

O Uso da Toxina Botulínica Tipo A na Estética Facial

Alyne Sousa de Oliveira Lacerda¹, Andriele Priscila Costa e Silva², Marcília Rodrigues dos Santos³, Raphaella Reis de Lima⁴, Sandra Oliveira Santos⁵

1- Farmacêutica, pós graduada em Docência Universitária e pós graduanda em Saúde Estética, Instituto Health E-mail: alynesousa12@hotmail.com; 2- Enfermeira, pós graduanda em Saúde Estética, Instituto Health E-mail: andrielegtba@hotmail.com; 3- Farmacêutica, pós graduanda em Saúde Estética, Instituto Health E-mail: marciliasampaio@hotmail.com; 4- Farmacêutica, pós graduanda em Saúde Estética, Instituto Health. E-mail: raphareis6@hotmail.com; 5- Me Biologia; Prof. Health. Email: biosandra.so@gmail.com

RESUMO: Introdução: A toxina botulínica produzida pelo *Clostridium botulinum* possui sete sorotipos sendo que a do tipo A é empregada na estética. A toxina botulínica possui alta afinidade pelas sinapses colinérgicas, um mecanismo de ação que inibi a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas sem, contudo, alterar a condução neural de sinais elétricos e/ou a síntese e armazenamento de acetilcolina. Com essa ação desencadeia uma paralisia muscular no local desejado. No Brasil são utilizadas as marcas Botox, Dysport, Xeomin, Prosigne, Botulift, todas possuem suas particularidades, não sendo portanto intercambiáveis. **Material e Método:** Realizou-se revisão bibliográfica de artigos científicos, priorizando publicações mais recentes que tratavam de uso clínico da toxina botulínica A. **Resultado e discussão:** A toxina botulínica tipo A é empregada para fins estéticos no rejuvenescimento facial. Sua aplicação é de forma injetável e os resultados ocorrem de 2 a 5 dias. As doses devem ser individualizadas respeitando cada parâmetro do indivíduo. A resposta clínica e a duração do efeito dependem da idade, sexo, patologia associada ou ainda a formação de anticorpos antitoxina botulínica, que tendem a reduzir a eficácia terapêutica. Embora a toxina botulínica tipo A apresente alta margem de segurança e eficiência, pode apresentar complicações além de reações alérgicas, entre outros insucessos terapêuticos. **Considerações finais:** A toxina botulínica tipo A está conquistando adeptos no que tange o rejuvenescimento facial, principalmente por se enquadrar em uma técnica rápida, segura, com baixos riscos de complicações e indolor em relação a cirurgias plásticas. **Palavras-chave:** Toxina botulínica, rejuvenescimento e autoestima

ABSTRACT: Introduction: Botulinum toxin produced by *Clostridium botulinum* has seven serotypes and type A is used in aesthetics. Botulinum toxin has high affinity for cholinergic synapses, a mechanism of action that inhibits the release of acetylcholine in the nerve endings without, however, altering the neural conduction of electrical signals and / or the synthesis and storage of acetylcholine. With this action triggers a muscle paralysis at the desired location. In Brazil the brands Botox, Dysport, Xeomin, Prosigne, Botulift are used, all have their peculiarities, and are therefore not interchangeable. **Material and Methods:** A literature review was carried out, prioritizing more recent publications dealing with the clinical use of botulinum toxin A. **Result and discussion** Botulinum toxin type A is used for aesthetic purposes in facial

rejuvenation. Its application is of injectable form and the results occur from 2 to 5 days. The doses should be individualized respecting each parameter of the individual. The clinical response and duration of the effect depend on age, sex, associated pathology or even the formation of botulinum antitoxin antibodies, which tend to reduce therapeutic efficacy. Although botulinum toxin type A presents a high margin of safety and efficiency, it can present complications besides allergic reactions, among other therapeutic failures. **Final considerations:** Botulinum toxin type A is gaining adherence to facial rejuvenation, mainly because it is a fast, safe technique with low risk of complications and painless in relation to plastic surgeries. **Key words:** Botulinum toxin, rejuvenation and self-esteem

Introdução

A toxina botulínica produzida pelo *Clostridium botulinum*, uma bactéria gram-positiva, possui ação neurotóxica e sete sorotipos diferentes: A, B, C (C α e C β), D, E, F e G, que se diferem no peso molecular, biossíntese e local de ação. Essas diferenças se aplicam na eficácia clínica e apenas o tipo A e B estão disponíveis para esse uso clínico, sendo que o tipo A é o sorotipo que possui a melhor eficácia terapêutica⁽¹⁾.

