



ESCOLA DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA
FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA – FACENE
CURSO DE FARMÁCIA

ALANA SOPHIA DOS SANTOS LIRA FREITAS

AS FINALIDADES TERAPÊUTICAS DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

JOÃO PESSOA

2023

ALANA SOPHIA DOS SANTOS LIRA FREITAS

AS FINALIDADES TERAPÊUTICAS DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

Trabalho de Conclusão de Curso entregue à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança como exigência para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Cibelle Cabral David

JOÃO PESSOA

2023

F936f

Freitas, Alana Sophia dos Santos Lira

As finalidades terapêuticas da toxina botulínica tipo A /
Alana Sophia dos Santos Lira Freitas. – João Pessoa, 2023.
35f.; il.

Orientadora: Prof^ª. D^ª. Cibelle Cabral David.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)

—

1. Onabotulinumtoxina A. 2. Clostridium. 3. Botox. 4.
Estética. 5. Terapêutica. I. Título.

AS FINALIDADES TERAPÊUTICAS DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pela aluna Alana Sophia dos Santos Lira Freitas do curso de Bacharelado em Farmácia, tendo obtido o conceito de _____, conforme a apreciação da banca examinadora constituída pelos professores:

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a. Dra. Cibelle Cabral David
Orientadora (FACENE)

Prof.^a. Dr.^a. Maria Denise Leite Ferreira
(FACENE)

Prof.^a Dr.^a. Kívia Sales de Assis
(FACENE)

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo agradeço a Deus, por me guiar e me fazer entender que Seus planos são maiores que os meus. Por me abençoar todos os dias da minha vida e me dar a força necessária para seguir em frente e me fazer entender que o autismo pode até me caracterizar, mas nunca me limitará.

Aos meus filhos, meus tesouros mais preciosos, Davi, Baruck e Benjamin que me fazem entender o real sentido da minha existência e por me fazer sentir o amor mais puro e pleno. Com vocês a vida é mais bela!

Ao meu esposo, Elã Sousa de Freitas, meu amor, minha fonte inspiradora. Por entender meus momentos de ausência e estar sempre ao meu lado me apoiando e me fazendo mais feliz.

À minha orientadora Professora Dra Cibelle Cabral David, por compartilhar seus conhecimentos, sua mansidão, dedicação, confiança, amizade e contribuições para realização deste trabalho.

A todos muito obrigada!

RESUMO

A Toxina Botulínica Tipo A (BTA) é o sorotipo mais amplamente estudado com o propósito terapêutico, por conseguir exercer um papel extremamente eficaz na qualidade de vida dos pacientes. Desta forma, este trabalho teve como objetivo discorrer sobre as diversas finalidades terapêuticas da BTA. Neste sentido, foi realizada uma revisão integrativa da literatura por meio de uma busca especializada nas bases de dados PubMed®, Scielo e LILACS utilizando os descritores em ciências da saúde: toxina botulínica (*botulinum toxin*), uso terapêutico (*therapeutic use*) e uso estético (*aesthetic use*), e os operadores booleanos (AND e OR) para realizar combinações. A busca abrangeu os últimos cinco anos e visou responder a seguinte pergunta norteadora: “Quais as diversas finalidades terapêuticas da toxina botulínica tipo A?”. Na busca inicial foram encontrados 1.635 artigos, e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 27 artigos nesta pesquisa, divididos entre as bases de dados PubMed®, Scielo e LILACS. Os estudos analisados abordam o uso da BTA em diversas patologias, com estudos sendo publicados anualmente, de 2018 a 2023, indicando seu potencial na área terapêutica. Entre as condições clínicas encontradas, a utilização da BTA destacou-se nas afecções neurológicas, como no tratamento de enxaqueca crônica e vestibular, seguido pelo uso da BTA em afecções bucomaxilofaciais, e pelas alterações musculoesqueléticas. Nos outros estudos foram encontrados a utilização da BTA no tratamento da bexiga hiperativa, nas patologias dermatológicas, e em outras patologias. Na grande maioria dos estudos, a utilização da BTA apresentou um alto nível de satisfação entre os pacientes, além de poucos efeitos adversos relatados e bom prognóstico. A presente revisão integrativa reforça a importância do conhecimento aprofundado sobre a BTA e seu potencial terapêutico. Além disso, destaca o papel do profissional farmacêutico, que é fundamental para garantir a segurança, eficácia e qualidade da BTA.

Palavras Chaves: Onabotulinumtoxina A. Clostridium. Botox. Estética. Terapêutica.

ABSTRACT

Botulinum Toxin Type A (BTA) is the most widely studied serotype for therapeutic purposes, to be able to play an extremely effective role in the quality of life of patients. Therefore, this work aimed to disagree on the different therapeutic purposes of BTA. In this sense, an integrative review of the literature was carried out through a specialized search in the PubMed®, Scielo and LILACS databases using the descriptors in health sciences: botulinum toxin, therapeutic use and aesthetic use, and Boolean operators (AND and OR) to make modifications. The search covers the last five years and aims to answer the following guiding question: “What are the different specific therapies for botulinum toxin type A?”. In the initial search, 1,635 articles were found, and after applying the inclusion and exclusion criteria, 27 articles were selected in this research, divided between the PubMed®, Scielo and LILACS databases. The studies analyzed address the use of BTA in various pathologies, with studies published annually, from 2018 to 2023, reducing its potential in the therapeutic area. Among the clinical conditions found, the use of BTA stood out in neurological conditions, such as in the treatment of chronic and vestibular migraines, followed by the use of BTA in oral and maxillofacial disorders, and musculoskeletal disorders. Other studies found the use of BTA in the treatment of overactive bladder, dermatological pathologies, and other pathologies. In the vast majority of studies, the use of BTA showed a high level of satisfaction among patients, in addition to some reported adverse effects and good prognoses. This integrative review reinforces the importance of in-depth knowledge about BTA and its therapeutic potential. Furthermore, it highlights the role of the pharmaceutical professional, who is essential to guarantee the safety, effectiveness and quality of BTA.

Keywords: Onabotulinumtoxin A. Clostridium. Botox. Aesthetics. Therapy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1 Histórico	10
2.2 Toxina botulínica	12
2.2.1 Mecanismo de ação	13
2.2.2 Duração do efeito e resposta imunológica.....	14
2.2.3 Contraindicações.....	14
2.2.4 Efeitos adversos	15
2.2.5 Dose letal média (DL50)	15
3 METODOLOGIA	15
4 RESULTADOS	16
5 DISCUSSÃO	21
5.1 Uso da BTA em Desordens Temporomandibulares.....	21
5.2 Uso da BTA em Distúrbios de Enxaqueca	Error! Bookmark not defined.
5.3 Uso da BTA em Afecções Neurológicas.....	23
5.4 Uso da BTA em Alterações Musculares	25
5.5 Uso da BTA em Bexiga Hiperativa	26
5.6 Uso da BTA em Patologias Dermatológicas	27
5.7 Uso da BTA em Situações Diversas	28
6 CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS.....	30

**ESTE ARTIGO SERÁ SUBMETIDO A REVISTA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE NOVA
ESPERANÇA**

AS FINALIDADES TERAPÊUTICAS DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO

A

THE THERAPEUTIC PURPOSES OF BOTULINUM TOXIN TYPE A

Alana Sophia dos Santos Lira Freitas¹

Cibelle Cabral David²

Maria Denise Leite Ferreira³

Kívia Sales de Assis⁴

RESUMO

A Toxina Botulínica Tipo A (BTA) é o sorotipo mais amplamente estudado com o propósito terapêutico, por conseguir exercer um papel extremamente eficaz na qualidade de vida dos pacientes. Desta forma, este trabalho teve como objetivo discorrer sobre as diversas finalidades terapêuticas da BTA. Neste sentido, foi realizada uma revisão integrativa da literatura por meio de uma busca especializada nas bases de dados PubMed®, Scielo e LILACS utilizando os descritores em ciências da saúde: toxina botulínica (*botulinum toxin*), uso terapêutico (*therapeutic use*) e uso estético (*aesthetic use*), e os operadores booleanos (AND e OR) para realizar combinações. A busca abrangeu os últimos cinco anos e visou responder a seguinte pergunta norteadora: “Quais as diversas finalidades terapêuticas da toxina botulínica tipo A?”. Na busca inicial foram encontrados 1.635 artigos, e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 27 artigos nesta pesquisa, divididos entre as bases de dados PubMed®, Scielo e LILACS. Os estudos analisados abordam o uso da BTA em diversas patologias, com estudos sendo publicados anualmente, de 2018 a 2023, indicando seu potencial na área terapêutica. Entre as condições clínicas encontradas, a utilização da BTA destacou-se nas afecções neurológicas, como no tratamento de enxaqueca crônica e vestibular, seguido pelo uso da BTA em afecções bucomaxilofaciais, e pelas alterações musculoesqueléticas. Nos outros estudos foram encontrados a utilização da BTA no tratamento da bexiga hiperativa, nas patologias dermatológicas, e em outras patologias. Na grande maioria dos estudos, a utilização da BTA apresentou um alto nível de satisfação entre os pacientes, além de poucos efeitos adversos relatados e bom prognóstico. A presente revisão integrativa reforça a importância do conhecimento aprofundado sobre a BTA e seu potencial terapêutico. Além disso, destaca o papel do profissional farmacêutico, que é fundamental para garantir a segurança, eficácia e qualidade da BTA.

Palavras Chaves: Onabotulinumtoxina A. Clostridium. Botox. Estética. Terapêutica.

ABSTRACT

Botulinum Toxin Type A (BTA) is the most widely studied serotype for therapeutic purposes, to be able to play an extremely effective role in the quality of life of patients. Therefore, this work aimed to disagree on the different therapeutic purposes of BTA. In this sense, an integrative review of the literature was carried out through a specialized search in the PubMed®, Scielo and LILACS databases using the descriptors in health sciences: botulinum toxin, therapeutic use and aesthetic use, and Boolean operators (AND and OR) to make modifications. The search covers the last five years and aims to answer the following guiding

question: “What are the different specific therapies for botulinum toxin type A?”. In the initial search, 1,635 articles were found, and after applying the inclusion and exclusion criteria, 27 articles were selected in this research, divided between the PubMed®, Scielo and LILACS databases. The studies analyzed address the use of BTA in various pathologies, with studies published annually, from 2018 to 2023, reducing its potential in the therapeutic area. Among the clinical conditions found, the use of BTA stood out in neurological conditions, such as in the treatment of chronic and vestibular migraines, followed by the use of BTA in oral and maxillofacial disorders, and musculoskeletal disorders. Other studies found the use of BTA in the treatment of overactive bladder, dermatological pathologies, and other pathologies. In the vast majority of studies, the use of BTA showed a high level of satisfaction among patients, in addition to some reported adverse effects and good prognoses. This integrative review reinforces the importance of in-depth knowledge about BTA and its therapeutic potential. Furthermore, it highlights the role of the pharmaceutical professional, who is essential to guarantee the safety, effectiveness and quality of BTA.

