TOXINA BOTULÍNICA NA BIOMEDICINA ESTÉTICA PROPORCIONANDO SAÚDE, BELEZA E BEM-ESTAR – Uma revisão narrativa

BOTULINUM TOXIN IN AESTHETIC BIOMEDICINE PROVIDING HEALT, BEAUTY AND WELL- BEING - A narrative review

1. Emili Ferreira De Lima
1. Orientadora: Ma. Patricia Lius Melo Alves
Afiliação: 1. Acadêmicas do curso de Biomedicina da Universidade de Sorocaba
2. Professora Assistente da Universidade de Sorocaba

Resumo: A toxina botulínica tipo A, originada da bactéria *Clostridium botulinum*, é amplamente utilizada na biomedicina estética para tratar rugas e outras condições, promovendo saúde e bem-estar. O objetivo dessa revisão é destacar a toxina botulínica desde o seu conceito até as condições que a mesma promove desde a saúde até a beleza dos pacientes. A revisão narrativa destaca as marcas aprovadas pela ANVISA, incluindo composição, indicações, contraindicações e cuidados necessários para o armazenamento adequado. Por fim, concluímos a revisão narrativa descrevendo que o seu uso é legalmente permitido para biomédicos, trazendo benefícios estéticos e terapêuticos quando aplicado de forma adequada. Esse procedimento assegura resultados eficazes e seguros, destacando a importância de profissionais capacitados para uma aplicação que considere os riscos e benefícios envolvidos.
Palavras-chave: Toxina Botulínica; bactéria; saúde; beleza; bem-estar.

Abstract: Botulinum toxin type A, originating from the bacterium Clostridium botulinum, is widely used in aesthetic biomedicine to treat wrinkles and other conditions, promoting health and well-being. The objective of this review is to highlight botulinum toxin from its concept to the conditions it promotes, from the health to the well-being of patients. The narrative review highlights the brands approved by ANVISA, including composition, indications, contraindications and care necessary for proper storage. Finally, we conclude the narrative review by describing that its use is legally permitted for biomedical professionals, bringing aesthetic and therapeutic benefits when applied appropriately. This procedure ensures effective and safe results, highlighting the importance of trained professionals for an application that considers the risks and benefits involved.
Keywords*:* Botulinum Toxin; bacterium; health; beauty; well-being.

1 INTRODUÇÃO

A bactéria *Clostridum botulinum* é um microrganismo gram positivo capaz de produzir uma toxina conhecida como toxina botulínica (TB). Em doses elevadas, quando administrada por via oral, esta toxina inibe a transmissão de sinais nervosos do cérebro para os músculos, resultando em paralisia generalizada, patologia essa conhecida pelo nome botulismo.[1]

No Brasil, ano 2000, a toxina botulínica foi aprovada pela Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA) para aplicação em rugas.[2] O medicamento se popularizou em 2001, quando a ANVISA o liberou para fins cosméticos e para tratamento de hiperidrose e outras condições. A partir desse momento, o uso do medicamento tem aumentado impulsionando a formação de uma diversidade de métodos em relação a procedimentos não invasivos para uso estético apresentando como uma de suas funções a paralisação dos músculos e com esse fator o medicamento minimiza os efeitos do envelhecimento.[3] Os procedimentos estéticos tem crescido globalmente. Em 2020, foram realizados 24.529.875 procedimentos cosméticos em todo o mundo, um aumento de 11,9% em comparação com os 21.921.285 procedimentos estimados em 2016.[4]

Apesar do impacto da COVID-19, o número apurado de procedimentos cosméticos não cirúrgicos cresceu 4,7% em 2020 em comparação com 2019. Considerando o grande número de procedimentos realizados pelo país, o Brasil ocupa a liderança junto com os Estados Unidos. As intervenções cosméticas não cirúrgicas são realizadas em consultórios e clínicas. A toxina botulínica tipo A, é considerada um procedimento não cirúrgico, sendo uma opção para tratar da saúde, beleza e consequentemente proporcionando o bem-estar do paciente. O mercado da beleza é um mercado multibilionário com reflexão de crescimento significativo no Brasil.[4]

A toxina botulínica é afamada como “BOTOX”, esse nome, vem do comercial da toxina botulínica tipo A, produzida pela indústria Allergan Aesthetics. O medicamento é utilizado em métodos não cirúrgico e cosmeticamente por profissionais qualificados e aptos conforme a lei que ampara cada um desses profissionais, para realizar as aplicações no tratamento das rugas estáticas e dinâmicas da face. Simplificando, a administração de medicamentos, independentemente da sua marca, só deve ser confiada a profissionais qualificados que tenham recebido instrução e formação adequada na sua aplicação. Isto aplica-se quer o medicamento seja utilizado para melhorias estéticas ou para o tratamento de

vários distúrbios e patologias.[5]

A toxina botulínica tipo A, é amplamente aplicada na estética facial no tratamento de rugas e linhas de expressão, trazendo resultados evidentes sem recorrer a intervenções cirúrgicas. A eficiência desse tratamento o torna desejável, pois o medicamento atua bloqueando impulsos nervosos responsáveis pelas contrações que levam à formação de linhas de expressão faciais. A toxina botulínica tipo A, é considerada um dos métodos de rejuvenescimento mais acessíveis e seguros. A busca pela juventude e beleza, promovida pelas mídias sociais, celebridades e normas de beleza, tem impulsionado a popularidade de procedimentos estéticos como o uso da toxina botulínica (Botox). No Brasil, essa cultura estética é particularmente forte, refletindo uma combinação de fatores culturais, sociais e econômicos que fazem com que os brasileiros invistam significativamente em sua aparência.[6]

O Brasil é o segundo maior mercado global de tratamentos com toxina botulínica, atrás apenas dos Estados Unidos, demonstrando o crescente interesse por procedimentos não invasivos que prometem resultados naturais. Em 2019, foram realizados mais de 6 milhões de procedimentos globalmente, com o Brasil sendo responsável por uma parcela significativa. Em 2020, cerca de 15% dos procedimentos estéticos realizados no país envolveram o uso da toxina botulínica tipo A.[7]

Esse crescimento contínuo reflete a aceitação cada vez maior dos consumidores e os avanços nas técnicas de aplicação, que oferecem resultados mais sutis e naturais. O mercado global de toxina botulínica deve atingir US$ 7,8 bilhões até 2026, com uma taxa de crescimento anual de 7,5%. A popularidade desses procedimentos não invasivos reafirma a posição do Brasil como um dos maiores centros de inovação e consumo de produtos de beleza no mundo.[8,9,10]

Os especialistas biomédicos são quem utilizam este medicamento para procedimentos como harmonização facial, harmonização íntima e harmonização corporal. Para os demais profissionais com suas individualidades de habilitações, o medicamento é utilizado na harmonização orofacial, na neurologia, dermatologia e odontologia para tratamento de algumas patologias. No Brasil, o medicamento está, gradativamente, sendo procurado e utilizado pelos jovens na faixa dos 25 e 30 anos, esses pacientes recorrem ao tratamento com a toxina botulínica tipo A, para prevenção de rugas e envelhecimento.[11]

Conforme descrito no título dessa revisão narrativa, o objetivo deste trabalho

visa abranger o estudo e análise da toxina botulínica tipo A no âmbito da biomedicina estética, apresentando seu conceito, sua origem, evolução e surgimento no Brasil; o fator de envelhecimento da pele, a importância dos profissionais em relação a dominar a técnica e consequentemente a anatomia da musculatura a ser injetado o medicamento, levando ao entendimento de como se procede o seu mecanismos de ação, e a forma que a mesma age na área aplicada, também será apresentado as marcas aprovadas pela (ANVISA) agência nacional de vigilância sanitária, a sua reconstituição, a composição, as indicações, as contraindicações, as precauções e tipo de armazenamento. E, também, a finalidade de demonstrar os seus benefícios, os quais podem proporcionar beleza em relação a estética, saúde, nos tratamentos de algumas patologias, e nessa junção de beleza e saúde, obter-se-á o bem-estar.

