

AS FINALIDADES TERAPÊUTICAS DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

THE THERAPEUTIC PURPOSES OF BOTULINUM TOXIN TYPE A

^IALANA SOPHIA DOS SANTOS LIRA FREITAS, ^{II}KÍVIA SALES DE ASSIS,
^{III}MARIA DENISE LEITE FERREIRA, ^{IV}CIBELLE CABRAL DAVID

Resumo. A Toxina Botulínica Tipo A (BTA) é o sorotipo mais amplamente estudado, com 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 nas línguas portuguesa e inglesa 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 pesquisa buscou informações de 2018 a 2023 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 nesta pesquisa, divididos entre as bases de dados utilizadas. Os estudos analisados abordaram o uso da BTA em diversas patologias, indicando seu potencial terapêutico. 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. Em outros estudos, foram encontradas a utilização da BTA no tratamento da bexiga hiperativa, nas patologias dermatológicas, entre outras. 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 reforça a importância do conhecimento aprofundado sobre a BTA e seu potencial terapêutico. Além disso, destaca o papel do profissional farmacêutico, essencial para garantir a segurança, eficácia e qualidade da BTA.

Palavras-chave: Clostridium; Botox; Estética.

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 literature review was carried out through a specialized search in the PubMed, SciELO and LILACS databases in portuguese and english using the descriptors in health sciences: botulinum toxin, therapeutic use and aesthetic use, and the Boolean operators (AND and OR) to perform combinations. The research sought information from 2018 to 2023 and aimed to answer the following guiding question: “What are the various therapeutic purposes of 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 databases used. The studies analyzed address the use of BTA in various pathologies, indicating its therapeutic potential. 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 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: Clostridium. Botox. Esthetics.

^IGraduada em Farmácia, Especialista em Farmácia Clínica/Hospitalar em oncologia, Especialista em Epidemiologia e Vigilância em Saúde, Mestranda em Saúde Coletiva, asdslira@gmail.com Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba, Brasil. <http://lattes.cnpq.br/4693995985009303> <https://orcid.org/0009-0008-7972-8999>

^{II}Professora do curso de farmácia da FACENE, Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, kivia.assis@facene.com.br Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba, Brasil, <http://lattes.cnpq.br/8153861572475286> <https://orcid.org/0000-0002-4547-7350>

^{III}Professora do curso de farmácia da FACENE, Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, denisecaiana@yahoo.com.br Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba, Brasil, <http://lattes.cnpq.br/6711008050934475> <https://orcid.org/0000-0001-8156-3443>

^{IV} professora orientadora, Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, cibellecdavid@gmail.com, Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba, Brasil, <http://lattes.cnpq.br/7493116085291341> <https://orcid.org/0000-0002-2423-4210>

INTRODUÇÃO

A sociedade vivencia um momento em que os padrões de beleza são supervalorizados¹. O padrão de beleza se tornou algo fortemente associado a valores sociais e culturais, e essa beleza relaciona-se à 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.

Assim, surge um novo tipo de consumidor: aquele que busca atingir um determinado padrão de beleza. Além desses, outros consumidores estão à procura do bem-estar e autoestima e desejam usar métodos de menor custo e menos invasivos. Por essa razão, optaram pela adesão da toxina botulínica¹.

De fato, a área estética foi uma das pioneiras no uso da toxina botulínica tipo A. Entretanto, seu uso também vem sendo feito com finalidade terapêutica, ajudando pacientes com algumas morbidades na obtenção de melhor qualidade de vida⁴. Isso tem ocorrido em 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 variados tipos de patologias, proporcionando a essas pessoas um alívio significativo de sintomas³. Apesar do uso da toxina botulínica tipo A estar em destaque, 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 a paralisia em outras partes do corpo, ou ainda acarretar contaminação do paciente por botulismo. Este é um evento raro, mas possível^{4,5}.

Entre os efeitos colaterais⁶: "cefaléia, 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" são alguns exemplos dos possíveis efeitos colaterais raros e de rápida regressão derivados da toxina botulínica tipo A⁷. Normalmente, esses efeitos estão relacionados a frequência e quantidade de dose injetada, bem como má administração da substância. Assim como a maioria das demais substâncias, esses efeitos variam de pessoa para pessoa⁶.

