

## **EFEITOS DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO ODONTOLÓGICO**

### **EFFECTS OF BOTULINUM TOXIN IN DENTAL TREATMENT**

ELEDIANE MARIA GRODERS **IKEDA**. Aluna do Curso de Graduação em Odontologia do Centro Universitário Ingá UNINGÁ.

RENATA CRISTINA GOBBI DE **OLIVEIRA**. Professora do Curso de Graduação e do Mestrado em Odontologia do Centro Universitário Ingá UNINGÁ.

RICARDO CESAR GOBBI DE **OLIVEIRA**. Professor do Curso de Graduação e do Mestrado em Odontologia do Centro Universitário Ingá UNINGÁ.

KARINA MARIA SALVATORE DE **FREITAS**. Coordenadora do Mestrado em Odontologia do Centro Universitário Ingá UNINGÁ.

Rod PR 317, 6114, Maringá-PR, CEP 87035-510. E-mail: recgo@hotmail.com

#### **RESUMO**

O presente artigo tem como objetivo analisar os efeitos da toxina botulínica (TXB) no tratamento odontológico, assunto esse que vem sendo estudado na literatura científica atual. Por apresentar diferentes taxonomias e aspectos diagnósticos, existe uma dificuldade em determinar uma padronização aceitável de diagnóstico odontológico. Resultados de estudos mostraram que aplicações intramusculares de BTX-A é um tratamento efetivo para uma variedade de desordens de movimento, pois, inibe a liberação exocitótica da acetilcolina nos terminais nervosos motores levando a uma diminuição da contração muscular. A toxina tornou-se útil, tanto em tratamentos clínicos e terapêuticamente, pois contribui para uma série de condições onde existe excesso de contração muscular. Com os avanços científicos, no ramo da Odontologia ficou constatado que o bruxismo é causado por altos níveis de atividade motora na musculatura da mandíbula centralmente mediada, indicando que a redução da atividade muscular induzida pelo uso da BTX-A pode ser benéfica para o tratamento destes casos dentre outros diagnósticos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Tratamento. Odontologia. Avanços Científicos.

#### **ABSTRACT**

The present article aims to analyze the effects of botulinum toxin (TXB) on dental treatment, a topic that has been studied in the current scientific literature. Because it presents different taxonomies and diagnostic aspects, there is a difficulty in determining an acceptable standardization of dental diagnosis. Results of studies have shown that intramuscular applications of BTX-A are an effective treatment for a variety of movement disorders because it inhibits the exocytotic release of acetylcholine at the motor nerve terminals leading to a decrease in muscle contraction. The toxin has become useful both in clinical and therapeutical treatments as it contributes to several conditions where there is excess muscle contraction. With the scientific advances in the field of Dentistry it has been observed that bruxism is caused by high levels of motor activity in the centrally-mediated mandible musculature, indicating that the

reduction of muscle activity induced by the use of BTX-A may be beneficial for the treatment of these among other diagnoses.

**KEYWORDS:** Treatment. Dentistry. Scientific Advances.

## INTRODUÇÃO

O Botox® é um grande auxílio, nos tratamentos de saúde por ser uma droga que aplicada por profissionais especializados atinge níveis de segurança altos, resultando em satisfação ao paciente (NUNES 2010).

A Toxina Botulínica do tipo A (TXB-A), conhecida popularmente como Botox®, é um agente biológico, obtido em laboratório, substância produzida pela bactéria denominada *Clostridium botulinum*, uma bactéria gram-positiva e anaeróbica (SPOSITO, 2009).

Uma das mais potentes toxinas, resultante do processo da fermentação do *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbia gram-positiva em forma de esporo encontrada comumente no solo e em ambientes marinhos no mundo; possui sorotipos imunologicamente distintos, sendo identificados como: A, B, C1, D, E, F e G, que são neurotoxinas (outra TxB, a C2, produzida pelo *C. botulinum*, não é neurotoxina) (COLHADO et al., 2009).

