

Usos e aplicações da toxina botulínica: revisão integrativa

Uses and applications of botulinum toxin: integrative review

Marlene dos Santos, Roberta Filipini Rampelotto

Como citar este artigo:
Santos, M.; Rampelotto, R. F. Usos e aplicações da toxina botulínica: revisão integrativa. *Revista Saúde (Sta. Maria)*. 2024; 50.

Autor correspondente:
Nome: Marlene dos Santos
E-mail:
marlenesantostheisen@gmail.com
Formação: Acadêmica de Biomedicina
Filiação: Centro Universitário FAI, Chapecó, Santa Catarina, Brasil

Endereço para correspondência:
marlenesantostheisen@gmail.com

Data de Submissão:
08/12/2023

Data de aceite:
11/07/2024

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse

DOI:
10.5902/2236583486046



Resumo:

Um dos procedimentos mais procurados no Brasil na área da estética é a aplicação de toxina botulínica, o qual também pode ser utilizado para outras finalidades, como o bruxismo, paralisia facial, enxaqueca, distonias cervicais, entre outros. Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre os diferentes usos e aplicações da toxina botulínica. Este método foi escolhido devido a sua utilidade em fornecer uma visão ampla do assunto, permitindo que os profissionais da área se informem sobre as várias descobertas relacionadas a essa substância. A coleta de dados foi realizada por meio de busca nas bases de dados: *United States National Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), utilizando os termos “toxina botulínica tipo A”, “uso terapêutico”, “indicações”, mediante os conectores lógicos “and” e “or”, juntamente com seus respectivos descritores em inglês. Foram incluídos estudos que contemplassem o tema proposto, entre 2019 e 2023, sendo os critérios de inclusão o ano de publicação correspondente aos últimos 5 anos, a possibilidade de acesso ao texto completo, o título e resumo de relevância. De um total de 148 artigos revisados, 95 foram selecionados para estudo. Foram explorados o histórico e o desenvolvimento da toxina botulínica, incluindo sua descoberta, produção e suas diversas aplicações. Este estudo ressaltou não apenas a eficácia da toxina botulínica, mas também enfatizou a importância de adotar abordagens personalizadas e seguras. Espera-se que este estudo sirva de incentivo para pesquisas futuras com o objetivo de aprimorar a saúde e o bem-estar dos pacientes.

Palavras-chave: Toxina botulínica tipo A; Uso terapêutico; Indicações; Estética

Abstract:

One of the most sought after procedures in Brazil in the area of aesthetics is the application of botulinum toxin, which can also be used for other purposes, such as bruxism, facial paralysis, migraines, cervical dystonia, among others. This study aimed to carry out a integrative review on the different uses and applications of botulinum toxin. This method was chosen due to its usefulness in providing a broad view of the subject, allowing professionals in the field to find out about the various discoveries related to this substance. Data collection was carried out through a search in the databases: United States National Library of Medicine (PubMed) and Scientific Electronic Library Online (SciELO), using the terms “botulinum toxin type A”, “therapeutic use”, “indications”, using the logical connectors “and” and “or”, together with their respective descriptors in English. Studies that covered the proposed theme were included, between 2019 and 2023, with the inclusion criteria being the year of publication corresponding to the last 5 years, the possibility of accessing the full text, the title and summary of relevance. Of a total of 148 articles reviewed, 95 were selected for study. The history and development of botulinum toxin were explored, including its discovery, production and its various applications. This study not only highlighted the effectiveness of botulinum toxin, but also

emphasized the importance of adopting safe, personalized approaches. It is hoped that this study will serve as an incentive for future research with the aim of improving the health and well-being of patients.

Keywords: Botulinum Toxin type A; Therapeutic use; Indications; Aesthetics

INTRODUÇÃO

A administração de toxina botulínica é um dos procedimentos mais procurados na área da estética, especialmente no Brasil, utilizado para o tratamento de rugas faciais e linhas de expressão^{1,2}. A toxina botulínica é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, e atua através da paralisia temporária da musculatura, característica que faz com que forneça benefícios não só estéticos, mas também terapêuticos, com baixo risco de intercorrências³.

Quando descoberta, em 1897, a toxina botulínica foi utilizada em seres humanos para o tratamento do estrabismo, e em seguida sua aplicabilidade foi ampliada para terapias em distonias segmentares, tremores e outras condições^{4,5}. Apenas no ano de 1987, quando aplicado para blefaroespasmo, é que foi descoberto sua ação na estética^{6,7}.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso da toxina botulínica tipo A para uso estético no ano de 2000, já nos Estados Unidos, o Food and Drug Administration (FDA), liberou o uso apenas em 2002. A procura pelo produto se intensificou e desde então vem sendo utilizada majoritariamente para essa finalidade^{6,2,7}.

