

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

IOHANA VICTÓRIA SOARES DELILO

TOXINA BOTULÍNICA, UMA REVISÃO DE LITERATURA

BAURU

2022

IOHANA VICTÓRIA SOARES DELILO

TOXINA BOTULÍNICA, UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.^a Dra. Daniela Barbosa
Nicolielo.

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

| | |
|-------|--|
| D353t | <p>Delilo, Iohana Victoria Soares</p> <p>Toxina Botulínica, uma Revisão de Literatura / Iohana Victoria Soares Delilo. -- 2022. 23f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.^a Dra. Daniela Barbosa Nicolielo</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Toxina Botulínica. 2. Clostridium Botulinum. 3. Botulismo. 4. Procedimentos Estéticos. 5. Envelhecimento. I. Nicolielo, Daniela Barbosa. II. Título.</p> |
|-------|--|

IOHANA

VICTÓRIA SOARES DELILO

TOXINA BOTULÍNICA, UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a Dra. Daniela Barbosa Nicolielo (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof.^a Dra. Ana Carolina Polano Vivan (Banca)
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho aos meus pais, com muito carinho, por terem um papel muito importante nessa grande conquista na minha vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por estar presente em todos os momentos da minha vida, sempre que precisei. Agradeço também aos meus pais, Célia Soares Delilo e Vanderlei Pinto Delilo, pelo apoio e pelos esforços para me proporcionar a oportunidade de realizar um grande sonho e ao apoio de amigos que me incentivaram a não desistir e seguir em frente até o fim.

Sou grata também a cada um dos meus professores pelos conhecimentos passados ao longo de quatro anos, contribuindo para a minha formação profissional, construindo um pedacinho da biomédica que hoje posso dizer que sou.

“Um cientista em seu laboratório não é apenas um técnico: é, também, uma criança colocada à frente dos fenômenos naturais que impressionam como se fossem um conto de fadas.” (Marie Curie).

RESUMO

A Toxina Botulínica é produzida pela bactéria anaeróbia e Gram positiva, *Clostridium botulinum*. No caso da ingestão de alimentos contaminados, pode causar o botulismo, mas em quantidades adequadas pode ajudar a combater os sinais do envelhecimento, como rugas e flacidez. Dentre os sete tipos existentes, a toxina do tipo A é escolhida para ser utilizada em procedimentos estéticos e correções de algumas patologias. O presente trabalho, utilizando artigos acadêmicos como base, possui o objetivo de mostrar o histórico, o mecanismo de ação, efeitos farmacológicos, utilizações na estética, possíveis complicações e alguns benefícios do uso de forma e quantidade correta da Toxina Botulínica.

Palavras-chave: Toxina Botulínica; *Clostridium botulinum*; Botulismo; Procedimentos estéticos; Envelhecimento.

ABSTRACT

Botulinum Toxin is produced by the anaerobic and Gram positive bacterium, *Clostridium botulinum*. In the case of eating contaminated food, it can cause botulism, but in adequate amounts it can help fight the signs of aging, such as wrinkles and sagging. Among the seven existing types, type A toxin is chosen to be used in aesthetic procedures and corrections of some pathologies. The present work, using academic articles as a basis, aims to show the history, mechanism of action, pharmacological effects, uses in aesthetics, possible complications and some benefits of using the correct form and amount of Botulinum Toxin.