A Toxina Botulínica tipo A é o sorotipo mais amplamente estudado com o propósito terapêutico⁸ e um dos motivos é a eficácia na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Considerando, portanto, os seus diversos benefícios, este trabalho teve como objetivo discorrer sobre as diversas finalidades (terapêuticas e estéticas) da toxina botulínica tipo A.

METODOLOGIA

A pesquisa foi desenvolvida por meio de revisão integrativa da literatura, em que foram reunidos conhecimentos a respeito do tema, a partir da seguinte pergunta norteadora: "Quais as diversas finalidades terapêuticas da toxina botulínica tipo A?"

Posteriormente, foi realizada uma busca nas bases de dados SciELO, PubMed e LILACS, de 2018 a julho de 2023, utilizando a combinação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): toxina botulínica (*botulinum toxin*), uso terapêutico (*therapeutic use*) e uso estético (*aesthetic use*), os quais foram combinados com auxílio dos operadores booleanos AND e OR.

Foram considerados elegíveis os artigos cuja análise dos seus títulos e resumos contempla a temática proposta, disponibilizados na íntegra e com acesso aberto, em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2018 a junho de 2023. Não foram incluídos estudos que discordaram da temática proposta (levando-se em consideração a relevância, metodologia, qualidade dos resultados e argumentos, avaliação e impacto dos resultados e conclusões), os estudos de monografia, revistas não científicas, notícias, editoriais, cartas e relatos de caso.

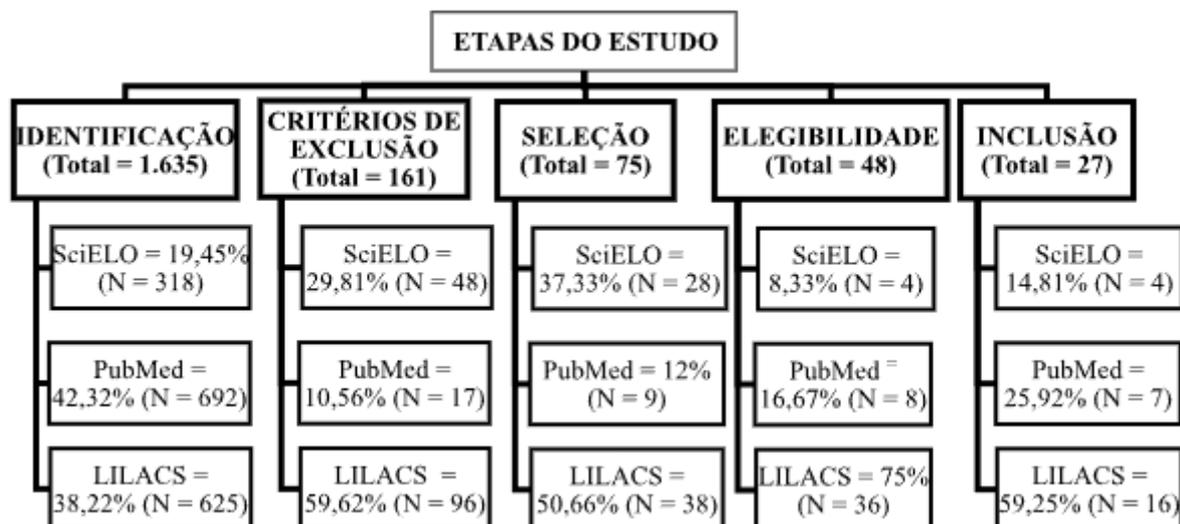
A partir disso, o processo de organização dos artigos foi esquematizado conforme figura 1, na forma de fluxograma, dividido em identificação (dos artigos após a busca pelos descritores), aplicação dos critérios de exclusão, seleção (dos artigos avaliados após a leitura do título e resumo), elegibilidade (artigos avaliados

na íntegra) e inclusão (artigos incluídos depois da apresentação dos resultados e discussão). Após leitura dos artigos, os dados foram agrupados em quadro e gráfico, analisados com estatística simples. Em seguida, foi feita a discussão relacionando-se com a literatura pertinente.

RESULTADOS

Após a 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 figura.

Figura 1 – Fluxograma dos artigos selecionados



Fonte: Dados do autor, 2023

O quadro 1 apresenta os artigos incluídos nesta revisão e suas características gerais. De acordo com o observado, os estudos analisados abordaram o uso da BTA em diversas patologias. Além disso, há estudos relacionados à toxina botulínica em todos os anos, de 2018 a 2023, o que demonstra seu potencial terapêutico.