Identificada em estudos como veneno em 1822, e com o avanço da tecnologia tornou-se um agente terapêutico. No organismo humano, quando injetada por via intramuscular, essa toxina ligasse aos receptores terminais encontrados nos nervos motores, gerando um bloqueio na condução neuromuscular ao entrar nos terminais nervosos, inibindo a recepção da acetilcolina, produzindo paralisia muscular localizada, por denervação química temporária e inibição competitiva de forma dose-dependente (BACHUR et al., 2010; SPOSITO, 2009).

O princípio ativo da TXB é um complexo proteico derivado do *Clostridium botulinum*, consistindo em uma neurotoxina com 150.000 Daltons e proteínas acessórias não tóxicas associadas de forma não covalente que estabilizam e protegem o componente farmacologicamente ativo, resultando em um peso molecular final que varia de 300.000 a 900.000 Daltons (COLHADO et al., 2009).

O presente artigo tem como objetivo analisar os efeitos da toxina botulínica (TXB) no tratamento odontológico, assunto esse vem sendo estudado na literatura científica desde o século 19. Atualmente presente nas marcas Botox®, Dysport® e Prosigne®, como TXB-A aprovadas pela ANVISA no Brasil para tratamentos na área de saúde (RIBEIRO, 2014).

## METODOLOGIA

A pesquisa é de caráter exploratório, com análise de dados secundários, incluindo a revisão da literatura, e artigos científicos publicados em revistas e periódicos indexados nas bases Pubmed, Lilacs, Scielo e Medline. Foram utilizadas as palavras chave: Toxina Botulínica A, *Clostridium botulinum*, Medicina, Odontologia.

Os critérios de inclusão utilizados para a seleção da amostragem foram: textos disponibilizados na íntegra, através de acesso as bases de dados; as publicações mais condizentes foram selecionadas, incluídas por

título e resumo, logo, feita uma leitura íntegra para posteriormente ser selecionado ou excluído. Foram selecionados artigos que apresentaram os seguintes descritores e/ou palavras chaves: Botox®, Toxina Botulínica tipo A e Abordagens em Saúde.

## DESENVOLVIMENTO

A toxina Botulínica é considerada uma potente substância, que pode levar a óbito indivíduos que tiveram contato com alimentos contaminados, devido à paralisia de toda musculatura estriada e a parada respiratória. Além disso, vários efeitos indesejáveis foram comprovados por estudos, sendo que um dos pontos positivos foi a descoberta de que o efeito bloqueador muscular, é responsável em diversos quadros clínicos para tratamentos diversos (GILBERTONI et al., 2006).

A TxB é composta por uma cadeia proteica leve e uma pesada, ligadas entre si por uma ponte dissulfeto. A cadeia pesada é responsável pela internalização da TxB nos terminais colinérgicos pré-sinápticos. Por outro lado, a cadeia leve é uma zinco-endopeptidase, responsável pelos seus efeitos tóxicos (COLHADO et al., 2009).

O uso clínico da TxB é efetuado por meio da administração local, sua presença na corrente sanguínea tem sido documentada, tendo como prova da presença sistêmica a dosagem de anticorpos resultantes de sua aplicação, demonstrada por técnicas de ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay) ou RIA (radioimmunoassay) (JOHNSON, 1999).

Altas doses, aplicações frequentes (intervalos curtos) e alta carga proteica associada à TxB nas formas comercialmente disponíveis do produto aumentam o risco de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes. Identificaram-se o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra a TxB para tratamentos de distonias, com prevalência similar em crianças e adultos, ocorrendo entre o primeiro e quarto ano do início do tratamento, reduzindo esta probabilidade após esse período (com baixa imunogenicidade depois de 18 anos de uso) Quando anticorpos contra a TxB são formados, a duração da ação e a duração máxima dos efeitos terapêuticos são usualmente reduzidas após poucas aplicações de TxB (falha terapêutica parcial) (MEJIA; VUONG; JANKOVIC, 2005).