Estudos de Scott e outros colaboradores serviram de referência para que, em dezembro de 1989, a FDA liberasse a toxina botulínica nos EUA como um agente terapêutico para o tratamento do estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial. Desde então suas aplicações terapêuticas têm se ampliado para outras áreas, como a neurologia, a odontologia e a dermatologia.⁽²⁾⁽³⁾ Na neurologia utiliza-se nas distonias cranianas, cervicais do tronco e dos membros, espasmo hemifacial, tremores, dor e rigidez. Na Odontologia a toxina é empregada na disfunção temporo mandibular, no bruxismo, dor orofacial, sorriso gengival, no sorriso assimétrico, hipertrofia de masseter, pós operatório de implantes, e também na sialorréia.⁽⁴⁾

Já na Dermatologia, a toxina botulínica tipo A foi tida como fins estéticos a partir de 1990, com Carruthers que observou que pacientes com blefaroespasma diminuíam as rugas glabellares após o seu uso⁽⁵⁾. O espaço glabellar está localizado entre as duas sobrancelhas e essas rugas surgem da contração dos músculos corrugadores e prócero⁽⁶⁾

Atualmente, essa toxina botulínica tipo A é empregada no tratamento das rugas do terço superior da face: região peri-orbitária (pés-de-galinha),

linhas frontais e levantamento de sobrancelhas, hipertrofia orbicular, linhas supra labiais, linhas cervicais e assimetrias faciais.⁽⁷⁾ Também é empregada no lifting facial, técnica que recebe o nome de ritidoplastia, é realizado para o tratamento do envelhecimento da face, que no entendimento fisiológico, inclui as variações anatômicas ocorridas ao longo da vida.⁽⁸⁾

A toxina botulínica tipo A aprovada pela ANVISA no Brasil para fins cosméticos e estéticos só ocorreu em 2000 com a marca Botox[®] produzida pelo laboratório Allergan Ipsen, procedimento este que ficou conhecido por todos como “Botox”. Ainda assim, existem outras marcas disponíveis no mercado, a Dysport, de responsabilidade da indústria farmacêutica Galderma é lançada no mercado em 2003, a Cristália comercializa a Prosigne[®] desde 2005, ambas para o tratamento de rugas dinâmicas. Atualmente, encontra-se no mercado também as marcas Xeomin registrada pela Merz Pharmaceuticals e Botulift de responsabilidade da Amgen.⁽⁹⁾

O uso dessa neurotoxina pode ser compreendido pelo seu mecanismo de ação. A toxina botulínica possui alta afinidade pelas sinapses colinérgicas, ou seja, possui um mecanismo de ação que inibi a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas sem, contudo, alterar a condução neural de sinais elétricos e/ou a síntese e armazenamento de acetilcolina. Com essa ação desencadeia uma paralisia muscular no local desejado⁽¹⁰⁾ Fig 1.

A toxina botulínica é composta por duas cadeias proteicas: uma cadeia leve (50 KDa) e uma cadeia pesada (100KDa) ligadas entre si por uma ponte dissulfídica. A cadeia pesada é responsável pela ligação aos receptores que se encontram na parte externa da junção neuromuscular, ligação forte esta que não pode ser removida. Esses receptores pré-sinápticos promovem a endocitose (internalização) da neurotoxina por meio de uma vesícula para o terminal nervoso motor (terminal do axônio), após esta internalização a cadeia pesada ajuda a translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurônio. A cadeia leve, uma vez no citoplasma, cliva com o SNAP-25 (proteína de fusão) impedindo com isso, a liberação da acetilcolina para a fenda sináptica. Esse processo provoca a desnervação química, reduzindo a contração muscular e conseqüentemente reduzindo as linhas de expressão. Esse processo não impede a formação da acetilcolina, mas sim a liberação da mesma para a fenda sináptica⁽¹⁰⁾ Fig 2.

