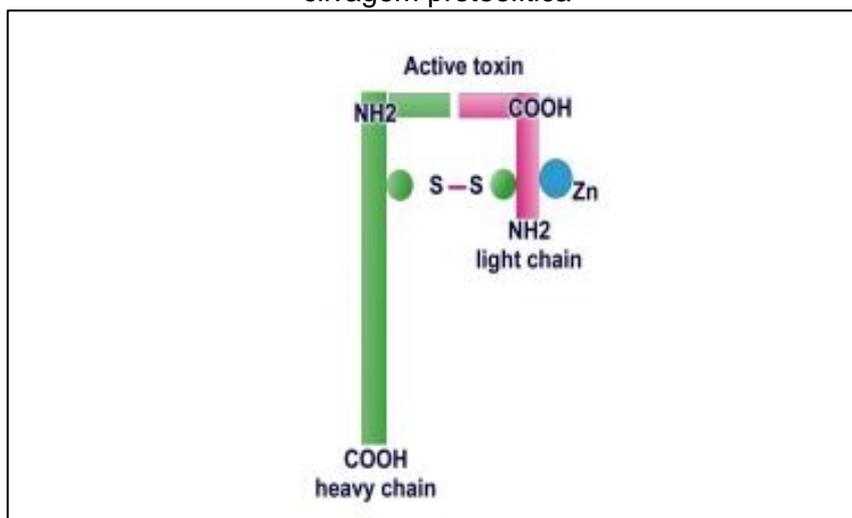


Fonte: Assunção (2013, p. 22).

A cadeia leve é a porção catalítica, que contém o íon zinco, responsável pelo bloqueio da liberação dos neurotransmissores. Já a cadeia pesada é formada por dois domínios, o de ligação (Hn) e de translocação (HC). O domínio de ligação é uma estrutura helicoidal associada com a atividade de fusão de membrana e envolvida com a formação de canais iônicos voltagem dependente. Já o domínio de translocação está envolvido com as ligações específicas aos receptores neuronais existentes na superfície externa dos neurônios colinérgicos periféricos. Assim, a cadeia pesada é responsável pela ligação aos receptores extracelulares e internalização na célula nervosa, além de ajudar a translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurônio (ASSUNÇÃO, 2013).

A parte ativa da molécula da neurotoxina é formada por uma única cadeia polipeptídica composta por 1295 aminoácidos, em que a cadeia leve da toxina botulínica é composta pelos primeiros 447 aminoácidos e a pesada composta pelos aminoácidos restantes (Figura 3). E a ponte dissulfídica é responsável pela integridade da atividade biológica, localizada entre os aminoácidos 430 e 454 (BORGES, 2018).

Figura 3 - Representação da toxina botulínica, com as cadeias leve e pesada, e o sítio de clivagem proteolítica



Fonte: Assunção (2013, p. 23).

Conforme aponta Assunção (2013), as preparações da toxina botulínica são formadas por um complexo ativo representado pela cadeia leve e pesada da toxina e por proteínas não-tóxicas, constituídas de proteína hemaglutinínica (PH) e não hemaglutinínica (PNH), que possuem a função de proteger a neurotoxina da degradação.

3.3 Diferentes áreas de aplicação da toxina botulínica

A toxina botulínica pode ser utilizada para tratamento em diversos campos, tais como: odontológicos, oftalmológicos e neurológicos, porém a mesma é mais evidenciada em tratamentos estéticos (Quadro 1). Sua aplicação é um procedimento não cirúrgico minimamente invasivo, estético, terapêutico, temporário, dose-dependente, potente e eficaz, indicada para o rejuvenescimento facial, melhora do sorriso gengival, rejuvenescimento escrotal, diminuição de queloides e cicatrizes hipertróficas, tratamento de bruxismo, enxaqueca, estrabismo, apresentando uma elevada taxa de eficácia e satisfação dos pacientes, com efeito de duração de aproximadamente 6 meses (GOUVEIA; FERREIRA; SOBRINHO, 2020).

