

Análise retrospectiva das alterações das rugas faciais após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A

Evaluation of the frontal and glabellar wrinkles after multiple botulinum toxin type A injections

RODRIGO PINTO GIMENEZ¹

ROLF GEMPERLI²

ALESSANDRA GRASSI SALLES³

MARCUS CASTRO FERREIRA⁴

RESUMO

Método: Foram avaliadas as rugas das regiões frontal e glabellar da face em pacientes submetidas a aplicações seriadas da toxina botulínica tipo A com finalidade estética, analisando-se os intervalos entre as aplicações e as doses utilizadas. Vinte e quatro pacientes do sexo feminino receberam de 5 a 7 aplicações da toxina botulínica tipo A no terço superior da face. O tempo médio de acompanhamento foi de $42,2 \pm 4$ meses e o intervalo médio entre as aplicações de $8 \pm 0,51$ meses. As rugas frontais e glabellares foram avaliadas segundo escala padronizada, comparando-se fotografias prévias à primeira e à última aplicação, em repouso e em movimentos da mímica facial. **Resultados:** No longo prazo, as rugas estáticas da região frontal foram amenizadas em 62,5% das pacientes e inalteradas em 37,5%, enquanto as rugas estáticas da região glabellar foram amenizadas em 47,2% das pacientes, inalteradas em 50% e pouco acentuadas em 2,8%. As dinâmicas da região frontal foram amenizadas em 84,7% das pacientes e inalteradas em 15,3%, enquanto as dinâmicas verticais da região glabellar (corrugadores) foram amenizadas em 63,9% das pacientes, inalteradas em 26,4% e pouco acentuadas em 9,7%. As rugas dinâmicas horizontais da região glabellar (próceros) foram amenizadas em 57% das pacientes, inalteradas em 32% e pouco acentuadas em 11%. A média da dose total de toxina botulínica utilizada por sessão foi de $43,83 \pm 1,25$ U, e a dose total cumulativa foi de $272,08 \pm 20,42$ U.

Descritores: Toxina botulínica tipo A. Face. Estética. Rejuvenescimento.

SUMMARY

Methods: Wrinkles in the frontal and glabellar regions of the face were evaluated in patients submitted to a series of cosmetic botulinum toxin applications, with analysis of the intervals between applications and doses used. Twenty-four female patients who received 5 to 7 botulinum toxin applications to the upper third of the face were evaluated. Mean follow-up time was 42.2 ± 4 months and the mean interval between applications was 8 ± 0.51 months. The forehead and glabellar wrinkles were evaluated by a standardized scale comparing photos taken prior to the first application, at rest and during facial expressions. **Results:** Over time, static wrinkles in the frontal region were reduced in 62.5% of the patients and remained the same in 37.5%, while static wrinkles in the glabellar region were reduced in 47.2% of the patients, remained the same in 50% and were slightly accentuated in 2.8%. Dynamic wrinkles of the frontal region were reduced in 84.7% of the patients and remained the same in 15.3%, while the vertical dynamic wrinkles in the corrugator region were reduced in 63.9% of the patients, remained the same in 26.4% and were slightly accentuated in 9.7%. Horizontal dynamic wrinkles in the procerus region were reduced in 57% of the patients, remained the same 32% and were slightly accentuated in 11%. The mean total dose of toxin used per session was 43.83 ± 1.25 U, and the total cumulated dose was 272.08 ± 20.42 U.

Descriptors: Botulinum toxin type A. Face. Esthetics. Rejuvenation.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Disciplina de Cirurgia Plástica, São Paulo, SP.

Artigo submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBCP.

Artigo recebido: 27/3/2010

Artigo aceito: 31/5/2010

1. Doutor em Cirurgia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
2. Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
3. Médica Assistente Doutor do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da FMUSP.
4. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

INTRODUÇÃO

O padrão de beleza está relacionado a valores culturais e sociais, e sempre associado à juventude.

O uso da toxina botulínica com finalidade estética teve início na década de 90, quando Carruthers e Carruthers^{1,2} verificaram a diminuição das rugas da glabella de pacientes tratados para blefaroespasma. Borodic et al.³ relataram diminuição das rugas faciais unilaterais em pacientes que foram tratados de espasmo hemi-facial com toxina botulínica tipo A. O uso da toxina botulínica tipo A como método efetivo e seguro no tratamento das rugas devido à hipercinesia da musculatura facial é de longa data consagrado desde então³⁻⁶.