Os efeitos das Toxinas botulínicas (TB) são inúmeros, principalmente em casos de paralisia muscular flácida, que ocorre quando há destruição de todos ou da maior parte dos motoneurônios ou neurônios motores inferiores que suprem os músculos (HEXSEL; BOHN, 2002).

A atrofia, o tônus muscular e os reflexos miotáticos poderão estar presentes, porém atenuados. Nesses casos, somente as fibras musculares que pertencem às células nervosas ou junções neuromusculares afetadas atrofiam (NITRINI, 2005).

Os movimentos realizados por músculos parcialmente paralisados ou desnervados são mais fracos e usualmente mais lentos do que o normal. Esse retardo na movimentação é explicado pela redução da quantidade de inervação ou na sua qualidade, como é o caso da TB (DOUGLAS, 2002).

A perda de função dos músculos faciais interfere na qualidade de falar claramente e de comunicar sentimentos por meio de expressões faciais. Sorrir, franzir a testa, olhar de surpresa, expressões como essas são criadas pelas

ações dos músculos que se inserem diretamente na pele (KENDALL, 2007).

A imobilização prolongada de uma extremidade normal leva à atrofia dos músculos envolvidos, torna-se evidente que a manutenção da atividade de um músculo é necessária para a conservação de suas funções tróficas normais. As alterações atróficas musculares podem ser classificadas em dois tipos: atrofia muscular primária, nas quais existe uma afecção do tecido muscular; atrofia muscular secundária, que ocorrem por falta de estímulo trófico do sistema nervoso central (HEXSEL; BOHN, 2002).

Em doses adequadas, a toxina botulínica do tipo A (BTX-A) apresenta uma resposta terapêutica interessante, além de tratar os efeitos da hiperfunção muscular a toxina botulínica tipo A (BTX-A) perpetua o relaxamento dos músculos tratados, em muitos casos por períodos longos o suficiente para a promoção da reeducação muscular. Em casos de assimetria labial, que ocorre por diferenças na atividade muscular os pacientes devem receber injeções com doses diferentes em cada lado da face (HWANG et al., 2009; MAZZUCO; HEXSEL, 2010; SUCUPIRA; ABRAMOVITZ, 2012).

Na Odontologia, é indicada para disfunções temporomandibulares, distonia orofacial, bruxismo, biquismo, hipertrofia de masseter, sialorreia, assimetrias faciais de origem muscular, sorriso gengival, assimetrias labiais que podem causar exposição acentuada da gengiva (PEDRON, 2014).

As reaplicações sequenciais induzidas pelo uso de doses baixas ou por erros de técnica aumentam os riscos da formação de anticorpos antitoxina botulínica, o que inviabilizará futuros tratamentos, sejam eles quais forem. Esta impossibilidade de tratamento levará à perda das aquisições conseguidas com os tratamentos anteriores, e em consequência, perda em termos de qualidade de vida (SPOSITO, 2002).

Cada músculo envolvido na elevação do lábio superior apresenta uma função durante a atividade do sorriso. Os locais para as injeções são determinados pela contração de grupos musculares específicos, que resultam em diferentes áreas de visualização gengival. Diversas classificações foram propostas ao sorriso gengival: anterior, posterior, misto e assimétrico, envolvendo grupos musculares diferentes (SUCUPIRA; ABRAMOVITZ, 2012).

O efeito pode ser bastante prolongado após a aplicação para tratamento estética com BTX-A. O tempo médio para reaplicação foi de 6 meses, em pacientes submetidos a tratamento estético com dose de 100 unidades. O tratamento global da face, incluindo os andares médio e inferior, requer doses totais mais altas para atingirmos os resultados positivos esperados para o procedimento. Os resultados de pesquisas realizadas atualmente evidenciam os seguintes dados: Diagnóstico e indicações precisas para o uso da TBA em estética; Conservação, diluição e utilização correta do produto; Uso de doses adequadas a cada paciente, ou seja, a menor dose terapêutica eficaz, que eventualmente pode ser bastante alta no maior intervalo de tempo entre duas aplicações, diminuindo o risco da formação de anticorpos; Técnica correta e precisa de aplicação; Seguimento, orientação e tratamento dos pacientes após o procedimento (SPOSITO, 2002).

