

Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Edição IX

Capítulo 14

TOXINA BOTULÍNICA EM OFTALMOLOGIA: DOS MECANISMOS DE AÇÃO ÀS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS E ESTÉTICAS

PEDRO DO CARMO MARCONDES¹

¹Preceptor do Serviço de Oftalmologia, Hospital São Geraldo, HC-UFMG/EBSERH, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Palavras-chave: *Toxinas Botulínicas Tipo A; Blefaroespasmos; Estrabismo.*

DOI

10.59290/9326301042

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A toxina botulínica deixou de ser apenas a causa de uma intoxicação grave para se tornar uma das ferramentas terapêuticas mais versáteis da medicina contemporânea. Em pouco mais de cinco décadas de uso clínico, passou a integrar o tratamento de dezenas de condições em diferentes especialidades, e a oftalmologia ocupa lugar de destaque nessa história. Foi justamente em doenças oculares que a substância encontrou sua primeira aplicação terapêutica, e é nesse campo que segue como padrão de cuidado para várias doenças.

O marco inicial veio na década de 1970, quando o oftalmologista Alan Brown Scott investigou o uso da toxina como alternativa à cirurgia de estrabismo, ao buscar enfraquecer de forma controlada a musculatura ocular hipervelocitativa (SCOTT, 1981). O produto, inicialmente chamado de “*Oculinum*”, recebeu aprovação da agência reguladora norte-americana em 1989 para o tratamento do blefaroespasma e do estrabismo, e logo depois foi adquirido pela Allergan e rebatizado como *Botox* (MONHEIT; PICKETT, 2017). O potencial estético foi percebido a partir da observação de que pacientes tratados para blefaroespasma apresentavam atenuação das rugas faciais, e em 2002 a indicação cosmética para as linhas glabellares foi formalmente reconhecida.

Este capítulo revisa o emprego da toxina botulínica em oftalmologia. São abordados o mecanismo de ação e as formulações disponíveis, as principais indicações terapêuticas, que incluem o blefaroespasma essencial, o espasmo hemifacial, o estrabismo, a oftalmopatia de Graves e a ptose protetora, além das aplicações estéticas periorbitárias e do perfil de segurança do método. O objetivo deste capítulo foi reunir, de forma atualizada e voltada à prática clínica,

o mecanismo de ação, as formulações disponíveis, as principais indicações terapêuticas e estéticas e o perfil de segurança da toxina botulínica em oftalmologia.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada em junho de 2026, por meio de busca nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS. Foram utilizados os descritores toxina botulínica, toxina botulínica tipo A, blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, oftalmopatia de Graves, ptose e aplicações estéticas periorbitárias, em português e inglês, combinados pelos operadores booleanos AND e OR.

Os critérios de inclusão foram artigos disponíveis na íntegra, publicados em português, inglês ou espanhol, que abordassem o mecanismo de ação, as indicações terapêuticas ou estéticas e o perfil de segurança da toxina botulínica em oftalmologia, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões e diretrizes. Foram excluídos artigos duplicados, disponíveis apenas em forma de resumo e que não tratavam diretamente da proposta. Deu-se preferência aos estudos de maior impacto e às publicações que fundamentam as condutas atuais, complementados por referências clássicas que documentam o desenvolvimento histórico do método.

As informações foram organizadas de forma descritiva, em categorias temáticas que correspondem ao mecanismo de ação e às formulações, às indicações terapêuticas, às aplicações estéticas e ao perfil de segurança.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os achados são apresentados a seguir em categorias temáticas, que reúnem o mecanismo de

ação e as formulações, as indicações terapêuticas, as aplicações estéticas e o perfil de segurança da toxina botulínica em oftalmologia.

Mecanismo de ação e formulações disponíveis

A toxina botulínica é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. São descritos classicamente sete sorotipos, designados de A a G, mas apenas os tipos A e B têm uso clínico aprovado. O tipo B fica restrito a situações específicas, em razão de um perfil de efeitos adversos menos favorável que o do tipo A (ZHOU *et al.*, 2022).

