

**FACULDADE PATOS DE MINAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

NATÁLIA DAIENE CASTRO DE AZEVEDO

**A EFICÁCIA DA TOXINA BOTULÍNICA EM TRATAMENTO DE HIPERIDROSE:
uma revisão narrativa e exploratória**

**Patos de Minas - MG
2020**

NATALIA DAIENE CASTRO DE AZEVEDO

**A EFICÁCIA DA TOXINA BOTULÍNICA EM TRATAMENTO DE HIPERIDROSE:
uma revisão narrativa e exploratória**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado com requisito parcial de
avaliação da disciplina de Iniciação
científica a Faculdade Patos de Minas.

Orientador: Prof. Esp. Guilherme S.
Romão

**Patos de Minas - MG
2020**

NATÁLIA DAIENE CASTRO DE AZEVEDO

**A EFICÁCIA DA TOXINA BOTULÍNICA EM TRATAMENTO DE HIPERIDROSE:
uma revisão narrativa e exploratória**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade como
requisito para obtenção do grau de Bacharel em – FACULDADE

16 de novembro 2020

Prof.^a (ORIENTADORA)

Prof.^a (EXAMINADORA)

Prof.^a EXAMINADORA)

Aprovado ()

Reprovado ()

A EFICÁCIA DA TOXINA BOTULÍNICA EM TRATAMENTO DE HIPERIDROSE: uma revisão narrativa e exploratória

THE EFFECTIVENESS OF BOTULINIC TOXIN IN TREATING HYPERIDROSIS: A Narrative and Exploratory Review

Natalia Daiene Castro De Azevedo¹

Guilherme S. Romão²

RESUMO

É sabido que na atualidade, a sociedade busca incessantemente um padrão de beleza que procura manter a jovialidade. Dessa forma, diversos tratamentos estéticos estão sendo desenvolvidos com o intuito de minimizar o impacto dos sinais da idade, e um deles é a aplicação de Botox, que utiliza a toxina botulínica, que possui um efeito considerável no bloqueio de neurotransmissores responsáveis pela contração muscular. No tocante a hiperidrose que é a sudorese em excesso, o Botox tem se mostrado eficaz, pois diminui o excesso de suor. Posto isto, o presente artigo teve como objetivo fazer uma revisão bibliográfica narrativa e exploratória da literatura científica nacional e estrangeira acerca da história da toxina botulínica e o seu uso no procedimento para tratar a hiperidrose. O que se pode concluir é que, a aplicação de Botox tem se mostrado eficaz para reduzir o excesso de suor, ainda que o procedimento precise de manutenção a cada 7 meses. Ademais, verifica-se o quanto o tratamento impacta os diversos aspectos da vida do indivíduo, como o psicológico, o emocional, o social e o aspecto profissional.

Palavras chave: Toxina botulínica, Hiperidrose, Beleza e Botox.

ABSTRACT

It is known that currently the society seeks ceaselessly a beauty pattern that tries to keep youth. In this way, many aesthetic medicines have been studied and carried out. One of them is the Botox injection that uses the botulinum toxin, which have a highly effect in the blocked of the neurotransmitter responsible for muscle contraction. Concerning to hyperidrosis, which is the excess of sweating, the Botox has revealed itself very effective because reduces the excess of sweat. Therefore, the present article aims a narrative and exploratory bibliographic review of national scientific literature of botulinum toxin and its use at the hyperhidrosis treatment. What can be concluded is that the Botox injections have proven to be efficient to reduce the excess of sweat, even if the treatment needs to be done in a seven months frequency, and how much the treatment affects the person's life in several ways like psychological, emotional, social and professional aspects. **Keywords:** Botulinum toxin, hyperhidrosis, beauty & Botox.

¹ Graduanda em Biomedicina pela Faculdade Patos de Minas. e-mail: nataliadainecastro@gmail.com

² Docente do curso d biomedicina FPM com graduação em Biomedicina pela FPM, especialização em hematologia, e-mail: Guilherme.romao@faculdadepatosdeminas.edu.br

1 INTRODUÇÃO

A toxina botulínica foi descoberta pelo médico e poeta alemão Justinius Lêmen, no século XVII. Desde então, a substância foi estudada, até que se chegou à comprovação de que ela é uma exotoxina produzida pelas bactérias *Clostridium botulinum*, e que possui alta toxicidade (SILVA, 2012; METELO, 2014; SANTOS, 2017).