Quadro 1 - Principais aplicações da toxina botulínica em procedimentos estéticos

Aplicação da toxina botulínica em procedimentos estéticos	Descrição
Melhora do sorriso gengival	A aplicação da toxina botulínica para a harmonização do sorriso gengival pode ser feita por profissionais dentistas especializados em estética, uma vez que é necessário que seja feita a análise dentária do paciente, assim como o exame do lábio superior. Os músculos envolvidos no sorriso são: elevador do lábio superior, zigomático maior e o menor e o músculo da asa do nariz.
Melhora da cicatrização da pele, cicatrizes hipertróficas e queloides	A toxina botulínica pode ser usada para melhorar a cicatrização cutânea e evitar queloides e cicatrizes hipertróficas, pois a mesma, reduz a tensão das bordas da ferida durante a cicatrização dando um melhor aspecto a cicatriz. Tal melhora, se dá pela ligação inflexível da neurotoxina com à junção neuromuscular, que como consequência causa a inibição da liberação pré-sináptica de acetilcolina. Sua capacidade de suprimir a contração muscular pode ser usada para reduzir a tensão nas bordas das feridas ou incisões, causando também a diminuição da proliferação de fibroblastos, inibindo a síntese de colágeno tipo I pelos fibroblastos, principal componente da matriz extracelular.
Controle da hiperidrose	A toxina botulínica tem sido utilizada para o tratamento da hiperidrose, e tem sido bastante eficaz devido sua ação como agente neurolítico, causando paralisia muscular por bloquear a transmissão colinérgica dos terminais nervosos pré-sinápticos, que inibem a exocitose de acetilcolina na fenda pré-sináptica.
Rejuvenescimento escrotal	Para a resolução do escroto rugoso, a alternativa de tratamento é a aplicação da toxina. Sabe-se que as rugas são acentuadas pelas contrações do músculo dartos, que ocorre como uma resposta a baixas temperaturas ou a relação sexual. Como o músculo dartos é um músculo liso e a atuação da toxina se dá pela paralisação de músculos lisos, a aplicação da toxina é capaz de intervir diretamente na função do músculo amenizando as rugas e dando um melhor aspecto ao escroto alisando a pele da superfície.
Rejuvenescimento facial	A técnica de injeção intradérmica, tem demonstrado fornecer benefícios em termos de melhora da textura da pele e o rejuvenescimento facial. A técnica de injeção intradérmica ou subdérmica, também conhecida como “micro dosagem”, a qual envolve o uso de uma concentração mais baixa de toxina botulínica do que a formulação tradicional para técnica de injeção intramuscular, que é injetado em várias alíquotas minúsculas sobre as áreas corporais tratadas.

Fonte: adaptado de Gouveia, Ferreira e Sobrinho (2020).

A toxina botulínica também é indicada em diversas situações, no uso terapêutico, as áreas que mais se destacam pela utilização são a oftalmologia, fisioterapia, neurologia, odontologia, ginecologia e urologia. Na oftalmologia sua utilização é recomendada para a correção do estrabismo, blefarospasmo, espasmo hemifacial, nistagmo adquirido, oscilopsia e fasciculação ocular benigna (GOUVEIA; FERREIRA; SOBRINHO, 2020).

Na área da fisioterapia sua utilização está indicada para o tratamento de espasticidades, seqüela de paralisia facial e espasmo lombar. Na área da neurologia é aplicada para distonias cervicais, faciais e de membros, torcicolo espasmódico, discinesia tardia, mioclonias, tremores, cefaleia tensional, espasticidade da esclerose múltipla, paralisia progressiva supranuclear, atrofia multissistêmica, rigidez extrapiramidal, doença de Parkinson e hipercinesia extrapiramidal (FUJITA; HURTADO, 2019).

Na área odontológica, para o tratamento de certas afecções da face e da cavidade oral, como o bruxismo. Na área ginecologia é indicada para vaginismo, vulvodínea e mamilo irritável. E na área de urologia é a recomendada para bexiga neurogênica, prostatite e hipertrofia benigna da próstata (FUJITA; HURTADO, 2019).

3.4 Indicações e contraindicações da toxina botulínica tipo A

Para Souza e Cavalcanti (2016) a toxina botulínica pode ter inúmeras funções, sendo utilizada em casos de falta do controle do movimento, incluindo uma imensa variedade de distúrbios oftalmológicos, gastrointestinais, urológicos, ortopédicos, dermatológicos, secretórias, dolorosas e cosméticas; para musculatura espástica, distonia de membros, dor, distonia mandibular, lingual, cervical laríngea.

No geral, a utilização da toxina botulínica contribui para o controle das contrações. No tratamento da espasticidade, a utilização da toxina botulínica, em conjunto com Fisioterapia, é um método útil para reabilitação de pacientes que apresentam espasticidade, inclusive os que tiveram Traumatismo Crânio Encefálico (TCE) por acidentes, quedas ou armas (SOUZA; CAVALCANTI, 2016).

Para Borges (2018) a toxina botulínica consiste em uma terapia farmacológica que traz efeitos e benefícios ao paciente com espasticidade, como por exemplo, o ganho de amplitude de movimento e melhora da função dos membros afetados. Dessa forma, o tratamento da espasticidade com a toxina botulínica possui maior êxito quando a administração segue critérios, como: ajuste da dose em conformidade com a idade, com o peso, grau de espasticidade e musculatura administrada. Embora existam pesquisas sobre os efeitos da toxina, é necessário alertar sobre as possíveis contraindicações absolutas e relativas (Quadro 2).