Foram relatadas complicações leves que poderiam ocorrer, como assimetrias, edema, cefaléia de baixa intensidade, náuseas após a aplicação, ptose palpebral leve, ptose das sobrancelhas, dor no local de aplicação, acentuação das bolsas gordurosas em pálpebras inferiores e leve queda da pálpebra inferior. Mais raramente, foram descritas complicações graves, tais como diplopia, paralisia do músculo reto lateral do olho, ptose palpebral grave, lagofalmo, incompetência do músculo orbicular da boca, disfagia, alteração do timbre da voz, síndrome do olho seco, oftalmoplegia e cefaléia intensa, muitas vezes relacionadas à técnica inadequada de aplicação⁷.

Os baixos índices de complicações levaram ao uso indiscriminado da droga⁸ e, apesar disso, raros são os relatos que avaliam o que ocorre com a face, tanto estática como dinamicamente, após aplicações seriadas de toxina botulínica, ou que apresentem dados relativos à idade no início das aplicações, intervalos entre elas e evolução das doses utilizadas.

Carruthers e Carruthers⁹, em estudo retrospectivo de cinquenta pacientes submetidos, em média, a 19 aplicações com finalidade estética, demonstraram que a toxina botulínica do tipo A apresentava segurança e tolerabilidade nos diversos tratamentos a longo prazo. Damrose et al.¹⁰ analisaram 102 pacientes, acompanhados por no mínimo dois anos e tratados de dissonia espasmódica com aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A em músculos da laringe, que apresentaram resposta positiva ao tratamento.

Outra questão frequentemente formulada no tratamento das rugas de expressão das regiões frontal e glabellar com toxina botulínica refere-se à necessidade de alteração das doses em aplicações repetidas para a obtenção do mesmo efeito, bem como, a ocorrência de atrofia muscular ou outras alterações clínicas durante este processo, ou se os intervalos entre as aplicações devem ser mantidos ou alterados.

O objetivo do presente estudo foi avaliar as rugas das regiões frontal e glabellar da face em pacientes submetidos a aplicações seriadas de toxina botulínica do tipo A com finalidade estética, analisando os intervalos entre as aplicações e as doses utilizadas, bem como os resultados ao longo deste

período.

METODO

Foram analisados os dados de 24 pacientes do sexo feminino submetidas a, no mínimo, cinco e, no máximo, sete aplicações de toxina botulínica do tipo A para o tratamento da hiperatividade muscular do terço superior da face com finalidade estética, no Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição.

Os critérios de exclusão incluíam pacientes do sexo masculino, doenças sistêmicas graves, tratamento prévio com toxina botulínica tipo A, portadoras de doenças neuromusculares (por exemplo, miastenia gravis ou síndrome de Eaton-Lambert), sensibilidade a algum dos componentes da toxina botulínica, uso de antibióticos do grupo dos aminoglicosídeos ou espectinomicina, uso de bloqueadores dos canais de cálcio, drogas relaxantes musculares, ácido acetilsalicílico ou vitamina E em altas doses, no período de 15 dias antes ou 15 dias após as aplicações, sinais inflamatórios ou infecciosos nos locais de aplicação, gestantes ou em fase de amamentação, e cirurgia facial no período avaliado.

A idade em que as pacientes iniciaram as aplicações variou de 31 a 62 anos, com média de $48,0 \pm 3$ anos. Seis (25%) pacientes haviam sido submetidas a cinco aplicações de toxina botulínica, 7 (29,2%), a seis aplicações e 11 (45,8%), a sete aplicações. A idade média em que os pacientes iniciaram as aplicações foi 48 ± 3 anos, a idade mínima foi de 31 anos e a máxima, 62 anos. A idade média em que as pacientes realizaram a última aplicação foi $51,6 \pm 3$ anos. O tempo médio de acompanhamento, ou seja, o período decorrido entre a primeira e a última sessão de tratamento foi de $42,2 \pm 4$ meses, variando de 19 a 59 meses.

O intervalo médio entre as aplicações foi $8 \pm 0,51$ meses, com mediana de 7,95 meses.

As aplicações foram realizadas utilizando-se seringas de 0,5 ml e agulha fixa de 30 G ½, em plano intramuscular.