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.

QUADRO 1 – Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa.

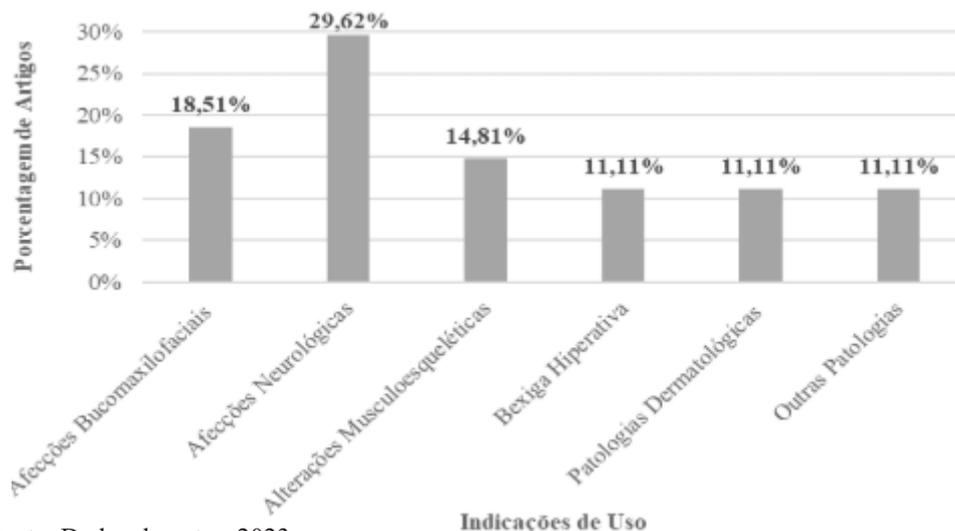
AUTOR	PALAVRAS CHAVES	ABORDAGEM	ANO	BASE DE DADOS	FINALIDADES		CITAÇÃO
					TERAPÊUTICA	ESTÉTICA	
Almeida et al	Hidrocistoma. Terapêutica. Toxinas botulínicas.	Estudo observacional retrospectivo	2019	LILACS	Hidrocistomas faciais		[34]
Alsaleh; Aljunaydil; Aljamili.	Anal fissure. Chronic. Botulinum toxin. Sphincterotomy	Estudo de coorte prospectivo não randomizado	2022	LILACS	Fissura anal crônica		[35]
Canales et al	Botulinum toxin. Acupuncture. Myofascial pain. Temporomandibular disorders. Chronic pain.	Ensaio clínico randomizado	2021	LILACS	Dor miofascial mastigatória		[11]
Crespi et al	Trigeminal neuralgia. Sphenopalatine ganglion. Pterygopalatine ganglion. Botulinum toxin. Sensitization	Estudo prospectivo e aberto	2019	PubMed	Neuralgia do Trígêmeo		[21]
Vasconcellos; Santos; Antelo.	Eritema. Rosácea. Rubor. Toxinas botulínicas	Estudo-piloto com série de casos	2021	LILACS	Rosácea		[31]
Ferreira et al	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		[28]
Gonzalez-Perez et al	Long-term masticatory myalgia. Temporomandibular disorders. Pain management. Electromyography. Botulinumtoxin type A. Percutaneous needle electrolysis. Randomized controlled trial	Ensaio clínico randomizado	2023	PubMed	Dor miofascial		[12]
Görür et al	Migrânea vestibular. Tratamento da migrânea vestibular. Toxina botulínica	Ensaio clínico não randomizado e controlado	2022	LILACS	Enxaqueca vestibular		[16]
Guglielmino et al	Botulinum Toxin. Propranolol. Vocal Tremor. Treatment Outcome. Dystonic Tremor.	Ensaio clínico randomizado	2018	LILACS	Tremores vocais		[36]
Jamtøy et al	Botox. Botulinum toxin type A. Atypical facial pain. Trigeminal nerve. Pterygopalatine fossa	Ensaio clínico randomizado e controlado	2023	PubMed	Dor facial idiopática persistente		[22]
Lin et al	BTA. Botulinum toxin A. CP, Cerebral palsy.	Estudo de coorte retrospectivo	2021	PubMed	Luxação e escoliose		[27]
Loeb et al	Migraine disorders. Botulism. Low level laser therapy.	Ensaio clínico randomizado	2018	LILACS	Enxaqueca crônica		[17]
López-Ruiz et al	Cervical dystonia. Botulinum neurotoxin type A. Effectiveness.	Estudo observacional, multicêntrico e prospectivo	2020	SciELO	Distonia cervical		[24]
Montes-Carmona; Gonzalez-Perez; Infante-Cosio	Temporomandibular disorders. Masticatory myofascial pain syndrome. Botulinum toxin. Randomized controlled trial	Ensaio clínico randomizado e unicêntrico	2020	PubMed	Dor miofascial mastigatória		[13]
Nascimento et al	Migraine Disorders. Botulinum Toxins. COVID-19	Estudo retrospectivo unicêntrico	2023	SciELO	Enxaqueca		[20]