Quadro 2 - Contraindicações para uso da toxina botulínica

Absolutas	Relativas
Alergia ao medicamento e aos componentes.	Doença neuromuscular.
Infecção no sítio do bloqueio.	Pessoas que necessitam da expressão facial.
Gravidez e aleitamento.	Coagulopatia associada e/ou descompensada.
Expectativa irreal do paciente.	Doença autoimune em atividade.
Instabilidade emocional.	Falta de colaboração do paciente.
	Uso de potencializadores como aminoglicosídeos em até 4 semanas antes do procedimento.
	Uso de aspirina ou anti-inflamatórios não esteroides em até 4 semanas antes do procedimento.

Fonte: Borges (2018, p. 16).

Cabe ainda considerar que a toxina botulínica representa a terapia padrão-ouro para a espasticidade focal após um Acidente Vascular Cerebral (AVC), com baixa prevalência de complicações, reversibilidade e eficácia na redução da hipertonia espástica. Atualmente, as diretrizes sugerem o emprego de uma dosagem de até 600 unidade (U) de toxina botulínica para tratar a espasticidade após o AVC, principalmente para evitar efeitos adversos e o desenvolvimento de anticorpos contra a neurotoxina (BORGES, 2018).

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, realizado por meio de uma revisão integrativa da literatura. Tal método de pesquisa permite a busca, a avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis sobre o tema pesquisado. Consiste na construção de uma análise ampla da literatura, contribuindo para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, assim como reflexões sobre a realização de futuros estudos (MENDES; SILVEIRA, 2008).

O referido método, também inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos. Trata-se de um método de pesquisa que permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo (SILVA, 2014).

Conforme destaca Silva (2014), a revisão integrativa da literatura se apresenta como um método valioso, pois muitas vezes os profissionais não têm tempo para realizar a leitura de todo o conhecimento científico disponível devido ao volume alto, além da dificuldade para realizar a análise crítica dos estudos.

4.1 Coleta de dados e instrumento de pesquisa

A busca dos estudos foi realizada no período de agosto a setembro de 2022, nas seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Library* (SciELO), Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Público/editora MEDLINE (PubMed), e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) contidas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/BIREME).

Os descritores foram definidos de acordo com os Descritores em Ciências de Saúde

(DeCS/MeSH) da BIREME. Dessa forma, para a realização da busca, foram utilizadas combinações entre os seguintes descritores: toxina botulínica, harmonização orofacial, estética, indicações, contraindicações, *botulinum toxin*, *orofacial harmonization*, *aesthetics*, *indications*, *contraindications*.

Para a busca dos artigos foi utilizado o operador booleano AND, que informa ao sistema de busca como combinar os descritores para adição entre os termos.

4.2 Delimitação do universo e amostra

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos em português e inglês, publicados nos últimos cinco anos (entre 2017 a 2022), nas bases de dados da LILACS, PubMed, Scielo, e MEDLINE, com textos e resumos completos e disponíveis nas bases utilizadas para consulta e que apresentassem em sua discussão considerações acerca da temática abordada.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos que divergiram do objetivo da pesquisa e publicados anteriormente a data delimitada. Os artigos selecionados foram analisados de acordo com o título, ano de publicação, idioma, tipo e base de dados.

4.3 Análise de dados

Os passos do método da revisão integrativa da literatura são: a identificação do problema; a busca da literatura delimitada através de palavras-chave, base de dados, aplicação dos critérios definidos para seleção dos artigos, avaliação e análise dos dados obtidos.

Após o levantamento dos artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, elaborou-se uma tabela que representa as buscas nas

diferentes bases de dados, e a relação entre o número de artigos selecionados em cada uma dessas bases de dados. Posteriormente, foram elencadas a quantidade de artigos encontrados, a quantidade que correspondia aos critérios de inclusão, a quantidade de artigos que estavam fora do tema, e a quantidade de artigos duplicados.

Em seguida elaborou-se um quadro com os artigos selecionados contendo em cada coluna o nome dos autores e base bibliográfica, os objetivos dos artigos, métodos utilizados e resultados encontrados, a fim de responder à questão norteadora deste estudo. Com as informações coletadas neste quadro foi possível realizar uma discussão dos resultados encontrados.

5 RESULTADOS

A Tabela 1 representa os resultados das buscas nas bases de dados: LILACS, PubMed, Scielo e MEDLINE, e a relação entre o número de artigos selecionados em cada uma dessas bases de dados.

Tabela 1 - Resultados de acordo com os critérios de inclusão

Base de Dados	Descritores relacionados em Português /Inglês	Artigos Selecionados
LILACS	48	02
PubMed	08	03
Scielo	01	01
MEDLINE	09	01
TOTAL	66	07

Fonte: dados da pesquisa.

Foram encontrados 66 artigos dos quais apenas 28 artigos correspondiam aos critérios de inclusão. Desse total, 16 estavam fora do tema; e 5 eram duplicados, pois estavam em mais de uma plataforma digital, e somente 07 artigos foram considerados para análise e discussão.