Do ponto de vista farmacológico, trata-se de uma neurotoxina de ação pré-sináptica. Após ligar-se à membrana do terminal nervoso, a cadeia leve da toxina é translocada para o citosol, onde cliva proteínas do complexo responsável pela fusão das vesículas sinápticas. No caso do tipo A, o alvo é a proteína SNAP-25. O resultado dessa clivagem é o bloqueio da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, o que gera paralisia flácida temporária do músculo tratado (ZHOU *et al.*, 2022). É esse efeito local e reversível que sustenta tanto as indicações terapêuticas quanto as estéticas.

Na prática clínica, são utilizadas majoritariamente três apresentações comerciais do tipo A: o *Botox* (onabotulinumtoxinA), o *Dysport* (abobotulinumtoxinA) e o *Xeomin* (incobotulinumtoxinA). Além desses, o mercado brasileiro conta com outras marcas de tipo A registradas na ANVISA, entre elas *Prosigne*, *Botulift*, *Botulim*, *Nabota*, *Blautox* e *Letybo*, voltadas sobretudo a aplicações estéticas e a outras especialidades. A literatura oftalmológica apoia-se principalmente na onabotulinumtoxinA, com parte dos dados na abobotulinumtoxinA. O Myobloc, ou Neurobloc, é o representante do tipo B, citado aqui como referência da litera-

tura, pois não há toxina desse sorotipo com registro na ANVISA. As unidades de cada produto não são intercambiáveis, pois a potência depende do método de fabricação. Como referência prática, recomenda-se uma relação aproximada de 1 unidade de *Botox* para 2,5 a 3 unidades de *Dysport*, ao passo que 1 unidade de *Botox* equivale a cerca de 1 unidade de *Xeomin* e a algo entre 50 e 100 unidades de *Myobloc* (WALKER; DAYAN, 2014).

O preparo exige cuidado. A diluição mais comum fornece 2,5 unidades por 0,1 mL, obtida ao reconstituir o frasco de *Botox* com 4 mL de soro fisiológico. A solução é frágil e não deve ser agitada nem formar espuma. Embora a bula oriente uso em até quatro horas, estudos mostram que preparações do tipo A mantidas entre 2 e 8 graus Celsius conservam a eficácia clínica por até duas semanas. O início de ação ocorre entre 24 e 72 horas, com efeito máximo entre o sétimo e o décimo quarto dia. Sobre a musculatura estriada, a duração gira em torno de três a quatro meses (BAŞAR; ARICI, 2016).

Blefaroespasma essencial

O blefaroespasma essencial é a maior indicação da toxina botulínica em oftalmologia. Trata-se de uma distonia focal craniana com origem nos centros motores cerebrais, caracterizada por contrações involuntárias do músculo orbicular dos olhos que levam ao fechamento forçado das pálpebras. A doença é rara, com prevalência estimada em torno de cinco casos por 100 mil habitantes, acomete de forma predominante mulheres na segunda metade da vida e costuma ser bilateral, ainda que possa começar de um lado e evoluir de modo assimétrico (GRANDAS *et al.*, 1988).

Além do componente motor, o quadro inclui manifestações sensoriais como fotofobia, ardor, dor e sensação de olho seco. História familiar

de distonia é frequente, e muitos pacientes convivem com ansiedade e depressão. O fechamento involuntário das pálpebras pode comprometer de forma importante a vida diária, a ponto de configurar cegueira funcional nos casos mais intensos (GRANDAS *et al.*, 1988).

O tratamento se baseia em injeções de toxina no orbicular dos olhos, com dose e pontos individualizados para cada paciente. Como dose inicial, costuma ficar entre 12,5 e 20 unidades por olho. A aplicação pré-tarsal na pálpebra superior parece oferecer vantagem sobre a pré-septal, sobretudo nos casos com inibição do levantador. A duração esperada do efeito chega a três meses, mas a experiência mostra que muitos pacientes não alcançam as doze semanas, o que torna necessário considerar intervalos mais curtos. Mesmo assim, intervalos inferiores a seis semanas devem ser evitados, pelo risco de formação de anticorpos contra a toxina (DUTTON; BUCKLEY, 1988; CAKMUR *et al.*, 2002).

Espasmo hemifacial

Diferentemente do blefaroespasma, que é uma distonia de origem central, o espasmo hemifacial decorre da irritação periférica do nervo facial, em geral por compressão neurovascular. Ele se manifesta como contrações tônico-clônicas unilaterais do orbicular dos olhos e da musculatura mimética. O quadro costuma começar na região ocular e estender-se para a face e o pescoço. Um dado clínico útil para diferenciá-lo do blefaroespasma é que os espasmos persistem durante o sono. Acomete mais mulheres que homens, com início em torno dos 44 anos (ROSENSTENGEL *et al.*, 2012).