Carneiro Neto et al	Overactive bladder Onabotulinum toxin HTLV-1	Ensaio clínico randomizado	2018	LILACS	Bexiga hiperativa		[29]
Ospina-Galeano et al	Onabotulinum toxin A. Idiopathic overactive bladder. Urinary incontinence. Involuntary detrusor contraction. Urodynamic parameters. Anticholinergics	Estudo prospectivo aberto	2018	LILACS	Bexiga hiperativa		[30]
Pak; Üstün; Sengul	Headache. Migraine Disorders. Botulinum Toxin, type A.	Estudo de coorte prospectivo observacional	2021	LILACS	Enxaqueca crônica		[18]
Pijpers et al	Chronic migraine. Medication overuse. Withdrawal. Detoxification. Botulinum toxin A	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	2019	PubMed	Enxaqueca crônica		[19]
Quadros et al	Botulinum toxins type A. Injections, intradermal. Injections, intramuscular	Estudo clínico randomizado	2018	LILACS		Rugas frontais	[32]
Salvoni et al	Electromyography. Dental implants. Protheses on Implants. Botulinum toxin.	Estudo clínico randomizado	2019	LILACS	Modulação da força muscular		[25]
Sanjuan-Sanjuan et al	Masticatory myofascial pain. Temporomandibular disorders. Botulinum toxin. Pterygoid muscles. Electromyography.	Estudo retrospectivo	2019	SciELO	Dor miofascial		[14]
Servelhere et al	Botulinum toxin. Spastic paraplegia. Hereditary. Muscle spasticity.	Estudo clínico randomizado	2018	LILACS	Paraplegias espásticas		[26]
Sousa et al	Leprosy. Botulinum toxins.	Ensaio clínico	2019	LILACS	Dor neuropática crônica		[23]
Tugcu; Araz-Ersan; Özkan	Strabismus. Botulinum toxin. Neurological manifestations. Nervous system diseases. Cerebral palsy. Hydrocephalus. Children	Estudo não comparativo, retrospectivo e interventivo	2023	SciELO	Estrabismo		[37]
Vieira et al	Smiling. Gingiva. Gingival overgrowth. Botulinum toxins, type A.	Estudo prospectivo	2022	LILACS		Sorriso gengival	[15]
Zhou et al	-	Ensaio clínico randomizado	2020	PubMed	Alopecia androgenética		[33]

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 relacionaram a utilização da BTA ao 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^{9,10}, porém não foram incluídos no estudo por não se enquadrarem nos critérios de inclusão.

GRÁFICO 1 – Porcentagem das finalidades terapêuticas do BTA (2018-2023)



Fonte: Dados do autor, 2023

DISCUSSÃO

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^{11,12,13,14,15}.

Caneles et al¹¹ realizaram 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 auto-percebida, 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. Isso 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 muscular¹¹.

A dor miofascial mastigatória também foi investigada em dois outros estudos^{12,13}. Um deles realizou um comparativo da terapia com BTA 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 muscular¹².

Montes-Carmona; Gonzalez-Perez e Infante-Cossio¹³ realizaram 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 BTA pode ser uma opção terapêutica segura¹³.

Sanjuan-Sanjuan¹⁴ analisaram a eficácia do tratamento com a injeção de BTA nos músculos pterigoideos laterais assistida por eletromiografia (EMG) para o tratamento da dor miofascial mastigatória. 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 BTA 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-tratamento¹⁴.

No estudo sobre o uso da BTA na correção do sorriso gengival realizado por Vieira et al¹⁵, 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 recidiva¹⁵.

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.