Keywords: Botulinum Toxin; *Clostridium botulinum*; Botulism; Aesthetic procedures; wrinkles; Aging.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Estrutura da dupla cadeia da TBA..... | 19 |
| Figura 2 – Liberação normal do neurotransmissor..... | 20 |
| Figura 3 – Bloqueio da liberação do neurotransmissor sob a ação da Toxina Botulínica..... | 20 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------|--|
| FDA | <i>Food and Drugs Administration</i> |
| Snare | <i>soluble nethylmaleimide – sensitive fator attachment protein receptor</i> |
| TB | Toxina Botulínica |
| TBA | Toxina Botulínica do tipo A |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 12 |
| 2 OBJETIVOS | 13 |
| 2.1 Objetivos Gerais..... | 13 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 13 |
| 3 METODOLOGIA | 14 |
| 4 REVISÃO DE LITERATURA | 15 |
| 4.1 A pele e os fatores responsáveis pelo envelhecimento..... | 15 |
| 4.2 Toxina Botulínica | 16 |
| 4.2.1 Mecanismo de ação | 17 |
| 4.2.2 Propriedades Farmacológicas da Toxina Botulínica | 18 |
| 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 21 |
| REFERÊNCIAS | 22 |

1 INTRODUÇÃO:

A Toxina Botulínica é proveniente da bactéria anaeróbia e Gram positiva, chamada *Clostridium botulinum*, que faz a produção de sete tipos de toxinas neurotóxicas, que bloqueiam a transmissão colinérgica de forma que ocorre a paralisia muscular. Para o uso na estética, foi escolhido o tipo A (TBA) dentre os setes tipos existentes. (COBO, 2008).

A ingestão de alimentos contaminados pela bactéria *Clostridium botulinum* causa o botulismo. (SILVA, 2009).

Os primeiros estudos sobre o botulismo foram feitos pelo físico alemão Justinus Kerner entre 1817 e 1820, que em seguida, publicou um estudo completo no ano de 1822. A conclusão dele foi que nas salsichas se desenvolvia a toxina botulínica de forma anaeróbica, letal em pequenas doses e fazia interrupção do neurotransmissor do sistema nervoso periférico e autônomo. (MONTEIRO, 2009).

Exposição solar, poluição, pouca hidratação, falta de sono são fatores externos que contribuem para o aparecimento de rugas, que são linhas de expressões provenientes do envelhecimento. (SANTOS; OLIVEIRA, 2014).

A junção do estilo de vida da pessoa com repetidos movimentos musculares tem uma contribuição para o aparecimento de rugas, além do envelhecimento por causa da perda de elementos que são responsáveis pela elasticidade e sustentação (SANTOS; OLIVEIRA, 2014).

Devido a esses diversos fatores, as pessoas procuram procedimentos estéticos, incluindo a Toxina Botulínica, a fim de encontrar o bem estar e satisfação social e também na área terapêutica para ajudar pacientes que possuem algumas morbidades, encontrando uma melhor qualidade de vida (SILVA, 2009).

Com isso, o trabalho em questão foca na história, aplicações na estética, efeitos no organismo e possíveis reações da Toxina Botulínica do tipo A, utilizada para amenizar sinais de envelhecimento, como flacidez e rugas.

2 OBJETIVOS:

2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar a literatura e abordar sobre o uso da Toxina Botulínica aplicada a Biomedicina Estética, para amenizar os sinais que surgem com o decorrer do tempo e ficam aparentes na pele, trazendo assim, um bem estar e satisfação para o paciente.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o que é a Toxina Botulínica, sua história, como foi descoberta a bactéria responsável;
- Apresentar os usos estéticos da Toxina Botulínica;
- Possíveis complicações;
- Mecanismo de ação;
- Efeitos Farmacológicos.

3 METODOLOGIA:

Este trabalho constitui uma revisão de literatura de caráter descritivo baseado em livros, dissertações, teses e artigos científicos, em sua maioria publicada no banco de dados do SCIELO, LILACS, PUBMED e BIREME, durante o período de 1996 a 2022 onde foram pesquisados em Língua Portuguesa e Inglesa os temas relacionados à Toxina Botulínica e suas aplicações na estética, possíveis complicações, efeitos farmacológicos e resultados.

4 REVISÃO DE LITERATURA:

4.1 A PELE E OS FATORES RESPONSÁVEIS PELO ENVELHECIMENTO:

A pele protege o organismo contra acometimentos externos, perda de água e é o lugar onde ocorre a absorção de vitamina D, além de ser o maior órgão do corpo humano e que mais mostra as alterações decorrentes do envelhecimento. (RUIVO, 2014).