Antes de cada sessão de tratamento, foi registrado em formulário específico contendo figura da anatomia facial o "plano de aplicação", com os pontos de aplicação, doses por ponto e detalhes técnicos. As pacientes foram fotografadas em repouso, bem como realizando as expressões de mímica facial em posições padronizadas. As aplicações foram sempre realizadas com a mesma técnica, pelo mesmo profissional.

A diluição da toxina botulínica do tipo A foi realizada adicionando-se 2,5 ml de solução salina a 0,9%.

O número de pontos em cada músculo variou de acordo com a extensão e a força muscular. Na região glabellar, demarcou-se 1 a 2 pontos, com distância de 1 cm entre eles, correspondentes à projeção do ventre do músculo próceros, bem como demarcou-se de 1 a 3 pontos de cada lado, distando

de 1 a 2 cm entre eles, correspondentes à projeção dos ventres musculares dos músculos corrugadores. A dose de toxina botulínica tipo A utilizada na região glabellar foi de 2U por ponto (Figura 1A).

Para a demarcação dos pontos na região frontal foi traçada uma linha média da base do nariz à implantação do cabelo (linha A), e duas linhas paralelas a esta, da borda superior da porção medial das sobrancelhas à implantação do cabelo, bilateralmente (linha B), distando 1 cm da linha A. Sobre as linhas B foram demarcados 2 pontos de cada lado, o primeiro a 2 cm da borda superior da sobrancelha e o outro 2 cm acima deste ponto. A dose de toxina botulínica tipo A para estes pontos foi de 2 U por ponto (Figura 1B).

Em seguida, foi demarcada a linha C, paralela à linha B, a uma distância de 2 cm da mesma, bilateralmente, da borda superior das sobrancelhas à linha de implantação do cabelo, na qual foram demarcados dois pontos de cada lado, o primeiro a 1,5 cm da borda superior das sobrancelhas e o segundo 2 cm acima deste ponto. A dose para a aplicação nestes pontos foi de 1 a 2 U por ponto (Figura 1C).

Ainda na região frontal, quando a paciente apresentava movimento na região frontal lateral à linha C, foi realizada a demarcação da linha D, paralela à linha C, a uma distância de 1,5 cm da mesma, da borda superior da porção lateral das sobrancelhas à raiz do cabelo. Sobre a linha D, foi demarcado um único ponto bilateralmente, a 2 cm da borda superior das sobrancelhas (Figura 1C). A dose de toxina botulínica tipo A utilizada para a aplicação nestes pontos foi de 1 U por ponto.

Dependendo da extensão do músculo frontal e de contração exacerbada deste, foram adicionados dois pontos de aplicação na linha média (linha A). O primeiro ponto sobre esta linha era demarcado 3 cm acima dos pontos de demarcação do ventre do músculo prócero e o segundo 2 cm acima deste. A dose de toxina botulínica tipo A utilizada para a aplicação nestes pontos foi de 2 U por ponto.

Resumindo, na região frontal, foram realizados de 6 a 12 pontos de aplicação e, na região glabellar, de 3 a 8 pontos (Figura 2).

Após cada aplicação, as pacientes foram orientadas para reavaliação clínica, que consistia em se verificar a presença de rugas, quando se determinava a próxima aplicação. Os critérios para novas aplicações foram: intervalo mínimo de quatro meses entre as aplicações, queixa espontânea por parte das pacientes e presença de rugas estáticas nas regiões previamente tratadas.

Os métodos de avaliação consistiram na análise comparativa seriada das fotografias e dos dados dos prontuários. Foram avaliadas as rugas estáticas e dinâmicas da face nas regiões frontal e glabellar.