Keywords: Onabotulinumtoxin A. Clostridium. Botox. Aesthetics. Therapy.

1 INTRODUÇÃO

A sociedade vivencia um momento em que os padrões de beleza são supervalorizados¹, o padrão de beleza se tornou algo fortemente relacionado a valores sociais e culturais, essa beleza referente a aparência física, a qual por sua vez foi associada à juventude². Dentro deste contexto, o chamado rejuvenescimento facial, ganha o apoio da indústria de cosméticos, fornecendo vários tipos de tratamentos que prometem uma aparência mais jovial para quem os utiliza.

Surgindo, assim, um novo tipo de consumidor, aquele que se encontra na busca de atingir um determinado padrão de beleza. E outros que estão na procura do bem-estar e autoestima, mas que na procura de alcançar seus objetivos, desejam fazer uso de métodos mais baratos e menos invasivos. E por isso terminam optando pela adesão da toxina botulínica¹.

De fato, a área estética foi uma das pioneiras no uso da toxina botulínica tipo A, mas seu uso também vem sendo feito com finalidade terapêutica, ajudando pacientes com alguns tipos de morbidades a conseguirem obter uma melhor qualidade de vida⁴, colaborando com diversas áreas como: oftalmologia, fisioterapia, neurologia, odontologia, ginecologia e urologia².

O uso terapêutico da toxina botulínica tipo A é seguro e eficaz, atendendo diversos tipos de pacientes com diversos tipos de patologias, proporcionando a essas pessoas um alívio significativo nos seus sintomas³. Apesar do uso da toxina botulínica tipo A está na moda a sua aplicação requer cuidados e cautela, afinal, se aplicado em grandes quantidades ou se atingir músculos que não fazem parte do tratado, é possível que ocorra a paralisia em outras partes do

corpo, ou ainda acarretar contaminação do paciente por botulismo, algo raro, mais que existe a possibilidade⁵.

Entre os efeitos colaterais³⁰: "cefaleia, reações alérgicas, hipersensibilidade, reações quanto ao local da injeção, ptose em regiões como a sobrancelha, pálpebras e lábio superior, assimetria nas sobrancelhas pós-injeção e disfagia" sendo esses alguns exemplos dos possíveis raros efeitos colaterais e de rápida regressão derivados da toxina botulínica tipo A⁶, normalmente estão relacionados com a frequência e quantidade de dose injetada, bem como má administração do fármaco e, assim como a maioria dos efeitos das substâncias atuais, variam de pessoa para pessoa³⁰.

A Toxina Botulínica tipo A, é o sorotipo mais amplamente estudado com o propósito terapêutico⁷, um dos motivos, é o fato dela conseguir exercer um papel extremamente eficaz na qualidade de vida dos pacientes. Considerando, portanto, que a toxina botulínica tipo A pode ter diversos benefícios, este trabalho teve como objetivo discorrer sobre as diversas finalidades (terapêuticas e estéticas) da toxina botulínica tipo A².

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Histórico

A história da toxina botulínica tem sua origem em 1817, quando era publicada a primeira descrição do botulismo⁷, momento em que, na Europa, várias pessoas morreram por terem ingerido alimentos contaminados por uma bactéria gram-positiva por nome *Clostridium botulinum*⁸, em forma de esporos^{9,7}, sendo possível de ser encontrado no solo, na água doce e salgada²⁰. Foram essas mortes que aguçaram a curiosidade do físico alemão Kerner, que no ano de 1822 iniciou um estudo sobre a toxina botulínica. Botulismo (do latim botulus = salsicha), seria mais tarde, um termo usado para se referir a uma doença misteriosa⁸.

Em grandes quantidades, essa potente neurotoxina de origem proteica¹⁰, fruto da fermentação do *Clostridium botulinum*⁷, pode causar botulismo, doença grave que afeta os nervos, normalmente decorrente da ingestão de alimentos onde a toxina foi previamente elaborada pela bactéria¹⁰.

A toxina botulínica causa até quatro tipos de enfermidades em humanos, o botulismo alimentar, o botulismo por feridas, a colonização intestinal em adultos e o botulismo infantil também chamado de botulismo de lactentes. O botulismo tem como característica as manifestações neurológicas seletivas, com evolução dramática e elevada mortalidade¹¹. No ano

de 1949, Burgen descobre que a toxina botulínica bloqueia a liberação da acetilcolina nas junções neuromusculares¹².

Da toxina botulínica pode ser extraído sete sorotipos, os tipos A, B, C, D, E, F e G¹³, porém, desses sete sorotipos as A, B, C1, D, E, F e G são neurotoxinas, mas a C2, produzida pelo *C. botulinum*, não é considerada uma neurotoxina⁷. Os autores complementam que mesmo que os sorotipos inibam a liberação de acetilcolina na terminação nervosa, a verdade é que suas proteínas intracelulares, como também seus mecanismos de ação e suas potências variam substancialmente.

Em 1920, o Dr. Hermann Sommer consegue pela primeira vez purificar a toxina botulínica tipo A¹⁴, e durante a segunda guerra essa toxina vai ser utilizada por vários países como arma biológica¹⁵. No ano 1981, Scott descreve uma experiência com o uso da toxina botulínica tipo A, no tratamento do estrabismo, e em seu estudo demonstra as suas características, a composição e a fabricação. Ao realizar o uso da toxina botulínica tipo A em músculos extraoculares, e mostrando seus resultados benéficos, Scott, conseguiu voltar os olhares da medicina estética para a toxina botulínica tipo A⁸, ele também vai usar a toxina para realizar o tratamento de espasticidade, astigmatismo, torcicolos e espasmo hemifacial¹⁶.

A toxina botulínica do tipo A é a mais potente dos sete sorotipos da toxina botulínica¹³ e subtipos, são subdivididas em cinco são eles: A1, A2, A3, A4 e A5¹⁷, conhecida comercialmente como Botox®¹⁸. A toxina botulínica tipo A trata-se de um agente biológico fabricado naturalmente, a mesma teve seu uso aprovado pela primeira vez no ano de 1989, para ser utilizada no tratamento de estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial. E de forma mais recente teve autorização para ser utilizada em procedimentos estéticos¹⁹.

No Brasil, em 2000 através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária a Sociedade Brasileira de Dermatologia liberou o uso de alguns tipos diferentes de toxina botulínica tipo A, alguns exemplos são o Botox® do laboratório Allergan, o Botulim® de responsabilidade do laboratório Blau, existindo várias outras que possuem eficácia e segurança comprovadas iguais¹⁹. O uso da toxina botulínica tipo A pode ter fins estéticos ou terapêuticos, onde ganhou bastante espaço e destaque em tratamentos diversos, mas especialmente no campo da Estética, principalmente pela sua eficácia no combate e prevenção do envelhecimento²⁰. Soma-se a rápida recuperação do paciente e as poucas limitações impostas às atividades diárias dos mesmos e poucos efeitos colaterais²¹.

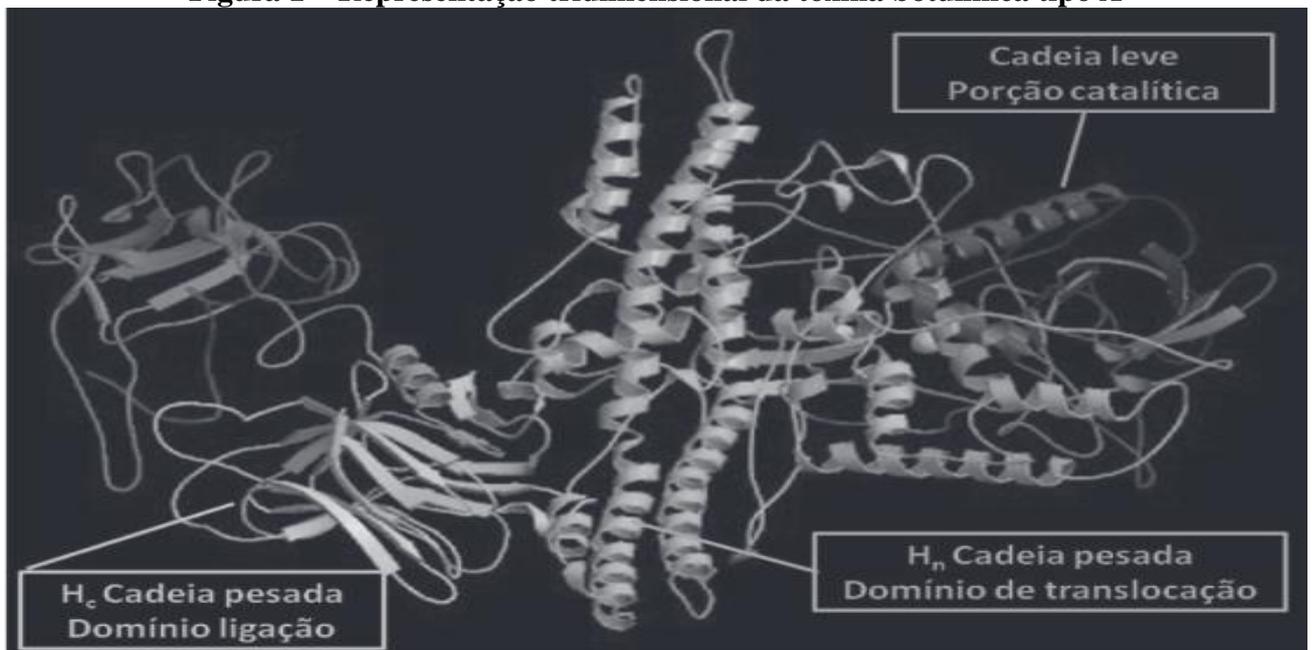
2.2 Toxina botulínica

A toxina botulínica é composta por uma cadeia proteica leve e uma pesada, sendo essas ligadas entre si por uma ponte dissulfeto. O princípio ativo da toxina botulínica é um complexo proteico derivado do *Clostridium botulinum* que consiste em uma neurotoxina com 150.000 Daltons e por proteínas acessórias não tóxicas as quais são associadas de forma não covalente, elas são responsáveis por estabilizar e proteger o componente farmacologicamente ativo, o que resulta em um peso molecular final que pode variar entre 300.000 a 900.000 Daltons⁷.