Faz parte do revestimento externo do corpo, possuindo a função de regular a temperatura corporal, proteção e possui terminações nervosas. É composta por anexos como: cabelos, unhas, glândulas sudoríparas e sebáceas. (RUIVO, 2014).

Com o tempo, ocorre várias alterações bioquímicas, fisiológicas e histológicas que modificam as características da pele conforme o tempo passa. Dessa forma, há o aparecimento de fatores intrínsecos e extrínsecos. (RUIVO,2014).

O envelhecimento pode ser dividido em dois tipos: o decorrente do amadurecimento normal (intrínseco) e o decorrente de fatores ambientais (extrínseco). O intrínseco é comum a todos os indivíduos e o extrínseco ocorre devido a exposição aos raios ultravioleta, poluentes, tabagismo, estresse e outros hábitos de vida. (CONSALVO, 2006).

Devido a modificações em nível molecular, alterações no colágeno, que é uma proteína fundamental do tecido conjuntivo, ocorre o aparecimento de rugas e flacidez, no qual faz parte de um processo imutável que atinge o organismo. Além disso, com a exposição a fatores ambientais, má alimentação, fumo, exposição solar sem proteção e hábitos alimentares, ocorre a aceleração no aparecimento de rugas, manchas e flacidez. (RUIVO, 2014).

Em relação ao aparecimento de rugas, o processo acontece devido a perda de elastina e fibras elásticas. Dessa forma, as camadas de gordura na pele não conseguem continuar uniformes, diminuindo assim as funções do tecido conjuntivo o que resulta na degeneração das fibras elásticas e redução de oxigenação do tecido, que torna a pele desidratada e rígida. Geralmente as rugas surgem no rosto ao redor dos olhos, lábios, testa, nas mãos, na flacidez do pescoço. (GUIRRO e GUIRRO, 2004).

As expressões faciais, repetidas ao longo da vida, provocam alterações nas fibras musculares ligadas a pele. Por isso, é considerado um fator que contribui no surgimento das rugas. (MACEDO; TENÓRIO, 2015).

Apesar da maior evidência na terceira idade, o processo de envelhecimento se inicia logo após o nascimento. (GUIRRO e GUIRRO, 2007).

As rugas podem ser classificadas em: Rugas dinâmicas: que surgem devido a expressões faciais; Rugas estáticas: que aparecem mesmo sem movimento; Rugas gravitacionais: que ocorrem devido ao envelhecimento facial. Rugas palpebrais: Divididas em três graus, sendo o primeiro grau: pessoas a partir dos 20 anos; Segundo grau: pessoas de 30 a 40 anos; Terceiro grau: pessoas com 50 anos ou mais. (GUIRRO e GUIRRO, 2004).

4.2 TOXINA BOTULÍNICA:

A Toxina Botulínica provém da bactéria anaeróbia, Gram positiva e formadora de esporos, *Clostridium botulinum*, que produz sete tipos de toxina neurotóxica (A, B, C, D, E, F e G), que bloqueiam a transmissão colinérgica de forma que ocorre a paralisia muscular. Porém, só os tipos A, B, E e F são patogênicas para humanos. (BRASIL, 2019). Para o uso na estética, foi escolhido o tipo A (TBA) dentro os setes tipos existentes. (COBO, 2008).

O botulismo ocorre quando a TB é administrada de forma oral em grandes quantidades, pode provocar uma paralisia generalizada, já que bloqueia os sinais nervosos do cérebro para os músculos. (BRASIL, 2019).

Os primeiros estudos sobre o botulismo foram feitos pelo físico alemão Justinus Kerner entre 1817 e 1820, que publicou um estudo completo no ano de 1822. A conclusão que Justinus teve foi que nas salsichas se desenvolvia a toxina botulínica de forma anaeróbica, sendo letal em pequenas doses e que fazia interrupção do neurotransmissor do sistema nervoso periférico e autônomo. (MONTEIRO, 2009).