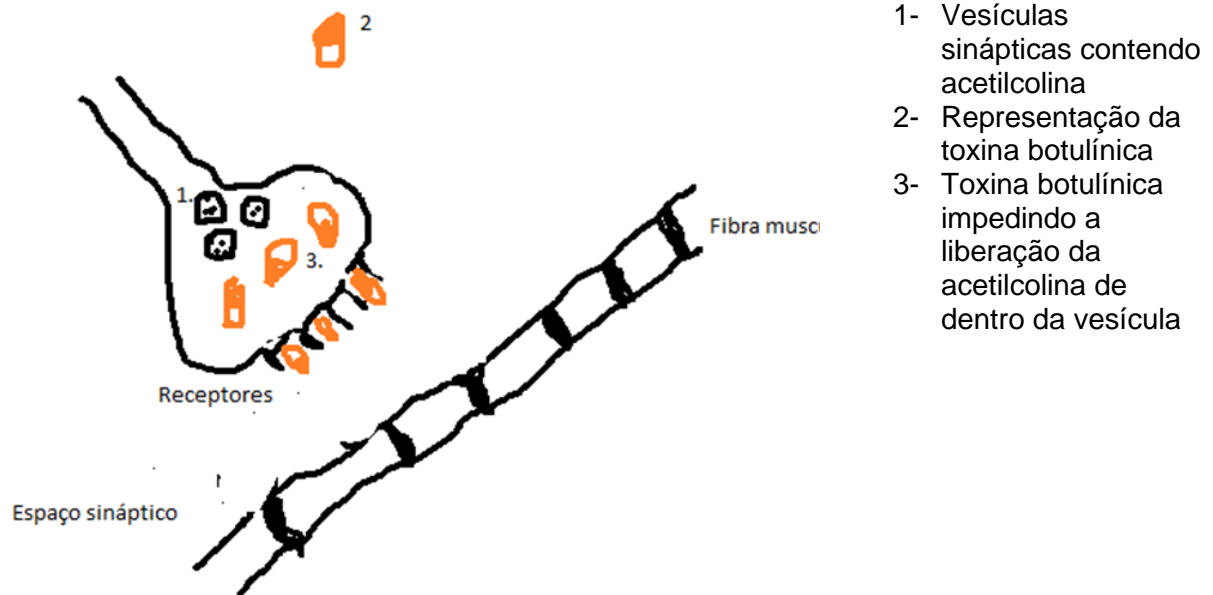


Figura 1 – Ação da toxina botulínica A em um neurônio (axônio). (Esquema criado pelas autoras)



Figura 2. Etapas de ação da Toxina Botulínica tipo A. (Adaptado de Silva).

Uma vez injetada no músculo, a Toxina Botulínica passa por três principais etapas. Primeiramente, a cadeia pesada da toxina liga-se às terminações nervosas, principalmente às colinérgicas, onde sofre uma endocitose e é deslocada para o citoplasma por meio de uma endossoma (vesícula). No citoplasma a um clivamento da cadeia leve a SNAP-25, que

acaba o processo interferindo na fusão das vesículas de acetilcolina e impedindo que ela se liberte. ⁽¹¹⁾

Para obtenção do efeito clínico completo, podemos esperar até duas semanas, e suas funções na paralisia muscular podem ser reestabelecida de 6 semanas a 6 meses, dependendo da dose aplicada e do grupo muscular alvo. Assim, são necessárias aplicações seriadas para a manutenção do efeito desejado, devendo ser respeitado o intervalo mínimo de três meses para novas aplicações. ⁽¹²⁾

Tendo em vista a oportunidade de buscar a beleza por meio do uso da toxina botulínica tipo A. O artigo possui como objetivo proceder uma revisão sintetizada sobre a técnica de aplicação da toxina botulínica tipo A e as principais complicações decorrentes do procedimento, bem como sugerir métodos que evitem a intercorrência inadequada em sua aplicação.