Essa composição, como também o peso molecular total do complexo de macromoléculas vai variar dependendo do sorotipo e da espécie de *Clostridium botulinum* que foi responsável pela produção do mesmo, também influencia os métodos de purificação e análise utilizada⁷, a toxina botulínica é termolábil e pode ser inativada por ebulição²². A cadeia pesada é responsável pela internalização da toxina botulínica nos terminais colinérgicos pré-sinápticos e a cadeia leve é a responsável pelos seus efeitos tóxicos⁷.

Na figura 1, encontra-se a imagem tridimensional da toxina botulínica tipo A que se trata de um agente biológico obtido em laboratório, uma substância cristalina e estável, liofilizada. Seu uso é feito após realizado sua diluição em solução de NaCl a 0,9%⁷.

Figura 1 – Representação tridimensional da toxina botulínica tipo A



Fonte: Sposito (2009, p.25)¹⁴

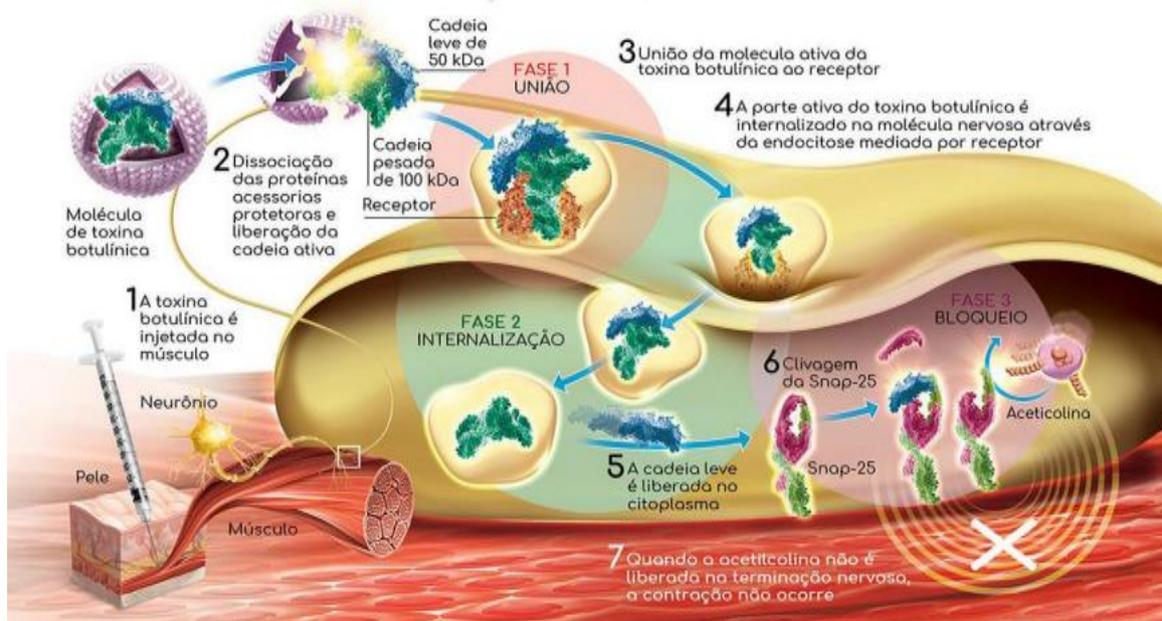
A parte ativa da molécula dessa toxina pesa 150kDa sendo formada por duas porções; a cadeia leve com atividade catalítica 50kDa e a cadeia pesada 100kDa. Por sua vez “a cadeia

pesada possui dois domínios, um de ligação (metade C-terminal da cadeia pesada) e o de translocação representado por Hn (metade N-terminal da cadeia pesada)”¹⁵.

2.2.1 Mecanismo de ação

O mecanismo da ação da Toxina Botulínica do Tipo A pode ter inúmeras funções, como em casos de falta do controle do movimento, “desordens oftalmológicas, gastrointestinais, urológicas, ortopédicas, dermatológicas, secretórias, dolorosas e cosméticas; para musculatura espástica, distonia de membros, dor, distonia mandibular, lingual, cervical laríngea”²⁰. Na figura 02²³, é possível ver o mecanismo de ação da Toxina Botulínica.

Figura 2 – O mecanismo de ação da Toxina Botulínica.



Fonte: Flávio (2018, p.09)

O principal mecanismo de ação da Toxina Botulínica é causar a paralisar dos músculos, mas sem causar alterações na transmissão neuronal dos sinais elétricos ou na produção e armazenamento da acetilcolina, sendo, portanto, uma ação bastante utilizada em procedimentos estéticos²⁴.

Mas essa não é a única ação da toxina botulínica, pois ela também pode atuar bloqueando outras substâncias, como, por exemplo “o glutamato, a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. Essas substâncias estão envolvidas em processos inflamatórios e causam sensibilização dos nervos, culminando em condições dolorosas”²⁴, o que ajuda na redução ou eliminação de condições dolorosas, ação de grande importância em tratamentos terapêuticos.

2.2.2 Duração do efeito e resposta imunológica

É necessário ressaltar que o tratamento, a resposta clínica e a duração do efeito ocorrem de forma individualizada, sendo dependentes de fatores como idade, sexo, patologia associada ou formação de anticorpos específicos²⁶. Com relação aos aspectos clínicos, entendendo que quanto maior a atividade muscular, menor o tempo de duração da toxina no corpo, esta tem efeito inicial de um a sete dias após a administração. Sua máxima ação pode ocorrer entre uma e duas semanas, permanecendo de três a seis meses³².

Em contrapartida, há pouco fundamento a respeito da durabilidade no efeito relacionado à hiperatividade muscular e infere que existe a possibilidade que os resultados permaneçam estáveis por um intervalo de dois a três meses em casos de correção de sorriso gengival²⁷. Apesar de ocorrer variações entre indivíduos, a ação inicial acontece do terceiro ao décimo dia de aplicação, com visível efeito no décimo quarto e pode se prolongar por até seis meses²⁷. Fisiologicamente, após a aplicação, o músculo começa a sofrer paralisação em um prazo de seis horas, mas, o efeito clinicamente visível inicia-se posteriormente²⁶.

Sendo uma substância estranha, o corpo pode induzir uma resposta imune de acordo com a dose e quantidade de aplicações, produzindo o chamado anticorpo neutralizante²⁶. Que ocasiona falha na ação da toxina botulínica, reduzindo ou eliminando seu benefício clínico³⁴. Por isso é indicado a utilização da menor dose efetiva, com intervalo entre as administrações sendo o maior possível dentro da terapêutica proposta²⁶.

2.2.3 Contraindicações

As contraindicações da toxina botulínica são²⁴: gestação, lactação, hipersensibilidade (alergia a toxina), lactose e albumina, doenças musculares e degenerativas (miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton, esclerose lateral amiotrófica e doença de Charcot-Marie-Tooth) e uso simultâneo de drogas que interferem na junção neuro-muscular, pois podem potencializar o efeito da toxina como, por exemplo: antibióticos aminoglicosídeo, tetraciclina, polimixinas, ciclosporina, quinidina, sulfato de magnésio, lincosamidas e aminoquinolinas³⁰.

Mas, recentemente, estudos alegam que não existem indícios de complicações maternas ou fetais em pacientes gestantes tratadas com até 100 UI de BTX A. Os autores, além disso, concluem que doses controladas da substância são úteis para o tratamento de algumas patologias e alívio de sintomas em qualquer estágio da gravidez²⁵.

2.2.4 Efeitos adversos

Apesar do uso da BTX-A ser considerado seguro, existem algumas possíveis complicações. Contudo, a maioria dessas adversidades são consideradas leves e transitórias, mas causam preocupação e desconforto ao paciente¹².

As complicações mais comuns são³⁰: edema, eritema, dor, cefaleia, náusea, equimose, hematoma, ptose palpebral, ptose do lábio superior, vômito, disfagia, prurido. Ainda poderão ocorrer efeitos colaterais distantes, como ausência de controle da salivação e fraqueza muscular localizada ou geral por disseminação hematogênica da toxina, ou pelo seu rápido transporte retrógrado para as células do corno anterior da espinha após 4 dias da injeção intramuscular³³.

Ressaltando que esses sintomas são bem raros, quase nulos e, em sua maioria, regredem naturalmente após poucos dias³³. Além disso, habitualmente estão relacionados com a frequência e quantidade de dose injetada, bem como má administração da toxina botulínica e, assim como a maioria dos efeitos das substâncias atuais, variam de pessoa para pessoa³⁰.

2.2.5 Dose letal média (DL50)

A dose letal média é definida pela quantidade de toxina capaz de levar à morte 50% da população a ela exposta. A DL50 da BTX por inalação é de um a três ng por kg corporal³¹. Portanto, vai depender da dosagem para identificá-la como veneno ou não³⁰. A sintomatologia se apresenta entre doze e setenta e duas horas após a intoxicação e são: dificuldade para engolir, fala lenta, visão dupla e paralisia flácida descendente³⁰.

3 METODOLOGIA

A revisão integrativa foi utilizada com o objetivo de expor e dissertar sobre os resultados encontrados através do levantamento bibliográfico e coleta de dados²⁵. A revisão integrativa consistiu em seis passos importantes. Primeiro foi identificado o tema e selecionada a questão norteadora; logo após, foram descritos os critérios de exclusão e inclusão com a elaboração do fluxograma do percurso metodológico utilizado. O terceiro passo foi realizado a extração dos dados, seguida da sua avaliação e, posteriormente, síntese desses dados e, por fim, a conclusão²⁵.