Diferentemente do blefaroespasma, recomenda-se ao menos uma ressonância magnética para afastar lesão expansiva no sistema nervoso central, sobretudo na região do ângulo pontoce-rebelar. Acredita-se que muitos casos resultem

do contato intracraniano entre uma alça vascular e o nervo facial, com transmissão anômala do estímulo a fibras adjacentes (ROSENSTENGEL *et al.*, 2012). No tratamento, intervalos de três meses ou mais entre as aplicações costumam ser suficientes. As doses periorbitárias necessárias tendem a ser menores que as do blefaroespasma, embora muitas vezes seja preciso tratar também a musculatura mimética e a região do platísma. O efeito mantém-se estável ao longo de anos de terapia (ABABNEH *et al.*, 2014).

Estrabismo

O estrabismo foi a indicação que deu origem ao uso oftalmológico da toxina. O princípio é enfraquecer o músculo antagonista contraído, o que permite o realinhamento do eixo visual. O efeito máximo aparece entre cinco e sete dias após a aplicação e dura de algumas semanas a cerca de seis meses, a depender da dose. Durante esse período pode ocorrer além do realinhamento dos eixos a recuperação da visão binocular, com melhores resultados quando há capacidade de fusão (SCOTT, 1981; ROWE; NOONAN, 2009).

As principais indicações são os desvios horizontais de pequeno e médio ângulo, em geral abaixo de 40 a 50 dioptrias prismáticas, a paralisia aguda do sexto nervo, os desvios instáveis da oftalmopatia tireoidiana, os desvios residuais ou consecutivos após cirurgia de estrabismo e os desvios secundários à cirurgia de descolamento de retina. A técnica também é útil em pacientes sem condições de anestesia geral ou de reparação cirúrgica (AAO, 1989).

Comparada à cirurgia, a toxina tem como vantagens a aplicação sob anestesia tópica em adultos ou sob sedação em crianças, o baixo custo e o fato de dispensar a manipulação cirúrgica dos músculos. Entre as desvantagens estão

a ptose transitória e o desvio induzido pela difusão do fármaco para músculos vizinhos, além de complicações raras como perfuração escleral e hemorragia retrobulbar. Os resultados cirúrgicos são mais previsíveis e estáveis, mas a cirurgia envolve incisão conjuntival, suturas e afastamento das atividades (ROWE; NOONAN, 2009). A aplicação pode ser guiada por eletromiografia, por visualização direta do músculo ou pela técnica da pinça descrita por Mendonça, que oferece resultados equivalentes à eletromiografia com efeito de instalação um pouco mais tardia (MENDONÇA *et al.*, 2005).

Na paralisia aguda e unilateral do sexto nervo, a injeção no reto medial ipsilateral mantém o paciente alinhado de forma temporária e previne a contratura do músculo, o que facilita uma eventual cirurgia posterior. Uma série clássica documentou recuperação completa dos movimentos oculares em cerca de 76% dos casos tratados desse modo (METZ; DICKEY, 1991). Na esotropia infantil, a aplicação bilateral e simultânea nos retos mediais pode proporcionar alinhamento estável com risco muito baixo, ainda que mais de uma aplicação seja necessária em parcela importante dos pacientes (GURSOY *et al.*, 2012).

Os números de sucesso variam conforme o tipo de estrabismo. Em casuística reunida pela *American Academy of Ophthalmology*, a proporção de pacientes que atingiram desvio igual ou inferior a 10 dioptrias prismáticas ficou entre 33 e 72% (AAO, 1989). No trabalho pioneiro de Scott, cerca de 40% obtiveram bom resultado com uma única aplicação (SCOTT, 1981). Em estudo nacional com crianças com paralisia cerebral e estrabismo horizontal, cerca de 47% dos casos de esotropia mantiveram bom resultado, com desvio abaixo de 10 dioptrias, após dois anos de uma única aplicação, o que evidencia a natureza temporária do efeito e a necessidade de reavaliação (CRONEMBERGER *et al.*, 2006). As doses por músculo costumam variar

de 1 a 3 unidades, e a incidência de complicações aumenta com doses mais altas, sobretudo acima de 10 unidades (NIYAZ *et al.*, 2023).