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^{16,17,18,19,20,21,22, 23}.

Um ensaio clínico não randomizado e controlado foi realizado por Görür et al¹⁶ com o intuito de comparar a eficácia de propranolol, amitriptilina, flunarizina e BTA no tratamento da enxaqueca vestibular. 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 alta¹⁶.

Outros estudos avaliaram a eficácia da BTA no tratamento de enxaqueca crônica^{17,18}. Um deles realizou análise comparativa entre o tratamento com BTA e o laser de baixa intensidade¹⁷. 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 BTA¹⁷. Além desse estudo, um outro avaliou as variações da eficácia da BTA em relação à enxaqueca crônica¹⁸. Um total de 80 pacientes recebeu 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 prazo¹⁸.

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 crônica¹⁹. Os participantes foram ins-

truidos 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 aguda¹⁹. Já Nascimento et al²⁰ avaliaram 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 frequentes²⁰.

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^{21,22}. Em ambos os estudos foram injetadas 25 UI de BTA no gânglio esfenopalatino através de um sistema de guia MultiGuide®^{21,22}. 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^{21,22}. 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 medicamento²³. 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 intervenção²³.

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

Uso da BTA em afecções musculoesqueléticas

A distonia cervical, relatada em um estudo realizado por López-Ruiz et al²⁴, é caracterizada por contrações involuntárias e incontroláveis de músculos específicos, o que acarreta um posicionamento anormal da cabeça, pescoço e ombros, podendo 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 anos. 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 meses²⁴.

Salvoni et al²⁵ avaliaram a modulação da força e atividade muscular de pacientes reabilitados com próteses sobre implantes zigomáticos por meio do uso terapêutico da BTA. Vinte 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 parafuncionais²⁵.

Em outro estudo, Servelhere et al²⁶ analisaram a utilização da BTA em paraplegias espásticas, um grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas caracterizadas por espasticidade lentamente progressiva e graus va-

riáveis de fraqueza, predominantemente nos membros inferiores. 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 às 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 injeção²⁶.

De forma semelhante, conforme observado por Lin et al²⁷, 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 mortalidade²⁷.

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^{28,29,30}.

Um estudo desenvolvido por Ferreira et al²⁸ 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 espinhal²⁸. 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 BTA²⁸. Em outros dois estudos, foram utilizados 200 UI de BTA, para o tratamento da bexiga hiperativa decorrente de infecções por HTLV-1 e adquirida^{29,30}. 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.

Uso da BTA em patologias dermatológicas

A toxina botulínica do tipo A também foi analisada em estudos voltados ao tratamento de doenças relacionadas à pele, como a rosácea e os hidrocistomas faciais, como também aos sinais de envelhecimento da pele, as rugas frontais, a distúrbios genéticos relacionados à perda de cabelo, como a alopecia androgenética, todos tratados por dermatologistas^{31,32,33,34}.

No tratamento da rosácea, a BTA está sendo utilizada em pacientes de difícil manejo do eritema facial persistente. Neste sentido, os pesquisadores Vasconcellos; Santos e Antelo³¹ realizaram um estudo-piloto com uma 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-telangiectásica. 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.³¹

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 cicatrizes³⁴. Neste sentido, uma pesquisa realizada por Almeida et al³⁴ 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 faciais³⁴. Em outra pesquisa realizada por Quadros et al³², houve um comparativo entre a aplicação da BTA intradérmica versus intramuscular na região frontal, para o tratamento de rugas. Os resultados demonstraram que ambas as formas de aplicação são eficazes, não havendo diferença estatisticamente significativa³².

Zhou et al³³ abordaram 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 oral³³. 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, a BTA mostrou uma boa eficácia no tratamento da alopecia androgenética, além de não apresentar efeitos adversos³³.

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^{35,36,37}.

Um estudo analisou a aplicação de BTA em casos de fissura anal crônica cujo tratamento usual é a esfinterotomia lateral interna, entretanto pode resultar em múltiplas complicações³⁵. 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, podendo ser uma opção terapêutica para o tratamento³⁵.

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 distônicos³⁶. Os pacientes selecionados foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, nos quais ambos iriam receber os dois tratamentos. Ou seja, um grupo iniciou com 15 UI de BTA e 6 meses depois começou com 80 mg de propranolol. Já o outro grupo iniciou o tratamento diário com 80 mg de propranolol e 2 meses depois foi realizada 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 tratamentos³⁶.

