

Uso da toxina botulínica no tratamento do blefaroespasma: Uma revisão bibliográfica

Use of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm: A literature review

Uso de la toxina botulínica en el tratamiento del blefaroespasma: Una revisión bibliográfica

Recebido: 08/07/2025 | Revisado: 24/07/2025 | Aceitado: 25/07/2025 | Publicado: 30/07/2025

Maria Eduarda Wanderley Mendonça¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8642-8967>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: Dudawm4@gmail.com

Emily Jeane Oliveira Pereira¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8791-101X>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: Emily.jesne@gmail.com

Carolayne Araújo de Oliveira Freitas Gonçalves²

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4591-7713>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: carolaynefreitas@gmail.com

Resumo

Estudo examina o uso da toxina botulínica como tratamento alternativo para blefaroespasma, condição que envolve contrações musculares involuntárias perto dos olhos. O foco está na eficácia e segurança deste tratamento na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. O artigo tem como objetivo revisar a literatura científica sobre o uso da toxina botulínica no blefaroespasma, compreendendo sua eficácia, mecanismos de ação e possíveis efeitos adversos. Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na análise de estudos científicos publicados em bases de dados reconhecidas. Foram selecionados artigos que abordam o tratamento com toxina botulínica, seus efeitos clínicos e os resultados em pacientes diagnosticados com blefaroespasma. Os estudos revisados demonstram que a toxina botulínica é eficaz para tratar o blefaroespasma, aliviando os sintomas para a maioria dos indivíduos. Apesar de alguns efeitos adversos, como ptose palpebral e visão turva, podem ocorrer, mas modificações na dosagem e na técnica de aplicação podem aliviar esses efeitos para obter melhores resultados. O estudo conclui que a toxina botulínica é considerada uma opção segura e eficaz no tratamento do blefaroespasma, embora exija monitoramento personalizado para ajustes na intervenção. Estudos futuros devem se concentrar em aprimorar os métodos de aplicação para reduzir ainda mais os efeitos colaterais.

Palavras-chave: Toxina Botulínica; Blefaroespasma; Tratamento.

Abstract

This study examines the use of botulinum toxin as an alternative treatment for blepharospasm, a condition characterized by involuntary muscle contractions around the eyes. The focus is on the efficacy and safety of this treatment in improving patients' quality of life. The article aims to review the scientific literature on the use of botulinum toxin for blepharospasm, understanding its effectiveness, mechanisms of action, and possible adverse effects. This is a bibliographic review based on the analysis of scientific studies published in recognized databases. Articles discussing botulinum toxin treatment, its clinical effects, and outcomes in patients diagnosed with blepharospasm were selected. Results and Discussion: The reviewed studies demonstrate that botulinum toxin is effective in treating blepharospasm, providing symptom relief for the majority of patients. Although some adverse effects such as eyelid ptosis and blurred vision may occur, adjustments in dosage and injection technique can mitigate these effects, leading to improved outcomes. Conclusion: The study concludes that botulinum toxin is a safe and effective option for the treatment of blepharospasm. However, individualized monitoring is necessary to tailor the intervention. Future studies should focus on improving application methods to further reduce side effects.

Keywords: Botulinum Toxin; Blepharospasm; Treatment.

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina da Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana-BA – UNEF, Brasil.

² Professora do Curso de Biomedicina da Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana-BA – UNEF, Brasil.

Resumen

Este estudio examina el uso de la toxina botulínica como tratamiento alternativo para el blefaroespasma, una condición caracterizada por contracciones musculares involuntarias alrededor de los ojos. El enfoque se centra en la eficacia y seguridad de este tratamiento en la mejora de la calidad de vida de los pacientes. El artículo tiene como objetivo revisar la literatura científica sobre el uso de la toxina botulínica en el blefaroespasma, comprendiendo su eficacia, mecanismos de acción y posibles efectos adversos. Se trata de una revisión bibliográfica basada en el análisis de estudios científicos publicados en bases de datos reconocidas. Se seleccionaron artículos que abordan el tratamiento con toxina botulínica, sus efectos clínicos y los resultados en pacientes diagnosticados con blefaroespasma. Los estudios revisados demuestran que la toxina botulínica es eficaz para tratar el blefaroespasma, aliviando los síntomas en la mayoría de los pacientes. Aunque pueden presentarse algunos efectos adversos, como ptosis palpebral y visión borrosa, modificaciones en la dosis y en la técnica de aplicación pueden mitigar estos efectos y conducir a mejores resultados. El estudio concluye que la toxina botulínica es una opción segura y eficaz en el tratamiento del blefaroespasma, aunque requiere monitoreo personalizado para ajustar la intervención. Futuros estudios deben centrarse en perfeccionar los métodos de aplicación para reducir aún más los efectos secundarios.

Palabras clave: Toxina Botulínica; Blefaroespasma; Tratamiento.

1. Introdução

O blefaroespasma é um distúrbio neuromuscular que se caracteriza por movimentos involuntários e repetitivos dos músculos ao redor dos olhos, afetando tanto a capacidade funcional quanto o bem-estar emocional do indivíduo. Embora sua etiologia não seja totalmente explícita, sabe-se que a disfunção se deriva de falhas na comunicação do sistema nervoso central, especialmente na área nomeada de gânglios da base (Nicoletti *et al.*, 2010). O tratamento para essa condição é complexo, sendo a toxina botulínica tipo A a maneira indicada devido sua eficácia em redução de espasmos e melhoria da qualidade de vida dos pacientes (Xavier, Andrade & Lobo, 2021).

A toxina botulínica atua bloqueando temporariamente a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, reduzindo a hiperatividade muscular que caracteriza o blefaroespasma. Diversos estudos confirmam sua eficácia e segurança, demonstrando que grande parte dos pacientes tratados apresentam melhora significativa dos sintomas (Santos & Quaresma, 2018). Essa condição afeta mais o gênero feminino do que o masculino, sendo mais comum entre pessoas de 50 a 70 anos (Colosimo *et al.*, 2010). Em 1989, a FDA aprovou o Revinter para tratar estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial (Chen, 2012). Porém, a necessidade de reaplicações frequentes e os efeitos adversos possíveis, como ptose palpebral e olho seco, demonstram importância de manter pesquisas contínuas com o intuito de aprimoramento dos métodos de aplicação e reduzindo os riscos (Costa, Aoki, Saraiva & Matayoshi, 2005).

Nos últimos anos, os avanços na formulação da toxina botulínica e na sua técnica de aplicação estão abrangentes com o objetivo de prolongar os efeitos terapêuticos e reduzir a frequência das aplicações Segundo Lacerda *et al.* (2024). Além disso, a combinação da toxina com outras abordagens, como estimulação neuromodulatória e terapias de reabilitação visual, tem mostrado potencial para melhorar ainda mais os resultados clínicos (Siqueira & Lemes, 2017). A escolha da dose e dos pontos de aplicação são aspectos fundamentais para a personalização do tratamento, garantindo melhores respostas individuais e menor ocorrência de efeitos colaterais (Kattimani *et al.*, 2019).

Embora os ganhos, existem obstáculos no uso da toxina botulínica para o blefaroespasma, incluindo a necessidade de reaplicações regulares e a chance de resistência ao tratamento em alguns pacientes. Estudos atuais tentam aprimorar as doses e os locais de aplicação com o intuito de obter o aumento dos ganhos e a diminuição dos efeitos negativos, além de explorar possíveis terapias adicionais para contribuir na rapidez da resposta ao tratamento (Nicoletti *et al.*, 2010).