Oftalmopatia de Graves e retração palpebral

Na oftalmopatia de Graves, a toxina botulínica tem duas indicações principais. A primeira diz respeito aos distúrbios de motilidade com diplopia. O ideal é reservar a cirurgia de estrabismo para a fase inativa e estável da doença, mas, diante de restrições de motilidade na fase ativa, a injeção no músculo acometido pode reduzir o desvio de forma temporária.

A segunda é a retração da pálpebra superior, sinal comum nessa orbitopatia. A toxina pode ser aplicada por duas vias no complexo levantador-Müller, com o objetivo de melhorar o fechamento ocular e aliviar os sintomas de olho seco. A via transconjuntival, logo acima da borda tarsal superior, costuma ser empregada com 2,5 a 10 unidades de *Botox* por olho (MORGENSTERN *et al.*, 2004). Os pacientes podem relatar leve hipercorreção nas primeiras semanas, e a duração do efeito situa-se entre dois e quatro meses.

Ptose protetora e paralisia facial

Embora a ptose seja em geral um efeito indesejado das injeções de toxina, ela pode ser provocada de forma deliberada com finalidade protetora. Uma situação típica é a paralisia facial, em que o fechamento incompleto das pálpebras, conhecido como lagofalmo, expõe a córnea e favorece defeitos epiteliais e ulceração. A ptose induzida também tem utilidade em outras doenças da superfície ocular que cursam com exposição ou defeito epitelial persistente. Historicamente, a alternativa nesses casos era a tarsorrafia.

A ptose induzida pela toxina surgiu como opção temporária e menos invasiva para proteger a córnea enquanto se aguarda a recuperação

ou se planeja a conduta definitiva. A injeção é dirigida ao músculo levantador da pálpebra superior e dispensa o procedimento cirúrgico em boa parte dos pacientes. Em série com 21 pacientes portadores de diferentes afecções corneanas que demandariam tarsorrafia, a ptose protetora se instalou em média quatro dias após a aplicação e durou cerca de 46 dias, e foi suficiente para evitar a tarsorrafia em 76% dos casos (ELLIS; DANIELL, 2001).

Doses de 5 a 10 unidades costumam bastar, com efeito adicional de redução no uso de lágrimas artificiais (ELLIS; DANIELL, 2001). Pela proximidade entre o levantador e o reto superior, recomenda-se o uso de agulha de menor comprimento para evitar hipotropia e preservação do reflexo de Bell (NAIK *et al.*, 2008).

Outras indicações

Além das indicações já descritas, a toxina botulínica tem uso em situações oftalmológicas menos frequentes. Uma delas é a síndrome das lágrimas de crocodilo, também chamada de síndrome de Bogorad, na qual a regeneração aberrante de fibras nervosas após paralisia facial provoca lacrimejamento reflexo durante a alimentação. A injeção da toxina na glândula lacrimal, em geral por via transconjuntival, reduz a hipersecreção e melhora a qualidade de vida desses pacientes (RIEMANN *et al.*, 1999).

No nistagmo adquirido com oscilopsia, a injeção retrobulbar ou nos músculos extraoculares atenua a oscilação e pode melhorar a acuidade, mas o efeito é passageiro e limitado por ptose e diplopia, o que restringe seu uso na prática (REPKA *et al.*, 1994).

Aplicações estéticas periorbitárias

A região periorbitária é área de grande interesse estético, e o conhecimento anatômico do oftalmologista favorece aplicações seguras. As

doses citadas a seguir referem-se ao *Botox* (onabotulinumtoxinA), e, para as demais formulações, valem as equivalências de unidade já discutidas. A primeira indicação cosmética da toxina foram as linhas glabellares, produzidas pela ação dos músculos prócero e corrugador do superílio. O esquema mais difundido emprega cerca de 20 unidades de *Botox* distribuídas em cinco pontos, em padrão em V (CARRUTHERS *et al.*, 2002). Nas rugas horizontais da fronte, responsáveis pela ação do músculo frontal, utilizam-se em torno de 10 a 15 unidades de *Botox* em múltiplos pontos (STEPHAN; WANG, 2011).