O Quadro 3 apresenta uma síntese dos resultados encontrados nos artigos utilizados para discussão deste estudo.

Quadro 3 - Apresentação dos resultados: Revisão Integrativa

Autores, ano, base bibliográfica e título	Objetivos	Métodos	Resultados	Indicações e contraindicações da toxina botulínica na harmonização orofacial
<p>Siqueira <i>et al.</i> (2017)</p> <p>LILACS</p> <p>Benefícios e implicações da toxina botulínica em tratamento estético</p>	<p>Descrever as vantagens e efeitos colaterais do uso desnecessário da toxina botulínica em procedimento estético.</p>	<p>Estudo bibliográfico, descritivo de natureza qualitativa.</p>	<p>Evidenciou-se que os principais riscos e agravos inclui sangramento, edema no local da aplicação, assimetria, ptose palpebral, perda de expressão e cefaleia, cujos riscos são expressos por dúvidas e insatisfações do usuário que fica desacreditado.</p> <p>Esses riscos podem ser diminuídos se a realização do procedimento for pautada em protocolos preconizados com treinamento do profissional. Cabe aos profissionais buscar aperfeiçoamento técnico e científico para aplicação da toxina botulínica dentro dos protocolos de segurança.</p>	<p>A indicação estética da toxina botulínica está relacionada aos padrões de beleza, a valores sociais e culturais. As contraindicações estão relacionadas a avaliação e critério médico, de acordo o quadro clínico do paciente. As principais contraindicações são: uso em pacientes com doenças no sistema nervoso periférico ou com desordens neuromusculares; coadministração de antibióticos que contêm aminoglicosídeos ou outros agentes que interferem na transmissão neuromuscular; uso no tratamento de pacientes com processos inflamatórios presentes na pele e no local em que é realizada a aplicação; gravidez e amamentação.</p>
<p>Galadari <i>et al.</i> (2021)</p> <p>LILACS</p> <p>Uso de abobotulinumtoxina para tratamentos cosméticos no pescoço e nas áreas média e inferior da face: uma revisão sistemática.</p>	<p>Identificar todas as evidências relevantes sobre as abordagens de tratamento e os resultados do aboBoNT-A como tratamento cosmético das áreas média e inferior da face e pescoço.</p>	<p>Revisão sistemática.</p>	<p>O estudo evidencia a eficácia do aboBoNT-A, com resultados positivos, incluindo rugas, redução do músculo masseter e grau de sorriso gengival em comparação com antes do tratamento. Nenhum evento adverso grave foi relatado, com alta satisfação dos pacientes.</p>	<p>A abobotulinumtoxina (aboBoNT-A) tem sido usada para vários fins cosméticos, incluindo a minimização de linhas moderadas a graves, ou outras indicações cosméticas, na face e pescoço.</p> <p>O artigo não trata de nenhuma contraindicação.</p>
<p>Sethi <i>et al.</i> (2021)</p> <p>PubMed</p>	<p>Realizar uma revisão das complicações devido ao uso de</p>	<p>Pesquisa bibliográfica.</p>	<p>Foram apontados vários efeitos adversos relacionados à injeção associados (EA) às toxinas</p>	<p>A toxina botulínica é comumente indicada no tratamento de rugas e rejuvenescimento facial. Embora esses</p>

Uma revisão das complicações devido ao uso de toxina botulínica A para indicações cosméticas.	toxina botulínica A para indicações cosméticas.		botulínicas, como eritema, edema, dor, ptose da pálpebra ou sobrecelha e equimose. A maioria geral dos eventos adversos identificados são leves e temporários	métodos de tratamento sejam relativamente seguros, podem ocorrer efeitos colaterais graves.
Landau <i>et al.</i> (2020) PubMed Complicações da toxina botulínica em indicações estéticas registradas e off-label.	Realizar uma sinopse sistemática de complicações que podem ocorrer durante o uso de BTXA para a maioria das indicações estéticas atualmente disponíveis.	Revisão sistemática.	Reações adversas no uso da toxina botulínica podem ocorrer como resultado do procedimento de injeção, devido ao efeito biológico do produto ou idiossincraticamente. As reações associadas incluem dor, hematomas e inchaço nos locais de injeção.	Indicação estética da toxina botulínica. Os efeitos adversos devido ao efeito biológico da BTXA podem ser classificados em funcionais (saúde em geral) e estéticos (desequilíbrio da aparência do paciente).
Borba, Matayoshi e Rodrigues (2022) PubMed Evitando complicações no tratamento da face superior com toxina botulínica: um guia prático.	Descrever as principais complicações do tratamento com BoNT na face superior e apresentar um guia prático baseado em evidências atuais sobre como evitá-las.	Pesquisa bibliográfica.	As principais complicações secundárias às injeções de BoNT na face superior são: ptose de pálpebra ou sobrecelha, assimetria de sobrecelha, diplopia, lagofalmo, ectrópio palpebral e proeminência das bolsas palpebrais. Para evitar tais complicações, é necessário o conhecimento da anatomia dessa região e um planejamento adequado e individualizado com base nos padrões existentes do músculo frontal, glabella e pés de galinha.	Indicação estética da toxina botulínica. Na face superior, o tratamento com BoNT oferece resultados previsíveis, tem poucos efeitos adversos e está associado a alta satisfação do paciente. No entanto, sugere-se que os parâmetros comentados e as áreas de segurança sejam incorporados à prática diária para que as possibilidades de complicações sejam minimizadas ao máximo.
Gangigatti <i>et al.</i> (2021) Scielo	Avaliar a eficácia e segurança da toxina botulínica-A para melhorar a estética no	Revisão sistemática.	O sexo e a idade mostraram ter efeito direto na eficácia. As dores de cabeça foram o efeito adverso mais comum, seguido de	O tratamento com toxina botulínica-A é indicado para melhorar a estética do complexo facial é eficiente e seguro em todas as dosagens recomendadas. A