A documentação fotográfica foi avaliada por três médicos avaliadores independentes, os quais não tiveram acesso às informações constantes das avaliações um do outro. Para

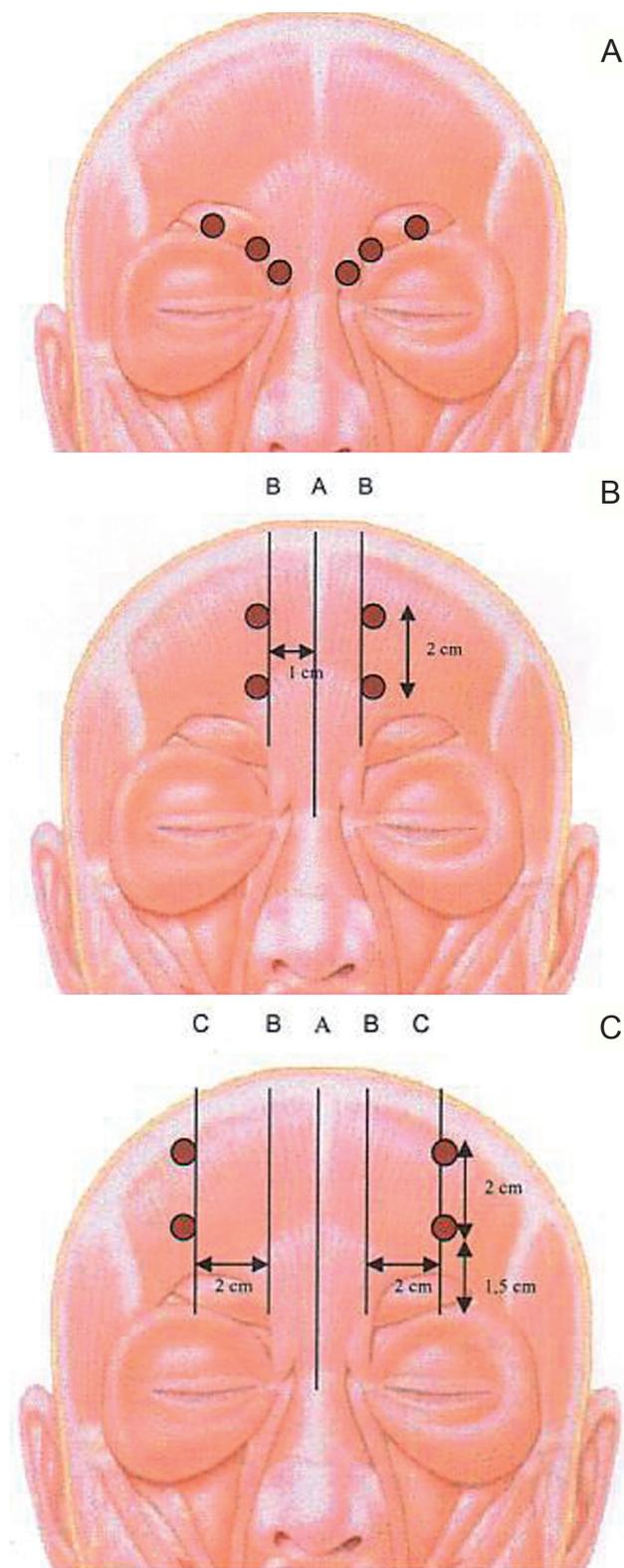


Figura 1 – A: Demarcação dos pontos de aplicação nas regiões dos músculos prócero e corrugadores; B: Demarcação dos pontos de aplicação nas linhas A e B; C: Demarcação dos pontos de aplicação nas linhas C e D.

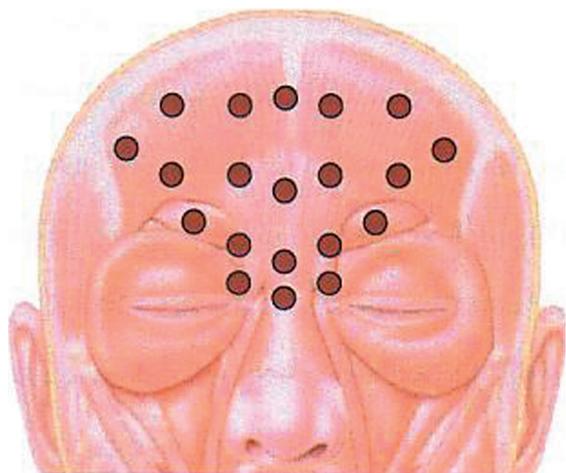


Figura 2 – Demarcação do número máximo de pontos de aplicação da toxina botulínica nas regiões frontal e glabellar.

esta análise, foram comparados pares de imagens, sendo a da esquerda a fotografia anterior à primeira aplicação da toxina botulínica tipo A e a da direita anterior à última aplicação, nas posições ântero-posterior e oblíqua a 45°. As rugas estáticas (fotografias em repouso) e dinâmicas (fotografias durante a contração muscular) das regiões frontal e glabellar da face foram avaliadas segundo escala padronizada, como: muita amenização, pouca amenização, inalterado, pouca acentuação e muita acentuação das rugas.