A questão norteadora respondida nesta revisão integrativa foi: “Quais as diversas finalidades terapêuticas da toxina botulínica tipo A?”. Posteriormente, foram realizadas uma

busca nas bases de dados Scielo, PubMed e LILACS, com o uso dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): toxina botulínica (*botulinum toxin*), uso terapêutico (*therapeutic use*) e uso estético (*aesthetic use*), utilizando os operadores booleanos (AND e OR), para realizar combinações. Foi feito um recorte dos últimos cinco anos (de junho de 2018 a junho de 2023) dos artigos em português e inglês. Não foram incluídos os estudos de monografia, revistas não científicas, notícias, editoriais, cartas e relatos de caso. Os artigos foram incluídos conforme análise dos seus títulos e resumos, que contemplaram a temática proposta, além de artigos disponíveis na íntegra e com acesso aberto para identificar e coletar o máximo de fontes primárias relevantes dentro dos critérios de inclusão e exclusão, previamente selecionados.

Os dados coletados foram agrupados conforme disposto no Quadro 1, onde foram reunidas informações sobre o autor, descritor, abordagem do estudo, ano, base de dados e as finalidades do BTA, utilizando os títulos de artigos, resumos e metodologia de acordo com o tema. A avaliação dos estudos foi realizada em duas etapas: a primeira se referiu à seleção dos artigos pelos títulos e, em momento posterior, os resumos. A segunda etapa é referente a elegibilidade dos artigos realizada através da leitura dos textos completos dos artigos selecionados previamente que responderam aos objetivos propostos e supracitados nos critérios de inclusão, bem como responderam diretamente ou indiretamente à questão norteadora.

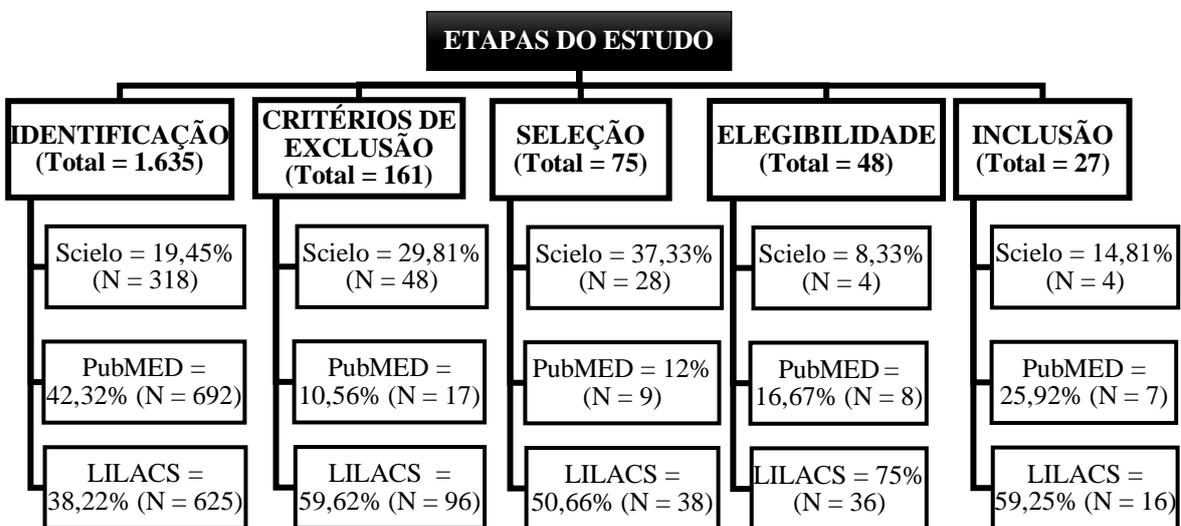
Baseado na vasta gama de finalidades terapêuticas observadas nos estudos, os mesmos foram classificados em 6 categorias, conforme as semelhanças das patologias, sendo elas: afecções bucomaxilofaciais, afecções neurológicas, alterações musculoesqueléticas, bexiga hiperativa, patologias dermatológicas e outras patologias. Foi realizada uma discussão sobre os principais resultados na pesquisa, com o intuito de conhecer quais as diversas finalidades terapêuticas da toxina botulínica tipo A. A escolha do tema levou a uma revisão integrativa, visando facilitar e explicitar suas conclusões e inferências, com possíveis lacunas.

4 RESULTADOS

A revisão integrativa da literatura, metodologia utilizada no presente estudo, foi escolhida por ser um método de investigação científica menos dispendioso, cuja estrutura segue etapas pré-definidas para identificar e analisar os documentos de relevância para a presente pesquisa. Tais etapas permitem uma avaliação cuidadosa das informações apresentadas nos estudos para a extração de dados, e possibilita a síntese de evidências disponíveis sobre um tema investigado. Neste sentido, é considerado um método de investigação de alta qualidade, justificando a sua utilização no presente estudo³⁵.

Considerando as etapas da revisão integrativa, através da aplicação de combinações dos descritores utilizados, foram obtidos inicialmente um total de 1.635 artigos, divididos entre as bases de dados Scielo, PubMed e LILACS. Em seguida, foram aplicados os critérios de exclusão, resultando em um total de 161 artigos. Posteriormente, realizada a triagem de títulos e resumos mais relevantes (seleção), um total de 48 artigos foram submetidos a leitura na íntegra (elegibilidade). Neste sentido, 27 artigos originais foram incluídos na pesquisa, sendo 4 artigos da Scielo, 7 artigos da PubMed e 16 artigos da LILACS, conforme mostrado na Figura 3.

Figura 3 – Fluxograma dos artigos selecionados



Fonte: Dados do autor, 2023.

O Quadro 1 apresenta os principais artigos incluídos nesta revisão e suas características gerais, divididas em autor, descritores, abordagem, ano, base de dados e finalidades. De acordo com o observado, os estudos analisados abordam o uso da BTA em diversas patologias. Além disso, há estudos relacionados a toxina botulínica em todos os anos, de 2018 a 2023, o que demonstra seu potencial na área terapêutica.

Quadro 1 – Síntese dos principais artigos incluídos nesta revisão integrativa

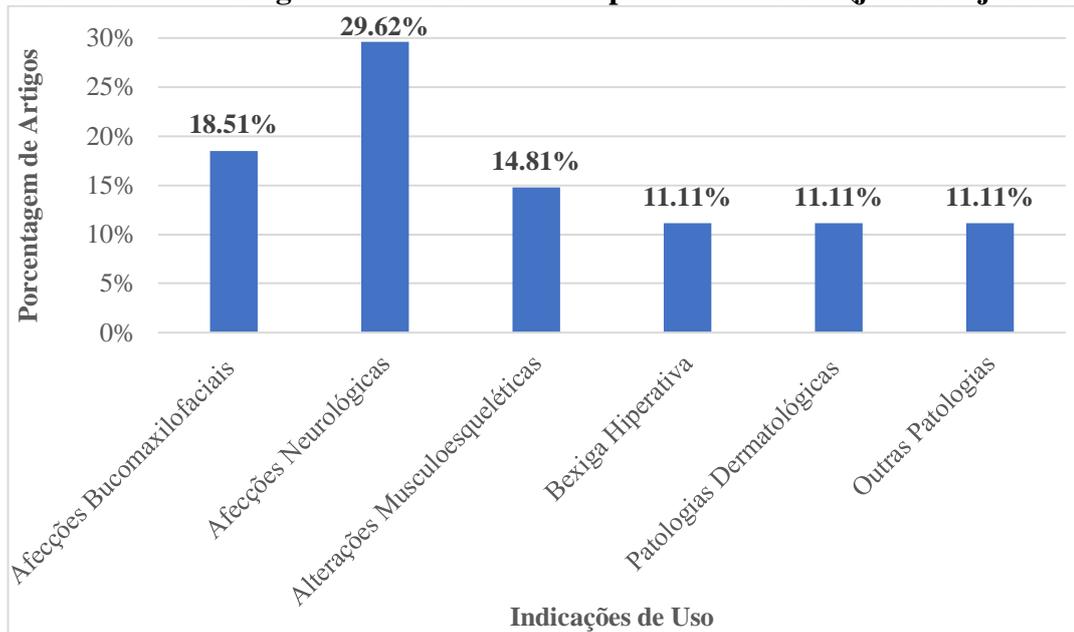
AUTOR	DESCRITORES	ABORDAGEM	ANO	BASE DE DADOS	FINALIDADES	
					TERAPÊUTICA	ESTÉTICA
Almeida <i>et al</i>	Hidrocistoma. Terapêutica. Toxinas botulínicas	Estudo observacional retrospectivo	2019	LILACS	Hidrocistomas faciais	
Alsaleh; Aljunaydil; Aljamili	<i>Anal fissure. Chronic. Botulinum toxin. Sphincterotomy</i>	Estudo de coorte prospectivo não randomizado	2022	LILACS	Fissura anal crônica	
Canales <i>et al</i>	<i>Botulinum toxin. Acupuncture. Myofascial pain. Temporomandibular disorders. Chronic pain.</i>	Ensaio clínico randomizado	2021	LILACS	Dor miofascial mastigatória	
Crespi <i>et al</i>	<i>Trigeminal neuralgia. Sphenopalatine ganglion. Pterygopalatine ganglion. Botulinum toxin. Sensitization</i>	Estudo prospectivo e aberto	2019	PUBMED	Neuralgia do Trígêmeo	
De Vasconcellos; Santos; Antelo	Eritema. Rosácea. Rubor. Toxinas botulínicas	Estudo-piloto com série de casos	2021	LILACS	Rosácea	
Ferreira <i>et al</i>	Ácidos mandélicos. Toxinas botulínicas Tipo A. Bexiga urinária neurogênica. Traumatismos da medula espinal. Urodinâmica. Qualidade de vida	Estudo clínico prospectivo, randomizado e controlado	2018	LILACS	Bexiga hiperativa	
Gonzalez-Perez <i>et al</i>	<i>Long-term masticatory myalgia. Temporomandibular disorders. Pain management. Electromyography. Botulinum toxin type A. Percutaneous needle electrolysis. Randomized controlled trial</i>	Ensaio clínico randomizado	2023	PUBMED	Dor miofascial	
Görür <i>et al</i>	Migrânea vestibular. Tratamento da migrânea vestibular. Toxina botulínica	Ensaio clínico não randomizado e controlado	2022	LILACS	Enxaqueca vestibular	