Ademais, constará na presente narração, questões relevantes de como a toxina botulínica tipo A, deve ser manuseada pelos profissionais de maneira séria, técnica e ética. Embora seja um produto de notáveis benefícios, em contrapartida, pode acarretar riscos e exige muito cuidado quando realizada, a fim de se desviar de intercorrências negativas.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 CONCEITO DA TOXINA BOTULINICA NO BRASIL

A TB é uma substância formada a partir de um conjunto de aminoácidos ligados entre si, (proteína) efetuados por microrganismos *Clostridum botulinum*, começou a ser estudada para ser um opcional terapêutico para amenizar espasmos musculares na década de 1810, pelo médico alemão Justinus Kerner.[12]

Esta espécie de bacillus é uma bactéria anaeróbica gram positivo e esporulado, estão amplamente distribuídos na natureza, no solo, em sedimentos de lagos, mares e podem ser encontrados em produtos, como feijão, legumes, mel, miudezas de crustáceos, no intestino de mamíferos e peixes, também encontrados em áreas sem saneamento básico.[12]

A etiologia da patologia em humanos é a ingestão desses alimentos citados, infecção de feridas, e colonização intestinal em recém-nascidos. O botulismo ocorre através da ingestão de alimentos contaminados, pois essa bactéria é especializada na produção de endotoxinas que possuem sete sorotipos diferentes de endotoxinas,

da endotoxina A à G. A partir do século XIX, com o advento da conservação de alimentos, o botulismo tornou-se um problema de saúde pública, mas com as modernas práticas industriais de preparação de alimentos, o **botulismo** tornou-se tão raro que a vacinação não é necessária na população em geral.[13]

Os sintomas do botulismo tendem a aparecer dentro de 24-36 horas, mas se a contaminação desta patologia vier de uma ferida contaminada, os sintomas podem demorar vários dias. O diagnóstico é a observação clínica da própria história da patologia. Boca seca, náusea, diarreia, paralisia flácida, disfunção dos nervos cranianos, muitas vezes começando nos olhos, fazendo com que os indivíduos afetados desenvolvam visão turva, visão dupla(diplopia) e, em seguida, disartria, disfagia e insuficiência respiratória devido a danos no diafragma. A confirmação diagnóstica é realizada pelo meio de metodologias laboratoriais.[14]

2.2 ORIGEM DA TOXINA BOTULINICA

No ano de 1970 os especialistas e pesquisadores tinham por objetivo obter um tratamento ou método não cirúrgico para corrigir alterações desviantes dos movimentos oculares, patologia conhecida como estrabismo. Pioneiros como Conrad Behrens, Alan Scott tentou terapia para o tratamento de estrabismo. Conrad desistiu da sua pesquisa e Alan continuou trabalhando em cima de medicamentos que poderiam ser utilizados com custo mínimos, e, esses efeitos colaterais que alteravam a mobilidade pudessem ser corrigidos sem a necessidade de cirurgia para os pacientes com estrabismo. Scott inicialmente trabalhou com macaco rhesus. Injetou quatro tipos de medicamentos: fluorofosfato de diisopropil (DPF), bungarotoxina (veneno de víbora), toxina Botulínica (sugerida pelo cirurgião Edward maumenee) e álcool. Entre os quatro medicamentos, a toxina botulínica teve o efeito de paralisia mais duradouro e menor taxa de incidência.[14]

Tendo em vista a relevância do soro da toxina botulínica tipo A, foi escolhido por apresentar eficiência em comparação com os outros medicamentos, além de que o medicamento tem o mecanismo de fabricação simples e baixa incidência. Complicações locais: ptose e diplopia transitórias, sem complicações sistêmicas.[14]

A partir dessa época “1970”, Food And Drug Administration FDA, que é uma agência federal do departamento de saúde e serviços humanos dos Estados Unidos,

emitiu a permissão para administrar a toxina botulínica a um grupo de pesquisadores no mundo inteiro sendo Alan Scott o mentor.[15] A injeção de BoNT/A nos músculos oculares para tratar o estrabismo foi descrita em 1981. Em 1989, após exaustivos testes laboratoriais e clínicos, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou o uso terapêutico do BOTOX da Allergan Inc. de Irvine, Califórnia, para o tratamento de estrabismo, cãibras nas pálpebras e espasmos hemifaciais. Em 2000, o FDA aprovou o BOTOX e a toxina B (MyoblocTM, Elan Pharmaceuticals Inc., Morristown, NJ, EUA) para o tratamento da distonia, e o cosmético BOTOX para o tratamento de linhas faciais hipercinéticas.[16]

2.3 SURGIMENTO DA TOXINA BOTULINICA NO BRASIL

No Brasil, o Prof. Dr. Carlos de Sousa Dias Medico oftalmologista, foi o pioneiro no uso da toxina botulínica lançado pelo FDA, após um período experimental de mais de 10 anos.[15]

Em 1992, no Brasil, a toxina botulínica tipo A foi autorizado pelo Ministério da Saúde. A marca de toxina botulínica tipo A, “BOTOX” produzida pela indústria farmacêutica Allergan, foi aceita para finalidades terapêuticas.[15]

Em 2000, para tratamentos de rugas e algumas patologias. Por ser a primeira marca aprovada, o “BOTOX” tornou-se conhecida, e, por esse motivo, virou sinônimo do procedimento. Entretanto, as outras marcas e apresentações no Brasil, são liberadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA.[17]

2.4 APLICABILIDADE, INDICAÇÕES E MECANISMOS DE AÇÃO DA TOXINA BOTULINICA TIPO A

A toxina botulínica tipo A tem sido operada no intuito do ramo da estética por profissionais biomédicos qualificados e aptos para aplicabilidade do medicamento na região facial, corporal e genital masculina e feminina. A toxina botulínica tipo A, deve ser aplicada por via intramuscular e intradérmica, e sua ação é dose dependente.[17] Sendo uma substância utilizada para o tratamento de rejuvenescimento facial e corporal, a toxina botulínica tipo A, não se restringe somente no rejuvenescimento, mais nas inúmeras áreas médicas, atuando no organismo,

paralisando sinais neurotransmissores, com isso, impossibilita a contração muscular, provocando o enfraquecimento da musculatura. Durante sua atuação, a medicação provoca uma paralisia ou paresia no musculo injetado. Portanto, uma vez eliminada a medicação pelo organismo, o músculo recupera sua ação.[15]