Entrementes, Metelo (2014) comenta que outros estudos atestam que a toxina é capaz de bloquear a acetilcolina (ACh) – um neurotransmissor produzido no sistema nervoso central e periférico -, bem como o bloqueio de neurotransmissores responsáveis pela contração muscular. Neste ínterim, Reis; Guerra e Ferreira (2011) explicam que a toxina botulínica vem sendo utilizada em diversos tratamentos estéticos, como a aplicação de botox para reduzir linhas de expressões e casos de hiperidrose, que é a transpiração em excesso, a qual a substância promove uma anulação temporária do suor excessivo (REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011).

Outrossim, Giménez (2006) elucida que é importante ressaltar o quanto os tratamentos estéticos vêm sendo procurados por homens e mulheres, e o quanto se busca um padrão de beleza associado a juventude. Dessa forma, Reis, Guerra e Ferreira (2011) explicam que a toxina botulínica se tornou uma grande aliada aos profissionais que realizam procedimentos estéticos, e que a sua eficácia tem sido comprovada, apesar dos procedimentos precisarem ser repetidos anualmente, ou mesmo antes disto (REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011).

Portanto, os autores supracitados explicam, que pessoas acometidas de distúrbios como a hiperidrose, se valem da aplicação de Botox, que por meio da toxina botulínica, reduz a produção de suor, o que impacta em vários aspectos da vida deste indivíduo; o que consoa com Lessa e Fontenelle (2011) que conversam acerca do quanto a hiperidrose atinge os níveis emocionais, psicológicos, sociais e profissionais da pessoa acometida (LESSA; FONTENELLE, 2011).

O artigo em questão, trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa e exploratória que objetivou apresentar a caracterização geral sobre *Clostridium botulinum*, além do histórico da toxina botulínica, bem como seus mecanismos de ação, e por fim, sobre a hiperidrose e seu tratamento com a toxina botulínica que impactam o bem-estar do indivíduo.

A metodologia é [...] o caminho a ser adotado na pesquisa investigativa com a finalidade de encontrar o meio mais racional para alcançar objetivos propostos para um projeto (BARROS; LEHFELD, 1986, p. 88). Para tanto, utilizou-se a pesquisa qualitativa de cunho bibliográfico narrativo e exploratório, que segundo Marconi (2002) é a pesquisa bibliográfica, ou de fontes secundárias que abrange toda bibliografia publicada referente ao tema de estudo, desde publicações avulsas, revistas, livros, pesquisas, monografias, teses, etc. Seu desígnio incide em colocar o pesquisador em contato direto com tudo o que está escrito sobre determinado tema. A busca de pesquisa foi efetivada em sites como: Scielo, Google acadêmico e PUBMED.

2 *Clostridium botulinum*: caracterização geral

Existem várias espécies que são capazes de produzir a neurotoxina botulínica (NTXB). Existem diferenças características e fenótipos que são classificadas como *Clostridium*, sendo eles o *C. botulinum* tipo I, II, III, IV, o *C. barítano* e o *C. butyricum* (NANTEL,1999).