Guglielmino et al.,	<i>Botulinum Toxin. Propranolol. Vocal Tremor. Treatment Outcome. Dystonic Tremor.</i>	Ensaio clínico randomizado	2018	LILACS	Tremores vocais	
Jamtøy et al	<i>Botox. Botulinum toxin type A. Atypical facial pain. Trigeminal nerve. Pterygopalatine fossa</i>	Ensaio clínico randomizado e controlado	2023	PUBMED	Dor facial idiopática persistente	
Lin et al	<i>BTA. Botulinum toxin A. CP, Cerebral palsy.</i>	Estudo de coorte retrospectivo	2021	PUBMED	Luxação e escoliose	
Loeb et al.	<i>Migraine disorders. Botulism. Low level laser therapy.</i>	Ensaio clínico randomizado	2018	LILACS	Enxaqueca crônica	
López-Ruiz et al	<i>Cervical dystonia. Botulinum neurotoxin type A. Effectiveness.</i>	Estudo observacional, multicêntrico e prospectivo	2020	SCIELO	Distonia cervical	
Montes-Carmona; Gonzalez-Perez; Infante-Cossio	<i>Temporomandibular disorders. Masticatory myofascial pain syndrome. Botulinum toxin. Randomized controlled trial</i>	Ensaio clínico randomizado e unicêntrico	2020	PUBMED	Dor miofascial mastigatória	
Nascimento et al	<i>Migraine Disorders. Botulinum Toxins. COVID-19</i>	Estudo retrospectivo unicêntrico	2023	SCIELO	Enxaqueca	
Neto et al.	<i>Overactive bladder Onabotulinum toxin HTLV-1</i>	Ensaio clínico randomizado	2018	LILACS	Bexiga hiperativa	
Ospina-Galeano et al.	<i>Onabotulinum toxin A. Idiopathic overactive bladder. Urinary incontinence. Involuntary detrusor contraction. Urodynamic parameters. Anticholinergics</i>	Estudo prospectivo aberto	2018	LILACS	Bexiga hiperativa	
Pak; Üstün; Sengul	<i>Headache. Migraine Disorders. Botulinum Toxin, type A.</i>	Estudo de coorte prospectivo observacional	2021	LILACS	Enxaqueca crônica	
Pijpers et al	<i>Chronic migraine. Medication overuse. Withdrawal. Detoxification. Botulinum toxin A</i>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	2019	PUBMED	Enxaqueca crônica	
Quadros et al.	<i>Botulinum toxins type A. Injections, intradermal. Injections, intramuscular</i>	Estudo clínico randomizado	2018	LILACS		Rugas frontais
Salvoni et al.	<i>Electromyography. Dental implants. Prosthesis on</i>	Estudo clínico randomizado	2019	LILACS	Modulação da força muscular	

	<i>Implants. Botulinum toxin.</i>					
Sanjuan-Sanjuan et al	<i>Masticatory myofascial pain. Temporomandibular disorders. Botulinum toxin. Pterygoid muscles. Electromyography.</i>	Estudo retrospectivo	2019	SCIELO	Dor miofascial	
Servelhere et al.	<i>Botulinum toxin. Spastic paraplegia. Hereditary. Muscle spasticity.</i>	Estudo clínico randomizado	2018	LILACS	Paraplegias espásticas	
Sousa et al.	<i>Leprosy. Botulinum toxins.</i>	Ensaio clínico	2019	LILACS	Dor neuropática crônica	
Tugcu; Araz-Ersan; Özkan	<i>Strabismus. Botulinum toxin. Neurological manifestations. Nervous system diseases. Cerebral palsy. Hydrocephalus. Children</i>	Estudo não comparativo, retrospectivo e interventivo	2023	SCIELO	Estrabismo	
Vieira et al.	<i>Smiling. Gingiva. Gingival overgrowth. Botulinum toxins, type A.</i>	Estudo prospectivo	2022	LILACS		Sorriso gengival
Zhou et al		Ensaio clínico randomizado	2020	PUBMED	Alopecia androgenética	

Fonte: Dados do autor, 2023.

Conforme demonstrado no Quadro 1, dentro das categorias abordadas estão incluídas diversas patologias, como por exemplo hidrocistomas faciais, fissura anal crônica, dor miofascial mastigatória, neuralgia do trigêmeo, rosácea, bexiga hiperativa, enxaqueca crônica e vestibular e distonia cervical.

Gráfico 1 – Porcentagem das finalidades terapêuticas do BTA (jul/2018-jul/2023)

Fonte: Dados do autor, 2023

No gráfico 1, observa-se que a maior concentração de estudos sobre o uso da BTA foi encontrada nas afecções neurológicas (29,62%), como no tratamento de enxaqueca crônica e vestibular, e dores faciais decorrentes do nervo trigêmeo, seguido pelo uso da BTA em afecções bucomaxilofaciais (18,51%), e pelas alterações musculoesqueléticas (14,81%). Os outros estudos incluídos estavam relacionados a utilização da BTA no tratamento da bexiga hiperativa, nas patologias dermatológicas, que incluíam a alopecia androgenética, rugas frontais, rosácea e os hidrocistomas faciais, e a outras patologias, cujas doenças não se encaixavam em nenhuma classificação, como o estrabismo e a fissura anal crônica. Também foram encontrados alguns estudos relacionados ao uso da toxina botulínica tipo A no tratamento de gengivoplastias e assimetrias faciais^{63, 64}, porém não foram incluídos no estudo por não se enquadrarem nos critérios de inclusão.

5 DISCUSSÃO

5.1 Uso da BTA em afecções bucomaxilofaciais

Estudos relataram a utilização do BTA nas desordens temporomandibulares, como na dor miofascial, e na dor miofascial mastigatória, além do tratamento no sorriso gengival^{36,37,38,39,62}.

Um dos estudos realizou um comparativo entre o tratamento com a toxina botulínica tipo A e com a acupuntura em pacientes com disfunção temporomandibular miofascial (DTM). Neste ensaio clínico randomizado, cego e controlado, 54 mulheres foram divididas em três grupos (18 pacientes/grupo). Um grupo foi submetido ao tratamento com 4 sessões de acupuntura por semana, durante 20 minutos, outro grupo recebeu o tratamento com injeções bilaterais de BTA com 30U e 10U nos músculos masseter e temporal anterior, respectivamente, e o grupo controle recebeu solução salina (SS) nos mesmos músculos. Entre as três variáveis investigadas, dor autopercebida, limiar de dor à pressão (LDP) e avaliações eletromiográficas (EMG) dos músculos temporal anterior e masseter, apenas a BTA melhorou o LDP, mas diminuiu a EMG, o que foi considerado um efeito adverso, visto que a toxina inibe a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular dos neurônios motores pré-sinápticos, reduzindo a atividade muscular³⁶.

A dor miofascial mastigatória também foi investigada em dois outros estudos^{37,38}. Um deles realizou um comparativo da terapia com BTA e com eletrólise percutânea por agulha (EPA) na melhoria da dor miofascial mastigatória. Um total de 56 pacientes participaram do estudo e foram divididos em dois grupos: um recebeu o tratamento com BTA em doses de 100 UI distribuídas entre os principais músculos mastigatórios primários e o outro recebeu o tratamento com EPA. Ambos os grupos apresentaram uma boa resposta terapêutica, e a longo prazo os dois tratamentos demonstraram ser eficazes e seguros na redução da dor e na melhoria da função muscular³⁷. Outro estudo realizou um ensaio clínico randomizado e unicêntrico, para investigar se a injeção de BTA nos músculos afetados reduziria significativamente a dor miofascial mastigatória e melhoraria a função muscular, avaliando sua eficácia e segurança. Participaram deste estudo 60 pacientes distribuídos em três grupos: Grupo SS (Solução Salina), Grupo LD (Lidocaína), e BTA, os quais receberam injeções nos músculos masseter, temporal e pterigóideo. Após a injeção de BTA, os resultados obtidos mostraram uma redução significativa da dor em todos os pacientes, demonstrando, portanto, que a TBA pode ser uma opção terapêutica segura³⁸.

Da mesma forma dos estudos anteriores, outra pesquisa analisou a eficácia do tratamento com a injeção de BTA nos músculos pterigoideos laterais assistida por eletromiografia (EMG) para o tratamento da dor miofascial mastigatória³⁹. Nesse estudo retrospectivo, 31 pacientes foram tratados com injeções de 15 UI de BTA nos músculos pterigoideos lateral e medial por controle eletromiográfico do local da punção. A avaliação da efetividade da terapia foi realizada utilizando escalas numéricas e categóricas da dor, bem como o impacto da patologia na qualidade de vida, a diminuição da procura de medicamentos

analgésicos e a duração do efeito da TBA e dos seus efeitos secundários. Foi observada diminuição média da dor na escala numérica e na escala categórica, como também diminuição do uso de analgésicos pós-tratamento³⁹.

Já no estudo sobre o uso da BTA na correção do sorriso gengival, os efeitos da BTA foram analisados após 2 e 32 semanas da aplicação. Nos 35 pacientes selecionados, foram aplicadas 2UI de BTA no levantador do lábio superior a 2 mm do sulco nasolabial. Os resultados após 2 semanas mostraram que houve uma melhora significativa no sorriso gengival, entretanto, após 32 semanas, verificou-se uma leve recidiva⁶².

Neste sentido, os estudos demonstraram uma boa resposta terapêutica ao tratamento da dor miofascial mastigatória e no sorriso gengival, após as injeções de BTA. Entretanto, a quantidade a ser utilizada variou bastante, sendo necessários estudos mais aprofundados para padronizar as doses de BTA no tratamento da dor miofascial mastigatória.

5.2 Uso da BTA em afecções neurológicas

Alguns estudos identificaram que para o tratamento da migrânea crônica ou vestibular e das dores relacionadas ao nervo trigêmeo, a BTA pode ser utilizada como uma alternativa terapêutica^{40, 41, 42, 43, 44, 45, 46}.