Diante desse contexto, o objetivo do presente artigo é apresentar uma revisão bibliográfica sobre o uso da toxina botulínica no tratamento do blefaroespasma, analisando sua eficácia, segurança e limitações

2. Metodologia

Este trabalho é caracterizado como sendo uma revisão bibliográfica (Snyder, 2019) com natureza exploratório-descritiva de um estudo qualitativo e, do tipo específico de revisão sistemática integrativa (Page et al., 2020; Prisma, 2021; Crossetti, 2012). De acordo com Gil (2022), a pesquisa bibliográfica depende de publicações existentes, como livros e artigos, para estabelecer uma estrutura teórica sobre um assunto, compilando informações de várias fontes. O estudo tem caráter exploratório, pois envolve o levantamento bibliográfico, entrevistas com indivíduos que já vivenciaram ou vivenciam a experiência em questão, onde a análise de exemplos busca facilitar o entendimento. Seu objetivo principal é aprofundar, esclarecer e transformar conceitos e ideias, visando estruturar futuras abordagens. Assim, esse tipo de pesquisa possibilita ao pesquisador obter um conhecimento mais amplo sobre o tema, simplificando a formulação de problemas específicos ou a criação de hipóteses para análises futuras (Gil, 2022).

Conforme Gonçalves (2003), a pesquisa descritiva visa registrar, analisar, classificar e interpretar os fenômenos observados, geralmente estabelecendo relações entre eles. Quanto à abordagem, este estudo adota uma perspectiva qualitativa. Segundo Minayo (1994), a pesquisa qualitativa preocupa-se menos com os dados numéricos e mais com a interpretação das informações coletadas, conectando fenômenos e variáveis ao contexto estudado. Desse modo, busca-se compreender essa experiência de forma aprofundada, incentivando a criatividade e permitindo a criação de novas visões dentro de um mesmo objetivo.

A presente revisão norteou-se pela seguinte pergunta de pesquisa: “Quais evidências científicas recentes fundamentam a escolha terapêutica e contribuem para o aprimoramento das estratégias clínicas no manejo do tratamento do blefarospasmo?”.

A coleta de dados incluiu a realização de pesquisa bibliográfica sobre trabalhos científicos sobre aplicações da toxina botulínica para tratar o blefaroespasmo. A busca incluiu materiais publicados de 2010 a 2025. Os critérios de inclusão incluíram artigos completos relacionados ao tópico, bem como livros relevantes, diretrizes de entidades de saúde e padrões em português, inglês e espanhol. Foram excluídos artigos sem relevância para o tema, materiais repetidos, incompletos, debates, resenhas, resumos e conteúdo não disponíveis integralmente. A pesquisa bibliográfica foi conduzida nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Google Acadêmico. As bases LILACS e BDENF foram acessadas através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

A busca utilizou os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Regional de Medicina (Bireme): "toxina botulínica", "tratamento alternativo" e "blefaroespasmo", em português e inglês, com o uso dos operadores booleanos “AND” e “OR”.

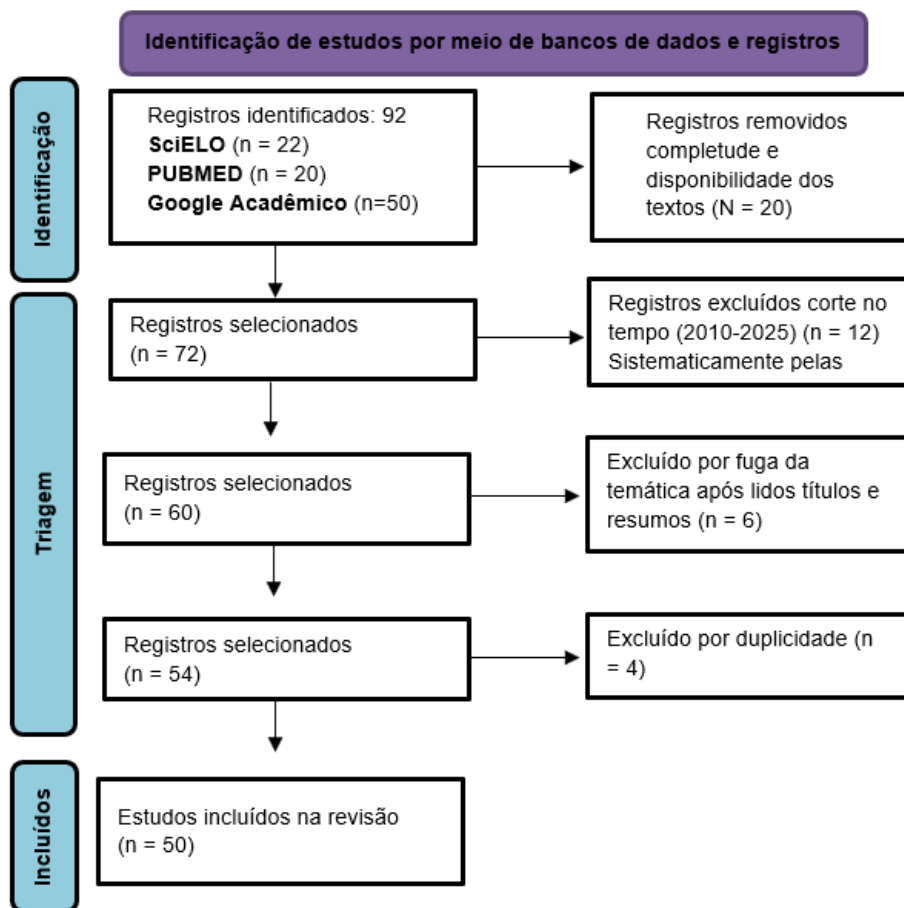
A metodologia empregada foi uma escolha rígida dos termos no DeCS, propiciando uma facilidade maior nas buscas em fontes como PubMed, BVS, ScienceDirect e SciELO. Com o acesso as palavras-chave e sinônimos, foram organizados quadros com os artigos pertinentes de cada local pesquisado. Foram eliminadas repetições e, posteriormente, houve a filtragem através do título para concluir o que realmente seria utilizado. Após essa seleção inicial, os resumos dos artigos foram analisados, sendo incluídos para leitura completa aqueles que atendiam aos critérios estabelecidos.

3. Resultados e Discussão

Após uma pesquisa inicial em várias bases de dados, identificou-se 92 artigos. Destes, 4 foram eliminados por duplicação. Após uma análise mais aprofundada dos resumos, outros 6 artigos foram excluídos por não estarem alinhados com o tema central da pesquisa, 12 foram descartados por ser muito antigo. Posteriormente, em uma análise de elegibilidade mais detalhada, 20 artigos adicionais foram descartados.

A imagem a seguir, na Figura 1, ilustra o processo de seleção dos artigos utilizados:

Figura 1 - Fluxograma de seleção do material do estudo.



Fonte: Autoria própria (2025).

A seguir, o Quadro 1, apresenta a relação dos artigos selecionados na pesquisa e para serem discutidos:

Quadro 1 - Caracterização do material do estudo.