<p>Eficácia e segurança da toxina botulínica A para melhorar a estética do complexo facial: uma revisão sistemática.</p>	<p>complexo facial e correlacioná-la com a dosagem e os efeitos secundários.</p>		<p>hematomas no local da injeção; todos os efeitos adversos foram resolvidos em 3-4 dias.</p>	<p>presença de proteínas complexas influenciou a eficácia do BoNT-A. Os efeitos adversos musculares indesejáveis à volta dos olhos foram mais predominantes no tratamento da região glabellar. Não foi encontrada qualquer correlação entre a dosagem de BoNT-A e os efeitos secundários, contudo, um aumento da dosagem nem sempre levou a um aumento da eficácia.</p>
<p>Souza e Menezes (2019)</p> <p>MEDLINE</p> <p>Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival.</p>	<p>Apresentar uma revisão a respeito da toxina botulínica, que se tornou uma ferramenta bastante utilizada como método complementar ou exclusivo na correção do sorriso gengival.</p>	<p>Revisão de literatura.</p>	<p>O emprego da toxina botulínica como método de tratamento conservador pelo cirurgião-dentista é viável desde que possua conhecimento da anatomia facial, interações entre os músculos e farmacologia da neurotoxina, garantindo assim segurança, melhoria na estética do sorriso e satisfação do paciente.</p>	<p>Indicação para correção de sorriso gengival/estética. A contraindicação da toxina botulínica é para indivíduos que apresentam alergia aos componentes da fórmula, processo infeccioso no local da injeção, tratamento concomitante aminoglicosídeo ou estreptomicina, distúrbios generalizados da atividade muscular, distúrbios do sangramento e uso de anticoagulantes, injeção intramuscular, gravidez e lactação; casos de distúrbios neuromusculares como miastenia grave, esclerose amiotrófica lateral, miopatias e síndrome de Lambert Eaton.</p>

Fonte: dados da pesquisa.

6 DISCUSSÃO

O trabalho realizado por Siqueira *et al.* (2017), tinha como objetivo descrever as vantagens e efeitos colaterais do uso desnecessário da toxina botulínica em procedimento estético. O estudo evidenciou que os principais riscos e agravos incluem sangramento, edema no local da aplicação, assimetria, ptose palpebral, perda de expressão e cefaléia, cujos riscos são expressos por dúvidas e insatisfações do usuário que fica desacreditado.

Os riscos apontados por Siqueira *et al.* (2017), podem ser diminuídos ao realizar o procedimento pautado em protocolos preconizados com treinamento do profissional. O estudo ainda destaca a necessidade do profissional em buscar aperfeiçoamento técnico e científico para a aplicação da toxina botulínica dentro dos protocolos de segurança, que irão refletir em resultados seguros e na alta satisfação dos pacientes.

Segundo Siqueira *et al.* (2017), a toxina botulínica vem sendo utilizada como alternativa para o tratamento de algumas patologias e prevenção de rugas, e sua indicação estética está voltada para atender os padrões de beleza, valores sociais e culturais humanos. A busca por um padrão de beleza, ou mesmo para o bem-estar e autoestima, levam as pessoas a buscarem tratamentos estéticos mais baratos e menos invasivos do que cirurgias plásticas, como no caso da toxina botulínica.

Galadari *et al.*, (2021), ressalta que a toxina botulínica tem sido utilizada para vários fins cosméticos, tais como: minimização de linhas moderadas a graves, sorriso gengival/assimétrico, linhas de marionete, volume do músculo masseter, rugas nasais, rugas periorais e o músculo platíma. O estudo evidenciou a eficácia da utilização da toxina botulínica para tratamentos estéticos nas áreas média e inferior da face e no pescoço. Além disso, nenhum evento adverso grave foi relatado, e a satisfação do cliente foi alta.