Material e Método

Realizou-se uma revisão bibliográfica em que foram selecionados livros e artigos científicos indexados em revistas eletrônicas de livre circulação. Os descritores foram selecionados na Biblioteca Virtual de Saúde: Toxina Botulínica tipo A, *Clostridium botulinum*, efeitos colaterais. O critério de inclusão na escolha, se referiram aos artigos que apresentaram uma análise da temática e que foram produzidos entre os anos de 1997 a 2017. Foram excluídos artigos que não apresentaram uma citação em referências bibliográficas condizente com as argumentações e análises, ou que estivessem desatualizadas.

Resultados e Discussão

Indicações estéticas e forma de aplicação da toxina botulínica tipo A

Atualmente devido busca incessante pela beleza estética e também para o aumento da autoestima, as pessoas estão se aderindo a meios alternativos às cirurgias plásticas, como a aplicação da toxina botulínica tipo A, que por ser

menos dispendiosa e menos invasiva, proporcionam a curto prazo resultados satisfatórios. ⁽¹³⁾

Esse crescimento pode ser observado em um estudo realizado pelo ISAPS International Survey on Aesthetic/Cosmetic, mostra que no ano de 2015, o Brasil ocupou o segundo lugar no *ranking* mundial de utilização da toxina botulínica tipo A como procedimentos não cirúrgicos com 359.865¹.

A toxina botulínica tipo A é empregada para fins estéticos no rejuvenescimento facial, amenizando rugas frontais, rugas glabellares, peribucais, mentuais, rugas nasais e rugas no colo, além da utilização para estabilizar a ponta nasal, os lábios caídos e elevação da cauda das sobrancelhas. ⁽⁹⁾

A aplicação da toxina botulínica tipo A acontece de forma injetável, através de técnicas que variam conforme a dosagem e ao número de injeções e combinações por músculos injetados. A sua ação inicia-se em alguns dias (2 – 5 dias podendo estender até 2 semanas). A aplicação da mesma consiste em atingir o ponto motor, sendo que a técnica ideal seria aquela na qual a menor dose (unidades da toxina por Kg) e volume (diluição da toxina em soro fisiológico por ml) de toxina botulínica tipo A seja liberada mais próximo à placa motora terminal, que é o local de transmissão neuroquímica de acetilcolina. ⁽¹⁴⁾⁽¹⁾.

A dose e o número de pontos de injeção devem ser individualizados, ou seja, adaptando às necessidades de cada paciente. Baseando-se nisso, a resposta clínica e a duração do efeito dependem de fatores relacionados ao mesmo, tais como a idade, sexo, patologia associada ou ainda a formação de anticorpos antitoxina botulínica, que tendem a reduzir sua eficácia terapêutica. ⁽¹⁵⁾

A toxina botulínica tem efeito local causando sobre o músculo o bloqueio da inervação da musculatura esquelética. Ocasionalmente assim, o enfraquecimento do músculo alvo, diminuindo a contratilidade e os movimentos involuntários. Este efeito é permanente na placa neural, no entanto, com o passar do tempo (média de 3 a 6 semanas), poderá ocorrer uma recuperação da função neuromuscular, devido ao surgimento de novas fibras nervosas a partir do nervo original, que irão contornar a região neuromuscular bloqueada.