Um ensaio clínico não randomizado e controlado foi realizado com o intuito de comparar a eficácia de propranolol, amitriptilina, flunarizina e BTA no tratamento da enxaqueca vestibular⁴⁰. Os pacientes foram divididos primeiramente em dois grupos: Grupo B+ (com injeções de BTA) e Grupo B- (sem injeções de BTA) e, logo após, ambos foram subdivididos em três grupos, para receberem concomitantemente com o BTA, doses de propranolol, amitriptilina e flunarizina, e para receberem apenas doses desses medicamentos. Em ambos os grupos, foi observada melhora significativa nas frequências das crises. Além disso, observaram que no escore MIDAS, no qual avaliaram a intensidade da enxaqueca, a terapia combinada apresentou um score mais alto, indicando que houve uma boa redução na intensidade das crises. Esses resultados mostraram que a BTA é eficaz no tratamento da enxaqueca, e principalmente em pacientes com crises de intensidade alta⁴⁰.

Outros estudos avaliaram a eficácia da BTA no tratamento de enxaqueca crônica^{41,42}. Um deles realizou análise comparativa entre o tratamento com BTA e o laser de baixa intensidade⁴¹. Os pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes que receberam o tratamento com BTA e pacientes submetidos a terapia com laser. Os resultados mostraram que ambos os tratamentos foram eficientes em reduzir as dores de cabeça e a ingestão de

analgésicos, por parte dos participantes do grupo submetido a terapia com BTA⁴¹. Além desse estudo, um outro avaliou as variações da eficácia da BTA em relação à enxaqueca crônica⁴². Um total de 80 pacientes receberam doses de 155 UI em 31 locais fixos de BTA, além de uma dose de reforço de 40 UI de BTA, caso o paciente sentisse dor em 8 áreas musculares específicas da cabeça/pescoço. Os resultados mostraram que com relação à frequência e a ingestão de analgésicos, no primeiro e segundo mês houve redução nestas variáveis. Entretanto, no terceiro mês houve um aumento em ambas. A BTA foi eficaz no tratamento da enxaqueca crônica, mas sua duração não foi tão longa. Portanto, mais estudos são necessários para uma padronização de doses eficazes a longo prazo⁴².

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou se a terapia complementar com BTA aumentava a eficácia da abstinência aguda e tratava a enxaqueca crônica⁴³. Todos os participantes foram instruídos a interromper agudamente todos os medicamentos por um período de 12 semanas. Eles foram divididos em dois grupos, um recebia a terapia com BTA em doses de 155 UI, e o outro recebia o tratamento placebo com solução salina. Os resultados mostraram que a BTA não reduziu a frequência das crises de enxaqueca. Esse resultado foi de encontro a um estudo apresentado anteriormente, como também não proporcionou benefícios adicionais em relação à abstinência aguda⁴³. Já em um outro estudo, que avaliou o impacto do atraso do tratamento com BTA no controle da enxaqueca, os pacientes foram divididos em dois grupos: o com atraso do tratamento (grupo P) e outro sem atraso (controles). Os resultados demonstraram que as correlações foram significativas entre o atraso do tratamento e o aumento de dias/mês com enxaqueca. Dessa forma, foi demonstrado que o atraso do tratamento proporcionou uma piora clínica da enxaqueca, pois os dias/mês com enxaqueca foram mais frequentes⁴⁴.

Dois estudos realizaram injeções de BTA no gânglio esfenopalatino para controle da dor em pacientes com neuralgia do trigêmeo e com dor facial idiopática persistente^{45,46}. Em ambos os estudos foram injetadas 25 UI de BTA no gânglio esfenopalatino através de um sistema de guia MultiGuide®^{45,46}. Os resultados demonstraram a presença de efeitos adversos aceitáveis em ambos os estudos, como também uma baixa redução nos níveis da dor, entre 5 a 8 semanas. Indicaram também que a injeção através do sistema MultiGuide® parece ser segura e bem tolerada, entretanto, um dos estudos revelou que a eficácia com relação a possível redução no número de crises foi negativa, mas foi observada uma redução significativa na intensidade das crises e na dor^{45,46}. Neste sentido, mais estudos examinando o papel do gânglio esfenopalatino como alvo terapêutico para dor decorrente do nervo trigêmeo são necessários.

Além do nervo trigêmeo, a dor facial também pode ser decorrente de outras doenças, como a hanseníase. Em um estudo, foi analisada a eficácia do tratamento com BTA em pacientes com dor neuropática crônica como consequência da hanseníase, bem como foi avaliada e comparada a qualidade de vida dos pacientes antes e após o uso do medicamento⁴⁷. Os pacientes foram submetidos a injeções de 100 UI de BTA, avaliados nos dias 0, 10 e 60. A escala da dor foi avaliada através da escala analógica da dor (EVA) através do Questionário Breve de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-Bref) no início e no final do estudo. A escala EVA mostrou redução significativa da dor do 10º ao 60º dia. A terapia reduziu os níveis de dor rapidamente na primeira semana após a aplicação da BTA e estabilizou até o final do estudo. Com relação à qualidade de vida, foi encontrado aumento em todos os domínios da escala de WHOQOL-Bref, sendo os domínios Qualidade de Vida e Físico, significativamente diferentes entre esses períodos, uma vez que esses domínios relataram melhor qualidade de vida após a intervenção⁴⁷.

Neste sentido, os estudos relatados sugerem que a BTA é uma boa opção para casos de dor provenientes do nervo trigêmeo, com também da dor neuropática crônica decorrentes da hanseníase. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar esses resultados.

5.3 Uso da BTA em afecções musculoesqueléticas

A distonia cervical, relatada em um dos estudos incluídos, é caracterizada por contrações involuntárias e incontroláveis de músculos específicos, levando a um posicionamento anormal da cabeça, pescoço e ombros, o que pode ser doloroso. Neste sentido, como a aplicação de BTA é o tratamento de primeira linha, um estudo avaliou a satisfação e a resposta clínica em pacientes com distonia cervical submetidos ao tratamento com BTA durante 3 anos⁴⁸. No início do estudo, 37,2% dos pacientes afirmaram estar completamente satisfeitos, entretanto, ao final, o índice de satisfação era de 70,3%, sugerindo uma melhora no índice de satisfação. Os resultados deste estudo sugerem uma melhora na proporção de pacientes satisfeitos tratados com BTA durante um acompanhamento de 36 meses⁴⁸.

Outro estudo avaliou a modulação da força e atividade muscular de pacientes reabilitados com próteses sobre implantes zigomáticos por meio do uso terapêutico da BTA⁴⁹. 20 pacientes foram submetidos à aplicação da BTA em dose única, sendo injetados 30U no masseter muscular e 10U no temporal, e os dados foram coletados após 30 e 90 dias do tratamento terapêutico. Os resultados sugeriram que todos os grupos musculares apresentaram redução da atividade elétrica muscular durante a contração voluntária, assim como foi

observada redução na força mandibular e aumento na abertura bucal. Desta forma, concluiu-se que o uso da BTA em pacientes reabilitados com próteses sobre implantes zigomáticos reduz o risco de complicações pela ausência de propriocepção nas áreas reabilitadas e presença de hábitos parafuncionais⁴⁹.

Em outro estudo, alguns pesquisadores analisaram a utilização da BTA em paraplegias espásticas, um grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas caracterizadas por espasticidade lentamente progressiva e graus variáveis de fraqueza, predominantemente nos membros inferiores⁵⁰. Neste sentido, o objetivo do estudo foi avaliar a eficácia das injeções de BTA, em manifestações motoras e não motoras em pacientes com paraplegias espásticas. As doses e os músculos a serem injetados foram determinados pelos médicos assistentes após avaliação cuidadosa do padrão de marcha, força e espasticidade de cada paciente. Desta forma, os locais de aplicação e as doses utilizadas de BTA variaram conforme o quadro clínico de cada paciente. Os resultados relacionados as manifestações motoras foram conflitantes, e o principal achado positivo foi uma redução significativa da espasticidade dos músculos adutores. Já com relação às manifestações não motoras, houve uma redução significativa da fadiga após as injeções. O estudo demonstrou, portanto, que a BTA representa um tratamento promissor, entretanto mais estudos são necessários, e com um maior controle da heterogeneidade dos pacientes, das ferramentas de avaliação e dos protocolos de injeção⁵⁰.

De forma semelhante, conforme observado em outro estudo, a BTA também não foi tão eficaz em reduzir a incidência de luxação e escoliose em crianças com paralisia cerebral, porém reduziu de forma baixa a taxa de mortalidade⁶⁰.

5.4 Uso da BTA em bexiga hiperativa

A BTA também foi relatada em alguns estudos como tratamento da bexiga hiperativa, seja ela decorrente de lesões da medula espinhal, de sintomas de infecções virais, como por exemplo do HTLV-1, ou adquirida^{51, 52, 53}.

Um dos estudos realizou um comparativo entre o cloridrato de oxibutinina oral de 5 mg, e uma dose de 300 UI de BTA para o tratamento da bexiga hiperativa por lesão da medula espinhal⁵¹. Os resultados mostraram que os parâmetros urodinâmicos, clínicos e de qualidade de vida melhoraram bastante do início até o final do estudo (24 semanas), tanto com oxibutinina quanto com a BTA. Entretanto, a melhora foi significativamente maior com as injeções de BTA. Os dois tratamentos foram seguros, mas o perfil de eventos adversos favoreceu a BTA⁵¹. Nos outros dois estudos foram utilizados 200 UI de BTA, para o tratamento da bexiga hiperativa

decorrente de infecções por HTLV-1 e adquirida^{52,53}. Em ambos os estudos foram observadas melhorias significativas nos parâmetros urodinâmicos dos pacientes, bem como a terapia foi capaz de controlar a urgência e incontinência por um longo período, e melhorou a qualidade de vida dos pacientes, corroborando com o primeiro estudo citado.

5.5 Uso da BTA em patologias dermatológicas

A toxina botulínica do tipo A também foi analisada em estudos voltados ao tratamento de doenças relacionadas a pele, como a rosácea e os hidrocistomas faciais, como também aos sinais de envelhecimento da pele, as rugas frontais, a distúrbios genéticos relacionados a perda de cabelo, como a alopecia androgenética, todos tratados por dermatologistas^{54, 55, 56, 57}.