Autor	Título do artigo	Periódico	Ano	Método	Resumo
Vilela, T. R. P. <i>et al.</i>	Blefaroespasma essencial e espasmo hemifacial: características dos pacientes, tratamento com toxina botulínica – revisão da literatura	Archives of Health	2024	Revisão da literatura	Revisão sobre blefaroespasma abordando o tratamento com toxina botulínica.
HU, J. <i>et al.</i>	Combination of pretarsal and preseptal botulinum toxin injections in the treatment of blepharospasm: a prospective nonrandomized clinical trial	American Journal of Ophthalmology	2024	Estudo clínico não randomizado	O estudo comparou a eficácia de duas técnicas de injeção de toxina botulínica no tratamento do BEB: injeções combinadas pretarsais e preseptais (PT-PS) versus injeções apenas pretarsais (PT).
Ali, F. R. & Al-Niaimi, F.	Justinus Kerner e envenenamento por salsicha: o nascimento da toxina botulínica	International Journal of Dermatology	2016	Revisão histórica	O artigo discute o trabalho de Justinus Kerner a descoberta da toxina botulínica.
Anwar, M. S. & Zafar, H.	Botulinum toxin in patients suffering from Benign Essential Blepharospasm (BEB)	Pakistan Journal of Medical Sciences	2013	Estudo clínico	Avaliação da eficácia da toxina botulínica em pacientes com blefaroespasma.
Koshy, J. C. <i>et al.</i>	Effect of Dietary Zinc and Phytase Supplementation on Botulinum Toxin Treatments	Journal of Drugs in Dermatology	2012	Estudo experimental	Investigação sobre o impacto da suplementação de zinco e fitase na eficácia da toxina botulínica.
Souza, O. A. & Cavalcanti, D. S. P.	Toxina Botulínica do tipo A: Aplicação e particularidades no tratamento da espasticidade, do estrabismo, do blefaroespasma e de rugas faciais	Saúde & Ciência em Ação	2018	Estudo comparativo	Comparação das técnicas de injeção de toxina botulínica para tratamento de blefaroespasma e espasmo hemifacial.
Sacramento, D. R. C.	Comparação entre as técnicas pré-tarsal e pré-septal na aplicação de toxina botulínica em blefaroespasma e espasmo hemifacial	UFMG	2025	Estudo clínico randomizado	Compara a eficácia e segurança das técnicas pré-tarsal e pré-septal na aplicação de toxina botulínica tipo A para tratar blefaroespasma e espasmo hemifacial.
Contento, R. J. <i>et al.</i>	Exploratory prospective randomized controlled study to evaluate a modified botulinum toxin injection pattern for treatment of benign essential blepharospasm	Cureus	2017	Estudo comparativo	Investiga um padrão modificado de injeção de toxina botulínica no tratamento do blefaroespasma.
Amatya M. <i>et al.</i>	Outcome of Injection Botulinum Toxin in Blepharospasm.	Nepal J Ophthalmol	2021	Estudo observacional retrospectivo	Avaliou a eficácia da toxina botulínica em pacientes com blefaroespasma, relatando melhora significativa.

Oliveira, R. C. G.	Complicações perioculares com toxina botulínica	Face Magazine	2019	Revisão de diretrizes	O estudo descreve as complicações mais frequentes associadas à aplicação de toxina botulínica, incluindo ptose palpebral, olho seco, diplopia, e hematomas no local de injeção.
Lolekha, P. <i>et al.</i>	A comparative crossover study on the treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: preseptal and pretarsal botulinum toxin injection techniques	Neurological Sciences	2018	Revisão de diretrizes	Compara duas técnicas de aplicação de toxina botulínica no tratamento do espasmo hemifacial e do blefaroespasmo: a injeção pré-septal e a pré-tarsal.
American Academy of Ophthalmology	Chemodenervation for the treatment of facial dystonia: a report by the American Academy of Ophthalmology	Ophthalmology	2018	Revisão de diretrizes	Relatório sobre o uso da quimiodenervação para o tratamento da distonia facial.
Chen, S.	Clinical Uses of Botulinum Neurotoxins: Current Indications, Limitations and Future Developments	Toxins	2012	Revisão da literatura	Discussão sobre as indicações clínicas, limitações e desenvolvimentos futuros das neurotoxinas botulínicas.
Li, X. H. <i>et al.</i>	Efficacy of carbamazepine combined with botulinum toxin A in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm	Eye Science	2012	Estudo clínico	Avaliação da eficácia da combinação de carbamazepina e toxina botulínica A no tratamento do blefaroespasmo e espasmo hemifacial.
Çakar, <i>et al.</i>	Clinical characteristics and treatment responses of patients with blepharospasm treated with botulinum toxin.	Turkish Journal of Neurology	2023	Estudo clínico retrospectivo	Investigou as características clínicas e respostas ao tratamento com toxina botulínica em pacientes com blefaroespasmo.
Colorado-Ochoa, H. J.	12-year effectiveness and safety of botulinum toxin type A for the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm	Revista Mexicana de Neurociencia	2024	Estudo clínico	Avaliação da eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A ao longo de 12 anos para o tratamento de blefaroespasmo e espasmo hemifacial.
Jin, L. <i>et al.</i>	O anticorpo IGF-1 prolonga o tempo de duração efetivo da toxina botulínica na diminuição da força muscular	International Journal of Molecular Sciences	2013	Estudo longitudinal	Investigação sobre o efeito do anticorpo IGF-1 na duração da toxina botulínica na redução da força muscular.
Costa, M. B. M.	Efeito da suplementação de zinco e fitase no aumento da durabilidade do tratamento com toxina botulínica	CIODONTO	2020	Estudo experimental	Estudo sobre a influência da suplementação de zinco e fitase na durabilidade do efeito da toxina botulínica.
Duarte, <i>et al.</i>	Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm.	Cochrane Database of Systematic Reviews	2020	Revisão sistemática e meta-análise	Analisa a eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento do blefaroespasmo, confirmando sua eficácia.
Paik, J. S. <i>et al.</i>	Tear film lipid layer thickness and blink dynamics in patients with blepharospasm	BMC Ophthalmology	2025	Estudo clínico observacional	Analisa a influência da toxina botulínica na camada lipídica do filme lacrimal e na frequência do piscar, demonstrando melhora na estabilidade ocular após o tratamento.

Wabbels, B. & Liebertz, L.	Depressive symptoms and quality of life in patients with benign essential blepharospasm under long-term therapy with botulinum toxin	<i>Acta Neurologica Belgica</i>	2025	Estudo clínico de longo prazo	Investiga os efeitos da toxina botulínica na qualidade de vida e nos sintomas depressivos de pacientes com blefaroespasma, mostrando redução dos espasmos e melhora do bem-estar emocional.
Thitiwichienlert, S. & Sirikietsoong, P.	Efficacy and Complications of Full Dose versus Half Dose of Botulinum Toxin Type A Injection in Benign Essential Blepharospasm	<i>Journal of the Medical Association of Thailand</i>	2024	Ensaio clínico comparativo	Compara a eficácia e os efeitos adversos de doses completas e reduzidas de toxina botulínica no blefaroespasma.
Fernandez, H. H. <i>et al.</i>	Botulinum toxin for movement disorders	<i>Neurology Clinical Practice</i>	2014	Revisão sistemática e análise de eficácia clínica	Revisa o uso da toxina botulínica para tratar distúrbios do movimento, incluindo blefaroespasma e distonias, analisando sua eficácia e segurança em diferentes populações.
Aquino, C. C. <i>et al.</i>	Botulinum toxin for blepharospasm: a 10-year experience	<i>Arquivos Brasileiros de Oftalmologia</i>	2012	Estudo clínico de 10 anos	Apresenta uma análise retrospectiva de uma década sobre o tratamento do blefaroespasma com toxina botulínica, abordando eficácia, dosagens e recorrência dos sintomas.
Murugesan, S. & Bansal, R.	Botulinum Toxin in Oculoplasty: An Overview	TNOA Journal of Ophthalmic Science and Research	2024	Revisão	Revisão geral sobre aplicações da toxina botulínica em oculoplastia, abordando técnicas e indicações.
Wang, B. <i>et al.</i>	Efficacy and safety of botulinum neurotoxin in the treatment of hemifacial spasms	BMC Neurology	2024	Revisão sistemática e meta-análise	Confirma eficácia e segurança da toxina no tratamento de espasmos hemifaciais com poucos efeitos adversos.
Cillino, S. <i>et al.</i>	Long-term efficacy of botulinum toxin A for treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, and spastic entropion: a multicentre study.	Eye	2010	Estudo multicêntrico	Demonstra eficácia sustentada da toxina botulínica em longo prazo no tratamento de distúrbios faciais.
Ramirez-Castaneda, J. & Jankovic, J.	Long-term efficacy, safety, and side effect profile of botulinum toxin in dystonia	Toxicon	2014	Estudo de acompanhamento de 20 anos	Avaliação de longo prazo mostra boa eficácia e perfil de segurança consistente da toxina na distonia.
Tater P. & Pandey S.	Botulinum toxin in movement disorders.	Neurology India	2018	Revisão de literatura	Revisou o uso da toxina botulínica em distúrbios do movimento, incluindo o blefaroespasma.
Cabral, S. de R.	Toxina Botulínica e o seu uso clínico	UNIC-Campos (Monografia)	2021	Revisão bibliográfica	Aborda as diversas aplicações clínicas da toxina botulínica com foco terapêutico.