A bactéria foi isolada com sucesso por Van Ermergem no ano de 1895, quando usou carne de porco crua e salgada e tecido de indivíduos que tinham morrido após a ingestão de carne contaminada (SILVA, 2009).

Em 1978, a Toxina Botulínica foi muito importante após ser aprovada pelo FDA para o uso em pacientes com estrabismo (TING, 2004) e para correção de tremores e espasmos na face, tronco e membros na década de 1980 (TING, 2004). Na década de 90 começou o uso na estética e em 2000 comercializada com a marca Botox® depois da aprovação da ANVISA em rugas dinâmicas, 2003 com a marca Dysport® e 2005, Prosigne. (SILVA, 2009).

Alguns exemplos de uso terapêutico da toxina botulínica: estrabismo, blefarospasmo, espasmo hemifacial, nistagmo adquirido, oscilopsia e fasciculação ocular benigna, tratamento de espasticidades, sequela de paralisia facial e espasmo lombar (SPOSITO, 2004; BACHUR et al., 2009).

Já no uso para estética: assimetrias faciais, marcas de expressão, hiperidrose nas mãos, pés, axilas, face e região inguinal, sorriso gengival, atenuar rugas frontais, estabilizar a ponta nasal, rugas peribucais, rugas mentuais, lábios caídos, rugas glabélares, elevação de sobrancelhas, rugas periorbitais, rugas nasais, bandas plastimais e rugas encontradas no colo. (SILVA, 2009; RUIZ, NETO e TOLEDO, 2011).

Devido a esses diversos fatores, as pessoas procuram procedimentos estéticos, incluindo a Toxina Botulínica, a fim de encontrar o bem estar e satisfação social e também na área terapêutica para ajudar pacientes que possuem algumas morbidades, encontrando uma melhor qualidade de vida. (SILVA, 2009).

4.2.1 Mecanismo de Ação:

A contração muscular é coordenada por nervos motores, que se ligam aos músculos através de placa motora ou junção mioneurais. Quando ocorre a contração muscular, o axônio terminal dos nervos motores despolariza, devido a chegada do impulso nervoso, resultando na liberação de acetilcolina que sai do citosol do neurônio para a fenda sináptica. O sarcolema da fibra muscular fica mais permeável ao sódio, o que resulta na despolarização e contração muscular, devido a interação da acetilcolina e os receptores. (BARBOSA; BARBOSA, 2017)

O processo acontece em três etapas: Ligação à célula alvo; Internalização; Translocação e inibição da liberação do neurotransmissor. (SILVA, 2018).

Sendo assim, a ação começa por difusão, neurotropismo, ligação, internalização e toxicidade intracelular devido a afinidade da toxina com os receptores específicos da parede intracelular do terminal pré-sináptico (RBMC, 2020).

Em seguida, assim que ocorre a internalização da TB a cadeia leve da molécula é liberada no citoplasma de terminação nervosa onde faz a quebra das proteínas de fusão, de forma que impede a liberação da acetilcolina para a fenda sináptica (RBMC, 2020).

Dessa forma, a transmissão nervosa é bloqueada por meio de algum agente químico, diminuindo a contração muscular de forma seletiva e de efeito temporário. Devido a formação de novos receptores de acetilcolina mais contatos sinápticos o axônio terminal forma e ocorrendo assim um reestabelecimento da transmissão neuromuscular causando a volta gradual da contração muscular, com mínimos efeitos colaterais (RBMC, 2020).

Uma resposta imune contra a neurotoxina pode ocorrer já que é uma substância considerada estranha para o organismo. Com isso, pode acontecer que o resultado obtido não seja o esperado, trazendo ineficácia em tratamentos posteriores. Sendo assim, o mais indicado é que seja usada uma dose efetiva menor em um intervalo de tempo maior, para tentar evitar as reações imunológicas. (BENECKE, 2012; RODRIGUES et al, 2009).