Tabela 1 – *Espécies de Clostridium, segundo as propriedades sorológicas.*

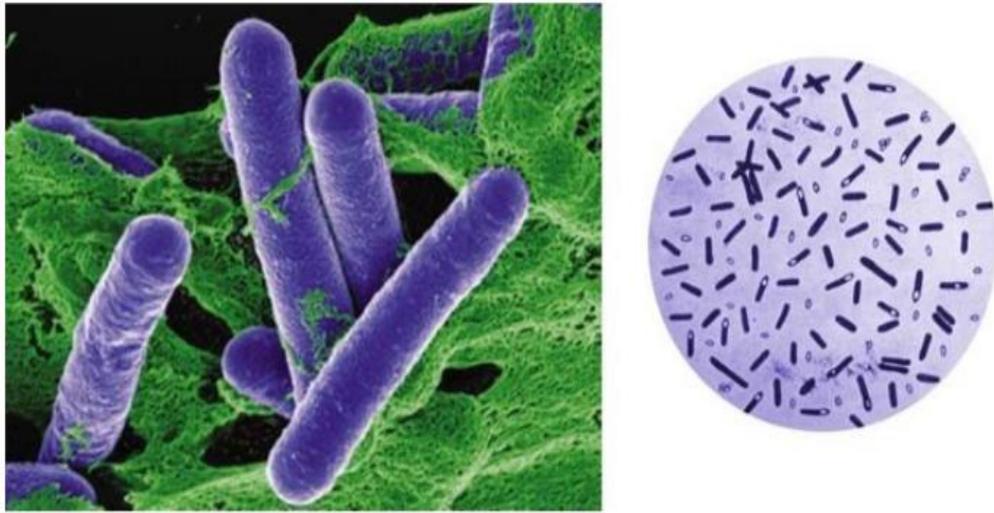
Espécies de <i>Clostridium</i>						
	I	II	III	IV	<i>C. baritii</i>	<i>C. butyricum</i>
Tipo de Toxina	A, B, F	B, E, F	C, D	G	F	E

Nantel (1999)

C. botulinum, são considerados os mais importantes da espécie, pertence à família Clostridiaceae, sendo bastonetes, bactérias gram-positivas que possuem flagelos peritricos, são bacilos formadores de endósporos que produzem potentes exotoxinas neurologicamente dirigidas formando protuberância no corpo bacteriano, podem ser encontradas em verduras, frutas, legumes no solo e também nas fezes humanas (figura1) (NANTEL,1999).

Nantel (1999) e Silva (2012) explicam que essas toxinas tiveram destaques no seu passado, devido a consideração de um relevante contaminante alimentar, principalmente a toxina botulínica tipo (E) em destaque.

Figura 1 - *Clostridium Botulinum*



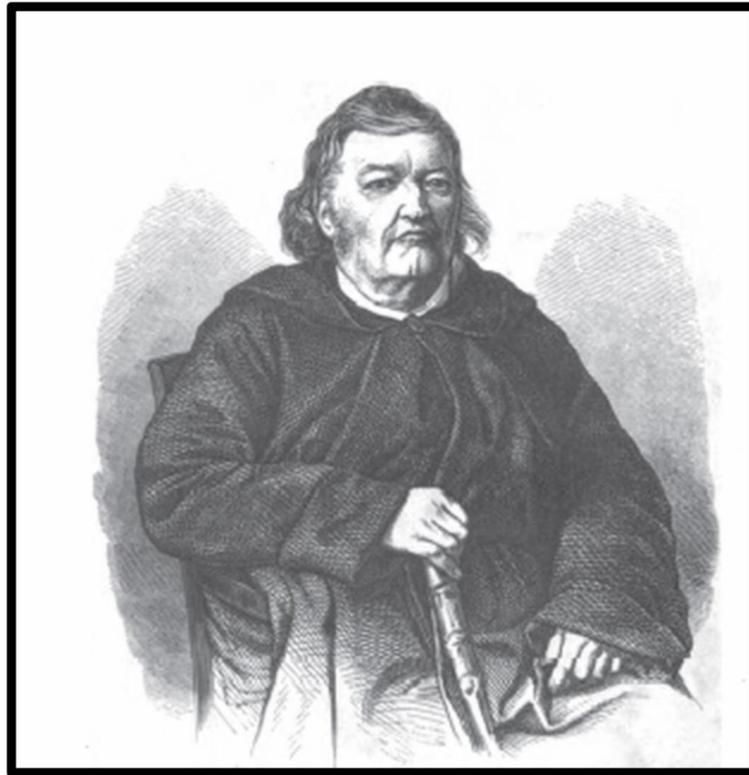
Nantel (1999)

Entrementes, a toxina botulínica pode ser absorvida através do trato digestivo, após atingir a corrente sanguínea e logo ser transportada para os terminais neuromusculares. Também pode ser transportado pelo sistema linfático através de absorção cutânea e levada aos terminais neuromusculares. É importante destacar ainda que o botulismo humano é causado pelos sorotipos A, B e E (SILVA, 2012).