Oliveira, L. L.	O uso da toxina botulínica tipo B como alternativa terapêutica	Faminas (Monografia)	2023	Revisão	Analisa a toxina tipo B como alternativa em casos de resistência à toxina tipo A.
Defazio, <i>et al.</i>	Critérios diagnósticos para blefaroespasm: um estudo internacional multicêntrico.	Parkinsonismo Relat Disord	2021	Estudo internacional multicêntrico	Desenvolveu critérios diagnósticos padronizados para blefaroespasm, garantindo maior precisão diagnóstica.
Gusev, <i>et al.</i>	Comparative analysis of the effectiveness of Botulinum toxin type A in the treatment of primary idiopathic blepharospasm.	Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova	2025	Análise retrospectiva comparativa	Comparou a eficácia de diferentes preparações de toxina botulínica em pacientes com blefaroespasm idiopático.
Reis, C. L. et al.	Desvendando o uso da toxina botulínica na estética e em enfermidades	Revista Saúde em Foco	2020	Revisão	Analisa usos da toxina na estética e no tratamento de doenças.
Ho, R. W. et al.	Increase lipid tear thickness after botulinum neurotoxin A injection in patients with blepharospasm and hemifacial spasm.	Scientific Reports	2018	Estudo clínico	Observa aumento da camada lipídica lacrimal após injeções de toxina em pacientes com espasmos.
Gunes, A. et al.	Corneal and tear film changes after botulinum toxin-A in blepharospasm or hemifacial spasm.	Cornea	2015	Estudo clínico	Relata alterações na córnea e filme lacrimal após uso da toxina botulínica
Lee, S.; Park, S. & Lew, H.	Long-term efficacy of botulinum neurotoxin-A treatment for essential blepharospasm	Korean Journal of Ophthalmology	2018	Estudo de coorte	Demonstra manutenção de resultados positivos com uso prolongado da toxina botulínica.
Skopljak-Salkica, A. et al.	Clinical study on the use of botulinum toxin for blepharospasm and hemifacial spasm	Medical Archives	2024	Estudo clínico	Estudo aponta alta eficácia da toxina botulínica no controle do blefaroespasm.
Fonfria, E. et al.	The expanding therapeutic utility of botulinum neurotoxins	Toxins	2018	Revisão narrativa	O artigo revisa os avanços recentes no uso terapêutico das neurotoxinas botulínicas.
Escobar, S. O. et al.	Is the duration and effectiveness of cosmetic effects from botulinum toxin decreasing? Results from a survey of 400 healthcare professionals	Journal of Dermatology & Cosmetology	2024	Pesquisa por questionário com profissionais de saúde	O estudo analisou a percepção de 400 profissionais de saúde sobre a eficácia e duração da toxina botulínica tipo A, revelando uma queda na duração dos efeitos terapêuticos.

Polo, C. G. et al.	Blepharospasm and hemifacial spasm: long-term treatment with botulinum toxin	Neurología (English Edition)	2013	Estudo longitudinal	Avalia eficácia duradoura da toxina botulínica no tratamento do blefaroespasma.
Ayoub, N.	Botulinum Toxin Therapy: A Comprehensive Review on Clinical and Pharmacological Insights	Journal of Clinical Medicine	2025	Revisão integrativa	Este artigo apresenta uma revisão abrangente sobre os aspectos clínicos e farmacológicos da terapia com toxina botulínica.
Mitsikostas, <i>et al.</i>	Duração e início do efeito da toxina incobotulínica A para o tratamento de blefaroespasma.	Curr Med Res Opin	2021	Estudo clínico multicêntrico	Avaliou o início e duração do efeito da incobotulínica A em pacientes sem tratamento prévio com toxina botulínica.
Vivancos-Matellano, F. et al.	Efficacy and safety of long-term therapy with type A botulinum toxin...	Neuro-Ophthalmology	2019	Estudo de seguimento	Demonstra eficácia contínua e segurança no uso prolongado da toxina botulínica.
Fang, X. et al.	Long-term treatment of blepharospasm with botulinum toxin A...	Neurological Sciences	2020	Estudo de serviço	Observa benefícios consistentes no tratamento de longo prazo com toxina botulínica tipo A.
Wenninger, F. C. & Wabbels, B.	Frequency of Hemorrhagic Side Effects of Botulinum Neurotoxin...	Toxins	2022	Estudo observacional	Investiga taxa de efeitos hemorrágicos em pacientes sob tratamento com toxina botulínica.
Pachiappan S.; Gopalakrishnan, P. & Chandrasekar, S.	Exploring the mechanisms and management strategies of blepharospasm.	-	2025	Revisão de literatura	Explorou mecanismos e estratégias de manejo para o blefaroespasma.
Koirala, S.	The role of Jankovic Spasm Grading...	Acta Scientific Ophthalmology	2020	Estudo clínico	Analisa escalas de avaliação para dosagem de toxina em blefaroespasma.
Gill, H.S. & Kraft, S. P.	Eficácia a longo prazo da toxina botulínica A para blefaroespasma e espasmo hemifacial	Jornal Canadense de Ciências Neurológicas / Journal Canadien des Sciences Neurologiques	2010	Estudo clínico observacional retrospectivo	Avaliou a eficácia e segurança da toxina botulínica A no tratamento a longo prazo de pacientes com blefaroespasma e espasmo hemifacial. Os resultados indicaram que a toxina é eficaz para o controle dos sintomas, com poucas complicações, mantendo benefício por vários anos de tratamento.
Scott, A. B.; Fahn, S. & Brin, M. F.	Treatment of strabismus and blepharospasm with Botox (onabotulinumtoxinA): Development, insights, and impact.	Medicine (Baltimore)	2023	Revisão histórica	Descreveu o desenvolvimento e impacto do uso da toxina botulínica no tratamento de estrabismo e blefaroespasma.

Fonte: Autoria própria (2025).

Os estudos examinados falam sobre vários pontos do uso da toxina botulínica no tratamento de blefaroespasma, incluindo sua eficácia, segurança e fatores que afetam os resultados dos tratamentos. Algumas pesquisas comentam as características clínicas do blefaroespasma e a toxina botulínica tipo A como a principal opção de tratamento mostrando sua eficácia na diminuição dos espasmos e melhora da qualidade de vida para os pacientes. Os estudos analisados estão distribuídos em periódicos de diversas áreas, como oftalmologia, neurologia e dermatologia, abrangendo tanto publicações nacionais quanto internacionais.

Ao fim do processo de análises, emergiram os seguintes capítulos a serem discutidos, no próximo item: (a) Eficácia da Toxina Botulínica no Tratamento do Blefaroespasma; (b) Estratégias para Aumentar a Duração dos Efeitos Terapêuticos; (c) Segurança e efeitos adversos do tratamento.