No tratamento os pacientes recebem o “check list”, como: roteiro que o profissional de saúde deve seguir para averiguar todos os fatores relacionados ao procedimento. Também, esses cuidados são importantes para uma boa evolução pós-operatória e para preservar a relação odontólogo/paciente, no caso de advirem intercorrências inesperadas (MAZZUCO; GOBBATO, 2002).

Além disso, deve também ser esclarecido quanto à segurança e à longa experiência com o uso da TB, o que não implica a impossibilidade de surgirem efeitos adversos ainda desconhecidos. O paciente deve também ser informado de que o intervalo para retoques ou novas aplicações não pode ser menor que 15 dias da aplicação inicial da TB, sendo que alguns autores não preconizam antes de 30 dias. Alguns pacientes optam pela aplicação da TB em apenas uma área de face e logo após mudam de ideia e retornam para fazer a aplicação em outra área. (MAZZUCO; GOBBATO, 2002).

No tratamento se o dentista perceber algum estigma em relação à TB, conhecida inicialmente como “o mais venenoso dos venenos”, deve informar ao paciente que a dose injetada é exatamente baixa; é totalmente eliminada do organismo. O manejo das expectativas do paciente é outro ponto de relevância, pois aspectos psicológicos podem influenciar em vários aspectos do procedimento, inclusive na duração do efeito da TB. Também o paciente deve ter conhecimento dos efeitos adversos que podem surgir durante o procedimento, como: dor local, hematomas e edema, bem como após o procedimento, como cefaleia leve e transitória e equimoses (MAZZUCO; GOBBATO, 2002).

No que diz respeito aos âmbitos pós-operatórios, ainda existe um consenso entre os especialistas. Envolvendo a manipulação da área tratada através do uso de cosméticos, logo após o procedimento. Neste sentido, evidencia-se a necessidade de especial rigor nos cuidados pós-operatórios a serem recomendados quando se efetuam diluições do Botox, em volume acima de 1,0 ml. Cabe ao profissional deixar bem claro ao paciente, que os efeitos da neurotoxina se iniciarão em 48 a 72 horas; deve retornar à clínica após 10 a 15 dias, para acompanhamento dos resultados da aplicação, incluindo registros fotográficos; a duração do efeito pode variar de 3 a 6 meses, quando poderá retomar para nova aplicação (MAIA, 2002).

Ainda é de responsabilidade do profissional assegurar que o paciente se sinta seguro quanto aos procedimentos efetuados, quanto às posturas recomendadas para garantir os melhores resultados e ainda quanto à disponibilidade do profissional ao efetuar o acompanhamento do paciente sempre quando se faça necessário. As recomendações para os cuidados básicos aos pacientes dependem dos seguintes procedimentos: permanecer na posição vertical nas quatro horas seguintes à aplicação, diminuindo a possibilidade de ocorrência de ptose palpebral, relacionada à migração da neurotoxina para outros grupos musculares; franzir o máximo possível enquanto a toxina está em fase de ligação, o que pode aumentar o efeito terapêutico; evitar qualquer manipulação das áreas tratadas durante as primeiras horas inclusive o uso de compressas de gelo, o que poderia interferir na migração da toxina; não exercer atividades físicas pesadas no restante do dia; não fazer uso de antiinflamatórios não esteroides; evitar viagens aéreas, pois a possibilidade de flutuações na pressão-ambiente poderia promover a difusão da toxina (MAIA; HEXSEL, 2002).