Dosagens inadequadas, erros de preparação e armazenamento, e administração errada do fármaco podem ter interferência na resposta primária e secundária na aplicação. Além disso, alguns pacientes podem possuir uma sensibilidade reduzida em relação a Toxina Botulínica do tipo A, causando uma resposta clínica diferente da esperada. Se em meio ao tratamento com doses que se apresentaram eficazes anteriormente, o paciente não obtiver uma resposta secundária, aplica-se uma nova dose. Caso essa nova aplicação não traga benefícios, ocorre uma falha no tratamento mediante ao risco da produção de anticorpos antitoxina botulínica. (BENECKE, 2012).

4.2.2 Propriedades Farmacológicas da Toxina Botulínica:

As neurotoxinas do *Clostridium botulinum* são sintetizadas como uma cadeia polipeptídica de 150 kDa, composta por 3 porções de 50kD, a porção L, Hc e Hn. (SPOSITO, 2010; SPOSITO, 2004).

A cadeia Pesada (H): Possui duas porções, Hc e Hn que somam 100 KDa, responsável pela ligação aos receptores extracelulares e internalização na célula nervosa. A Cadeia Hc é responsável pela ligação com o neurônio motor e a Cadeia Hn é responsável pela internalização e translocação da membrana da célula nervosa. Ocorre a formação de uma cadeia leve e uma cadeia pesada na forma ativa, após a quebra por proteases. A Cadeia Leve (L) é forma ativa da toxina, porção catalítica e inibe a exocitose de sinaptossomos contendo acetilcolina. Pesa 50 kD, responsável pela atividade metaloproteásica zinco dependente que impede a liberação dos neurotransmissores, através do bloqueio das vesículas de fusão pré-sinápticas (SPOSITO, 2010; SPOSITO, 2004).

Após a aplicação, a TBA é transportada para a junção neuromuscular, onde através dos terminais colinérgicos pré-sinápticos, será internalizada. (GOORIAH e AHMED, 2015).

Moléculas SNARE: mecanismo que medeia a fusão de vesículas sinápticas com a membrana plasmática pré-sináptica, causando a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas pré-sinápticas. (GOORIAH e AHMED, 2015).

A cadeia leve cliva as SNARE (Receptor de Proteínas Solúveis de Associação ao NSF) e as proteínas de membrana plasmáticas, SNAP-25 e sintaxina (complexo SNARE). Se ocorrer a inibição do complexo SNARE, o resultado será uma paralisia flácida. Com o surgimento de novos terminais nervosos, os contatos sinápticos são reestabelecidos e ocorre a recuperação (GOORIAH e AHMED, 2015).



Figura 1: Estrutura da dupla cadeia da TBA.

Fonte: Sposito (2009).