A TBA é utilizada para o controle do suor na região das axilas, planta dos pés e palmas das mãos; nesse tratamento o profisisonal aplica a TBA na derme, camada que fica localizada entre a epiderme e a hipoderme. A TBA é uma importante neurotoxina para os pacientes que não tem a urina sob controle (incontinência urinaria) exemplo, os pacientes com algumas patologias, como Parkinson, Alzheimer. A toxina também é uma aliada para os pacientes que sofrem com céfaleias, e a mesma também age na região da pálpebra (blefaroespasmo); vista alinhada para quem tem estrabismo e para os pacientes que sofrem com bruxismo e sorriso gengival.[18]

As aplicações são rápidas, durando em média 10 minutos. Os efeitos podem ser observados 48 horas após a injeção de Botox, com resultados máximos alcançados em 15 dias. De modo geral, os efeitos do medicamento duram de 4 a 6 meses. Para os pacientes do sexo masculino, considera-se 4 meses porque seus músculos são maiores e mais fortes que os das mulheres.[19]

A toxina botulínica vai além da estética, ela é manuseada e prescrita em situações como uso terapêutico, e as áreas que se destacam pela utilização nesse uso terapêutico são oftalmologia tratando e corrigindo o estrabismo, blefarospasmo, nistagmo adquirido, espasmo hemifacial, oscilopsia e fasciculação ocular benigna. Na neurologia para tratamento de distonias cervicais, faciais e de membros, cefaleia tensional, espasticidade da esclerose múltipla, doença de Parkinson. Na fisioterapia tratando espasticidades, sequela de paralisia facial e espasmos lombar. A toxina botulínica tipo A, também é utilizada na área da odontologia, para o tratamento de algumas afecções da face e cavidade oral como exemplo de cavidade oral, descrevemos o bruxismo. A TBA na ginecologia é muito utilizada para o tratamento de vaginismo e na área da urologia a toxina botulínica tipo A, é proposta para uso na bexiga neurogênica e prostatite.[20]

A toxina botulínica tipo A (BoNT/A) é uma proteína neurotóxica composta por duas cadeias polipeptídicas que desempenham papéis distintos na intoxicação celular. Na sua estrutura existe a Cadeia Leve (50 kDa): É a porção catalítica da toxina. Possui atividade proteolítica, especificamente uma atividade metaloproteásica

dependente de zinco. O sítio ativo desta cadeia contém um íon zinco e é capaz de acomodar pelo menos 16 resíduos de aminoácidos. Sua função é clivar proteínas que são essenciais para a fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica, o que bloqueia a liberação de neurotransmissores, resultando em paralisia muscular. Ainda, em sua estrutura deve-se observar a informação de que existe a Cadeia Pesada (100 kDa). A cadeia pesada é composta por dois domínios funcionais: o domínio de translocação e o domínio de ligação. Domínio de Ligação: Fundamentalmente constituído por beta-estruturas, este domínio é responsável pela ligação específica aos receptores neuronais localizados na superfície dos neurônios colinérgicos periféricos. Domínio de Translocação: Facilita a translocação da cadeia leve através da membrana endossomal para o citoplasma da célula neuronal, onde a cadeia leve exerce sua atividade catalítica. A coordenação entre essas duas cadeias permite que a BoNT/A seja uma potente neurotoxina, interferindo na transmissão nervosa ao bloquear a liberação de neurotransmissores na junção neuromuscular. A cadeia pesada da BoNT/A desempenha um papel crucial na intoxicação neuronal ao realizar duas funções principais: Ligação aos Receptores Extracelulares: O domínio de ligação da cadeia pesada se liga especificamente a receptores localizados na superfície dos neurônios colinérgicos periféricos. Essa interação é essencial para o reconhecimento celular e para a inicialização do processo de internalização da toxina. Internalização e Translocação: Após a ligação da toxina aos receptores neuronais, a cadeia pesada facilita a internalização da BoNT/A por endocitose. Uma vez dentro da célula, em um ambiente acidificado dos endossomos, o domínio de translocação da cadeia pesada promove a inserção e a translocação da cadeia leve através da membrana endossomal para o citoplasma. No citoplasma, a cadeia leve, agora ativa, exerce sua função catalítica, clivando proteínas específicas que são necessárias para a liberação de neurotransmissores, resultando na paralisação neuromuscular. Desta forma, a cadeia pesada é fundamental tanto para a entrada da toxina na célula nervosa quanto para a entrega da cadeia leve ao local onde ela exerce seu efeito tóxico.[21]

A ação principal da toxina botulínica ocorre através da inibição da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos motores, o que impede a contração muscular. No entanto, estudos recentes indicam que ela também pode influenciar outros neurotransmissores, ampliando sua gama de efeitos terapêuticos. Dessa forma, a revisão narrativa, dividirá o mecanismo de ação nos seguintes tópicos:

Relaxamento Muscular: A toxina botulínica causa relaxamento dos músculos estriados ao inibir a liberação de acetilcolina, o que também interfere no reflexo de estiramento medular.

Ação Antinociceptiva: Reduz a liberação de peptídeos relacionados à dor, proporcionando um efeito analgésico, o que é benéfico em condições dolorosas.

Efeitos no Sistema Nervoso Autônomo: A toxina botulínica tem ação sobre várias glândulas, incluindo as glândulas salivares, sudoríparas e lacrimais, além de ter efeitos na bexiga e próstata. Existem também evidências de que a toxina pode ter efeitos diretos e indiretos no Sistema Nervoso Central, embora esses mecanismos ainda estejam sendo investigados.

Tal fato não altera a excitabilidade da fibra muscular nem a condutividade da fibra nervosa e não provoca alterações estruturais no tecido adjacentes.

Esses múltiplos mecanismos de ação tornam a toxina botulínica uma ferramenta terapêutica versátil no manejo de várias condições clínicas, além de expandirem suas aplicações que vai para lá da estética e beleza, mas também proporcionando saúde e bem-estar.[22]

2.5 FATOR DE ENVELHECIMENTO / MUSCULATURA ANATÔMICA

O envelhecimento é um processo natural e evolutivo, porém estão associados a uma consequência dos determinantes genéticos e ambientais. A pele humana representa entre 10 a 15% do peso do corpo humano.[23]

A pele é o maior órgão do corpo humano, e é formada por três camadas e essas camadas estão grudadas e unidas mutuamente, são elas: a epiderme, derme e hipoderme, cada uma tem a sua importância e diferentes funções para o corpo humano.[23]

Considerando que a pele é o maior órgão do corpo humano, é fundamental compreender que existem características importantes, as quais abrange o organismo, sem exclusão do envelhecimento o qual está dentre elas.[23]

Uma das primeiras partes do corpo humano a qual se nota os sinais de envelhecimento é a face. As principais mudanças que se observa na aparência cutânea relacionadas ao envelhecimento são, perda de elasticidade na pele, alterações da pigmentação, ressecamento e enrugamento.[23]

Ao longo do estudo, observou-se duas classificações do envelhecimento:

Classificação 1: Fator histológico - refere-se ao estado em que se encontra a anatomia das células. Fator fisiológico - está relacionado ao estudo dos órgãos. Fator Exterior ou aparente - refere-se ao estado de conservação da pele.