Para a análise estatística, foram utilizados os testes não paramétricos de Igualdade de Duas Proporções, de Friedman, sendo definido como nível de significância 0,05.

RESULTADOS

A análise das avaliações realizadas pelos três profissionais médicos independentes foi tabulada e os resultados podem ser observados na Tabela 1.

Segundo a análise realizada pelos três dos avaliadores médicos independentes, houve muita amenização das rugas estáticas da região frontal da face em 13,9% (N = 10) dos pacientes avaliados, pouca amenização em 48,6% (N = 35), mantiveram-se inalteradas em 37,5% (N = 27), não sendo observados casos de pouca acentuação ou muita acentuação das rugas.

Na região glabellar da face, houve muita amenização das rugas estáticas em 18% (N = 13) das pacientes, pouca amenização em 29,2% (N = 21), em 50% (N = 36) mantiveram-se inalteradas e em 2,8% (N = 2) das pacientes, houve pouca acentuação. Não foi observado nenhum caso de muita acentuação das rugas.

Observou-se média de $8 \pm 0,51$ meses de intervalo entre as aplicações, variando de 4 a 26 meses (Tabela 2). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos intervalos entre as aplicações progressivas.

A média da dose de toxina botulínica tipo A utilizada por sessão para o tratamento da região frontal foi de $16,13 \pm 0,7$ U. Não houve diferença significativa entre as sessões.

A média da dose utilizada por sessão no tratamento dos músculos corrugadores foi de $9,82 \pm 0,55$ U. Foram verificadas variações estatisticamente significativas entre as sessões 1 e 2 ($p = 0,017$), e 4 e 5 ($p = 0,010$).

A média da dose utilizada por sessão no tratamento do músculo procerus foi de $2,77 \pm 0,19$ U. Foram verificadas variações estatisticamente significativas entre as sessões 1 e 2 ($p = 0,046$), e 5 e 6 ($p = 0,034$).

Tabela 1 – Análise das avaliações realizadas após aplicações da toxina botulínica.

	Muita Amenização	Pouca Amenização	Inalteradas	Pouca Acentuação	Muita Acentuação
Região Frontal Rugas Estéticas	13,9% (n = 10)	48,6% (n = 35)	37,5% (n = 27)	-	-
Região Glabellar Rugas Estéticas	18% (n = 13)	29,2% (n = 21)	50% (n = 36)	-	-
Região Frontal Rugas Dinâmicas	50% (n = 36)	34,7% (n = 25)	15,3% (n = 11)	-	-
Região Glabellar Rugas Dinâmicas Verticais (mm corrugador)	18% (n = 13)	45,9% (n = 33)	26,4% (n = 19)	9,7% (n = 7)	-
Região Glabellar Rugas Dinâmicas Horizontais (mm Próceros)	16,6% (n = 12)	40,4% (n = 29)	32% (n = 23)	11% (n = 8)	-

Tabela 2 – Análise dos intervalos entre as aplicações de toxina botulínica tipo A na amostra analisada.

Intervalos (meses)	Intervalo entre as sessões 1 e 2	Intervalo entre as sessões 1 e 3	Intervalo entre as sessões 1 e 4	Intervalo entre as sessões 1 e 5	Intervalo entre as sessões 1 e 6	Intervalo entre as sessões 1 e 7	Intervalo geral entre aplicações
Média	9,00	8,13	8,25	7,75	7,78	7,09	8
Mediana	7	6	6	6,5	7	7	7,95
Desvio Padrão	5,20	4,42	4,08	3,40	3,59	1,97	
Mínimo	4	4	4	4	4	5	
Máximo	26	19	19	17	19	11	
Número de Pacientes	24	24	24	24	18	11	
IC	2,08	1,77	1,63	1,36	1,66	1,17	0,51