No trabalho de Sethi *et al.* (2021), foi realizada uma revisão das complicações devido ao uso de toxina botulínica A para indicações cosméticas. Como resultados, verificou-se que a toxina botulínica A, fornece uma ampla variedade de benefícios

terapêuticos e estéticos, sendo uma das toxinas mais potentes encontradas no mundo. É indicada para o tratamento de rugas e rejuvenescimento facial. Contudo, apesar de ser um método relativamente seguro, podem ocorrer efeitos colaterais graves, como por exemplo: como eritema, edema, dor, ptose da pálpebra ou sobranceira e equimose, que podem ser leves ou moderados. Assim, à medida que o uso de toxinas se torna cada vez mais comum, espera-se que os eventos adversos também aumentem. Os profissionais necessitam estar cientes dos eventos adversos e os pacientes devem ser informados sobre eles antes de realizar esses procedimentos.

Estudo semelhante foi realizado por Landau *et al.* (2020), ao descrever sobre as complicações da toxina botulínica em indicações estéticas registradas e *off-label*, em que são discutidas a abordagem para a prevenção e gestão dos procedimentos. O trabalho apontou efeitos adversos devido ao efeito biológico da toxina botulínica A, que foram classificados como funcionais e estéticos.

Os efeitos funcionais referem-se a complicações que afetam a saúde geral ou distorcem a atividade dos músculos com importância funcional. Já as complicações estéticas podem ser definidas quando o objetivo do tratamento não é alcançado ou cria-se um novo desequilíbrio na aparência do paciente (LANDAU *et al.*, 2020).

Para Borba, Matayoshi e Rodrigues (2022), quando as zonas de segurança são respeitadas, a chance de qualquer evento adverso é nula. Dessa forma, os autores buscaram descrever as principais complicações do tratamento com a toxina botulínica na face superior, além de apresentar formas de evitá-las. Dentre as principais complicações secundárias às injeções de toxina botulínica na face superior, destacam-se: ptose de pálpebra ou sobranceira, assimetria de sobranceira, diplopia, lagoftalmo, ectrópio palpebral e proeminência das bolsas palpebrais.

Para que tais complicações sejam evitadas, é necessário que o profissional tenha um conhecimento aprofundado da anatomia dessa região e um planejamento adequado e individualizado, baseado nos padrões existentes do músculo frontal, glabella e pés de galinha (BORBA; MATAYOSHI; RODRIGUES, 2022).

Em seu estudo, Gangigatti *et al.*, (2021), discorre sobre a eficácia e a segurança da toxina botulínica A, para melhorar a estética do complexo facial e correlaciona-los com a dosagem e efeitos colaterais, por meio de uma revisão sistemática. Evidenciou-se a eficácia e segurança do tratamento com a toxina botulínica A para melhorar a estética do complexo facial, além disso, o estudo destacou que a presença de proteínas complexantes influenciou a eficácia da toxina botulínica A. Efeitos adversos musculares indesejáveis ao redor dos olhos foram mais predominantes no tratamento da região glabellar.

Não foi encontrada correlação entre a dosagem de toxina botulínica A e os efeitos colaterais, contudo, o aumento da dosagem nem sempre levou a um aumento na eficácia. As regiões da testa apresentaram maiores taxas de melhora entre 20U a 50U, com efeito com duração de até 120 dias. Dores de cabeça foram o efeito adverso mais comum, seguido de hematomas no local da injeção; todos os efeitos adversos foram resolvidos dentro de 3 a 4 dias (GANGIGATTI *et al.*, 2021).

Souza e Menezes (2019), apresentaram uma revisão de literatura voltada para a aplicação da toxina botulínica como método complementar ou exclusivo na correção do sorriso gengival. Foram apontados resultados positivos na utilização da toxina botulínicas na odontologia, por ser uma técnica rápida, segura e menos invasiva.

Dessa forma, de acordo com Souza e Menezes (2019), o cirurgião-dentista deve dominar a anatomia facial, estar capacitado para as aplicações no músculos-alvo e atuar somente em sua respectiva área de competência, para que possa promover segurança, conforto e satisfação aos pacientes.

7 CONCLUSÃO

A toxina botulínica é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, a mesma responsável pela doença denominada de botulismo, que paralisa os músculos e quando não tratada de forma rápida pode levar à morte. Contudo, essa toxina possui algumas variações, sendo a do tipo A utilizada para fins estéticos. Além disso, ela pode ser utilizada em outras áreas como a oftalmologia, a fisioterapia, a neurologia, a odontologia, a ginecologia e a urologia.