Classificação 2: Fator intrínseco - é aquele qual se espera acontecer, pois é previsível e progressivo, é a consequência do desgaste natural do organismo provocado ao passar dos anos, é inelutável e acontece com interferência ou não dos agentes externos. Fator extrínseco - é ocasionado por fatores ambientais e em especial o fotoenvelhecimento o qual é ocasionado por um excesso a exposição solar os pacientes que tem contato diretamente com a radiação UV são os mais prejudicados.

Além disso, o envelhecimento está totalmente associado com uma má alimentação, estresse, falta de atividade física, utilização de produtos sem qualidades e dentre eles o álcool, cigarros, e outras drogas relacionadas. A toxina botulínica é utilizada em todas essas regiões faciais musculares para amenizar o envelhecimento intrínseco e extrínseco que é ocasionado por todos esses fatores que estão na classificação 1 e 2 do fator de envelhecimento.[24]

Os músculos da face são responsáveis pela contração, e consequentemente pela mímica facial para expressar os sentimentos, diante de movimentos repetitivos faciais surgem como consequência as linhas faciais hipercinéticas apresentando rugas ao ser humano. Os músculos faciais em que se utilizam o medicamento, para prevenir ou tratar o envelhecimento e desaparecimento das rugas são: musculo frontal/occipitofrontal, glabela, prócero, corrugado do supercílio, orbicular dos olhos, nasal, columela, masseter (fica na lateral da face) região da mandíbula, orbicular dos lábios, depressor do ângulo dos lábios, musculo mentual e o musculo risório, platisma.[25]

2.6 MARCAS, RECONSTITUIÇÃO E AÇÃO FARMACOLOGICA

No que diz respeito a toxina botulínica tipo A, observa-se que no Brasil existem sete marcas disponíveis e autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), são elas: O Botox - Fabricado pela Allergan® Pharmaceuticals (Irlanda) e distribuído pela Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda. Bula aprovada em dezembro

de 2019.[26] Botulift - Produzido pela sul-coreana Medytox e embalado pela Bergamo Ltda.[27] Botulim - Desenvolvido pela Hungel Inc. (Coreia do Sul) e embalado pela Blau Farmacêutica S.A., com bula aprovada em 19/08/2019.[28] Dysport - Fabricado pela Ipsen Biopharm Ltd (Reino Unido) e comercializado no Brasil pela Galderma, com bula aprovada em 24/04/2015.[29] Nabota - Produzido pela Daewoong Pharmaceutical (Coreia do Sul) e distribuído pela Moks8Brasil, com bula aprovada em 23/04/2021.[30] Prosign - Desenvolvido pela Lanzhou Biotechnique Development Co., Ltd e registrado pela Cristália Produtos Químicos.[31] Xeomin - Produzido pela Merz Group (Alemanha) e importado pela Biolab Sanus Farmacêutica Ltda, com bula aprovada em 19/04/2018.[32]

Existem diferenças entre as marcas, apesar de constar na bula de qualquer uma delas o termo “TBA”, as cepas de bactérias usadas para fabricar os medicamentos são diferentes, e, nos procedimentos, os profissionais utilizam doses diferentes de acordo com a marca. Ou seja, as marcas não são intercambiáveis.[33]

Durante a revisão das bulas das sete marcas diferentes do medicamento, foram encontradas pequenas diferenças nas marcas dos medicamentos disponíveis no Brasil, e essas diferenças é referente as suas composições, indicações, características farmacológicas (CEPAS), contraindicações, precauções e armazenamento do medicamento entre elas. Com isso, os profissionais devem sempre se questionar, manter uma crítica de análise, para que assim o especialista possa saber qual marca ser melhor direcionada a fim de seguir com a compra e utilização do medicamento. Utilização do medicamento seja em um ambiente hospitalar, laboratorial ou clínica. A principal diferença entre as toxinas botulínicas de primeira e segunda geração reside na sua composição e nos riscos associados ao desenvolvimento de resistência imunológica. No que diz respeito a composição, primeira geração, inclui toxinas como o Botox (onabotulinumtoxinA) e Dysport (abobotulinumtoxinA). Essas toxinas contêm proteínas complexantes além da toxina ativa. Essas proteínas não são necessárias para a eficácia da toxina, mas podem desencadear uma resposta imunológica. Segunda geração, incluem Xeomin (incobotulinumtoxinA) e Nabota. Essas toxinas são purificadas para remover proteínas complexantes, contendo apenas a toxina ativa necessária para o efeito terapêutico. Risco de Desenvolvimento de Resistência: a primeira geração é a presença de proteínas complexantes pode levar ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes no corpo do paciente. Isso pode reduzir a eficácia do tratamento ao longo do tempo,

pois o sistema imunológico começa a neutralizar a toxina. A TBA de segunda geração, apresenta a ausência de proteínas complexantes minimiza o risco de formação de anticorpos neutralizantes, tornando essas toxinas mais seguras para uso prolongado e repetido. Essas diferenças fazem com que as toxinas de segunda geração sejam preferidas em alguns contextos clínicos devido à sua maior segurança e eficácia a longo prazo. O ideal é utilizar a marca que mais agrada aos olhos críticos e que seja menos prejudicial ao paciente; evitando possíveis reações.[34,35]

No que diz respeito a toxina botulínica tipo A é fornecida em pó liofilizado (seco), que deve ser armazenado entre 2°C e 8°C e reconstituído com soro fisiológico estéril (0,9%) antes do uso. O processo de reconstituição úmida transforma o pó em solução líquida, que é então utilizada clinicamente. A concentração final da toxina depende da quantidade de diluente usada, afetando a dispersão e a eficácia do tratamento. Volumes maiores de diluente resultam em uma solução menos concentrada, enquanto volumes menores geram soluções mais concentradas, ideais para efeitos mais localizados. A toxina deve ser utilizada logo após a reconstituição e mantida refrigerada para garantir sua estabilidade e eficácia. A técnica de reconstituição e a concentração são ajustadas conforme a área a ser tratada e o tipo de toxina utilizado, como Botox, Xeomin, Dysport, Nabota, e entre outras que foram citadas acima.[34,35]

Sobre o armazenamento do medicamento conforme estar descrito na bula de cada uma das marcas da toxina, dever ser conservado em geladeira com temperatura entre 2º e 8ºC, o produto reconstituído pode ser armazenado na geladeira em temperatura de 2ºC e 8ºC; dias e horários é o fabricante que determina, feito isso, o profissional deve sempre se atentar no que diz respeito a bula da marca adquirida, vez com o medicamento lacrado o prazo de validade é de 24 à 36 meses a partir da data de fabricação.[26-32]

Dessa maneira, é importante, ainda, observar o número de lote, datas de fabricação e validade, informações essas que constam na embalagem.[26-32]

Nesse contexto, o especialista não deve utilizar o medicamento com o prazo de validade vencido e o medicamento deve ser preservado em sua embalagem original. Assim, após a reconstituição, a solução deve ser límpida, incolor e livre de partículas. Antes de utilizar o medicamento deve ser observado o seu em aspecto, se o medicamento está dentro do prazo de validade e, ainda, se o profissional observar alguma mudança, deve o profissional consultar o representante no qual o profissional

fez a compra e para uma segurança maior pode consultar também um farmacêutico mais próximo e de sua alta confiança, para a compreensão em relação se deverá seguir na utilização ou descarte do material. O medicamento deve ser afastado ao alcance das crianças.[26-32,36]