2.1 HISTÓRICO DA TOXINA BOTULINICA

A história desta substância, iniciou-se com a descoberta do médico e poeta alemão Justinus Lêmen, no século XVII advinda da doença de botulismo causada pela ingestão da *Clostridium botulinum*, que causou várias mortes na Europa. Em 1817 e em 1820 aconteceram os primeiros estudos sobre os casos de intoxicação botulínica, e em 1822, Lêmen escreveu sobre “O Envenenamento das salsichas”, pois acreditava que teria sido o motivo da intoxicação, ao considerar o veneno a causa da doença (SILVA, 2012).

Figura 2 - Emile Van Ermengem



Silva (2012)

Emile Van Ermengem era um microbiologista que estudou em Berlim com Robert Koch (1843-1910), sendo o primeiro a comprovar que certos microrganismos provocavam doenças em animais. Em 1885 na Bélgica, ocorreu um surto de botulismo, que culminou na morte de grande parte da população da vila velha de Elezelles (SILVA, 2012).

Neste ínterim, por meio de investigações, Van Emergen correlacionou o botulismo com a bactéria descoberta em carne de porco salgada e crua e, também nos tecidos das vítimas que fizeram o consumo desta carne. Van Ermengem teve sucesso no isolamento da bactéria, dando-lhe o nome de *Bacillus botulinus*, e com o tempo renomeou a de *Clostridium botulinum*, e conclui que o botulismo se tratava de uma exotoxina produzida pelas bactérias *Clostridium botulinum*, que produzem proteínas e são conhecidas como uma das neurotoxinas mais potentes, pois são de altas toxicidades (SILVA, 2012; METELO, 2014; SANTOS, 2017).

Ademais, os autores supracitados elucidam que o *Clostridium botulinum* é capaz de matar através da alimentação por consumo de produtos contaminados, e ao

olhar por outro lado, são produtos que são estabilidade em estruturas do organismo na aplicação médica (SILVA, 2012; METELO, 2014; SANTOS, 2017).

As NTXB tiveram como uso biológico cerca de 60 anos por japoneses que através do Biological Warfare Group – Unit 731, realizou experiências em prisioneiros de guerra para verificar o número de óbitos com a ingestão do *Clostridium Botulinum* e visto que a sua potência teve um resultado considerável, foram utilizadas na II Guerra Mundial se tornando uma arma biológica (METELO, 2014).

2.2 Toxina Botulinica s seus Mecanismos de Ação

As neurotoxinas, elas são compostas de cadeias peptídicas simples de 150 kDa formada por 3 partes de 50 kDa e transformando-se em : L, Hc e Hn. Essas 3 porções também são designadas como (BONTOXILYSIN), com suas ligações através de pontes prótese-sensíveis que possuem diferentes papéis na intoxicação celular e também nos bloqueios funcionais (SILVA, 2012).

Dessa maneira, a cadeia Hc é responsável pela ligação ao motor neurônio, sendo formada por duas subcadeias (Hcn e Hcc) que proporcionam efeitos catalítico e proteolítico na molécula. Já a cadeia Hc realiza a internalização e a translocação da membrana das células nervosas. A ativação da toxina ocorre através da clivagem proteolítica das cadeias gerando a formação de duas cadeias ativas sendo, uma pesada (H) de 100 kDa é uma leve (L) 50 kDa (L) unidas por uma ponte dissulfídica (SPOSITO, 2010).

Clostridium botulinum é uma bactéria que produz exotoxinas, através da Lise da bactéria e podem ser encontradas em intestino de animais domésticos e silvestres, e são capazes de liberar toxinas extremamente potentes que podem causar a morte (SILVA, 2012).