De modo geral não são recomendados intervalos menores que 3 meses entre as aplicações. A duração de efeito é de aproximadamente 3-4 meses na maioria dos pacientes. Há relatos de duração de efeitos de até 6 meses. ⁽¹²⁾

Toxinas botulínicas tipo A disponíveis no Brasil

O emprego da toxina botulínica tipo A em procedimentos estéticos requer cuidados em amplos espectros de ação. O Botox consiste na forma de um pó congelado a vácuo e estéril. Já o Dysport, Xeomin, Prosigne e o Botulift consistem em um pó liofilizado. Segundo os seus fabricantes, ambos devem ser armazenados entre 2 e 8°C, diluídos em 2,5 ml de solução fisiológica a 0,9%, na qual teremos 5U de Botox® e 20U de Dysport® por 0,1 ml da solução. O Botox® pode ser congelado a -5°C e após a diluição deve ser administrado dentro do período de 72 horas. Já o Dysport® não pode ser congelado e deve ser utilizado dentro de 24h. ⁽¹⁷⁾

Tabela 1: Toxina botulínica disponíveis no Brasil

Nome comercial	Botox	Dysport	Xeomin	Prosigne	Botulift
Laboratório produção/comercial ização	Allergan/Allergan	Ipsen/Galderma	Merz/Merz-Biolab	Lanzhou/Cristália	Medy-Tox/Bergamo
Forma farmacêutica	Pó congelado a vácuo estéril	Pó liofilizado	Pó liofilizado	Pó liofilizado	Pó liofilizado
Unidades/frasco	50/100/200U	300/500U	50/100U	50/100U	50U
Armazenamento/validade	-5 °C, 2 a 8°C/72 h	2 a 8°C/4h	2 a 8°C/24h	2 a 8°C/4h	2 a 8°C/4h
Reconstituição	0,9 NaCl	0,9 NaCl	0,9 NaCl	0,9 NaCl	

FONTE: Adaptado de Santos, 2015

Durante a reconstituição, deve-se tomar cuidado, pois o vácuo existente dentro do frasco pela pressão negativa faz puxar o diluente para dentro, assim que a agulha ultrapassa o lacre. Portanto, para se evitar a desnaturação da toxina botulínica, a velocidade deve ser controlada, não causando agitação e borbulhamento do preparado ⁽¹⁸⁾.

Contra indicações e complicações da toxina botulinica tipo A

A toxina botulínica é contra indicada em pacientes gestantes ou que esteja amamentando, em pacientes com alguma doença neurológica, ou que tenha afetado os músculos, além daqueles que apresentam alergias à albumina e a lactose ⁽¹⁹⁾. Há contra indicações também na presença de inflamação e/ou infecção na região da injeção, em pessoas que fazem uso contínuo de fármacos que afetam a transmissão neuromuscular como: bloqueadores neuromusculares, bloqueadores de canais de cálcio, sulfato de magnésio, antiinflamatórios, quinina, lincosamidas, inibidores da colinesterase, anticoagulantes ou estar usando antibióticos no dia da aplicação, preferencialmente os aminoglicosídeos, pois potencializam o efeito da toxina⁽²⁰⁾.

Tabela 2 :Principais interações medicamentosas com a toxina botulínica tipo A

Medicamentos	Interação com a toxina botulínica tipo A
Bloqueadores de canais de cálcio (verapamil, nifedipino, anlodipino, diltiazem)	Mecanismo ainda não explicado
Sulfato de magnésio	Potencializam a ação da toxina
Quinina	Potencializam a ação da toxina
Antibióticos (aminoglicosídeos, lincosamidas, polimixinas)	Potencializam a ação da toxina
Inibidores da colinesterase (galantamina, rivastigmina, donepezila, neostigmina)	Potencializam a ação da toxina
Anticoagulantes orais, ginkgo biloba, ácido acetilsalicílico	Podem aumentar o risco de formação de hematomas ou equimoses no local da aplicação

Fonte: Adaptado de Stephen,2015

Embora a toxina botulínica tipo A apresente alta margem de segurança e eficiência, poderá apresentar complicações além de reações alérgicas e de insucessos terapêuticos, tais como: complicações leves como assimetrias,

cefaleia de baixa intensidade, edema, náuseas e dor no local após a aplicação, ptose de pálpebras e de sobrancelhas e acentuação das bolsas gordurosas em pálpebras inferiores. Mais raramente, complicações graves, como diplopia – visão dupla, cefaleia intensa, paralisia temporária do músculo reto lateral do olho e do músculo orbicular da boca, ptose palpebral grave, em que a pessoa não consegue abrir o olho, síndrome do olho seco, alteração do timbre de voz e flacidez cutânea⁽²¹⁾.