2.7 CONTRAINDICAÇÕES, PRECAUÇÕES, EFEITOS ADVERSOS E ANAMNESE

Nas contraindicações e precauções, incluem-se alguns medicamentos nos quais o paciente que ficará exposto a toxina botulínica tipo A estará totalmente proibido. Dentre esses medicamentos proibidos com a junção da TBA estão incluídos: o cloridrato de tubocurarina, dantroleno sódico, cloridrato de espectinomicina, antibióticos amiglicosídeos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, entre outros), antibióticos polipeptídicos sulfatos de polimixina B, antibióticos tetraciclinas, antibióticos lincomicinas (lincosamidas), relaxantes musculares (blacofeno), agentes anticolinérgicos (butilbrometo de escopolamina, cloridrato de triexifenidil), benzodiazepínicos e produtos semelhantes como o Diazepam e etizolam; e medicamentos benzamidas (cloridrato de tiaprida, sulpirada). É proibido a junção da TBA com esses medicamentos pois a utilização do relaxamento muscular pode ser potencializado e com isso ocasiona a elevação do risco de disfagia.[25]

Dentre as sete marcas da toxina botulínica A, aprovadas pela ANVISA, seis delas contém albumina humana e cloreto de sódio em sua composição, são elas: botulift, botulim, botox, nabota, xeomin e dysport; Entretanto o xeomin contém albumina e sacarose; o dysport contém albumina e lactose o prosigner contém apenas gelatina, destrana20 e sacarose. [29,31,32] Com isso, o profissional deve estar ciente em relação a composição do medicamento de cada marca que contém albumina humana que é um hemoderivado humano, ou seja, é derivado de sangue ou soro humano, com essa informação o especialista deve-se saber que o produto pode conter agentes patogênicos nos dias atuais, ainda desconhecidos e deve o profissional passar todas essas informações ao paciente e deixar o mesmo ciente de todas as possibilidades ocasionadas pelo medicamento.[26-32] Para uma tranquilidade maior, a indústria adota cuidados especiais incluindo testes favoráveis para o controle dos doadores e dos locais de doação, do processo de fabricação e do processo de inativação/remoção

viral. Essas ações que a indústria farmacêutica realiza é com o objetivo de diminuir os riscos causados por essas composições, ou seja, infecções por agentes transmissíveis. Contudo, podem ocorrer efeitos mínimos e isolados, como edema, cefaleia pode ocorrer nas primeiras 36 horas e no quadro de cefaleia, o paciente pode ingerir um analgésico para o alivio do sintoma; hematomas locais podem ocorrer na primeira semana podendo durar de 7 a 10 dias após a injeção da toxina botulínica e, apesar de geralmente os efeitos adversos ser momentâneo, podem perdurar por alguns meses em conformidade com a alta vascularização da região facial e de pequenos traumas causados pela aplicação, regridem rapidamente após as primeiras horas, embora a dor possa ser aliviada, com uso de pomadas anestésicas e com a utilização de agulhas de menor calibre.[25]

Dentre as principais complicações está a ptose palpebral, que é a queda da pálpebra superior e é uma das mais temidas, ela está associada ao mau uso do medicamento, uma má manobra e a falta do devido conhecimento profissional. A ptose pode ocorrer na pálpebra, sobrancelhas e lábios. Pode ser evitada através do conhecimento anatômico. O tratamento da intercorrência devera ser feito através de curativo como tapa-olho no olho que não está afetado, para acelerar a recuperação dos movimentos; Colírios agonistas alfa-adrenérgicos (Lopidine, aplicar 2 vezes ao dia por 15 dias), laser (6J/cm² em toda proximidade da pálpebra), radiofrequência no local. Outra intercorrência possível é a hiperpigmentação, embora raro, pode ocorrer, e o tratamento é o uso de despigmentantes tópicos. Desordens na deglutição é quando a aplicação foi feita com uma profundidade maior ou em doses altas no músculo platisma (efeito nefertiti), pode provocar distúrbios na deglutição e às vezes na fala; o tratamento é realizado através da laserterapia, radiofrequência ou fisioterapia. Sensação de olho seco, quando a toxina atinge a glândula lacrimal, o tratamento dessa intercorrência é através dos colírios lubrificantes.[37]

Além disso, pacientes relatam a sensação de peso e dificuldade de movimentar os olhos. Aplicações próximas à área orbital ou manipulações do local após a aplicação, são fatores que aumentam facilmente intercorrências. Comumente, esses sintomas aparecem entre sete a dez dias após a introdução da toxina botulínica A, mas habitualmente tendem a ser mais leves e regridem naturalmente em duas a quatro semanas.[38]

Para uma tranquilidade maior do profissional e ao beneficiado em relação ao tratamento o especialista que irá realizar a técnica, deverá oferecer a ficha de

anamnese ao paciente para que o mesmo responda todas as perguntas que estão nela descrita. O profissional deve colocar na ficha de anamnese as contraindicações, precauções, efeitos adversos, descrever a (as) região(es) a ser (em) tratada (as), nome completo do (a) paciente, data de nascimento, data da aplicação do medicamento, quantidades de unidades utilizada no (a) paciente. Feito isso, é obrigatório a assinatura do (a) paciente para o início da sequência do tratamento.[38]

O profissional deve marca a consulta conforme a demanda de sua agenda para uma explicação detalhada e entender o que o paciente espera do procedimento, feito isso a junção da explicação do profissional para com o paciente e o paciente entendo o que vai e o que pode acontecer, o profissional deverá tirar fotos de antes e depois de realizar o procedimento com a marcação dos pontos nas regiões a serem tratadas. Com todas essas etapas cumpridas, no momento da aplicação da toxina botulínica tipo A, o profissional deverá utilizar uma touca no paciente e realizar a limpeza da pele com demaquilante e gaze; assepsia com álcool 70% ou clorexidina. Avaliação e marcação dos pontos de aplicação com lápis, anotar os locais de aplicação e quantidades no prontuário e na ficha de anamnese do paciente, realizar as aplicações e consequentemente limpando as marcações onde o medicamento foi introduzido. O profissional deverá orientar o paciente, como o mesmo deverá cuidar das regiões pós procedimento e solicitar agendamento do retorno do paciente entre 15 a no máximo 30 dias. As informações que o profissional deverá passar ao seu paciente é não massagear o local e evitar deitar ou abaixar a cabeça nas primeiras 24 horas, evitar maquiagens, cosméticos, fontes de calor e animais de estimação por 8 horas, não realizar atividade física no prazo de 48 horas, não utilizar piscina, mar, rio ou sauna no prazo de 24 horas, evitar exposição solar, o paciente deverá utilizar protetor solar todos os dias e se possível um protetor solar indicado pelo o profissional que realizou o procedimento; informar que o paciente poderá sentir dores de cabeça (cefaleia), pode ocorrer pequenos hematomas, sensação de repuxamento ou de face pesada, o paciente deverá evitar alguns medicamentos como antibiótico e anti-inflamatórios, evite ao máximo movimentar os músculos nas regiões aplicadas. [26-32]

A toxina botulínica tipo A, é um procedimento tranquilo a ser realizado e é difícil ocorrer intercorrências. A suplementação de zinco pode ser indicada para os pacientes com baixa dosagem de zinco no organismo, para melhorar a durabilidade do procedimento. O zinco tem uma relação importante com a toxina botulínica tipo A (BoNT/A), pois ele é um cofator essencial para a atividade enzimática dessa toxina. A

toxina botulínica é uma metaloprotease, o que significa que precisa de íons metálicos, como o zinco, para que sua atividade enzimática ocorra. [39]

A BoNT/A usa o íon zinco para clivar uma proteína chamada SNAP-25, que é crucial para a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares. Esse corte impede a liberação do neurotransmissor, resultando em paralisia temporária do músculo. Portanto, a presença do zinco é fundamental para que a toxina possa exercer seu efeito terapêutico ou bloqueador muscular.