Eficácia da toxina botulínica no tratamento do blefaroespasma

A toxina botulínica tem uma história de descobertas científicas que começaram no século XIX, quando Justinus Kerner (1820) investigou casos de envenenamento alimentar e identificou uma substância tóxica pela qual causava paralisia muscular (Ali & Al-Niaimi, 2016; Scott, Fahn, & Brin, 2023, como citado em Erbguth, 2008). No início do século XX, Émile van Ermengem isolou a bactéria *Clostridium botulinum*, que produz essa potente neurotoxina, abrindo caminho para suas aplicações terapêuticas (Costa, 2020, como citado em Erbguth, 2004). Durante a década de 1970, o oftalmologista Alan Scott descobriu que a toxina botulínica poderia ser utilizada no tratamento para o estrabismo. Essa descoberta marcou um avanço importante no uso da substância para fins médicos.

Entre as aplicações clínicas mais importantes está o tratamento do blefaroespasma, uma condição que envolve contrações involuntárias da pálpebra que podem afetar a visão e a qualidade de vida dos pacientes. Pesquisas indicam que a toxina funciona acalmando temporariamente os músculos por meio da inibição da liberação de acetilcolina das terminações nervosas, oferecendo alívio notável dos sintomas (Çakar et al., 2023; Defazio et al., 2021; Gusev et al., 2025). O FDA autorizou o BTX-A para tratar estrabismo, blefaroespasma e espasmos hemifaciais em 1989 (Chen, 2012; Oliveira, 2023; Cabral, 2021). Desde então, seu uso se ampliou para várias condições neuromusculares.

O mecanismo de ação da toxina botulínica envolve sua ligação aos terminais nervosos motores, seguida de internalização via endocitose. No citoplasma, ela cliva proteínas do complexo SNARE, impedindo a fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana celular (Duarte et al., 2020). Esse bloqueio reduz a contração muscular e alivia os sintomas do blefaroespasma por um período de até 5 meses, sendo necessária reaplicação periódica (Mitsikostas et al., 2021).

A toxina botulínica tem se mostrado altamente bem-sucedida no tratamento do blefaroespasma, atingindo taxas de sucesso de quase 90% (Vilela et al., 2024, apud Lima et al., 2020). No estudo de Souza e Cavalcanti (2016), pacientes tratados com toxina botulínica tipo A apresentaram melhora substancial em 30 dias com base na análise de prontuários médicos. Seu amplo currículo de ações vantajosas tem causado crescentes indicações e buscas pela aplicação desta toxina (Reis et al., 2020). Além disso, Paik et al. (2025), Gunes et al. (2015) e Ho et al. (2018) realizam pesquisas sobre a espessura das camadas lipídicas do filme lacrimal e comportamentos de piscar em indivíduos com blefaroespasmos durante terapias com toxina botulínica tipo A exibindo um declínio na frequência e melhorias na estabilidade do filme lacrimal após injeções de tratamento.

A segurança e a eficácia do tratamento a longo prazo também foram analisadas em estudos retrospectivos. Colorado-Ochoa et al. (2024) realizaram um estudo retrospectivo de 12 anos sobre a eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A no tratamento do blefaroespasma, os resultados deste estudo apoiam a conclusão de que a BoNT-A, como um tratamento de primeira linha para a distonia facial focal. A pesquisa conduzida por Wabbels e Liebertz (2024) analisa os efeitos da toxina botulínica no estado emocional e físico de pacientes com blefaroespasma submetidos a tratamento prolongado. Os resultados

mostram que os indivíduos que recebem tratamento experimentam uma diminuição perceptível na frequência e intensidade das contrações musculares involuntárias, juntamente com um aumento em seu bem-estar geral.

Além disso, há uma queda significativa nos níveis documentados de depressão, potencialmente ligada à funcionalidade e autoestima melhoradas. Essa melhora também contribui para um maior bem-estar geral, uma vez que espasmos frequentes geralmente desencadeiam sentimentos de retraimento social devido aos pacientes se sentirem envergonhados ou hesitantes sobre interações sociais (Wabbels & Liebertz, 2024).

Estudos comparativos indicam que diferentes doses de toxina botulínica apresentam eficácia semelhante. Thitiwichienlert et al. (2024) compararam a eficácia e os efeitos colaterais de doses completas versus doses reduzidas no tratamento do blefaroespasma. O presente estudo não indicou diferenças significativas entre as injeções de BTX-A de meia dose e dose completa, ambas doses apresentaram eficácia e segurança comparáveis no tratamento da BE. A aplicação reduz consideravelmente a frequência e a intensidade dos espasmos, promovendo melhora funcional e qualidade de vida dos pacientes (Costa, 2020). Fernandez et al. (2014) observaram uma redução significativa dos sintomas quatro semanas após a aplicação, com melhora avaliada por meio da Jankovic Rating Scale (JRS).

Estudos também demonstram que diferentes formulações, como incobotulinumtoxinA (Xeomin®) e onabotulinumtoxinA (Botox®), apresentam eficácia e segurança semelhantes (Fernandez et al., 2014). A avaliação clínica da resposta ao tratamento com toxina botulínica geralmente é realizada por meio de escalas validadas, como o Jankovic Rating Scale (JRS) que foi desenvolvida para avaliar a gravidade e incapacidade funcional em distonias focais, como blefaroespasma (Koirala, 2020). Clinical Global Impression Scale-Severity (CGI-S) que avalia a gravidade global da doença com base na percepção do clínico Martinez-Ramirez et al. (2014), e Patient Global Impression Scale-Severity (PGI-S) Similar ao CGI-S, mas reflete a percepção do próprio paciente sobre a gravidade de sua condição, essas escalas são frequentemente utilizadas (Fernandez et al., 2014).

Amatya et al. (2021) relataram que pacientes tratados com múltiplos pontos de injeção da toxina botulínica apresentaram melhora significativa no controle do blefaroespasma, os sintomas começaram a reduzir dentro de 48 a 72 horas após a injeção de toxina botulínica, além disso, o pico de eficácia geralmente ocorre entre 5 e 7 dias após a aplicação. Em um estudo de Sacramento (2018), dois métodos de administração de toxina botulínica foram comparados: pré-tarsal e pré-septal. Ambas as técnicas mostraram eficácia semelhante, mas a abordagem pré-tarsal produziu benefícios terapêuticos mais duradouros. O sucesso do tratamento depende da seleção precisa dos locais de injeção (Ver Figura 2) e da dosagem, juntamente com o tempo cuidadoso para administrações subsequentes. Normalmente, as doses variam de 1,25 U a 5 U por local de injeção e podem ser modificadas se os resultados iniciais forem inadequados (Anwar & Zafar, 2013).

Figura 2 - Locais de injeção da TB no blefaroespasma.



Fonte: Retirado de Anwar e Zafar (2013).

A epidemiologia do blefaroespasma revela que a condição afeta predominantemente mulheres e pode se estender para outras regiões do rosto e pescoço. Aquino et al. (2012) enfatizam que a toxina botulínica continua sendo a escolha do tratamento para essa doença, oferecendo alívio funcional significativo. Souza e Cavalcanti (2016), apoia sua eficácia, observando que em um estudo de pacientes recebendo terapia com toxina botulínica tipo A por dois anos, onde todos os participantes apresentaram melhora em 30 dias. No geral, a toxina botulínica prova ser uma opção terapêutica altamente eficiente para condições como blefaroespasma e outros distúrbios neuromusculares (Lee et al., 2018; Skopljak-Salkica et al., 2024; Polo et al., 2013; Vivancos-Matellano et al., 2019). Seu uso contínuo, apoiado por extensa pesquisa clínica e técnicas aprimoradas, solidifica sua importância como um recurso essencial em oftalmologia e neurologia.

Estratégias para aumentar a duração dos Efeitos terapêuticos

Apesar de sua eficácia, a toxina botulínica apresenta como principal limitação a curta duração de seus efeitos, exigindo reaplicações frequentes (Fang et al., 2020; Escobar et al., 2024). Jin et al. (2013) explicam que a recuperação funcional ocorre devido ao brotamento de terminais nervosos e formação de novas conexões neuromusculares, o que reduz a duração dos efeitos terapêuticos. Durante o primeiro mês após a aplicação, a densidade dessas conexões pode dobrar, diminuindo a eficácia prolongada do tratamento.