Em situações especiais o tratamento da hipertrofia do músculo masseter se manifesta como inchaço gradual e indolor da porção ínfero-posterior da face. É pouco frequente, podendo ser uni ou bilateral, e seu tamanho aumenta, quando o paciente cerra os dentes (ALMEIDA, 2002).

A etiologia da hipertrofia do músculo masseter é desconhecida, não havendo predileção por sexo e ocorrendo mais frequentemente entre a

segunda e quarta década de vida. Em geral é assintomática, podendo vir acompanhada de dor facial e redução na abertura da boca. A condição pode ser confundida com inflação ou neoplasia da glândula parótida. A terapia cirúrgica se baseia na ressecção parcial do músculo masseter, por via intra ou extraoral, a abordagem extraoral está associada à formação de uma cicatriz permanente e ao risco de lesão do ramo mandibular do nervo facial (GIMENEX; RUIZ, 2002).

No caso de assimetria facial a paralisia da musculatura facial por lesão do sétimo nervo craniano é a enfermidade mais importante dos músculos faciais, podendo causar graves transtornos funcionais, estéticos e forte repercussão emocional. Essa alteração pode ser congênita ou adquirida. Pode ser secundária a vários fatores como ao traumatismo facial, infecções, acidente vascular intracraniano ou tumores (GOLDMAN, 2002).

O comprometimento emocional, em função da deformidade evidente, leva, via de regra, à importante limitação social, com repercussão negativa na autoestima. A terapêutica mais adequada dependerá, primariamente, de sua etiologia, tempo e evolução e intensidade dos sintomas, condições clínicas e prognósticas da enfermidade, podendo ser cirúrgica, fisioterápica medicamentosa ou conservadora (GOLDMAN, 2002).

O Blefaroespasma essencial benigno é definido como o fechamento espasmódico involuntário e bilateral das pálpebras, que afeta principalmente pessoas acima de 50 anos. Ocorrendo isoladamente ou associado a outras desordens dos músculos orofaciais e/ou cervicais. Os sintomas são tipicamente precipitados pelo stress, fadiga, luz intensa ou por vários fatores individuais. A doença é geralmente de progressão lenta, mas pode seguir um curso variável. Apesar de ser tipicamente bilateral, pode-se manifestar mais intensamente em um dos lados da face (COSCARRELLI, 2002).

Ainda sobre esse assunto, considera-se que incluiu o espasmo da musculatura orbicular do olho, m. prócero; m. corrugador dos supercílios; m. frontal; todos inervados pela divisão temporal do n. facial. É predominante no sexo feminino, aparece geralmente após 56 anos e estima-se que de 1 a cada 10.000 indivíduos podem desenvolver a doença (COSCARRELLI, 2002).

O blefaroespasma essencial pode se tornar uma condição incapacitante para o paciente. A terapia medicamentosa sistêmica não tem se mostrado eficaz no tratamento desta patologia; muitas vezes torna-se frustrante para o paciente e para o médico (COSCARRELLI, 2002).

A indicação cirúrgica deve ser limitada a pacientes que não respondem ao tratamento com a toxina botulínica tipo A, o que é raro. Atualmente considera-se também a tentativa do uso da toxina botulínica tipo B, esse procedimento contribui com o sorriso gengival. Ao sorrir, o lábio superior move-se apicalmente, expondo os dentes anteriores e as margens gengivais. O sorriso gengival tem três possíveis causas: o resultado do crescimento excessivo da maxila, ocorrendo em pacientes com alturas faciais maiores que a normal, os lábios superiores mais curtos que o normal e a erupção anormal dos dentes superiores (COSCARRELLI, 2002).

O tratamento cirúrgico do “sorriso gengival” pode ser específico a cada causa ou à associação de uma ou mais técnicas, porém, se o posicionamento dentário é a causa do “sorriso gengival”, o plano de tratamento ideal é mover o dente e sua margem gengival para uma posição mais estética. Outra causa do “sorriso gengival” é o atraso da migração apical da margem gengival sobre os

dentes superiores anteriores, neste caso a cirurgia gengival deve ser considerada (COSCARELLI; 2002).