Além disso, algumas pesquisas investigam a suplementação de zinco para potencializar ou prolongar a eficácia do tratamento com toxina botulínica.[37]

Para o profissional recomendar a utilização da suplementação é quando o paciente no período da consulta, relata que já realizou o procedimento anteriormente e o mesmo durou pouco tempo, ou seja, o profissional deve suspeitar a falta de zinco nesse organismo. Para isso, o profissional deverá solicitar exames de sangue e observar no retorno desse paciente os exames solicitados e caso o zinco esteja abaixo do valor de referência, o profissional devera receitar a formula do suplemento com citrato de zinco a 50 mg e fitase a 3000UI, o paciente devera iniciar o uso do suplemento 4 dias antes da aplicação de 12 em 12 horas, depois mais uma dose no dia da aplicação. Caso os exames do paciente, esteja com os valores de referencia normal, o profissional deve alertar o paciente em relação a seguir rigorosamente as orientações do pós procedimento. Caso contrário, o profissional devera orientar o paciente a ir em um profissional da área da nutrição.[39]

2.8 SAÚDE, BELEZA E BEM-ESTAR

A toxina botulínica A, é um medicamento o qual vem sendo utilizado como um método não cirúrgico, para promover o bem-estar físico, estético e fins terapêuticos. Com ela, é ainda, realizado técnicas em procedimentos preventivos do envelhecimento fisiológico do organismo, e tem sido operado na formação clássica da biomedicina estética por profissionais qualificados e aptos com a especialização devida, para o manuseio das injeções do referido medicamento. O profissional biomédico pode realizar tratamentos nas rugas estáticas e dinâmicas da face, na harmonização íntima na região escrotal (scrotox) no caso do paciente masculino e na região da vagina (vaginismo) no caso do paciente feminino.[40]

A TBA, beneficia e entrega satisfação aos pacientes pelo fato do medicamento melhorar esteticamente o órgão genital masculino, beneficiando com um leve aumento na região, com isso o medicamento proporciona beleza, bem-estar e saúde para o paciente.[40]

Em relação aos pacientes do sexo feminino a toxina botulínica A, entra no musculo para diminuir a elasticidade da vagina VAGINISMO.[39] E ainda melhora casos como ressecamento íntimo, com isso o medicamento proporciona saúde em relação a vida sexual, beleza na região tratada, trazendo bem-estar aos pacientes.[41]

A toxina botulínica A, pode ser utilizada no tratamento de algumas patologias, na neurologia para tratar cefaleias crônicas.[42] Na dermatologia tratando hiperidrose de segunda linha,[43] e, ainda, na dermatologia tratando ceratodermia aquagenica,[44] A toxina botulínica tipo A, pode, também, ser utilizada na odontologia no tratamento de bruxismo melhorando significativamente a vida dos pacientes.[45]

2.9 PREVISÃO LEGAL

A Biomedicina foi criada por lei federal junto com a biologia. Lei nº 6.684, de 03 de setembro de 1979, e acertadamente dividida pela Lei nº. 7.017 de 30 de agosto de 1982. Através do Decreto nº. 88.439/1983 fica regulamentado o exercício da profissão biomédica (exercida apenas por titulares de carteira de individualidade profissional destinado pelo conselho regional biomédico da respectiva jurisdição nos termos da Lei nº 6.684, de setembro de 1979). Os biomédicos estetas devem ser qualificados de acordo com as leis acima mencionadas e a deliberação nº 241, de 29 de maio 2014, para atuar nas atividades descritas.[46] A lista de atividades que os biomédicos podem estar atuando, inclui o uso de substâncias para introduzir via intramuscular, (toxinas e preenchimentos semipermanentes), terapias intradérmicas, radiofrequência, intradermoterapia, cosmetologia, eletroterapia, carboxiterapia, iontoforese, sonoforese (ultrasom estético), mesoterapia, (PEIM) procedimento estético injetável para micro vasos, fios de sustentação tecidual absorvíveis.[46]

As atuações em Biomedicina Estética são restritas a profissionais biomédicos com formação normatização e fiscalização profissional que é o conselho regional de biomedicina (CRBM), tendo que, o biomédico especialista em estetica operar intrinsecamente nas demarcações da sua área de domínio e em junção das

ordens com Alvará de Licença Sanitária conservado.[46]

3 DISCUSSÃO

Conforme descrito ao longo desta revisão narrativa foi visto que a toxina botulínica tipo A (BoNT/A) tem se consolidado como um dos tratamentos mais eficazes e populares na biomedicina estética. A sua capacidade de relaxar os músculos através da inibição da liberação de neurotransmissores, particularmente a acetilcolina, torna-a uma ferramenta potente tanto para o rejuvenescimento estético quanto para o tratamento de várias condições médicas. Isso é reforçado pela sua versatilidade, podendo ser aplicada não apenas na redução de rugas, mas também em patologias como hiperidrose, bruxismo e distonias.[18]

O aumento global de procedimentos estéticos, conforme mencionado, reforça a aceitação e confiança da população na toxina botulínica, com destaque para o Brasil, que ocupa uma posição de liderança mundial nesse setor. O crescimento de 47% nos procedimentos não cirúrgicos durante a pandemia de COVID-19 revela uma mudança na percepção dos tratamentos estéticos, que não são mais vistos apenas como luxo, mas como uma forma de bem-estar físico e emocional.[4]

Entretanto, o uso da toxina botulínica exige alta qualificação profissional e um conhecimento aprofundado da anatomia facial e dos mecanismos de ação do medicamento. A falta de expertise pode levar a complicações, como ptose palpebral e dificuldades na deglutição, que são evitáveis com o manejo adequado. Assim, destaca-se a importância de regulamentações rigorosas, como as impostas pela ANVISA e pelos Conselhos de Biomedicina, que garantem que apenas profissionais qualificados possam realizar essas aplicações.[46]

Outro ponto relevante na discussão é a expansão do uso da toxina botulínica em áreas terapêuticas além da estética, como neurologia e ginecologia, o que amplia ainda mais a sua aplicação na promoção de saúde e bem-estar. No entanto, o aumento da demanda por procedimentos estéticos em faixas etárias mais jovens (25-30 anos), principalmente para fins preventivos, pode indicar uma pressão social crescente pela busca da juventude e da perfeição física, reforçada pelas redes sociais e padrões culturais de beleza.[11]

Essa revisão ressalta o impacto significativo da toxina botulínica não apenas no mercado estético, mas também no âmbito médico, de uma maneira patologicamente proferindo, reafirmando sua relevância como uma das soluções não cirúrgicas mais seguras e eficazes disponíveis atualmente.[38]

Ao concluir a discussão, a autora ponderou se existe uma toxina botulínica superior às outras. Através de um estudo aprofundado, compreendeu que as toxinas de segunda geração, como Xeomin e Nabota, são mais seguras devido à sua pureza e ausência de proteínas complexantes, tornando-as menos propensas a causar resistência imunológica.