De acordo com Contento et al. (2025), a modificação do padrão de injeção, concentrando maior quantidade da toxina botulínica na região pretarsal, resultou em uma tendência de maior duração do efeito, alcançando uma média de 82,9 dias em comparação aos 63,8 dias do padrão tradicional. Da mesma forma, Hu et al. (2024) relataram que a combinação de injeções pretarsais e preseptais melhorou a eficácia e prolongou a duração da toxina, reduzindo o tempo de início da ação e aumentando a satisfação do paciente. Lolekha et al. (2017) também demonstraram que a administração da substância em doses mais baixas na região pretarsal gerou resultados mais duradouros e com menos efeitos colaterais em comparação às injeções preseptais.

Além disso, a American Academy of Ophthalmology (2018) destacou que a escolha do local de aplicação influencia significativamente a duração do efeito, com as injeções na pálpebra superior e inferior apresentando melhores taxas de resposta e alívio dos sintomas. Koshy et al. (2012) sugerem um papel significativo da suplementação de zinco combinado com a fitase no aumento da duração e eficácia da toxina botulínica para tratamento de rugas faciais cosméticas, blefaroespasma ou espasmo hemifacial, reduzindo potencialmente o número de tratamentos por ano, além do total da dose de toxina por tratamento. Uma maneira examinada para prolongar o impacto da toxina é a suplementação de zinco, que pode aumentar a longevidade do resultado, diminuindo a necessidade de mais aplicações (Costa, 2020).

Um estudo de Li et al. (2012) examinaram a administração de carbamazepina associada à toxina botulínica para pacientes com blefaroespasma, os resultados indicaram que essa mistura melhorou os resultados clínicos mas sem prolongar a duração do impacto. Portanto, os avanços nas estratégias de aplicação, formulações da toxina e métodos de suporte oferecem perspectivas otimistas para prolongar a duração dos resultados medicinais, reduzir a frequência de reaplicação e melhorar os benefícios clínicos (Fonfria et al., 2018; Ayoub, 2025).

Segurança e efeitos adversos do tratamento

Os efeitos adversos da aplicação da toxina botulínica são, em sua maioria, leves e autolimitados, entre os eventos mais comuns estão ptose palpebral, olho seco, diplopia (visão dupla) e hematomas no local da injeção (Costa, 2019; Fernandez et al., 2014; Gill & Kraft, 2010; Pachiappan et al., 2025; Romero-Caballero et al., 2023; Vijayakumar & Jankovic, 2018; Wang et al., 2024). Zhang et al. (2024) também observaram que, entre os 78 pacientes avaliados, 5 apresentaram ptose transitória e 2 desenvolveram insuficiência palpebral. Nenhuma dessas instâncias precisava de interferência e todos os pacientes se

recuperaram naturalmente em 3 a 5 semanas. Notavelmente, nenhuma reação sistêmica ou alérgica ao medicamento foi documentada pós-tratamento (Wenninger & Wabbels, 2022).

Esses efeitos são geralmente temporários e resolvem-se espontaneamente dentro de algumas semanas (Polo et al., 2013). Ramirez-Castaneda e Jankovic (2014) acompanharam 89 pacientes por até 26 anos e relataram que apenas 19% das sessões apresentaram efeitos adversos, majoritariamente leves e autolimitados. Ptose (18,1%) e hematomas no local da aplicação (5,3%) estiveram entre os efeitos mais comuns, confirmando o perfil seguro do tratamento mesmo em uso prolongado.

A taxa de efeitos adversos identificada no estudo de Fernandez et al. (2014) foi relativamente baixa (4,7%), sendo os eventos predominantemente leves a moderados, como olho seco e ceratite ulcerativa. De maneira semelhante, Aquino et al. (2012) relataram uma incidência de efeitos adversos de 14%, reforçando, no entanto, que o tratamento proporcionou uma redução estatisticamente significativa na gravidade dos espasmos ($p=0,01$).

Em um estudo anterior de Colorado-Ochoa et al. (2024), os pacientes foram monitorados por 12 anos para verificar a segurança do tratamento ao longo do tempo. O tratamento foi considerado seguro a longo prazo, com poucos problemas graves relatados. Os efeitos colaterais comuns experimentados por 6,6% dos pacientes incluíram pálpebras caídas e hematomas no local da injeção. Apesar dessas ocorrências, elas não interromperam as sessões de tratamento em andamento, destacando que o uso de toxina botulínica por um longo período é seguro (Colorado-Ochoa et al., 2024),

Sacramento (2018) estudou dois métodos diferentes de aplicação - pré-tarsal e pré-septal. Foi descoberto que ambos os métodos eram igualmente eficazes, mas a abordagem pré-tarsal teve menos casos de ptose e proporcionou efeitos terapêuticos mais duradouros. Isso indica que o método escolhido para aplicação pode impactar muito a ocorrência de efeitos negativos, cruciais para melhorar os resultados do tratamento. Também foi enfatizado que o conhecimento anatômico detalhado do profissional aplicador desempenha papel essencial na prevenção de complicações, como evidenciado por Murugesan e Bansal (2024), Tater et al. (2018) e Cillino et al. (2010).

4. Conclusão

A toxina botulínica do tipo A se firmou como uma terapia de sucesso na abordagem ao blefaroespasma ao oferecer alívio considerável dos sintomas e a melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Seu mecanismo de ação impede a liberação de acetilcolina, minimiza a musculatura palpebral hiperativa e traz benefícios clínicos amplamente documentados. Os estudos revelam que aproximadamente 90% dos pacientes mostraram melhora, com efeitos adversos frequentemente leves.

Embora a toxina botulínica tenha frequência de sucesso alta, a curta perspectiva de duração do efeito terapêutico, de três a seis meses, obriga a reaplicação periódica. Estudos recentes procuram estender os benefícios do tratamento ajustando as técnicas de aplicação, a dosagem e fazendo a combinação de terapias. Portanto, a toxina botulínica ainda é a primeira opção terapêutica para o blefaroespasma, com necessidade de desenvolver outros estudos para aperfeiçoar as técnicas e prolongar o período de efeito com intuito de otimizar o resultado e a qualidade de vida dos pacientes.

Referências

- Ali, F. R. & Al-Niimi, F. (2016). Justinus Kerner and sausage poisoning: the birth of botulinum toxin. *International Journal of Dermatology*. 55(11):1295-1296. doi: 10.1111/ijd.13364.
- AAO. (2018). Chemodenervation for the treatment of facial dystonia: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* (AAO). 125(10), 1459-67. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.03.013.
- Amatya, M., Limbu, B., Sthapit, P. R., Gurung, H. B. & Saiju, R. (2021). Outcome of Injection Botulinum Toxin in Blepharospasm. *Nepal J Ophthalmol*. 13(25):40-49. doi: 10.3126/nepjoph.v13i1.30589. PMID: 33981096.