No que se refere a utilização da toxina botulínica para harmonização orofacial e/ou tratamentos estéticos, observa-se que a mesma possui contraindicações, voltadas para a parte funcional (saúde) e estéticas (desequilíbrio da aparência do paciente). Dessa forma, cabe destacar as principais contraindicações apontadas nos estudos analisados: pacientes portadores de doenças no sistema nervoso periférico, distúrbios neuromusculares; coadministração de antibióticos que contêm aminoglicosídeos; uso no tratamento de pacientes com processos inflamatórios presentes na pele e no local da aplicação; gravidez e amamentação.

No contexto ético, cabe ao profissional deliberar de forma clara ao paciente, todas as situações, condições e determinações que envolvem a utilização da toxina botulínica. Tal atitude, irá proporcionar proteção, transparência, confiabilidade e organização na aplicação do tratamento, bem como definirá as responsabilidades tanto do profissional quanto do paciente.

Em síntese, os achados na literatura científica apontam os benefícios e a eficácia da utilização da toxina botulínica tipo A em tratamentos estéticos faciais, por ser um método mais acessível financeiramente, minimamente invasivo e temporário.

Assim, espera-se que os achados apresentados nesta revisão integrativa possam contribuir para uma compreensão mais ampla e técnica sobre a relação entre as indicações e contraindicações da utilização da toxina botulínica na harmonização orofacial.

REFERÊNCIAS

- ASAE – Autoridade de Segurança Alimentar e Económica. ***Clostridium botulinum***. 2020. Disponível em: <https://www.asae.gov.pt/seguranca-alimentar/riscos-biologicos/clostridium-botulinum.aspx>. Acesso em: 05 set. 2022.
- ASSUNÇÃO, Daniele Priscila da Silva Fardin de. **Desenvolvimento, caracterização e avaliação de nanocarregadores contendo acetil hexapeptídeo-3 e toxina botulínica tipo A**. 2013. 64 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual de Ponta Grossa, 2013. Disponível em: <https://tede2.uepg.br/jspui/bitstream/prefix/113/1/Daniele%20Priscila.pdf>. Acesso em: 06 set. 2022.
- BARBOSA, Célia Marisa Rizzatti; BARBOSA, José Ricardo de Albergaria. **Toxina botulínica em odontologia**. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2017.
- BORBA, André; MATAYOSHI, Suzana; RODRIGUES, Matheus. Avoiding complications on the upper face treatment with botulinum toxin: a practical guide. **Aesthetic Plastic Surgery**, p. 1-10, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34341857/>. Acesso em: 02 set. 2022.
- BORGES, Michelle Jayme. **Efeito da toxina botulínica tipo A no tratamento de espasticidade de pacientes com sequelas de AVC**. 2018. 90f. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde) – Universidade Federal de Goiás, Jataí, 2018. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/8851/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20-%20Michelle%20Jayme%20Borges%20-%202018.pdf>. Acesso em: 06 set. 2022.
- CECCON, Mariana. **Fazer “careta” durante exercícios físicos intensos reduz duração do Botox**. Gazeta do Povo, 2019. Disponível em: <https://www.gazetadopovo.com.br/viver-bem/saude-e-bem-estar/exercicios-fisicos-intensos-reduzem-duracao-do-botox/>. Acesso em: 05 set. 2022.
- FLÁVIO, Altamiro. **Toxina Botulínica para harmonização facial**. Nova Odessa, SP: Napoleão, 2019.
- FUJITA, Rita Lilian Rodrigues; HURTADO, Carola Catalina Navarro. 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. Disponível em: <http://periodicos.saolucas.edu.br/index.php/resc/article/view/1269>. Acesso em: 05 set. 2022.
- GALADARI, Hassan *et al.* Use of AbobotulinumtoxinA for Cosmetic Treatments in the Neck, and Middle and Lower Areas of the Face: A Systematic Review. **Toxins**, v. 13, n. 2, p. 169, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1007866>. Acesso em: 07 set. 2022.

GANGIGATTI, Ritu et al. Efficacy and safety of Botulinum toxin A for improving esthetics in facial complex: A systematic review. **Brazilian Dental Journal**, v. 32, p. 31-44, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bdj/a/KSGHx6TWrF9GgWgXyQQXC4z/>. Acesso em: 09 set. 2022.

GOUVEIA, Beatriz Nunes; FERREIRA, Luciana de Lara Pontes; SOBRINHO, Hermínio Maurício Rocha. O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v. 6, n. 16, p. 56-63, 2020. Disponível em: <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/72>. Acesso em: 08 set. 2022.

GUERRA NETO, Pedro Gonçalves da Silva. **Toxina botulínica Tipo A: ações farmacológicas e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais**. 2016. 47 f. Monografia (Especialização em Biomedicina Estética) – Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional, Recife, 2016. Disponível em: <https://www.cceursos.com.br/img/resumos/2-toxina-botul-nica-tipo-a-a--es-farmacol-gicas-e-riscos-do-uso-nos-procedimentos-est-ticos-faciais.pdf>. Acesso em: 04 set. 2022.