No tratamento da rosácea, a BTA está sendo utilizada em pacientes de difícil manejo do eritema facial persistente. Neste sentido, pesquisadores realizaram um estudo-piloto com série de casos, em que foram injetados 25 a 35 UI de BTA em 10 pacientes com diagnóstico de rosácea e sintomas de eritema persistente para avaliar o efeito da aplicação de toxina botulínica na rosácea eritemato-telangiectásica⁵⁴. Os pacientes foram acompanhados durante 3 meses e, ao final, observou-se que houve redução da intensidade do eritema. Desta forma, esse estudo contribui para a possível utilização da BTA como uma alternativa terapêutica para o controle do eritema facial da rosácea, necessitando de mais estudos para a comprovação terapêutica.⁵⁴

Os hidrocistomas faciais são lesões císticas que podem ser translúcidas ou ter a mesma cor da pele, são comuns na região ao redor dos olhos e se originam das glândulas sudoríparas. Geralmente, o tratamento é realizado através de incisões cirúrgicas, entretanto há uma alta taxa de reincidência e de formação de cicatrizes⁵⁷. Neste sentido, uma pesquisa analisou a eficácia e a segurança do tratamento de hidrocistomas faciais com a BTA. Os pacientes selecionados receberam doses de 5 a 33 UI de BTA, e foram acompanhados durante 120 dias. Ao final destes dias, todos os pacientes apresentaram algum grau de melhora clínica, com regressão total ou parcial das lesões, demonstrando que a BTA pode ser eficaz no tratamento de hidrocistomas faciais⁵⁷. Em outra pesquisa realizada, houve um comparativo entre a aplicação da BTA intradérmica *versus* intramuscular na região frontal, para o tratamento de rugas. E os resultados demonstraram que ambas as formas de aplicação são eficazes, não havendo diferença estatisticamente significativa⁵⁵.

Em outra pesquisa, foi abordado o uso da BTA no tratamento da alopecia androgenética, uma patologia que causa a miniaturização progressiva do folículo piloso. O estudo buscou investigar a eficácia e segurança da BTA em pacientes com alopecia androgenética. A terapia

com a BTA foi associada com a finasterida oral⁵⁶. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o que recebeu o tratamento com a BTA e o outro que recebeu a BTA associada a finasterida. A BTA foi aplicada no couro cabelo de 63 pacientes, em uma dose de 100 UI em cada local, a cada 3 meses, totalizando 4 aplicações. O número de folículos em ambos os grupos em todos os momentos foi significativamente maior em comparação com aqueles antes do tratamento. Entretanto, ao final das 4 sessões de tratamento, o número de folículos no grupo tratado com BTA e finasterida oral foi maior do que no grupo com apenas a BTA. Desta forma, o BTA mostrou uma boa eficácia no tratamento da alopecia androgenética, além de não apresentar efeitos adversos⁵⁶.

5.6 Uso da BTA em outras patologias

A toxina botulínica do tipo A pode ser utilizada nas mais diversas situações, como descrito anteriormente. Além das já citadas, a BTA pode ser usada no tratamento de fissura anal crônica, tremores vocais, e do estrabismo^{58,59,61}.

Outro estudo analisou a aplicação de BTA em casos de fissura anal crônica cujo tratamento usual é a esfínterectomia lateral interna, entretanto pode resultar em múltiplas complicações⁵⁸. Esse estudo buscou avaliar a eficácia da combinação de fissurectomia e injeção de BTA no tratamento da fissura anal crônica. Os 116 pacientes selecionados foram acompanhados durante um ano e receberam doses de 50 UI, 70 UI e 100 UI de BTA. Os resultados mostraram que o tratamento com BTA combinado com fissurectomia foi eficaz e seguro em todos os pacientes, e representa uma opção terapêutica para o tratamento⁵⁸.

Em outro estudo, os autores analisaram o tratamento com injeções de BTA e a administração oral de propranolol em pacientes com tremores vocais essenciais e distônicos⁵⁹. Os pacientes selecionados foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, nos quais ambos iriam receber os dois tratamentos, entretanto um grupo iniciou com 15 UI de BTA, e 6 meses depois começou com 80 mg de propranolol, e o outro grupo iniciou o tratamento diário com 80 mg de propranolol, e 2 meses depois foi realizado a injeção de BTA. Analisando os resultados do estudo, observou-se que os tremores distônicos e essenciais diferiram em suas respostas aos tratamentos. O tremor distônico respondeu significativamente à injeção de BTA, mas não ao uso de propranolol, enquanto o tremor essencial não respondeu significativamente a nenhum dos tratamentos⁵⁹.

A BTA também foi analisada em mais dois estudos, com relação ao tratamento do estrabismo em crianças com comprometimento neurológico⁶¹, e na correção do sorriso

gingival⁶². Nas crianças com estrabismo, se o ângulo de desvio fosse <40 e >40 , as doses de BTA eram de 2,5 e 5 UI, respectivamente, e eram acompanhadas por 6 meses. Ao final do estudo, os resultados mostraram que pelo menos 60% das crianças conseguiram manter o alinhamento dos olhos após a injeção de BTA⁶¹.

Neste sentido, embora diversos estudos citados apresentaram resultados ótimos com relação ao tratamento com BTA, nem sempre este ativo produzirá os efeitos desejados, o que requer mais estudos e uma certa cautela em seu uso.

Através deste trabalho, foram exploradas diversas finalidades terapêuticas da Toxina Botulínica Tipo A (BTA), abrangendo sua utilização no tratamento de distúrbios temporomandibulares, em distúrbios de enxaqueca, no tratamento de síndromes do trato urinários como a bexiga hiperativa, em afecções neurológicas e alterações musculares, como também em patologias dermatológicas e nas mais diversas situações, como no tratamento do sorriso gengival, do estrabismo, em tremores vocais, luxação e escoliose, hidrocistomas faciais e fissura anal.

6 CONCLUSÃO

Desta forma, baseado nas pesquisas analisadas, a BTA é uma substância segura e bastante eficaz em tratamentos diversos, com poucos efeitos adversos e bem aceita pela população. Entretanto, pôde-se observar também algumas limitações nos estudos, como a quantidade baixa de participantes e a falta de padronização da concentração da toxina utilizada nos tratamentos. Neste sentido, são necessários mais estudos para análise da concentração de toxina a ser injetada nos pacientes, como também um maior número de participantes.

Visto que a BTA é uma substância química largamente utilizada, também é necessário um controle rígido na sua utilização, além da manipulação por profissionais qualificados. Neste sentido, o profissional farmacêutico desempenha um papel fundamental no uso da BTA, de forma a garantir a segurança, eficácia e qualidade do tratamento, participando dos processos de manipulação, controle de qualidade e farmacovigilância.

Portanto, a presente revisão integrativa reforça a importância do conhecimento aprofundado sobre a toxina botulínica tipo A e seu potencial terapêutico nas mais diversas patologias. Além disso, é indispensável fornecer o conhecimento adequado a comunidade científica e aos pacientes acerca das alternativas terapêuticas para suas condições clínicas, como também os benefícios e limitações dessa substância versátil, garantindo assim um uso responsável e eficaz em uma variedade de contextos médicos e estéticos.

REFERÊNCIAS

1. Gimenez, RP. Análise retrospectiva das alterações da dinâmica facial após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2006.
2. Bratz PDE, Mallet EKV. Toxina Botulínica Tipo A: abordagens em saúde. *Revista saúde integrada*. 2016;8(15-16): 01-11.
3. Santos SSR. *et al.* O uso terapêutico da toxina botulínica. *Saúde Coletiva (Barueri)*. 2022;12(72):9362-9371.
4. Silva JFN. A aplicação da toxina botulínica e suas complicações: revisão bibliográfica. [dissertação] Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto. 2009:134f.
5. Ramos MLS. *et al.* A importância da conscientização sobre o uso da toxina botulínica tanto na atuação terapêutica, como na harmonização orofacial para cirurgiões dentistas. *E-Acadêmica*. 2022;3(3):e4433344-e4433344.
6. Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2009;59:366-381.
7. Matos MB., *et al.* O uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival - revisão de literatura. *Braz J Periodontol*, 2017; 27(3): 29-36.
8. Carvalho AVC, Gagliani, LH. Toxina botulínica: Tratamentos de enxaquecas. *Revista UNILUS de Ensino e Pesquisa, [S.l.]*. 2014;11(22):63-76.
9. Gelli DS. *et al.* Botulism: a laboratory investigation on biological and food samples from cases and outbreaks in Brazil (1982-2001). *Revista do Instituto de Medicina Tropical, São Paulo*. 2002;44(6):321-324.
10. Cereser ND. *et al.* Botulismo de origem alimentar. *Ciência Rural*. 2008;38(1):280-287.
11. Moore PE, Naumann M. General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin. In Moore, P. e Naumann, M. (Ed). *Handbook of botulinum toxin treatment*. (2^a). Oxford, Blackwell Science. 2003:29-66.
12. Sposito MMM. Toxina botulínica tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico. **Revista Acta Fisiátrica**. São Paulo. 2004;1:1-38.
13. Byers E. Botulin toxin: bad bug or miracle medicine. *The international student journal*, 2010. Disponível em: <http://www.inquiriesjournal.com/articles/324/botulinum-toxins-bad-bug-or-miracle-medicine> Acesso em: 17 mar. 2023.
14. Sposito, MMM. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. *Acta fisiátrica*. 2009;16(1):25-37.