Quanto à reparação gengival satisfatória e deiscência uniforme do lábio superior em paciente do sexo feminino com 38 anos que apresentava queixa de sorriso gengival. A aplicação da TBA ocorreu em 21 dias consecutivos, não sendo reportados efeitos colaterais ou queixas. A recorrência do sorriso gengival ocorreu após 6 meses da aplicação de toxina botulínica, sendo necessária a reaplicação da toxina, haja vista tratar-se de uma modalidade terapêutica com efeito transitório (PEDRON, 2014).

A aparente especificidade da TxB para nervos colinérgicos *in vivo* é devida à presença de receptores ou aceptores específicos na membrana do terminal nervoso motor. Sua aplicação é capaz de inibir a exocitose de outros neurotransmissores, como é o caso da norepinefrina, sendo o seu mecanismo de ação idêntico ao observado nas sinapses colinérgicas, ou seja, clivagem do complexo SNARE. Entretanto, sob condições *in vivo*, muitas células nervosas são desprovidas dos receptores/aceptores extracelulares, responsáveis pela internalização da TxB, o que a torna pouco eficiente, já que a única via de entrada alternativa que resta no terminal nervoso é por meio pinocitótico não específico (COLHADO et al., 2009).

Para que não se tenha complicações em sua utilização, os profissionais habilitados na realização deste procedimento minimamente invasivo são os biomédicos estetas e médicos. A qualidade do produto, sua origem, e a utilização de doses pequenas em locais seguros e com técnicas apuradas garantem a segurança da TBA (HEXSEL et al., 2011).

O índice de resposta é alto e a utilização da toxina é eficaz. Baseando-se nas linhas faciais, a aplicação da TBA em 537 pacientes com linhas glabellares, frontais e nas áreas lateral orbital, apresentaram resultados dos índices atingindo 60% a 95% de sucesso em média para todas as variáveis de eficácia. Injeções de TBA reduziram a severidade nas linhas hipercinéticas por até 24 semanas para os profissionais de saúde (RIBEIRO et al., 2014).

Na odontologia o bruxismo se manifesta pelo ato de apertar ou ranger os dentes durante o sono, ocasiona desgastes e fraturas, aumenta o tônus e causa hipertrofia dos músculos mastigatórios. A aplicação da TBA tem por objetivo cortar o ciclo vicioso desta contração, aliviando a dor e proporcionando a melhora funcional, além da prevenção da deterioração dos dentes. Outra contribuição da TBA é diminuir os níveis de dor, frequência dos eventos de bruxismo e traz satisfação diante do paciente com o tratamento, além de não provocar efeitos adversos importantes. O tratamento com TBA é considerado seguro e eficaz para pacientes com bruxismo em dosagens inferiores a 100UI (TEIXEIRA; SPOSITO, 2013).

Atualmente a TxB-A tem plena utilização na Biomedicina Estética e Saúde Estética como opção para indivíduos que intentam melhorar a aparência sem os inconvenientes dos procedimentos cirúrgicos, com redução de custo e risco (BACHUR et al., 2010).

## CONCLUSÕES

Mediante as análises da literatura concluiu-se que a toxina botulínica tornou-se a principal opção terapêutica, tendo conhecimento que seus efeitos são favoráveis para diversos diagnósticos, e a toxina apresenta facilidade de

aplicação por via percutânea. O tratamento com a toxina trata-se de uma técnica ambulatorial, indolor e com ausência de efeitos colaterais.

O crescente uso e a busca por inovação em procedimento terapêutico-estético com a toxina botulínica, atualmente aplicada conhecida e comercializada no Brasil como Botox, a TXB-A, reconhecida como a mais eficiente e segura, devido sua aplicação constatada por meio de estudos científicos criteriosos.