LANDAU, Marina *et al.* Botulinum toxin complications in registered and off-label aesthetic indications. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 19, n. 10, p. 2484-2490, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocd.13667>. Acesso em: 09 set. 2022.

LOIOLA, Rita. **Como o Botox estica o rosto?** Super Interessante, 2018. Disponível em: <https://super.abril.com.br/mundo-estranho/como-o-botox-estica-o-rosto/>. Acesso em: 06 set. 2022.

MARTINS, Romário Rodrigues; SILVEIRA, Alann Myller Martins; RAULINO NETO, João da Silva; MARTINS, Júlio César Guerra; PESSOA, Cinara Vidal. Toxina botulínica tipo A no tratamento de rugas: uma revisão de literatura. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 3, n. 1, 2016. Disponível em: <http://reservas.fcrs.edu.br/index.php/mostracientificafarmacia/article/view/1271>. Acesso em: 02 set. 2022.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758-764, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ>. Acesso em: 08 set. 2022.

NOGUEIRA, Alexandre Verzani; SILVA FILHO, Germano Nunes. **Microbiologia**. Florianópolis: Biologia/EaD/UFSC, 2015.

REIS, Letícia Caroline dos; LUZ, Diana Uchôas; SILVA, Anna Beatriz Aves da; FERNANDES, Flaviana Ribeiro; ASSIS, Isabela Bacelar de. Desvendando o uso da toxina botulínica na estética e em enfermidades. **Revista Saúde em Foco**, v. 1, n. 1, p. 413- 437, 2020. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2020/12/DESVENDANDO-O-USO-DA-TOXINA->

BOTUL%3%8DNICA-NA-EST%3%89TICA-E-EM-ENFERMIDADES-413-%C3%A0-437.pdf. Acesso em: 06 set. 2022.

SETHI, Nitin *et al.* A review of complications due to the use of botulinum toxin A for cosmetic indications. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 45, n. 3, p. 1210-1220, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-020-01983-w>. Acesso em: 03 set. 2022.

SILVA, Joana Filipa Nogueira. **A aplicação da toxina botulínica e suas complicações: revisão bibliográfica**. 2012. 154f. Dissertação (Mestrado em Medicina Legal) – Universidade do Porto, Porto, 2012. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/57190/2/Joana%20Filipa%20Nogueira%20da%20Silva%20%20pdf.pdf>. Acesso em: 08 set. 2022.

SILVA, Mariana Lobato dos Santos Ribeiro. O papel do profissional da Atenção Primária à Saúde em cuidados paliativos. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 9, n. 30, p. 45-53, 2014. Disponível em: <https://rbmfc.emnuvens.com.br/rbmfc/article/view/718>. Acesso em: 09 set. 2022.

SIQUEIRA, Adilmari Maria de; LEMES, Demir Santos; SENE, Joelino da Silva; CARDOSO, Belgath Fernandes. Benefícios e implicações da toxina botulínica em tratamento estético. **Centro Universitário de Várzea Grande**, p. 1-9, 2017. Disponível em: <http://www.repositoriodigital.univag.com.br/index.php/biomedicina/article/viewFile/514/498>. Acesso em: 11 set. 2022.

SOARES, Priscila Andrade. **Harmonização orofacial e suas implicações em odontologia**. 2020. 22 f. Artigo (Bacharelado em Odontologia) – Centro Universitário São Lucas, Porto Velho, 2020. Disponível em: <http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/4012/Priscila%20Andrade%20Soares%20-%20Harmoniza%C3%A7%C3%A3o%20orofacial%20e%20suas%20implica%C3%A7%C3%B5es%20em%20odontol.pdf?sequence=1>. Acesso em: 11 set. 2022.

SOUZA, Keila Silva; MENEZES, Lucilia Fonseca de. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. **SALUSVITA**, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019. Disponível em: https://secure.unisagrado.edu.br/static/biblioteca/salusvita/salusvita_v38_n3_2019/salusvita_v38_n3_2019_art_15.pdf. Acesso em: 10 set. 2022.

SOUZA, Oneide Aparecida; CAVALCANTI, Daniella da Silva Porto. Toxina botulínica Tipo A: aplicação e particularidades no tratamento da espasticidade, do estrabismo, do blefaroespasma e de rugas faciais. **Saúde & Ciência em Ação**, Goiânia, v. 3, n. 1, p. 58-70, ago./dez. 2016. Disponível em: <http://www.revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/233>. Acesso em: 09 set. 2022.

VENTURA, Nelson João Carneiro. **As neurotoxinas de *Clostridium sp.* – Os mecanismos de ação e sua importância clínica**. 2015. 85f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5295/1/PPG_12404.pdf.
Acesso em: 08 set. 2022.