Num estudo onde foram avaliados 115 pacientes tratados com TBA - Botox® afim de averiguar as complicações mais frequentes, observadas foram: espasmo facial, blefaroespasmo (ptose palpebral em 8, diminuição da força palpebral em 1, edema palpebral em 2 e ardor ocular em 1), síndrome de Meige (edema palpebral, ptose, disfagia, fraqueza da boca e pneumonia aspirativa), distonia cervical (disfagia, dor cervical e fraqueza no pescoço) e distonia da mão (fraqueza em dedos).⁽⁵⁾

Possíveis orientações para se evitar complicações

Com o uso cada vez mais frequente da toxina botulínica tipo A, as complicações tendem a ser mais constantes, sendo importante diagnosticá-las e tratá-las. Na sua maioria, as complicações ocorrem por erro na dosagem e podem ser evitadas pela aplicação correta e pelo conhecimento criterioso da anatomia muscular da face. Os locais da injeção e doses devem ser cuidadosamente monitorados e as indicações precisam ser analisadas cautelosamente.

Antes da aplicação, deve-se preencher o termo de consentimento informado, esclarecendo algumas orientações que são úteis para prevenir a ocorrência das complicações:

- Realizar o exame físico completo, observando toda a disposição das estruturas da face em repouso e durante o movimento;
- Tirar as fotografias prévias;
- Fazer a marcação da região a ser tratada para evitar aplicações assimétricas;
- Realizar a técnica precisa de diluição e conservação correta;
- Aplicar as injeções de volumes pequenos e concentrados;

- Aplicação com margem de 1cm da borda orbitária no tratamento das rugas próximas a essa região;
- Respeitar às doses recomendadas para cada área e músculo;
- Técnica minuciosa de aplicação;
- Orientar o paciente para que permaneça em posição ortostática e não manipule a área tratada até 4h após a aplicação;
- Explicação detalhada e clara do procedimento e seus efeitos esperados.⁽⁵⁾

Assim, observa-se que a aplicação da toxina botulínica A é uma alternativa viável no rejuvenescimento facial de modo fácil e com boa eficácia. Há portanto de se observar que é preciso atentar-se à técnica, de modo que se evitem efeitos adversos e que o procedimento venha a contribuir para aumento da qualidade de vida das usuárias.

Considerações Finais

A toxina botulínica tipo A está conquistando adeptos no que tange o rejuvenescimento facial, principalmente por se enquadrar em uma técnica rápida, segura, com baixos riscos de complicações e indolor em relação às cirurgias plásticas. Tais conformidades contribuem para a melhoria da qualidade de vida de muitas pessoas.

Para que haja o sucesso na aplicação da Toxina Botulínica tipo A faz – se necessário precauções como, protocolos que devem ser seguidos, normas e indicações que devem ser respeitadas, doses que devem ser rigorosamente ministradas de acordo com cada indivíduo. Deve-se atentar para o perfeito aprimoramento profissional, incluindo amplo conhecimento em anatomia e biossegurança.

Cumprindo todos estes pontos cruciais, a aplicação da Toxina Botulínica tipo A só resultará na satisfação e na melhoria da autoestima do indivíduo.