- Anwar, M. S. & Zafar, H. (2013). Botulinum toxin in patients suffering from Benign Essential Blepharospasm (BEB). *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 29(6), 1389-94.
- Aquino, C. C., Felício, A. C., Castro, P. C. F., Oliveira, R. A., Silva, S. M. C. A., Borges, V. & Ferraz, H. B. (2012). Clinical features and treatment with botulinum toxin in blepharospasm: a 17-year experience. *Arquivos de Neuro Psiquiatria*. 70(9), 662-6.
- Ayoub, N. (2025). Botulinum Toxin Therapy: A Comprehensive Review on Clinical and Pharmacological Insights. *Journal of Clinical Medicine*. 14(6). doi: 10.3390/jcm14062021.
- Cabral, S. R. (2021). Toxina botulínica e o seu uso clínico. UNIC-Campos.
- Çakar, A., Samanci, B., Hanağasi, H. A. & Parman, Y. (2023). Clinical characteristics and treatment responses of patients with blepharospasm treated with botulinum toxin. *Turkish Journal of Neurology*. 29 (1), 27-33.
- Chen, S. (2012). Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins*. 4, 913-39.
- Cillino, S., Raimondi, G., Guépratte, N., Damiani, S. et al. (2010). Long-term efficacy of botulinum toxin A for treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, and spastic entropion: a multicentre study. *Eye*. 24 (7), 1049-55.
- Colorado-Ochoa, H. J. (2024). 12-year effectiveness and safety of botulinum toxin type A for the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *Revista Mexicana de Neurociencia*. <https://www.scielo.org.mx/pdf/rmn/v25n4/2604-6180-rmn-25-4-109.pdf>.
- Colosimo, C., Suppa, A., Fabbrini, G. et al. (2010). Craniocervical dystonia: clinical and pathophysiological features. *European Journal of Neurology*. 17(suplemento 10), 15-21.
- Contento, R. J., Anderson, C. J., Hill, R. H., Carruth, B. P., Salloum, G. & Bersani, T. A. (2025). Exploratory prospective randomized controlled study to evaluate a modified botulinum toxin injection pattern for treatment of benign essential blepharospasm. *Cureus*, v. 17, n. 1, p. e76905. Doi: 10.7759/cureus.76905.
- Costa, M. B. M. (2020). Efeito da suplementação de zinco e fitase no aumento da durabilidade do tratamento com toxina botulínica. 2020. Monografia (Graduação em Odontologia) – Centro Universitário Odontológico, CIODONTO.
- Costa, P. G., Aoki, L., Saraiva, F. P. & Matayoshi, S. (2005). Toxina botulínica no tratamento de distonias faciais: avaliação da eficácia e da satisfação dos pacientes ao longo do tratamento. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 68(4), 489-93. doi: 10.1590/S0004-27492005000400010.
- Crossetti, M. G. M. (2012). Revisión integradora de la investigación en enfermería el rigor científico que se le exige. *Maria Da Graça Oliveira Crossetti. Rev. Gaúcha Enferm*.33(2):8-9.
- Duarte, G. S., Rodrigues, F. B., Marques, R. E., Castelhão, M., Ferreira, J., Sampaio, C., Moore A. P. & Costa, J. (2020). Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (Issue 11), Art. No.: CD004900. doi: 10.1002/14651858.CD004900.pub3.
- Defazio, G., Jinnah, H. A., Berardelli, A., Perlmuter, J. S., Berkmen, G. K., Berman, B. D., Jankovic, J., Bäumer, T., Comella, C., Cotton, A. C., Ercoli, T., Ferrazzano, G., Fox, S., Kim, H. J., Moukheiber, E. S., Richardson, S. P., Weissbach, A., Wrighth, L. J. & Hallett, M. (2021). Critérios diagnósticos para blefaroespasm: um estudo internacional multicêntrico. *Parkinsonismo Relat Disord*. 91:109-14. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.09.004. Epub 2021 8 de setembro. PMID: 34583301; PMCID: PMC9048224.
- Escobar, S. O. et al. (2024). Is the duration and effectiveness of cosmetic effects from botulinum toxin decreasing? Results from a survey of 400 healthcare professionals. *Journal of Dermatology & Cosmetology*. 8(3), 54-6. <https://medcraveonline.com/JDC/is-the-duration-and-effectiveness-of-cosmetic-effects-from-botulinum-toxin-decreasing-results-from-a-survey-of-400-healthcare-professionals.html>.
- Fang, X., Xie, M., Song, Z., Zhong, Z., Wang, Y. & Ou, Z. (2020). Long-term treatment of blepharospasm with botulinum toxin A: a service-based study over a 16-year follow-up in southern China. *Neurological Sciences*. 41, 2631-8.
- Fernandez, H. H. et al. (2014). Observational study of incobotulinumtoxinA for cervical dystonia or blepharospasm (XCiDaBLE): interim results for the first 170 subjects with blepharospasm. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 4, 1-10. <http://www.tremorjournal.org>.
- Fonfria, E., Maignel, J., Lezmi, S., Martin, V. & Splevins, A. (2018). The expanding therapeutic utility of botulinum neurotoxins. *Toxins*. 10(5), 208. doi: 10.3390/toxins10050208.
- Gil, A. C. (2022). Métodos e técnicas de pesquisa social. (8ed). Atlas. Gill H. S. & Kraft S. P. (2010). Eficácia a longo prazo da toxina botulínica A para blefaroespasm e espasmo hemifacial. *Jornal Canadense de Ciências Neurológicas / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 37(5):631-6. doi:10.1017/S0317167100010817.
- Gonçalves, H. A. (2003). Manual de projetos de pesquisa científica. Avercamp. Gunes, A., Demirci, S., Koyuncuoglu, H. R., Tok, & Tok, O. (2015). Corneal and tear film changes after botulinum toxin-A in blepharospasm or hemifacial spasm. *Cornea*. 34(8), 906-10.
- Gusev, V. V., Makarov, E. A. & Lvova, O. A. (2025). Sravnitel'nyi retrospektivnyi analiz effektivnosti preparatov botulinicheskogo toksina tipa A — gemagglutinin kompleksa Relatoks i Botoks v lechenii patsientov s idiopatcheskim blefarospazmom [Comparative analysis of the effectiveness of Botulinum toxin type A - hemagglutinin preparations of the Relatox and Botox complex in the treatment of patients with primary idiopathic blepharospasm]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 125(2):86-90. Russian. doi: 10.17116/jnevro202512502186. PMID: 40047837.
- Ho, R. W., Fang, P. C., Chao, T. L., Chien, C. C. & Kuo, M. T. (2018). Increase lipid tear thickness after botulinum neurotoxin A injection in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Scientific Reports*. 8(1), 1-7.