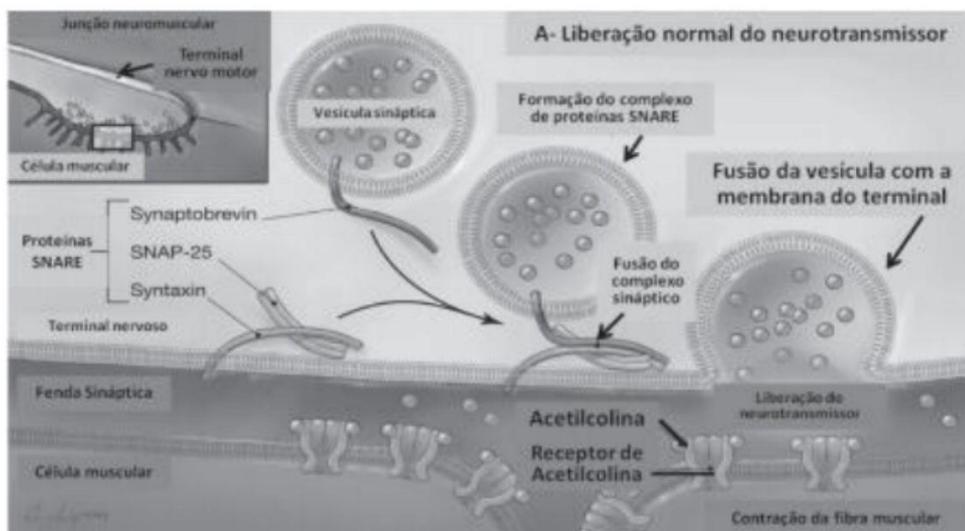


Figura 2: Liberação normal do neurotransmissor.

Fonte: Sposito (2009).

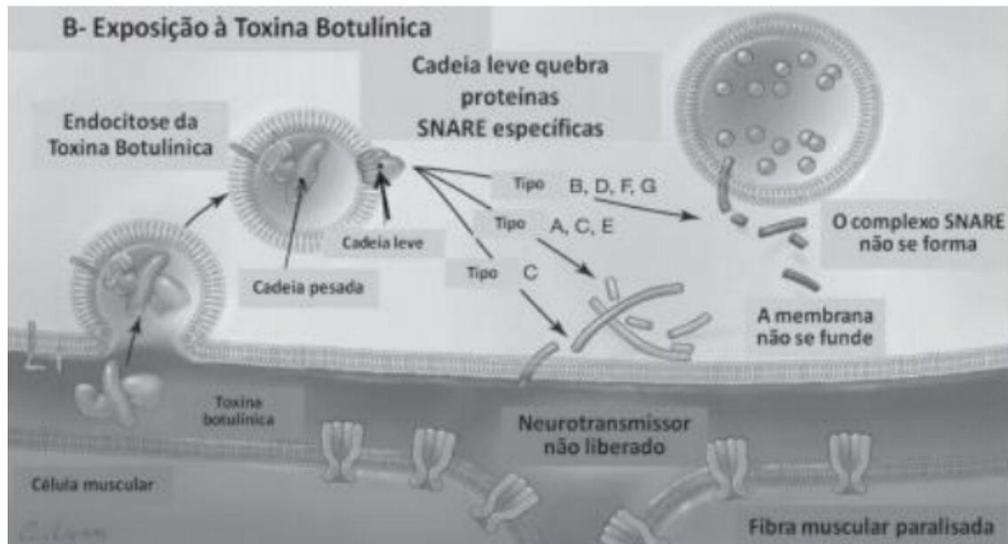


Figura 3: Bloqueio da liberação do neurotransmissor sob a ação da Toxina Botulínica.

Fonte: Sposito (2009).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Esta Revisão de Literatura apresenta o mecanismo de ação, os efeitos, os benefícios do uso da toxina botulínica, com enfoque nas aplicações estéticas de forma segura, trazendo benefícios para quem a utiliza.

A Toxina Botulínica, apesar de poder causar prejuízos a saúde, como por exemplo o botulismo, também é segura e eficaz para o tratamento de algumas patologias, melhorando a qualidade de vida do paciente. Tudo depende da dose que vai ser utilizada e da escolha do profissional capacitado para realizar os procedimentos de forma correta para concluir se o uso da TB será um problema ou um benefício.

Geralmente as possíveis complicações devido ao uso dessa toxina são transitórias, os efeitos locais são bem definidos e os dados em relação as complicações a longo prazo tendem a tornarem-se mais precisos e bem definidos.

Enquanto isso, a Toxina Botulínica pode ser utilizada na menor dose possível, mas que traga benefício para o paciente. Além disso, os efeitos indesejáveis podem ser minimizados.

REFERÊNCIAS

A MÜNCHAU, K P BHATIA - Uses of botulinum toxin injection in medicine today. University Department of Clinical Neurology, Institute of Neurology, London WC1N 3BG. (2000).