4 CONCLUSÃO

Nesta revisão foram observados um grande domínio na importância que dispõe o assunto saúde, beleza e bem-estar em junção da origem e objetivos que possui a toxina botulínica tipo A. Em relação aos profissionais biomédicos deixando claro a lei que os asseguram conforme descrito na resolução.

Restou claro, portanto, as informações de que toxina botulínica é importante para a sociedade brasileira, se introduzida de maneira adequada pois traz grandes benefícios aos desfrutadores, uma vez que a toxina botulínica tipo A beneficia aos usuários em número generoso e considerável em relação as semanas que o medicamento permanece nas regiões aplicadas. A toxina botulínica tipo A permanece entre 4 a 6 meses no organismo, ou seja, se o produto durar apenas 4 meses o paciente se beneficiará com 16 semanas sem rugas e se o tratamento durar 6 meses o paciente se beneficiara com 24 semanas sem rugas.

Em comparação a outros métodos de tratamentos para combater as linhas hipercinéticas, a toxina botulínica tipo A neste trabalho, foi vista com bons olhos, pois ela realiza de fato o seu objetivo que é paralisar a musculatura e diminuir as rugas faciais, corporais, genitais e afins.

Para isso acontecer, precisa existir uma relação entre o medicamento e o “file do profissionalismo biomédico”, para uma aplicação de sucesso no paciente. Também deve ser existencial uma interação entre paciente e profissional, pois o paciente deve obter todas as informações necessárias desde antes de iniciar o tratamento até os cuidados pós-procedimento.

Nesta revisão narrativa foi visto, ainda, que o tratamento com o medicamento chegou para ficar no Brasil. Os insucessos que apresentam, decorrem não da ineficiência da droga e sim da sua má indicação. Então, o correto é o profissional realizar o tratamento se realmente o seu paciente necessita de fato desse medicamento.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Dermatologia. *Toxina Botulínica Tipo A* [Internet]. 2021 outubro 11 [cited 2024 maio 29]. Available from: https://www.sbd.org.br/tratamentos/toxina-botulinica-tipo-a/.
2. Santos CS, Medina de Mattos RM, de Oliveira Fulco T. *Toxina Botulínica Tipo A* e suas complicações na estética facial [Internet]. *Revista Episteme Transversalis.* 2015 [cited 2024 maio 29]. Available from: http://www.ugb.edu.br/revista-episteme-transversalis/edicao9/ARTIGO7.pdf
3. *Folha de São Paulo*. *Instituto Butantan fará a versão nacional do botox* [Internet]. 2007 [cited 2024 maio 29]. Available from: https://www.saopaulo.sp.gov.br/spnoticias/na-imprensa/instituto-butantan-fara-a-versao-nacional-do-botox/
4. Nascimento Junior BA, Rocha Ataíde FJ, Siqueira-Campos Ferreira da Silva FA, Dias-Neves F, Torreão G, Anlicoara R. Cosmiatria: Uma análise do mercado brasileiro. *Rev Bras Cir Plást* [Internet]. 2024 Jan 26 [cited 2024 Sep 8]; Available from: https://www.scielo.br/j/rbcp/a/nVwqQqMgWPNvkTPDqGFVQcQ/?lang=pt#
5. Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. *Dysport: toxina botulínica A (via intramuscular)* [bula de remédio na Internet]. 2016 [cited 2024 maio 29]. Available from: https://ipsen.com/websites/IPSENCOM-PROD/wp-content/uploads/sites/17/2016/05/06074742/DYSPORT-Bula-Paciente.pdf
6. Benecke R. Clinical relevance of botulinum toxin immunogenicity. *Biodrugs*. 2012;26(2):1-9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385408
7. Lobo L. Toxina botulínica: de veneno a tratamento estético [Internet]. Ciência Hoje. 2023 nov [citado 2024 maio 29]. Disponível em: https://cienciahoje.org.br/artigo/toxina-botulinica-de-veneno-a-tratamento-estetico/
8. Cosmetico Innovation. *Mercado de toxina botulínica deve atingir US$ 7,8 bilhões até 2026* [Internet]. 2023 abr 12 [citado 2024 maio 29]. Disponível em: https://cosmeticinnovation.com.br/mercado-de-toxina-botulinica-deve-

atingir-us-78-bilhoes-ate-2026/

9. Velasco RG. 8 marcas de toxina botulínica vendidas no Brasil em 2024 [Internet]. 2024 jan 15 [citado 2024 maio 29]. Disponível em: https://institutovelasco.com.br/8-marcas-toxina-botulinica-vendidas-brasil-em-2024/
10. Sebrae. Mercado de cosméticos do Brasil é um dos maiores do mundo [Internet]. 2022 [citado 2024 maio 29]. Disponível em: https://sebrae.com.br/sites/PortalSebrae/artigos/mercado-de-cosmeticos-do-brasil-e-um-dos-maiores-do-mundo,36578d4d928d0810VgnVCM100000d701210aRCRD#:~:text=Dados%20colhidos%20em%202021%20apontam,%C3%A1rea%20traz%20oportunidades%20ao%20empreendedor
11. Blau Farmacêutica. Botulim: toxina botulínica tipo A (via intramuscular) [bula de remédio na Internet]. 2019 [cited 2024 maio 29]. Available from: https://www.blau.com.br/storage/app/media/Bulas%20Novas%202019/Botulim_Bula_Paciente_2019_2.pdf
12. Ministério da Saúde. *Botulismo* [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2006 [citado 2024 Set 7]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/b/botulismo#:~:text=A%20toxina%20botul%C3%ADnica%20afeta%20o,Dificuldade%20para%20falar
13. Poli MA, Lebeda FJ. An overview of clostridial neurotoxins. In: Massaro EJ. Handbook of neurotoxicology. Totowa: Human Press; 2002. p. 293-304.
14. 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
15. Santos EA. Toxina botulínica. Arq Bras Oftalmol. 1997 fora;60(5) Disponível em: .https://www.scielo.br/j/abo/a/tscGSvs54QWBFyS6WQjwwvw/?format=pdf&lang=pt
16. Jankovic J. Toxina botulínica na prática clínica. J Neurol Neurocirurgia Psiquiatria. 2004;75(7):951-7. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1520
17. Cristo J. Fator de imunogenicidade da toxina botulínica A: uma revisão de literatura [monografia na internet]. São Paulo: Faculdade Facsete; 2020.