Considerando que a TBA é uma ferramenta de grande valia na área de saúde, em que é mais procurada, cabe salientar a sua aplicação na área médica/terapêutica atende diferentes tratamentos, a qual pode e deve ser utilizada, pois é uma aliada e adjuvante de muitas doenças do ser humano, que tem como propósito uma significativa melhora da qualidade de vida.

Com o estudo pode-se concluir que a TBA utilizada como procedimento auxiliar apresenta um avanço considerável para o tratamento odontológico, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida de muitos indivíduos. Contudo, deve se seguir protocolos, respeitando normas e indicações, cumprindo com rigor as dosagens das aplicações, as quais devem ser realizadas por um profissional qualificado. Em suma, a utilização de doses mais altas tem a desvantagem do aumento do custo do procedimento, porém deve-se considerar e ponderar junto aos pacientes a relação custo-benefício sob todos os pontos de vista, inclusive o financeiro.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. T. de. **Uso cosmético da toxina botulínica**. Porto Alegre: AGE. 2002.

ALMEIDA DE SÁ, E. J. **Peeling de TCA**. Rio de Janeiro, 2006.

AURICCHIO, A. M.; MASSAROLLO, M. C. K. B. Procedimentos estéticos: percepção do cliente quanto ao esclarecimento para a tomada de decisão. **Rev. Esc. Enferm. USP**, São Paulo. v. 41, n. 1, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&)

BACHUR, T. et al. 2010 Jan 19. Toxina botulínica: de veneno a tratamento. **Revista Eletrônica Pesquisa Médica**. 3:1. Disponível: <http://www.fisfar.ufc.br/pesmed/index.php>.

CARRUTHERS, J.A. et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines. **J. Am. Acad Dermatol**, 2002, p. 840-9.

COLHADO, O. C. G.; BOEING, M.; ORTEGA, L. B. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Rev. Bras. Anesthesiol**. 2009, vol.59, n.3, pp.366-381. ISSN 0034-7094. <http://dx.doi.org/10.1590/S003470942009000300013>.

COSTA, S.; GUIRRO, E. C. O.; GUIRRO, R. R. J. **Fisioterapia Dermatofuncional: Fundamentos-Recursos-Patologias**. 3 ed. São Paulo: Manole, 2004. LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. A. **Fundamentos de metodologia científica**. 6ª. Ed. São Paulo: Atlas, 2008. 315p.

DOUGLAS, C.R. **Tratado de Fisiologia aplicada a Fonoaudiologia**. São Paulo: Robe, 2002, p.67.

GOLDMAN, A. Toxina Botulínica na cirurgia plástica: indicações e experiência em 1200 áreas tratadas. **Revista Soc Brás Cir Plast**. São Paulo: 2002.

GOLDMAN, A. **Tratamento das Bandas Platismas com toxina botulínica tipo A**. São Paulo: Arq. Méd, 2000.

HEXSEL, D.; ALMEIDA, A. T. de. **Uso cosmético da toxina botulínica**. Porto Alegre: AGE. 2002.

HEXSEL, D. et al. Efeitos adversos e complicações da toxina botulínica. In: MAIO, M.; ISAAC, C. **Tratado de Medicina Estética**. Roca. São Paulo, 2002.

HEXSEL, D.M. et al. **Tratado de Medicina Estética: Farmacologia e Imunologia**. Editora Roca, 2º Ed., v. 2, c. 83, p. 1113-1121, 2011.

JOHNSON, E.A. Biomedical aspects of Botulinum toxin. **J. Toxicol. Toxin Reviews** 1999, p. 1-15.

KADUNC, B.V.; ALMEIDA A.R.T.; MARQUES, E.R. Glabellar wrinkles: a pilot study of contraction patterns. **Surg Cosmet Dermatol**. 2010, p.23-8.

KENDALL, F. P. **Músculos Provas e Funções com Postura e Dor**. São Paulo: Manole, 2002.