BACHUR, T.P.R.; VERÍSSIMO, D.M.; SOUZA, M.M.C.; VASCONCELOS, S.M.M.; SOUSA, F.C.F. Toxina Botulínica: de veneno a tratamento. Revista Eletrônica Pesquisa Médica. V. 3, n.1, 2009.

BARBOSA, C. M. R.; BARBOSA, J. R. A. Toxina Botulínica em Odontologia. Ed. 1. Elsevier, Rio de Janeiro, 2017.

BENECKE, R. Clinical Relevance of Botulinum Toxin Immunogenicity. Biodrugs. V. 26, N.2, p. 1-9, 2012.

BENEDETTO A V. The cosmetic use of Botulinum toxin type A. Int J Dermatol. (2006).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Botulismo: causas, sintomas, tratamento, diagnósticos e prevenção. Brasília, 2019.

CARMITHERS, Alastair - Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Vol. Volume 34, Number 5, Part 1 (1996).

COBO, Pleguezuelos et al. Toxina Botulínica na prática clínica. Atlas de pontos musculares. Porto alegre: ARTMED, 2008.

DUTTON, J.J.; FOWLER, A.M. Major Review. Botulinum toxin in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*, 52 (1) (1996).

FRANCISCHELLI NETO, M. Tratamento para rejuvenescimento facial. *Naturale*, 2010. Disponível em: < http://www.naturale.med.br/texto_facial.pdf>.

GOORIAH, R.; AHMED, F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a critical appraisal. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. V. 11, p. 1003-1013, 2015.

GOSCHEL H, WOHLFARTH K, FREVERT J. Botulinum A toxin therapy. Neutralizing and nonneutralizing antibodies: therapeutic consequences. *Exp Neurol*. 1997.

GUIRRO, E. C. O.; GUIRRO, R. R. J. *Fisioterapia Dermato- Funcional: Fundamentos Recursos-Patologias*. Ed. 3. São Paulo, 2004.

MACEDO, M. C. A.; TENÓRIO, C. A. Tratamento de Rugas: Uma Revisão Bibliográfica sobre carboxiterapia, radiofrequencia e microcorrente. *Visão Universitária*, v.56, n. 33, p. 59-78, 2015.

PANICKER J. N.; MUTHANE U. B.; Botulinum toxin: Pharmacology and its current therapeutic evidences for use, *Department of Neurology, India*, vol 51 (4), 2003.

POULAIN B.; POPOFF M. R.; MOLGÓ J. How do the botulism neurotoxins block neurotransmitter release: from botulism to the molecular mechanism of action. *The Botulinum J.*, v. 1, n. 1, p. 14-87, 2008.

REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS, V.6, N.16, 2020.

RIBEIRO, I. N.S.R. *et al.* O uso as toxinas botulínicas tipo “A” nas rugas dinâmicas do terço superior da face. *Revista da Universidade Ibirapuera*, v. 7, p. 31-37, 2014.

RODRIGUES, A.M.; CASTRO, R.A.; OLIVEIRA, L.M.; SOUZA, C.C.C.; SARTORI, M.G.F.; GIRÃO, M.J.B.C. O uso da toxina botulínica na síndrome da bexiga hiperativa. *Revista Femina*. V. 37, n. 1, p. 41-45, 2009.

RUIVO, A. P. Envelhecimento Cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação. *Universidade Fernando Pessoa*, 2014.

SANTOS, M. P.; OLIVEIRA, N. R. F. Ação das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. *Disciplinarum Scientia*, v. 15, n. 1, p. 75-89, 2014.

SILVA, A. L. F. *Toxina Botulínica na Biomedicina Estética: Uma Revisão Integrativa*. 2018.

SILVA, J. F. N. *Aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações - Revisão Bibliográfica*. 2011.

SPOSITO, M.M.M. Bloqueios químicos para o tratamento da espasticidade na paralisia cerebral. *Revista Acta Fisiátrica*. V.17, n.2, p. 68-83, 2010.

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