Disponível em: https://faculdadefacsete.edu.br/monografia/files/original/3b6d7608c92cf675c78eb30a45d410be.pdf

18. Salles C, Bosco L. Pense leve. Pense Leve [Internet]. 2010 out;219:6-7. Disponível em: https://www.issuu.com/penseleve/docs/edicao219
19. Duarte P.B. Uso de toxina botulínica no tratamento do bruxismo: revisão de literatura [monografia na internet]. Belo Horizonte (MG): Faculdade Facsete; 2023. Disponível em: https://faculdadefacsete.edu.br/monografia/files/original/c3ad1d8524b666bc653160cec068605
20. Fujita RL, Hurtado CCN. Aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. Porto Velho: Centro Universitário São Lucas; 2019. Recebido em: 06 nov 2018; Aceito em: 30 mai 2019. Disponível em: https://periodicos.saolucas.edu.br/index.php/resc/article/view/1269
21. Poli MA, Lebeda FJ. Uma visão geral das neurotoxinas clostridiais. Em: Massaro EJ, editor. Manual de neurotoxicologia. Totowa: Imprensa Humana; 2002. pág. 293-304.
22. Aoki KR. Revisão de um mecanismo proposto para a ação antinociceptiva da toxina botulínica tipo A. Neurotoxicologia. 2005;26(5):785-93.
23. Boggio RF, de Castro Filho AG, Yamada K, Tartare A, dos Santos DB, de Lima Faria GE. Facial anatomy applied to live models. São Paulo (SP): Instituto Boggio; 2022. 7 p.
24. Santos FH, Andrade VM, Bueno OFA. Envelhecimento: um processo multifatorial. Psicol Estud .https://www.scielo.br/j/pe/a/FmvzytBwzYqPBv6x6sMzXFq
25. Tessitore A, Pfelsticker LN, Paschoal JR. Aspectos neurofisiológicos da musculatura facial mudando a reabilitação na paralisia facial. RevCEFAC .https://www.scielo.br/j/rcefac/a/rCXKFCHsFkFDmZj5dQNDy5m
26. Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda. *Botox* [bulas na internet]. Brasília: ANVISA; 2019 Dez. Disponível em: https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/1341018/botox.htm.

27. Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda. *Botulift* [bula na internet]. 2019. Disponível em: https://www.4bio.com.br/wp-content/uploads/2019/06/Botulift-617.pdf. Acesso em: 05 jun 2024.
28. Blau Farmacêutica. *Botulim* [bula na internet]. 2019. Disponível em: https://www.blau.com.br/storage/app/media/Bulas%20Novas%202019/Botulim_Bula_Paciente_2019_2.pdf. Acesso em: 29 maio 2024.
29. Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. *Dysport* [bula na internet]. 2016. Disponível em: https://ipsen.com/websites/IPSENCOM-PROD/wp-content/uploads/sites/17/2016/05/06074742/DYSPORT-Bula-Paciente.pdf. Acesso em: 29 maio 2024.
30. Daewong Pharmaceutics. *Nabota* [bula na internet]. 2020. Disponível em: https://www.bonaticompany.com.br/higiene-e-cuidados-pessoais/beleza-e-perfumaria/toxina-botulinica-tipo-a-nb-100u-nabota. Acesso em: 29 maio 2024.
31. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. *Prosigne* [bula na internet]. São Paulo: Cristália; [sem data]. Disponível em: https://www.cristalia.com.br/produto/po-liofilo-injetavel-50u-e-100u#:~:text=Recordista%20brasileiro%20em%20patentes%2C%20o,Prescri%C3%A7%C3%A3o%2C%20Col%C3%ADrios%20Medicamentosos%20e%20L%C3%A1grimas. Acesso em: 29 maio 2024.
32. Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. *Xeomin* [bula na internet]. 2018. Disponível em: https://agilfarma.com.br/wp-content/uploads/xeomin-bula.pdf. Acesso em: 29 maio 2024.
33. Klein AW. Differences among Botulinum Toxin Products: What Are the Implications? Journal of Cosmetic Dermatology. 2019;18(1):1-7. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocd.12664.
34. Lee AG, Brazzo BG. Lacrimal gland botulinum toxin injection for epiphora management. EyeWiki. 2022 [citado em 16 out. 2024]. Disponível em: https://eyewiki.aao.org/Lacrimal_Gland_Botulinum_Toxin_Injection_for_Epiphora_Management.
35. Vieira T de B, Trevisan F, Cancian CR, Barioni ED. Maximize os resultados com a toxina botulínica: a importância da reconstituição precisa. Contemporânea. 2024;4(9):1-16. doi:10.56083/RCV4N9-109
36. Rocha AT, Baiense AS. Aplicação de toxina botulínica: ação farmacológica.

Rev Ibero-Americana Humanid Cienc Educ. 2023 abr;9(4). Disponível em: https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/12266.

37. Hu HW, Lee HJ, Kim HJ. Anatomical Proposal for Botulinum Neurotoxin Injection Targeting the Platysma Muscle for Treating Platysmal Band and Jawline Lifting: A Review. Toxins (Basel). 2022;14(12):868. Disponível em: https://doi.org/10.3390/toxins14120868
38. Basar E, Arici C. Use of Botulinum Neurotoxin in Ophthalmology. Turk J Ophthalmol. 2016;46(6):282-90. doi:10.4274/tjo.57701.
39. Kós BM, Oliveira AFDS, Trabulsi RK, Mendonça de Castro Bezerra CMF, Nolêto MRJ, Nolêto FB. Complicações da aplicação facial de toxina botulínica: uma revisão de literatura. *Brazilian J Health Rev*. 2023;6(2):60487. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/60487/43723.
40. Said S, Meshkinpour A, Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin A: its expanding role in dermatology and esthetics. Drugs. 2003;63(9):609-16. doi:10.2165/00128071-200304090-00003.

41. Yacoub BS, de Oliveira Soares I, Oliveira JO, Rocha de Oliveira LL. O uso da toxina botulínica para o tratamento de vaginismo. Colóquio Rev Cient. 2021 ago 26. Disponível em: https://publicacoes.unifimes.edu.br/index.php/coloquio/article/view/1155.
42. Gago-Veiga AB, Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Guerrero ÁL, Irimia P, Láinez JM, Leira R, Pascoal J, Sánchez Del Río M, Viguera J, Pozo-Rosich P. Evidências e experiência com onabotulinumtoxinA na enxaqueca crônica: recomendações para a prática clínica diária. *Neurologia*. 2019 jul-ago;34(6):408-417. doi: 10.1016/j.nrl.2017.09.008. Epub 2017 nov 21. Disponível em: https://*pubmed*.ncbi.nlm.nih.gov/29169810/.
43. Carrasco DM, Lucas R. Hiperidrose toxina botulínica. PubMed. 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37714301/. Acesso em: 29 maio 2024.
44. Pradas MC, Santacana RG. Ceratodermia aquagenica na dermatologia. PubMed. 2021. Disponível em: https://*pubmed.ncbi.nlm.nih.gov*/34126071/. Acesso em: 29 maio 2024.

45. Azevedo E. Para além da estética, toxina botulínica é usada em tratamento de diversas doenças [Internet]. Extra Globo; 2018 [citado 2018 out 9]. Disponível em: https://extra.globo.com/noticias/saude-e-ciencia/para-alem-daestetica-toxina-botulinica-usada-em-tratamento-de-diversas-doencas-22845649.html
46. Conselho Regional de Biomédicina – 1ª Região (CRBM1). Manual do biomédico 2021: um profissional a serviço da saúde. Edição digital – Inclui o código de ética 2021 1º semestre. 2021. Disponível em: https://crbm1.gov.br/site2019/wp-content/uploads/2021/06/Manual_do_Biomedico_2021_V4.pdf.