15. Lowe NJ. Toxina botulínica tipo A para rejuvenescimento facial: perspectivas dos Estados Unidos e Reino Unido. *Cirurgia dermatológica*. 1998;24(11):1216-1218.
16. Metelo CS. Aplicações Terapêuticas da Toxina Botulínica. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) -Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2014.
17. Galdino LL, Brito ACM. Aplicação da toxina botulínica tipo A como alternativa para a correção do sorriso gengival: Uma revisão da literatura. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*. 2021;10(9):e21810917930-e21810917930.
18. Martins PBS, Rodrigues ECAA, Alcântara GA. Toxina botulínica Tipo A e as suas intercorrências no terço superior da face. *Brazilian Journal of Health Review*. 2022;5(2):4873-4888.
19. Souza OA; Cavalvanti DSP. Toxina botulínica tipo a: aplicação e particularidades no Tratamento da espasticidade, do estrabismo, do blefaroespasma e de rugas faciais. *SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde*. 2016;3(01).
20. Santos CS, Mattos RM, Fulco TO. Toxina botulínica tipo A e suas complicações na estética facial. *Episteme Transversalis*. 2017;6(2).
21. Flávio A. *Botulinum Toxin for Facial Harmony*. [S. l.]: Quintessence, 2018.
22. Silva ML. *et al*. Utilização da toxina botulínica tipo a para fins terapêuticos. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*. 2021;10(14).535101422385-e535101422385.
23. Souza, MT.; Silva, MD.; Carvalho, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*. 2010;8:102-106.
- Flynn, TC. Avanços no uso de neurotoxinas botulínicas na estética facial. *J Cosmet Dermatol* 2012;11(1).
24. Pedron IG. Aplicação da toxina botulínica associada à cirurgia gengival ressectiva no manejo do sorriso gengival. *Revista Da Faculdade De Odontologia – UPF*. 2015; 20(2), 243-247.
25. Li W, Tang M. Application of botulinum toxin in pregnancy and its impact on female reproductive health. *Expert opinion on drug safety*. 2020; 19(1), 83–91.
26. Fujita RLR, Hurtado CCN. Aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. *Revista Saber Científico*. 2019; 8(1), 120-133.
27. Chagas TF, Almeida NV, Lisboa CO, Ferreira D, Mattos CT, Mucha, JN. Duration of effectiveness of Botulinum toxin type A in excessive gingival display: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian oral research*, 2018; 32, 1-13.
28. Souza KS, Menezes LF. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. *SALUSVITA*, 2019; 38(3), 767-780.

29. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. São Paulo. 2010; 8(1), 102-106.
30. Padda IS, Tadi P. (2020). Botulinum Toxin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022.
31. Fernandes GVO, Cazumbá, FB, Sá RC, Kahil MTAC, Kahil, MV. Uso de toxina botulínica em odontologia. *Revista Fluminense de Odontologia*. 2017; 1(47), 1-8.
32. Donini, DE, Tuler, FW, Amaral AM. Uso da Toxina Botulínica tipo A em pacientes com bruxismo reabilitados com prótese do tipo protocolo em carga imediata. *Jornal Ilapeo*. 2013;7, 39-45.
33. Wiegand H, Erdmann G, Wellhöner HH. 125I-labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1976;292(2):161-5.
34. Lopez, A. H., Aroesty, S. V., & Zolezzi, A. M. Lo que debe saber un cirujano general sobre el uso de toxina botulínica serotipo A. *Cirujano general*. 2012;34(1), 58-64.
35. Sousa LMM, Vieira CMAM, Severino SSP, Antunes AV. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. *Revista investigação em enfermagem*. 2017;17(21):17-26.
36. Canales GLT, Câmara-Souza MB, Poluha RL, Grillo CM, Conti PCR, Sousa MLR, Rodrigues Garcia RCM, Rizzatti-Barbosa CM. Botulinum toxin type A and acupuncture for masticatory myofascial pain: a randomized clinical trial. *J Appl Oral Sci*. 2021 Jun 4;29:e20201035.
37. Gonzalez-Perez LM, Vera-Martin R, Montes-Latorre E, Torres-Carranza E, Infante-Cossio P. Botulinum Toxin and Percutaneous Needle Electrolysis for the Treatment of Chronic Masticatory Myalgia. *Toxins*. 2023;15(4):278.
38. Montes-Carmona JF, Gonzalez-Perez LM, Infante-Cossio P. Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial Pain with Botulinum Toxin Injection. *Toxins*. 2020 Dec 23;13(1):6.
39. Sanjuan-Sanjuan Alba, Alamillos-Granados Francisco Jesús, Dean-Ferrer Alicia, Estero-Serrano de la Cruz Miriam, Mendez-García Mario, Murga-Oporto Leopoldo. Electromyography assisted application of botulinum toxin in pterygoid musculature for the treatment of masticatory myofascial pain. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2019. Jun; 41(2): 54-60.
40. Görür K, Gür H, İsmi O, Özcan C, Vayisoglu Y. The effectiveness of propranolol, flunarizine, amitriptyline and botulinum toxin in vestibular migraine complaints and prophylaxis: a non-randomized controlled study. *Braz j otorhinolaryngol*. 2022;88(6):975–81.
41. Loeb LM, Amorim RP, Mazzacoratti M da GN, Scorza FA, Peres MFP. Botulinum toxin A (BT-A) versus low-level laser therapy (LLLT) in chronic migraine treatment: a comparison. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2018Oct;76(10):663–7.

42. Pak AT, Üstün İ, Sengul Y. Botulinum toxin type A wear-off phenomenon in chronic migraine patients: how long does the maximum efficiency last? *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2021;79(10):886–90.
43. Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, van Zwet EW, Ferrari MD, Terwindt GM. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. *Brain.* 2019. 1;142(5):1203-1214.
44. Nascimento H, Videira G, Duarte S, Correia C, Andrade C. Impact of delaying botulinum toxin treatment in patients with migraine during the COVID-19 pandemic. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2023;81(3):248–52.
45. Crespi J, Bratbak D, Dodick DW, Matharu M, Jamtøy KA, Tronvik E. Pilot Study of Injection of OnabotulinumtoxinA Toward the Sphenopalatine Ganglion for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia. *Headache.* 2019;59(8):1229-1239.
46. Jamtøy KA, Thorstensen WM, Stovner LJ, Rosén A, Maarbjerg S, Bratbak D, Simpson MR, Tronvik E. Onabotulinum toxin A block of the sphenopalatine ganglion in patients with persistent idiopathic facial pain: a randomized, triple-blind, placebo-controlled, exploratory, cross-over study. *Cephalalgia.* 2023;43(7):3331024231187132.
47. Sousa E de JS de, Sousa GC de, Baia VF, Somensi DN, Xavier MB. Botulinum toxin type A in chronic neuropathic pain in refractory leprosy. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2019;77(5):346–51.
48. López-Ruíz M, Quiñones-Aguilar S, Gómez Hernández JF., Hernández-Franco J, Rodríguez-Violante MJ., Quiñones-Canales G *et al.* Long-term response in clinical practice to the application of botulinum neurotoxin type A in patients with cervical dystonia. *Rev. mex. neurocienc.*2020; 211-6.
49. Salvoni ADA, Salvoni TF, Kamezawa LSG, Amorim JBO, Pagani C. Botulinum toxin for modulating the muscle strength of patients rehabilitated with zygomatic implants. *Braz Dent ScI.* 2019 ;22(2).
50. Servelhere KR, Faber I, Martinez A, Nickel R, Moro A, Germiniani FMB, *et al.* Botulinum toxin for hereditary spastic paraplegia: effects on motor and non-motor manifestations. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2018;76(3):183–8.
51. Ferreira RS, D’Ancona CAL, Oelke M, Carneiro MR. Intradetrusor onabotulinumtoxinA injections are significantly more efficacious than oral oxybutynin for treatment of neurogenic detrusor overactivity: results of a randomized, controlled, 24-week trial. *einstein (São Paulo).* 2018;16(3):eAO4207.
52. Carneiro Neto JA, Santos SB, Orge GO, Tanajura D, Passos L, Oliveira CJ, *et al.* Onabotulinumtoxin type A improves lower urinary tract symptoms and quality of life in patients with human T cell lymphotropic virus type 1 associated overactive bladder. *Braz J Infect Dis.* 2018;22(2):79–84.
53. Ospina-Galeano IA, Medina-Polo J, Rosa-Kerhmann SL, Villacampa-Aubá F, Guerrero-Ramos F, Passas-Martínez JB. Use of onabotulinum toxin A in patients with

idiopathic overactive bladder and a lack of efficacy, intolerance or contraindication with anticholinergics. *Urol Colomb.* 2018;27:86–91.

54. Vasconcellos JB, Santos IO, Antelo DAp. Uso da toxina botulínica para rosácea: estudo piloto. *Surg Cosmet Dermatol.* 2021;13:e20210019.

55. Quadros M, Mylius MSF, Sebben SR, Lodi AP, Mosena G, Webber A. Randomized, single-blind clinical study comparing the application of intradermal versus intramuscular onabotulinum toxin in the frontal region. *Surg Cosmet Dermatol.* 2018; 10:4. 316-20.

56. Zhou Y, Yu S, Zhao J, Feng X, Zhang M, Zhao Z. Effectiveness and Safety of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Biomed Res Int.* 2020 Aug 4;2020:1501893.

57. Almeida ART, Guerra J, Bellini MM, Romiti AR, Restrepo MVS. Toxina botulínica para o tratamento de hidrocistomas faciais. *Surg Cosmet Dermatol.* 2019;11(1): 35-9.

58. Alsaleh N, Aljunaydil AI, Aljamili GA. Clinical Trial Combining Botulinum Toxin A Injection and Fissurectomy for Chronic Anal Fissure: A Dose-Dependent Study. *J Coloproctol (Rio J).* 2022;42(2):167–72.

59. Guglielmino G, Moraes BT de, Villanova LC, Padovani M, Biase NGD. Comparison of botulinum toxin and propranolol for essential and dystonic vocal tremors. *Clinics.* 2018;73:e87.

60. Lin CY, Chung CH, Matthews DJ, Chu HY, Chen LC, Yang SS, Chien WC. Long-term effect of botulinum toxin A on the hip and spine in cerebral palsy: A national retrospective cohort study in Taiwan. *PLoS One.* 2021 Jul 22;16(7):e0255143.

61. Tugcu B, Araz-Ersan B, Özkan SB. Botulinum toxin A for the treatment of strabismus in children with neurological impairment. *Arq Bras Oftalmol.* 9999;(ahead).

62. Vieira CEA, Almeida WR, Cotrin P, Oliveira RCG, Oliveira RCG, Valarelli FP, Zamuner JW, Freitas KMS. Evaluation of the botulinum toxin effects in the correction of gummy smile 32 weeks after application. *ABCS Health Sci.* 2022;47:e022201.

63. Pedron IG. Type A Botulinum Toxin as Complement to Gingivoplasty in the Treatment of Gummy Smile. *Case Report**. *Univ. Odont.* 2018;37(78).

64. Borges TS, Kikuchi ACC, Araújo RJG. Uso de toxina botulínica tipo a para correção de assimetria facial: relato de caso. *Journal of Research in Denti.* 2019; 7(3):39-44.