A BTA também foi analisada em mais dois estudos, com relação ao tratamento do estrabismo em crianças com comprometimento neurológico³⁷, e na correção do sorriso gengival³⁸. 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 BTA³⁷.

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, em síndromes do trato urinário 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.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

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 procedimentos. Neste sentido, são necessários mais estudos para análise da concentração de toxina a ser injetada nos pacientes, como também um maior número de participantes.

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 à comunidade científica e aos pacientes acerca das alternativas terapêuticas para suas

condições clínicas, como também os benefícios e limitações dessa substância versátil para garantir, assim, um uso responsável e eficaz em uma variedade de contextos médicos e estéticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gimenez, RP. Análise retrospectiva das alterações da dinâmica facial após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A. Dissertação de mestrado. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2006. Doi:< <https://doi.org/10.11606/D.5.2007.tde-19042007-113400>>
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. Doi:< <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2021v12i72p9362-9371>>
4. Silva JFN. A aplicação da toxina botulínica e suas complicações: revisão bibliográfica. Dissertação de Mestrado. 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. Doi:< <https://doi.org/10.52076/eacad-v3i3.344>>
- 6 Padda IS, Tadi P. (2020). Botulinum Toxin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022.
- 7 Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2009; 59(3): 366-381. Doi:< <https://doi.org/10.1590/S0034-70942009000300013>>
- 8 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. Doi:< <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i15.37559>>
9. Pedron IG. Type A Botulinum Toxin as Complement to Gingivoplasty in the Treatment of Gummy Smile. Case Report*. *Univ. Odont*. 2018; 37(78). Doi:< <https://doi.org/10.11144/Javeriana.uo37-78.tab2>>
10. 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. Doi:< <https://doi.org/10.19177/jrd.v7e3201939-44>>
11. 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:e, 20201035. Doi:<<http://doi.org/10.1590/1678-7757-2020-1035>>
12. 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. Doi: <<https://doi.org/10.3390/toxins15040278>>
13. Montes-Carmona JF, Gonzalez-Perez LM, Infante-Cossio P. Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial Pain with Botulinum Toxin Injection. *Toxins (Basel)*. 2020 Dec 23; 13(1): 6. Doi:<<http://doi.org/10.3390/toxins13010006>>
14. 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. Doi:< <http://doi.org/10.20986/recom.2019.1017/2018>>

15. 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. Doi:< <https://doi.org/10.7322/abcs.2020052.1501>>
16. 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. Doi:< <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.02.005>>
17. 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.* 2018; 76(10): 663–7. Doi:< <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180109>>
18. 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. Doi:< <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0542>>
19. 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; 142(5): 1203-1214. Doi:< <https://doi.org/10.1093/brain/awz052>>
20. 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. Doi:< <https://doi.org/10.1055/s-0043-1763490>>
21. 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. Doi: <<https://doi.org/10.1111/head.13608>>
22. 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. Doi: <<https://doi.org/10.1177/03331024231187132>>
23. 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. Doi: <<https://doi.org/10.1590/0004-282X20190053>>
24. López-Ruiz 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; 21 (supl 1): 1-6. Doi:<<https://doi.org/10.24875/RMN.M20000077>>
25. 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): 220-7. Doi:< <https://doi.org/10.14295/bds.2019.v22i2.1657>>
26. 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. Doi:<<https://doi.org/10.1590/0004-282X20180013>>

27. 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; 16(7): e0255143. Doi:<<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255143>>
28. 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. Doi:<<https://doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4207>>
29. 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. Doi:<<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.10.009>>
30. 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(1):86–91. Doi:<<https://doi.org/10.1016/j.uroco.2015.10.010>>
31. Vasconcellos JB, Santos IO, Antelo DAp. Uso da toxina botulínica para rosácea: estudo piloto. *Surg Cosmet Dermatol*. 2021;13:e20210019. Doi:<<https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130019>>
32. 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. Doi:<<https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181041281>>
33. 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; 4: 1501893. Doi:<<https://doi.org/10.1155/2020/1501893>>
34. 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. Doi:<<https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.201911101>>
35. 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. Doi:<<https://doi.org/10.1055/s-0042-1742650>>
36. 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. Doi:<<https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e87>>
37. 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). Doi:<<https://doi.org/10.5935/0004-2749.2021-0401>>