- Hu, J., Mu, Q., Ma, F., Wang, H., Chi, L. & Shi, M. (2024). Combination of pretarsal and preseptal botulinum toxin injections in the treatment of blepharospasm: a prospective nonrandomized clinical trial. *American Journal of Ophthalmology*. 270, 19–24. [https://www.ajo.com/article/S0002-9394\(24\)00477-X/fulltext](https://www.ajo.com/article/S0002-9394(24)00477-X/fulltext).
- Jin, L. et al. (2013). O anticorpo IGF-1 prolonga o tempo de duração efetivo da toxina botulínica na diminuição da força muscular. *International Journal of Molecular Sciences*. 14(5), 9051-61. doi: 10.3390/ijms14059051.
- Kattimani, V. et al. (2019). Botulinum toxin application in facial esthetics and recent treatment indications (2013-2018). *J Int Soc Prev Community Dent*. 9(2), 99-105.
- Koshy, J. C. et al. (2012). Effect of dietary zinc and phytase supplementation on botulinum toxin treatments. *Journal of Drugs in Dermatology*. 11(4):507-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453589/>.
- Koirala, S. (2020). The role of Jankovic Spasm Grading, Orbicularis Oculi Muscle Function, and Functional Improvement Scale pre- and post-treatment in dosing botulinum toxin A in essential blepharospasm and Meige's syndrome. *Acta Scientific Ophthalmology*. doi: 10.31080/ASOP.2020.03.0144.
- Lacerda, V. R. L., Ferreira, P. O. A. & Silva, M. V. B. (2024). Fatores contribuintes no efeito prolongado da toxina botulínica. *Research, Society and Development*. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/44675>.
- Lee, S., Park, S. & Lew, H. (2018). Long-term efficacy of botulinum neurotoxin-A treatment for essential blepharospasm. *Korean Journal of Ophthalmology*. 32(6), 480–5. <https://synapse.koreamed.org/pdf/10.3341/kjo.2017.0030>.
- Li, X. H. et al. (2012). Efficacy of carbamazepine combined with botulinum toxin A in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *Eye Science*. 27(3), 145–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23225838/>.
- Lolekha, P., Choolam, A. & Kulkantrakorn, K. (2017). A comparative crossover study on the treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: preseptal and pretarsal botulinum toxin injection techniques. *Neurological Sciences*. 38, 2031-6. doi: 10.1007/s10072-017-3107-2.
- Martinez-Ramirez, D., Giugni, J. C. & Gomez, C. et al. (2014). Comparable botulinum toxin outcomes between primary and secondary blepharospasm: a retrospective analysis. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 15(4), 286. doi: 10.7916/D8H41Q4X. eCollection 2014.
- Mitsikostas, D. D., Dekundy, A., Hanschmann, A., Althaus, M., Scheschonka, A., Pagan, F. & Jankovic, J. (2021). Duração e início do efeito da toxina incobotulínica A para o tratamento de blefaroespasmos em indivíduos virgens de toxina botulínica. *Curr Med Res Opin*. 37(10):1761-1768. doi: 10.1080/03007995.2021.1965975. Epub 2021 24 de agosto. PMID: 34384301.
- Minayo, M. C. S. (1994). O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. (14 ed). Hucitec. Murugesan, S. & Bansal, R. (2024). Botulinum Toxin in Oculoplasty: An Overview. *TNOA Journal of Ophthalmic Science and Research*. 62(3): 283-288, doi: 10.4103/tjosr.tjosr_87_24.
- Nicoletti, A. G. B. et al. (2010). Blefaroespasmos essenciais: revisão da literatura. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 73(5), 469-73. Oliveira, L. L. (2023). O uso da toxina botulínica tipo B como alternativa terapêutica. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) do curso de bacharelado em Biomedicina. Faminas. <https://bibliotecadigital.faminas.edu.br/handle/10.31.16.45/382>.
- Oliveira, R. C. G. (2019). Complicações perioculares com toxina botulínica. *Face Magazine*.
- Pachiappan, S., Gopalakrishnan, P. & Chandrasekar, S. (2025). Exploring the mechanisms and management strategies of blepharospasm. https://www.researchgate.net/publication/391251173_Exploring_the_Mechanisms_and_Management_Strategies_of_Blepharospasm.
- Paik, J. S. et al. (2025). Tear film lipid layer thickness and blink dynamics in patients with blepharospasm. *BMC Ophthalmology*. <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-025-03852-z>.
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D. et al. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 372 (160): 1–36.
- Polo, C. G., Sanz, M. F. R., Izquierdo, N. B. & Sanz, A. C. (2013). Blepharospasm and hemifacial spasm: long-term treatment with botulinum toxin. *Neurología (English Edition)*. 28 (7), 415–20.
- PRISMA. (2021). Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses. <https://www.prisma-statement.org/>.
- Ramirez-Castaneda, J. & Jankovic, J. (2014). Long-term efficacy, safety, and side effect profile of botulinum toxin in dystonia: a 20-year follow-up. *Toxicon*. 90, 344–8.
- Reis, C. L., Luz, U. D., Silva, A. B. A., Fernandes, R. F. & Assis, B. I. (2020). Desvendando o uso da toxina botulínica na estética e em enfermidades. *Revista Saúde em Foco*, n.12. <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2020/12/DESVENDANDO-O-USO-DA-TOXINA-BOTUL%C3%A9DNICA-NA-EST%C3%A99TICA-E-EM-ENFERMIDADES-413-%C3%A0-437.pdf>.
- Romero-Caballero, M. D. et al. (2023). Effects of the periorbicular botulinum toxin on the ocular surface and anterior chamber: a prospective study in patients with hemifacial spasm and blepharospasm. *International Ophthalmology*. 43(8):2731-2736. doi: 10.1007/s10792-023-02672-8. Epub 2023 Apr 26.
- Sacramento, D. R. C. (2018). Comparação entre as técnicas pré-tarsal e pré-septal na aplicação de toxina botulínica em blefaroespasmos e espasmo hemifacial. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais. <http://hdl.handle.net/1843/BUOS-B3XMDM>.
- Santos, T. L. & Quaresma, M. P. (2018). Aplicações de toxina botulínica tipo A como um meio terapêutico em doenças distônicas. *Revinter*. 11(1), 84-99. doi: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol11ed1.352>.

- Scott, A. B., Fahn, S. & Brin, M. F. (2023). Treatment of strabismus and blepharospasm with Botox (onabotulinumtoxinA): Development, insights, and impact. *Medicine (Baltimore)*. 102(S1):e32374. doi: 10.1097/MD.00000000000032374. PMID: 37499080; PMCID: PMC10374181.
- Siqueira, A. M. & et al. (2017). Benefícios e implicações da toxina botulínica em tratamento estético e terapêutico. *Revista de Biomedicina*. <https://www.repositoriodigital.univag.com.br/index.php/biomedicina/article/view/514>
- Skopljak-Salkica, A., Gabric, I., Jagic, M. & Lipozenčić, J. (2024). Clinical study on the use of botulinum toxin for blepharospasm and hemifacial spasm. *Medical Archives*. 78(1), 56–61.
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of business research*, 104, 333-339.
- Souza, O. A. & Cavalcanti, D. S. P. (2016). Toxina botulínica tipo A: aplicação e particularidades no tratamento da espasticidade, do estrabismo, do blefaroespasma e de rugas faciais. *Saúde & Ciência em Ação*. 2(2). <https://revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/233>.
- Tater, P. & Pandey, S. (2018). Botulinum toxin in movement disorders. *Neurology India*. 66(Suppl 1):p S79-S89. doi: 10.4103/0028-3886.226441.
- Thitiwichienlert, S., Sirikietsoong, P., Lolekha, P. & Sapthanakorn, W. (2024). Efficacy and complications of full dose versus half dose of botulinum toxin type A injection in benign essential blepharospasm. *Journal of the Medical Association of Thailand, Bangkok*. 107, 778–85. <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/6/2021>.
- Vijayakumar, D. & Jankovic, J. (2018). Medical treatment of blepharospasm. *Expert Review of Ophthalmology*. 13(4), 225–32. Vilela, T. R. P. et al. (2024). Blefaroespasma essencial e espasmo hemifacial. *Archives of Health*. 5(3), 1-6. doi: 10.46919/archv5n3espec-663.
- Vivancos-Matellano, F., Rodríguez-Sanz, A. et al. (2019). Efficacy and safety of long-term therapy with type A botulinum toxin in patients with blepharospasm. *Neuro-Ophthalmology*. 43(5), 287–92.
- Wabbels, B. & Lieberz, R. (2025). Depressive symptoms and quality of life in patients with benign essential blepharospasm under long-term therapy with botulinum toxin. *Acta Neurologica Belgica*. 125(1):157-68. doi: 10.1007/s13760-024-02658-y. Epub 2024 Nov 1.
- Wang, B.; Wei, X.; Qi, H.; Bao, X. F.; Hu, M.; Ma, J. (2025). Efficacy and safety of botulinum neurotoxin in the treatment of hemifacial spasms: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology*, v. 24, 2024. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12883-024-03883-x.pdf>.
- Wenninger, F. C. & Wabbels, B. (2022). Frequency of Hemorrhagic Side Effects of Botulinum Neurotoxin Treatment in Patients with Blepharospasm and Hemifacial Spasm on Antithrombotic Therapy. *Toxins*. 14(11), 769. <https://www.mdpi.com/2072-6651/14/11/769>.
- Xavier, E. C., Andrade, L. G. & Lobo, L. C. (2021). Toxina botulínica aplicada para fins terapêuticos. *Revista Ibero-Americana de Saúde e Envelhecimento*. Doi: <https://doi.org/10.51891/rease.v7i9.2233>.