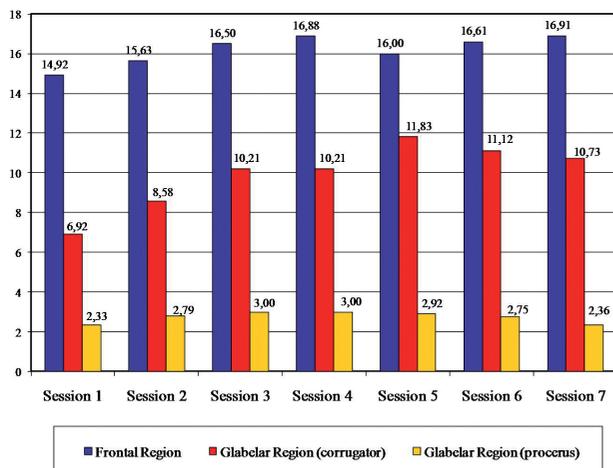


Figura 3 – Médias das doses de toxina botulínica tipo A utilizadas nas três regiões estudadas.

A média da dose total de toxina botulínica tipo A utilizada por sessão foi de $43,83 \pm 1,25$ U. A dose média foi menor na sessão 1 ($37,08 \pm 3,22$ U), e maior na sessão 7 ($46,82 \pm 3,87$ U). Por meio do Teste de Friedman, verificou-se diferença estatisticamente significativa entre as médias da dose total entre as sessões 1 e 2 ($p = 0,010$), 2 e 3 ($p = 0,020$), sendo que nas demais não se verificou diferença estatisticamente significativa (Figura 3).

A dose total cumulativa foi de $205,83 \pm 12,7$ U nos pacientes submetidos a cinco sessões, $272,86 \pm 33,92$ U nos submetidos a seis sessões, e $307,73 \pm 14,22$ U nos submetidos a sete sessões.

Dentre as 149 sessões de aplicação de toxina botulínica tipo A no presente estudo, observou-se 38 (25,5%) casos de

equimoses pontuais, 3 (2,01%) casos de dor significativa no local da aplicação, com duração de 48 a 72 horas, e 2 (1,3%) casos de cefaléia discreta, com duração de 3 a 5 dias após a aplicação.

DISCUSSÃO

A idade média em que os pacientes iniciaram as aplicações de toxina botulínica no presente estudo ($48,0 \pm 3,0$ anos) foi similar à observada na literatura^{9,11}. Considera-se importante observar critérios precisos de indicações para aplicação da toxina botulínica, aguardando a formação de rugas hiperclínicas, estáticas e dinâmicas¹²⁻¹⁵.

O intervalo médio entre as aplicações foi de $8 \pm 0,51$ meses no presente estudo, maior que o intervalo observado por Carruthers e Carruthers⁹, de $19,3 \pm 13,3$ semanas. Tal fato pode ser influenciado pelo fato de que o custo da aplicação foi absorvido pela própria paciente, retornando para nova aplicação quando acreditava ser esta muito necessária. Verificou-se que, após a aplicação da toxina botulínica do tipo A, a placa motora encontrava-se totalmente funcionante após 91 dias, podendo ocorrer a contração muscular de forma efetiva, o que realmente se observa na prática clínica¹⁶. Por outro lado, a recuperação funcional do músculo requer de 3 a 6 meses, quando se verifica retorno de 70% a 80% da massa muscular original¹⁵, explicando a maior duração do efeito clínico^{13,14}.

A toxina botulínica tipo A é uma proteína imunogênica que pode levar à formação de anticorpos circulantes neutralizantes do tipo imunoglobulina G em, aproximadamente, 12 casos para 7.000 tratamentos¹⁷. O desenvolvimento de anticorpos contra a toxina botulínica tipo A está relacionado a aplicações repetidas, dose utilizada a cada aplicação superior

a 200 U, injeção endovenosa acidental, dose total cumulativa de 1.709 U e intervalo entre as aplicações inferior a três meses¹⁸⁻²². Por este motivo, foi respeitado intervalo mínimo de quatro meses entre as aplicações. Não existe consenso da dose máxima a ser utilizada para que se evite a formação de anticorpos. A despeito do estudo conduzido por Biglan et al.²⁰, houve relato da formação de anticorpos em paciente que recebeu dose menor do que 50 U por sessão²³. Não é efetivamente conhecida a porcentagem de pacientes que desenvolvem anticorpos após aplicação com finalidade estética^{24,25}. A realização de aplicações de reforço nos pacientes submetidos a tratamentos com toxina botulínica deve ser evitada, pois este procedimento também gera maior probabilidade de formação de anticorpos contra a toxina botulínica¹⁴.