O reposicionamento do superílio pode ser obtido com a injeção no terço lateral do orbicular dos olhos, um dos depressores da sobrancelha. Doses de 6 a 10 unidades de *Botox* nessa região elevam a cauda do superílio, com efeito mais expressivo na região do canto lateral. As aplicações devem respeitar a distância de cerca de 1 cm da margem óssea orbitária, para evitar a difusão intraorbitária (STEPHAN; WANG, 2011). Nas rugas periorculares laterais, conhecidas como pés de galinha, doses em torno de 12 unidades de *Botox* divididas em três pontos, aplicadas a 1 cm da margem lateral da órbita, reduzem o risco de difusão para o reto lateral. Como a toxina pode se espalhar por uma área de 2,5 a 3 cm ao redor do ponto de injeção, prefere-se soluções de alta concentração e baixo volume para limitar a dispersão (KLEIN, 2001).

Efeitos adversos e contraindicações

De modo geral, a aplicação da toxina botulínica é segura e bem tolerada, com efeitos adversos em sua maioria leves e autolimitados. A queixa mais comum decorre do próprio trauma da injeção, como equimoses, e não da toxina.

Edema, eritema e dor leve no local também podem ocorrer (NIGAM; NIGAM, 2010; BAŞAR; ARICI, 2016).

O efeito adverso relacionado à toxina mais frequente é a ptose palpebral leve, que costuma surgir entre 48 horas e duas semanas e se resolve em poucas semanas. A diplopia é rara, em geral abaixo de 1% das aplicações, e relaciona-se à difusão do fármaco para músculos vizinhos. Para reduzir o risco de ptose nas aplicações periorbitárias, recomenda-se solução de alta concentração e baixo volume, aplicada a pelo menos 1 cm da margem óssea orbitária ou a mais de 1,5 cm do canto lateral (KLEIN, 2001).

A toxina é contraindicada na gestação e na amamentação, em pacientes com hipersensibilidade aos componentes, em coagulopatias e em doenças neuromusculares, como a esclerose lateral amiotrófica e as miopatias. Em geral não deve ser usada em crianças menores de 12 anos, ressalvadas indicações específicas descritas na literatura. Um ponto que pode limitar o uso a longo prazo é a imunogenicidade. Entre 5 e 15% dos pacientes apresentam resposta insuficiente, em geral por anticorpos neutralizantes

que podem persistir por anos. Por isso, recomenda-se empregar a menor dose eficaz e evitar reaplicações em intervalos muito curtos (NIGAM; NIGAM, 2010; KLEIN, 2001; GÖSCHEL *et al.*, 1997).