Existem sete tipos de toxinas botulínica, nomeadas em letras do alfabeto das letras (A, B, C, D, E, F, G) e são diferenciadas através da particularidade antigênica de cada exotoxina, também se dividem em grupos apresentando características genéticas e fenotípicas (SILVA, 2012; METELO, 2014). Cada tipo de toxina tem sua atividade farmacológica, considerando A e B sendo as únicas disponíveis no mercado, e as principais utilizadas por médicos e profissionais da saúde habilitados, os sorotipos A e B possui funções semelhantes, embora, possuir suas antigenidades totalmente diferentes, permitem que poucos possam se beneficiar dos tratamentos

através das neurotoxinas, porém, a do tipo (A) é a mais utilizada na área clínica (METELO, 2014).

Vernon Brooks fez a descoberta de que o neurotransmissor bloqueado era a acetilcolina (ACh). A toxina botulínica tem ação como neuromuscular, promovendo o bloqueio de neurotransmissores responsáveis pela contração muscular e inibindo a exocitose de acetilcolina nos neurônios pré-sinápticos (METELO, 2014).

Portanto, seu mecanismo de ação está ligado à paralisia dos músculos através de bloqueios na transmissão colinérgica que ocorre nos terminais nervosos pré-sinápticos (SANTOS, 2017). A inibição da droga depende de três processos diferentes, primeiramente a toxina tipo (A) se liga ao seu receptor de alta afinidade dos neurônios colinérgicos no plano da sinapse neuromuscular, segundo ocorre a translocação após a ligação neural e começa a internalização aos receptores específicos, e pôr fim a inibição da liberação da acetilcolina (GOLDMAN,1999; SANTOS, 2017).

A toxina botulínica tipo A teve aplicação como alternativa terapêutica no tratamento de estrabismo pelo oftalmologista Alan Scott injetando a BTX. Em 1987 teve seus benefícios cosméticos em tratamento de linhas de expressão facial por Alastair Carruthers e Jean (SOARES, 2015).

2.3 Toxina Botulínica e Aplicação em estética

Atualmente, homens e mulheres se preocupam muito em seguir padrões de beleza associados a juventude, seja corpo, cabelo, pele, rosto dentre outros. Se esforçam cada vez mais para manter a aparência mais bonita através de técnicas e procedimentos estéticos que possuem resultados eficazes com a finalidade de manter a aparência mais jovem. Para qualquer pessoa, é inevitável a perda da elasticidade da pele com o passar da idade, com isso a toxina botulínica se tornou um grande aliado no processo de promover o bem estar e uma aparência mais jovial (GIMÉNEZ, 2006).

A toxina botulínica é considerada, na atualidade, uma das substâncias mais importantes na área da estética por ser usada em aplicações corretivas, preventivas e não cirúrgicas, isto posto, dispensa estruturas de ambientes cirúrgicos, por ser manuseada em procedimentos menos complicados e invasivos (GIMÉNEZ; 2006, BENECKE; 2012).

Entretanto, a toxina botulínica tipo A é conhecida também como (BOTOX) e aplicada e indicada principalmente para algumas regiões do rosto a qual promete resultados incríveis na redução dos famosos pés de galinha e linhas nas horizontais da testa, estabilizar a ponta nasal, lábios caídos, levantamento de sobrancelhas, a vista disso, na tentativa de combater o envelhecimento, ganhou crescimento no mercado de cosmético por sua eficácia e satisfação dos pacientes (BELONI, 2018). Embora seja muito conhecida e administrada em setores estéticos, a toxina botulínica vem ocupando espaço também em tratamentos de diversas doenças como por exemplo a hiperidrose (BRATZ; MALLET, 2015).

2.2 A HIPERIDROSE: caracterização geral

A hiperidrose é um distúrbio caracterizado por suor excessivo, ultrapassando a sua necessidade fisiológica de termorregulação do corpo, sua procedência pode ser tanto primária (idiopática) ou secundária de alguns distúrbios metabólicos, estresses e ansiedade, e lesões na medula espinhal (PERERA; SINCLAIR; 2013).