Respeitou-se a distância mínima de 1 cm do rebordo orbitário para a demarcação dos pontos de aplicação para evitar complicações, tais como diplopia ou oftalmoplegia decorrentes de difusão da toxina^{7,26}. A toxina botulínica apresenta difusão com efeito clínico estabelecido até 1 ou 2 cm, podendo chegar até 3 cm^{26,27}. A dose varia de acordo com a extensão e a força do músculo a ser tratado^{6,26,28}. As doses não podem ser rígidas, tanto entre diferentes pacientes quanto em aplicações sucessivas no mesmo paciente. O mesmo paciente pode apresentar mudança no padrão de contração muscular ao longo do tempo, especialmente após a aplicação da toxina botulínica.

A dose de toxina botulínica utilizada na maioria dos pontos de aplicação foi de 2U, aumentando-se o número de pontos conforme a necessidade. Na porção lateral do músculo frontal, o ponto em que se utilizou a dose de 1U provoca enfraquecimento apenas parcial do músculo frontal nesta região. Dessa forma, ocorre manutenção de algum grau de movimento das sobrancelhas, evitando aparência de "face congelada", elevando discretamente o terço lateral das sobrancelhas e, ao mesmo tempo, suavizando as rugas^{27,29,30}.

Observou-se aumento significativo da média da dose total utilizada por sessão da primeira até a terceira aplicação, mantendo-se então estável ao longo das sessões seguintes. Este achado foi relacionado à adequação da dose para cada paciente, sabendo-se que se deve utilizar as doses mínimas efetivas, para evitar a formação de anticorpos^{31,32}.

As rugas das regiões peri-orbitárias, originadas pela contração dos músculos orbitulares dos olhos, não foram avaliadas no presente estudo, porque esta região está sujeita a inúmeras variáveis, tais como, excesso de pele e herniação das bolsas gordurosas das pálpebras inferiores provocadas pelo processo de envelhecimento.

Como método de avaliação optou-se pela análise da documentação fotográfica antes da primeira e antes da última aplicação porque o objetivo do estudo era analisar as alterações no longo prazo da dinâmica do terço superior da face após aplicações repetidas de toxina botulínica, e não

demonstrar o efeito da toxina na musculatura, este já bem estabelecido. Não se verificou estudos que demonstrassem as alterações clínicas tardias estáticas e dinâmicas após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A com finalidade estética. Essas informações são importantes para que se possa esclarecer melhor os pacientes sobre os efeitos de longo prazo com o uso desta substância. Uma das grandes preocupações é saber se pode ocorrer piora das rugas ao longo do tempo. Comprovou-se que, quase 100% das pacientes apresentaram melhora progressiva ou não alteração do aspecto das rugas frontais e glabulares em repouso. Durante o movimento de contração muscular, houve melhora ou aspecto inalterado em 90% dos casos nas rugas glabulares e 100% nas rugas frontais. Outro fato, frequentemente questionado, é de que haveria necessidade de doses progressivamente maiores para obtenção do mesmo efeito. Isto demonstrou ser incorreto, visto que, a partir da terceira sessão, quando ocorreu o ajuste da dose ideal para cada paciente, a dose total por tratamento manteve-se estável, até a 7ª sessão.

A análise das 24 pacientes submetidas a múltiplas aplicações de toxina botulínica tipo A com finalidade estética demonstrou que, no longo prazo, existe maior porcentagem de pacientes com amenização ou aspecto inalterado das rugas estáticas e dinâmicas das regiões frontal e glabular da face. Não houve variação das médias dos intervalos entre as aplicações, e a dose total de toxina botulínica manteve-se estável, sem variação significativa a partir da terceira aplicação.