MACEDO, M. C. A. Tratamento de rugas: uma revisão bibliográfica sobre carboxiterapia, radiofrequência e microcorrente Faculdades Integradas de Cassilândia, Cassilândia - MS, Brasil, **Visão Universitária**. 2002, p.59-78.

MAGALHÃES, M.N.; LIMA, A.C.P. **Noções de Probabilidade e Estatística**. 7 ed. São Paulo: Edusp, 2010.

MAZZUCO, R.; HEXSEL, D.; DAL'FORNO, T. Definition, clinical aspects, classifications, and diagnostic technique. In: GOLDMAN, M.P.; HEXSEL, D. eds. **Cellulite: Pathophysiology and Treatment**, 2nd edition. New York: Taylor & Francis; 2010. p. 13-23.

MEJIA, N.I.; VUONG, K.D.; JANKOVIC, J. Long-term botulinum toxin efficacy, safety and immunogenicity. **Mov Disord**, 2005; p. 592-597.

NITRINI, R. **A Neurologia que Todo Médico Deve Saber**. Rio de Janeiro: Ateneu, 2003.

NUNES, M. S. do A. **Medicina Estética Facial: onde a arte e a ciência se conjugam**. Dissertação de mestrado em Medicina. Universidade da Beira Interior. Faculdade de ciências da saúde. Covilha 2010. Disponível em: <https://ubithesis.ubi.pt/bitstream/10400.6/840/1/MIGUEL%20AMARAL%20NUN>

ES%20-%20a16215.pdf. Acesso em: 2017.

ODO, Y.M.; CHICHIERCHIO, A. **Práticas em cosmiatria e medicina estética: evolução dos implantes e toxina botulínica.** Ed. tecnopress. São Paulo. 2002.

PEDRON, I.G. Utilização da Toxina Botulínica tipo A associada à cirurgia gengival ressectiva: relato de caso. **Revista de Periodontia (SOBRAPE)**. v. 24, n. 3, p. 35-39, 2014.

RIBEIRO, I.N.S. et al. O Uso da Toxina Botulínica tipo A nas Rugas Dinâmicas do Terço Superior da Face. **Revista da Universidade Ibirapuera.** São Paulo, v. 7, p. 31-37, 2014.

SANTOS, T. J. **Aplicação da toxina botulínica em dermatologia e estética e suas complicações:** revisão de literatura. -2014. 35f. Monografia (Especialização). Instituto de ciências da Saúde – ICS / Faculdades Unidas do Norte de Minas – FUNORTE. Alfenas, 2014.

SILVA, J.F.N. **A aplicação da toxina botulínica e suas complicações:** revisão bibliográfica. 2009. 134f. [Dissertação]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, 2009.

STEINER, D. **Envelhecimento Feminino.** 2002, [S.L.], [s.d.]. Disponível em:<[http://www.denisesteiner.com.br/artigo\\_mes/envelhecimento\\_feminino.htm](http://www.denisesteiner.com.br/artigo_mes/envelhecimento_feminino.htm)>. Acesso em: 2017.

SPOSITO, M.M.M. Toxina Botulínica, relaxamento muscular e qualidade de vida. In: HEXSEL, D.; ALMEIDA, A.T. **Uso cosmético da toxina botulínica.** Porto Alegre: Age; 2000. Cap. 4. p. 28-31

SPOSITO, M.M.M. Anatomia topográfica e funcional da face e sua importância na aplicação de toxina botulínica. In: HEXSEL, D.; ALMEIDA, A.T. **Uso cosmético da toxina botulínica.** Porto Alegre, Br.: Age Editora. caps.16 e 17, pp 88-98, 2000.

SPOSITO, M.M.M. Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. **Revista Acta Fisiátrica.** V.11, supl. 1, p.S7-S44, 2004.

TEIXEIRA, S.A.F.; SPOSITO, M.M.M. A utilização de Toxina Onabotulínica A para bruxismo: Revisão de Literatura. **Revista Brasileira Odontologia.** V. 70, n. 2, 2013.