Referências

1. Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Toxina Botulínica no Tratamento da Dor. *Brazilian J Anesthesiol* [Internet]. maio de 2009 [citado 2 de maio de 2017];59(3):366–81. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034709409700601>
2. Melissa R, Zagui B, Matayoshi S, Moura FC. Efeitos adversos associados à aplicação de toxina botulínica na face : revisão sistemática com meta-análise. 2008;71(2):894–901.
3. Marciano A, Aguiar U, Vieira GM, Magalh R, Verde R, Horizonte B, et al. Toxina Botulínica e sua aplicação na odontologia. *Rev Iniciação Científica da Univ Val do Rio Verde*. 2014;4(2004):65–75. Disponível em: <http://periodicos.unincor.br/index.php/iniciacaocientifica/article/view/1554>
4. Pedron I. Orientando o Paciente. 2014;68(3)
5. Santos CS, Mattos RM De, Tatiana D, Fulco DO. Toxina Botulínica tipo A e suas complicações na estética facial. *Rev Episteme Transversalis, Rev Interdiscip*. 2015;9(2):95–106.
6. Castro CC De. Ruga Glabellar - Relato de Caso. *Rev Soc Bras Cir Plástica*. 2000;15:49–50.
7. Salles AG, Teixeira NH, Mattos FTB, Costa MP DA, Ferreira MC, Gemperli R. Protocolo de aplicação bilateral de toxina botulínica tipo A para evitar assimetria no tratamento de espasmo hemifacial. *Rev Bras Cir Plástica – Brazilian J Plast Sugery* [Internet]. 2015;30(2):228–34. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2177-1235.2015RBCP0142>
8. Pousa CET, Paixão MP. Fundamentos da ritidoplastia. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(4):305–14.
9. Bratz PDE, Mallet EKV. Toxina Botulínica A: Abordagens em Saúde. *Rev Saúde Integr*. 2015;8(1):1–11.
10. Matilde M, Sposito DM. Toxina Botulínica do Tipo A : mecanismo de ação *Acta Fisiatr*. 2009;16(1):25–37.
11. Richard J. Warren PN. *Cirurgia Plástica: estética*. 3 ed. Elsevier, Vol. 2.

- Rio de Janeiro; 2015. 712p [citado 25 de maio de 2017]. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=6PYkCwAAQBAJ&pg=PA31&dq=toxina+botulínica&hl=pt-BR&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=toxina+botulínica&f=false
12. Jean Bolognia J V. Dermatologia. 3 ed. Elsevier. Rio de Janeiro; 2015 [citado 25 de maio de 2017]. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=YwJACwAAQBAJ&pg=PA2561&dq=toxina+botulínica&hl=pt-BR&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=toxina+botulínica&f=false
 13. Aparecida De Souza O, Da D, Cavalcanti SP. Toxina Botulínica Tipo a: Aplicação E Particularidades No Tratamento Da Espasticidade, Do Estrabismo, Do Blefaroespasma E De Rugas Faciais. 2016;3:58–70.
 14. Portella LV, Maia PA. Os efeitos da toxina botulínica no tratamento da espasticidade: uma revisão da literatura. Rev Fisioter USP, 2004; 11(1):47-55
 15. Castro T, Rolim F. Migliaccio V. Calvo F. Estudo Da Aplicação Da Toxina Botulínica Na Prevenção Das Linhas De Expressão Facial. Saber Científico. Porto Velho. 2016;1–13.
 16. Amantéa, DV.; Novaes, A.P.; Campolongo, G.D.; Barros T P. A utilização da toxina botulínica tipo A na dor e disfunção temporomandibular. Jornal Brasileiro de Oclusão, ATM e Dor Orofacial, Curitiba, v.3, n.10, p.170-173, 2003.
 17. Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda. Botox. 2014;17:1–10.
 18. Habu NS, Chung TM, Battistella LR, Santos CA, Vasconcelos JCP de, Ribeiro CPC, et al. Uso da toxina botulínica tipo A no manejo dos membros inferiores espásticos em crianças com paralisia cerebral. Relato de 4 casos. Acta Fisiatr. 1997;4(1):17–25.
 19. Lima DA. Tunelização dérmica (TD ®): uma opção terapêutica para rugas glabellares estáticas. Surg Cosmet Dermatol 2016;8(1):42-5 Disponível em: DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20168105>
 20. Stephen E. W. Terapêutica Dermatológica. 3 ed. Elsevier. Vol. 3. Rio de Janeiro. 2015 [citado 25 de maio de 2017]. 679 p. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=oPckCwAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=terapeutica+dermatológica&hl=ptBR&sa=X&redir_esc=y#v=onep

age&q&f=false

21. Gimenez RP, Gemperli R, Salles AG, Ferreira MC. Análise retrospectiva das alterações das rugas faciais após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A. Rev Bras Cir Plástica. 2010;25(2):297–303.