REFERÊNCIAS

1. Carruthers JDA, Carruthers JA. The treatment of glabellar furrows with botulinum A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990;16:83.
2. Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992;18(1):17-21.
3. Borodic GE, Cheney M, McKenna M. Contralateral injections of botulinum A toxin for the treatment of hemifacial spasm to achieve increased facial symmetry. *Plast Reconstr Surg.* 1992;90(6):972-9.
4. Carruthers A, Carruthers J. The use of botulinum toxin to treat glabella frown lines and other facial wrinkles. *Cosmet Dermatol.* 1994;7(1):11-5.
5. Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin type A: history and current cosmetic use in the upper face. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20(2):71-84.
6. Salles AG, Toledo PN, Ferreira MC. Botulinum toxin injection in long-standing facial paralysis patients: improvement of facial symmetry observed up to 6 months. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33(4):582-90.
7. Ferreira MC, Salles AG, Gimenez RP, Soares MF. Complications with the use of botulinum toxin type A in facial rejuvenation: report of 8 cases. *Aesthetic Plast Surg.* 2004;28(6):441-4.
8. American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Statistics on cosmetic surgery; 2000. p.4. Disponível em: <http://www.surgery.org/home.asp>
9. Carruthers e Carruthers. In: 13th Congress of European Academy of Dermatology and Venereology; Florence; 2004.
10. Damrose JF, Goldman SN, Groessl EJ, Orloff LA. The impact of long-term botulinum toxin injections on symptom severity in patients with spasmodic dysphonia. *J Voice.* 2004;18(3):415-22.
11. Carruthers J, Fagien S, Matarasso SL. Botox Consensus Group. Introduction to the consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg.*

- 2004;114(6 suppl.):i-iii.
12. Ahn KY, Park MY, Park DH, Han DG. Botulinum toxin A for the treatment of facial hyperkinetic wrinkle lines in Koreans. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(2):778-84.
 13. Hankins CL, Strimling R, Rogers GS. Botulinum A toxin for glabellar wrinkles. Dose and response. *Dermatol Surg.* 1998;24(11):1181-3.
 14. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(2 pt 1):249-59.
 15. Tsui JK. Botulinum toxin as a therapeutic agent. *Pharmacol Ther.* 1996;72(1):13-24.
 16. De Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(6):3200-5.
 17. Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum and tetanus neurotoxins: neurotransmission and biomedical aspects. New York:Olenum Press;1993. p.657-9.
 18. Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies: therapeutic consequences. *Exp Neurol.* 1997;147(1):96-102.
 19. Sposito MMM, Hexsel D, Almeida AT. Immunogenicity: cosmetic use of botulinum toxin. Porto Alegre:AGE;2002. p.75-6.
 20. Biglan AW, Gonnering R, Lockhart LB, Rabin B, Fuerste FH. Absence of antibody production in patients treated with botulinum A toxin. *Am J Ophthalmol.* 1986;101(2):232-5.
 21. Borodic GE, Pearre LB, Smith KL, Phelau AT, Ferrante R. Botulinum B toxin as an alternative to botulinum A toxin: histological study. *Ophthalmol Reconstr Surg.* 1995;9:182-90.
 22. Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology.* 1995;45(9):1743-6.
 23. Lee SK. Antibody-induced failure of botulinum toxin type A therapy in a patient with masseteric hypertrophy. *Dermatol Surg.* 2007;33(1 Spec No.):S105-10.
 24. Matarasso SL. Complications of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. *Dermatol Surg.* 1998;24(11):1249-54.
 25. Sankhla C, Jankovic J, Duane D. Variability of the immunologic and clinical response in dystonic patients immunoresistant to botulinum toxin injections. *Mov Disord.* 1998;13(1):150-4.
 26. Benedetto AV. The cosmetic use of botulinum toxin type A. *Int J Dermatol.* 1999;38(9):641-55.
 27. Rohrich RJ, Janis JE, Fagien S, Stuzin JM. The cosmetic use of botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(5 suppl):177S-88S.
 28. Carruthers A, Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg.* 1998;24(11):1189-94.
 29. Fagien S. Botox for the treatment of dynamic and hyperkinetic facial lines and furrows: adjunctive use in facial aesthetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1999;103(2):701-13.
 30. McLellan K, Das RE, Ekong TA, Sesardic D. Therapeutic botulinum type A toxin: factors affecting potency. *Toxicon.* 1996;34(9):975-85.
 31. Frankel AS, Kamer FM. Chemical browlift. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(3):321-3.
 32. Critchfield J. Considering the immune response to botulinum toxin. *Clin J Pain.* 2002;18(6 Suppl):S133-41.

Correspondência para:

Rolf Gemperli
Rua Pedroso Alvarenga, 1046, 2º andar - São Paulo, SP, Brasil - CEP 04531-004
E-mail: rgemperli@sti.com.br