Lessa e Fontenelle (2011) comentam que pessoas portadoras da hiperidrose, acarreta constrangimentos psíquico, emocional, social e profissional, baixa autoestima, e está também relacionada a angustia emocional, pois essas pessoas sofrem impactos também em suas atividades diárias, ao passo que se sentem desconfortáveis ao se cumprimentarem, além de se verem na necessidade de troca de peças de roupas mais de uma vez ao dia devido a umidade, e as vezes o odor fétido causado pela decomposição do suor, bactérias, fungos e resto celulares.

Destarte, a hiperidrose é comparada com pacientes com doenças crônicas, pois compromete a qualidade de vida. Embora seja uma doença que atinge homens e mulheres, a procura maior por atendimento são por mulheres, o que causa uma impressão de que a doença é predominante no gênero feminino (LESSA, FONTENELLE; 2011).

A hiperidrose primária (hp) não possui etiologia concreta, e geralmente atinge locais que possuem concentrações dessas glândulas, sendo as regiões mais afetadas como rosto, mãos/pés, e o couro cabeludo. Já a hiperidrose secundária pode estar ligada a doenças de base, como menopausa, antidepressivos, obesidade, distúrbios endócrinos, e outras lesões no sistema nervoso central (LESSA, FONTENELLE; 2011).

2.2.1 Tratamento da Hiperidrose com Toxina Botulínica

De acordo com Reis, Guerra e Ferreira (2011) o tratamento da hiperidrose primária com a toxina botulínica é um tratamento conservador. O seu tratamento é fácil de ser realizado, pode ser aplicado com a anestesia tópica, local ou sedação. A sua desvantagem é que o efeito terapêutico se destaca como temporário de 4 a 12 meses, sendo em média por 7 meses (REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011).

Contudo, os autores supracitados explicam que apesar do resultado eficaz que a toxina botulínica proporciona com o decorrer dos anos, podem desenvolver anticorpos que são capazes de causar impacto nos efeitos biológicos. Existem anticorpos neutralizantes e não neutralizantes, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes são capazes de combater a cadeia pesada da toxina botulínica e causar interferências na eficácia (REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011). A interação desses anticorpos com os receptores da toxina botulínica pode diminuir a resposta terapêutica (SOARES, 2015).

No tocante aos fatores de risco, para que aconteça a diminuição da resposta no tratamento, está relacionado à quantidade de proteína Inativa presente a carga antigênica proteica, ou até fatores relacionados as doses cumulativas da toxina e o tempo entre os tratamentos (SOARES, 2015).

Portanto, o melhor procedimento é optar por doses mínimas e um maior período entre as injeções. Em pacientes com hiperidrose primária, apenas 0,2% tiveram o desenvolvimento dos anticorpos neutralizantes, e foi observado que as preparações com a toxina botulínica (A) são menos imunogênicas em comparação com as preparações com a toxina botulínica (B) (SOARES, 2015).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dado o exposto, percebe-se a importância das pesquisas entre estudos realizados com a bactéria clostridium botulinum, desde a descoberta de sete sorotipos existentes e a definição do mais potente, sendo a tipo A utilizada para fins terapêuticos. Verifica-se também, que o mecanismo de ação tem função específica de bloquear a liberação da acetilcolina nos músculos, e nota-se que o presente trabalho pretende informar como ocorre esses bloqueios e a sua dosagem eficaz.

Dessa maneira, observou-se que o efeito terapêutico da toxina tipo A é importante e possui resultados relevantes em tratamentos estéticos, pois promove o bem estar de pessoas que procuram uma aparência mais jovial. Portanto, sua ação terapêutica é utilizada e obtém resultados eficazes através da aplicação de Botox em pacientes acometidos pela doença de Hiperidrose, que é a sudorese em excesso. Por fim, este trabalho apresenta limitações devido a quantidade de publicações referentes ao uso da toxina tipo A em procedimentos estéticos, e faz-se importante que novas pesquisas e estudos sejam publicados.

REFERÊNCIAS

BARROS; LEHFELD. *Fundamentos de Metodologia*. 3. ed. São Paulo: Saraiva 1986.
BELONI, P. **Toxina botulínica: o que é e para que serve o famoso botox**. 2018. Disponível em: <https://www.ativosaude.com/estetica/toxina-botulinica/>. Acesso em: 23 out. 2020.