CONCLUSÃO

A trajetória da toxina botulínica em oftalmologia ilustra como um agente outrora temido pode se transformar em recurso terapêutico de primeira linha. Do tratamento do blefaroespasmó essencial e do espasmo hemifacial à correção de desvios oculares, passando pela oftalmopatia de Graves, pela ptose protetora e pelas indicações estéticas, a substância oferece ao oftalmologista uma ferramenta versátil, de aplicação ambulatorial e com bom perfil de segurança. O conhecimento da anatomia periorbitária, das doses adequadas para cada indicação e das estratégias para reduzir a difusão do fármaco é o que garante resultados consistentes e minimiza complicações. Como o efeito é temporário, o seguimento e a reavaliação periódica permanecem parte indissociável do cuidado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABABNEH, O.H. *et al.* Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, v. 42, p. 254, 2014. doi: 10.1111/ceo.12165.
- AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY - AAO. Botulinum toxin therapy of eye muscle disorders. Safety and effectiveness. *Ophthalmology*, v. 96, p. 37, 1989.
- BAŞAR, E. & ARICI, C. Use of botulinum neurotoxin in ophthalmology. *Turkish Journal of Ophthalmology*, v. 46, p. 282, 2016. doi: 10.4274/tjo.57701.
- CAKMUR, R. *et al.* Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *Journal of Neurology*, v. 249, p. 64, 2002. doi: 10.1007/pl00007849.
- CARRUTHERS, J.A. *et al.* A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 46, p. 840, 2002. doi: 10.1067/mjd.2002.121356.
- CRONEMBERGER, M.F. *et al.* Toxina botulínica no tratamento de estrabismo horizontal em crianças com paralisia cerebral. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 69, p. 523, 2006. doi: 10.1590/S0004-27492006000400013.
- DUTTON, J.J. & BUCKLEY, E.G. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology*, v. 95, p. 1529, 1988. doi: 10.1016/s0161-6420(88)32977-5.
- ELLIS, M.F. & DANIELL, M. An evaluation of the safety and efficacy of botulinum toxin type A (BOTOX) when used to produce a protective ptosis. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, v. 29, p. 394, 2001. doi: 10.1046/j.1442-9071.2001.d01-28.x.
- GÖSCHEL, H. *et al.* Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies, therapeutic consequences. *Experimental Neurology*, v. 147, p. 96, 1997. doi: 10.1006/exnr.1997.6580.
- GRANDAS, F. *et al.* Blepharospasm: a review of 264 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v. 51, p. 767, 1988. doi: 10.1136/jnnp.51.6.767.
- GURSOY, H. *et al.* Long-term follow-up of bilateral botulinum toxin injections versus bilateral recessions of the medial rectus muscles for treatment of infantile esotropia. *Journal of AAPOS*, v. 16, p. 269, 2012. doi: 10.1016/j.jaapos.2012.01.010.
- KLEIN, A.W. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, v. 20, p. 109, 2001. doi: 10.1053/sder.2001.25964.
- MENDONÇA, T.F. *et al.* Comparação entre os métodos de injeção de toxina botulínica em músculo ocular externo com o uso do eletromiógrafo e com o uso da pinça de Mendonça. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 68, p. 245, 2005. doi: 10.1590/S0004-27492005000200017.
- METZ, H.S. & DICKEY, C.F. Treatment of unilateral acute sixth-nerve palsy with botulinum toxin. *American Journal of Ophthalmology*, v. 112, p. 381, 1991. doi: 10.1016/S0002-9394(14)76243-9.
- MONHEIT, G.D. & PICKETT, A. AbobotulinumtoxinA: a 25-year history. *Aesthetic Surgery Journal*, v. 37, S4, 2017. doi: 10.1093/asj/sjw284.
- MORGENSTERN, K.E. *et al.* Botulinum toxin type A for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 20, p. 181, 2004. doi: 10.1097/00002341-200405000-00001.
- NAIK, M.N. *et al.* Anterior chemodenervation of levator palpebrae superioris with botulinum toxin type-A (Botox) to induce temporary ptosis for corneal protection. *Eye*, v. 22, p. 1132, 2008. doi: 10.1038/sj.eye.6702866.
- NIGAM, P.K. & NIGAM, A. Botulinum toxin. *Indian Journal of Dermatology*, v. 55, p. 8, 2010. doi: 10.4103/0019-5154.60343.
- NIYAZ, L. *et al.* Success rates of botulinum toxin in different types of strabismus and dose effect. *Canadian Journal of Ophthalmology*, v. 58, p. 239, 2023. doi: 10.1016/j.cjco.2021.12.002.
- REPKA, M.X. *et al.* Treatment of acquired nystagmus with botulinum neurotoxin A. *Archives of Ophthalmological Research*, v. 112, p. 1320, 1994. doi: 10.1001/archopht.1994.01090220070025.
- RIEMANN, R. *et al.* Successful treatment of crocodile tears by injection of botulinum toxin into the lacrimal gland: a case report. *Ophthalmology*, v. 106, p. 2322, 1999. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90534-1.
- ROSENSTENGEL, C. *et al.* Hemifacial spasm: conservative and surgical treatment options. *Deutsches Ärzteblatt International*, v. 109, p. 667, 2012. doi: 10.3238/arztebl.2012.0667.
- ROWE, F.J. & NOONAN, C.P. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD006499, 2009. doi: 10.1002/14651858.CD006499.pub2.

SCOTT, A.B. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Transactions of the American Ophthalmological Society, v. 79, p. 734, 1981.

STEPHAN, S. & WANG, T.D. Botulinum toxin: clinical techniques, applications, and complications. Facial Plastic Surgery, v. 27, p. 529, 2011. doi: 10.1055/s-0031-1298786.

WALKER, T.J. & DAYAN, S.H. Comparison and overview of currently available neurotoxins. Journal of Clinical And Aesthetic Dermatology, v. 7, p. 31, 2014.

ZHOU, K. *et al.* Neurotoxins acting at synaptic sites: a brief review on mechanisms and clinical applications. Toxins, v. 15, p. 18, 2022. doi: 10.3390/toxins15010018.