BENECKE, R. Clinical Relevance of Botulinum Toxin Immunogenicity. **Biodrugs**, v.26, n.2, p.1-9, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385408>. Acesso em: 25 out. 2020.

BRATZ, P. D. E.; MALLET, E. K. V. Toxina Botulínica Tipo A: abordagens em saúde. **Revista Saúde Integrada**, v.8, n3,15-16, 2015. Disponível em: <http://local.cneccsan.edu.br/revista/index.php/saude/article/view/232>. Acesso em: 23 out. 2020.

GIMENEZ, R. P. **Análise retrospectiva das alterações da dinâmica facial após aplicações seriadas de toxina botulínica A. Dissertação (Mestrado em Ciências)** – Faculdade de Medicina de São Paulo. São Paulo, 2006. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5158/tde-19042007-113400/pt-br.ph>. Acesso em: 24 out. 2020.

GOLDMAN A. Toxina botulínica na cirurgia plástica: indicações e experiências em 1200 áreas tratadas. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**. São Paulo, v.14, n.2 p. 21-30.1999. Disponível em: <file:///C:/Users/natal/Downloads/14-02-02-pt.pdf>. Acesso em: 25 out. 2020.

LESSA, L. R.; FONTENELLE, L. F. Toxina botulínica como tratamento para fobia social generalizada com hiperidrose. **Revista psiquiátrica clínica**. São Paulo, v.38, n.2, p.84-86, 2011. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832011000200008. Acesso em: 25 out. 2020.

MARCONI, Marina de Andrade. **Técnicas de pesquisa: planejamento e execução de pesquisas, amostragens e técnicas de pesquisa, elaboração, análise e interpretação de dados.** 5 ed. São Paulo: Atlas, 2002.

METELO, C. S. **Aplicações Terapêuticas da toxina botulínica.** 2014. 104f. Dissertação (Mestrado) apresentado ao Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Monte de Taparica, 2014. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/11726/1/21507663.pdf>. Acesso em: 27 out. 2020.

PERERA, E.; SINCLAIR, R. Hiperidrose e Bromidrose: Um guia para avaliação e gestão. **Australian Family Physician**, v.42, n.5, pp.266-269, 2013. Disponível em: <https://www.racgp.org.au/afp/2013/may/hyperhidrosis-and-bromhidrosis/>. Acesso em: 25 out. 2020.

REIS, G. M. D. *et al.*, Estudo de pacientes com hiperidrose, tratados com toxina botulínica: análise retrospectiva de 10 anos. **Revista Brasileira cirurgia plástica.** vol.26 n.4 São Paulo, 2011. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-51752011000400008. Acesso em: 25 out. 2020.

SANTOS, C. Z. P. dos. **Efeitos da toxina botulínica tipo A no tratamento da hiperidrose primária.** 2017. Monografia (Bacharelado em Biomedicina) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde - FACES, Centro Universitário de Brasília, Distrito Federal, 2017.

SILVA, J. F. N. **A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações - revisão bibliográfica.** 2012 Dissertação (Mestrado) - Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade de Porto, 2012. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/57190/2/Joana%20Filipa%20Noqueira%20da%20Silva%20%20pdf.pdf>. Acesso em: 25 out. 2020

SOARES, C. L. **Aplicações não cosméticas da toxina botulínica em dermatologia.** 2015. 53f. Dissertação (Mestrado) apresentado ao ciclo de 21 estudos de Mestrado integrado em Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2015. Disponível em: <https://estudoqgeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/30500/1/Carolina%20Soares.pdf>. Acesso em: 27 out. 2020.

SPOSITO, M. M. M. Bloqueios químicos para o tratamento da espasticidade na paralisia cerebral. **Revista Acta Fisiátrica**, v.17, n.2, p. 68-83, 2010. Disponível em: [file:///C:/Users/natal/Downloads/103314-Texto%20do%20Artigo-181066-3-10-20191107%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/natal/Downloads/103314-Texto%20do%20Artigo-181066-3-10-20191107%20(1).pdf). Acesso em: 24 out. 2020.