Embora seja mais conhecida pelo seu uso na área da estética, a toxina botulínica pode ser utilizada para outras condições clínicas, como distonias, bruxismo, enxaquecas crônicas, hiperidrose e espasmos musculares^{8,11}. Seu mecanismo de ação ocorre através da afinidade pelas sinapses colinérgicas, resultando no bloqueio da liberação de acetilcolina desses terminais nervosos, sem afetar a condução dos sinais elétricos ou a síntese e armazenamento de acetilcolina, reduzindo a contratura sem provocar a paralisia completa^{12,14}.

Existem diferentes tipos de toxina botulínica (A, B, C, D, E, F e G), sendo as do tipo A e B as mais utilizadas nos procedimentos^{5,2,10}. A aplicação da toxina ocorre através de injeções intramusculares, intradérmicas e subcutâneas, dependendo da condição a ser tratada, localização dos músculos afetados e dose necessária^{2,3}.

Desta forma, este estudo visa aumentar o conhecimento sobre a utilização da toxina botulínica, bem como servir como base para que profissionais da área possam se informar para quais fins pode ser administrada.

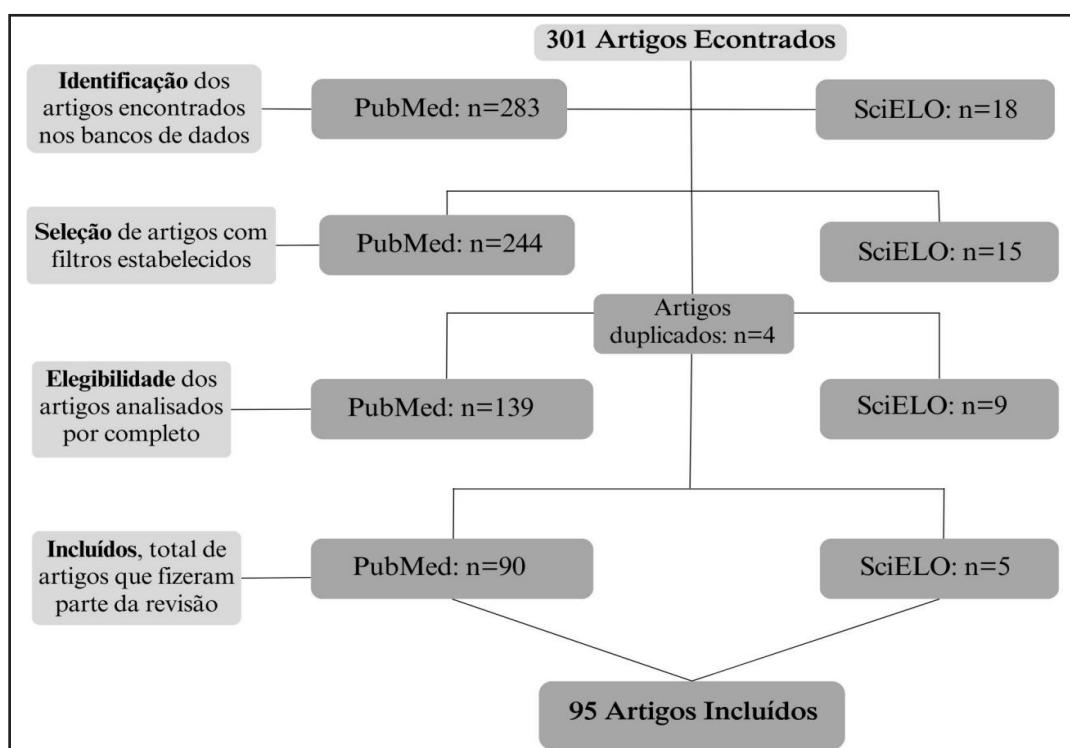
Assim, o objetivo deste estudo foi verificar os usos e aplicações da toxina botulínica em suas diversas áreas, tanto para fins estéticos como também os terapêuticos.

MÉTODOS

Neste estudo, adotou-se uma abordagem de revisão integrativa para investigar as aplicações e diretrizes relacionadas ao uso da toxina botulínica. A coleta de dados foi conduzida por meio de pesquisas realizadas nas bases de dados *United States National Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados os termos “toxina botulínica tipo A”, “uso terapêutico” e “indicações”, combinados com os conectores lógicos “and” e “or”, juntamente com seus correspondentes descriptores em inglês.

A seleção de estudos incluiu publicações entre 2019 e 2023, com critérios de inclusão baseados na correspondência ao tema de pesquisa, a disponibilidade do texto completo e de acesso público, bem como a relevância do título e resumo. Foram excluídas publicações que não se adequaram ao tema de estudo, aquelas para as quais não havia acesso ao texto completo, aquelas com datas de publicação anteriores a 2019 e também as duplicadas nas bases de dados, optando por apenas uma.

Figura 1 - Fluxograma demonstrando a estratégia de busca dos artigos científicos nas bases de dados PubMed e SciELO



Fonte: Autor, 2023

Inicialmente, a identificação dos estudos com as palavras-chave resultou em 283 artigos na base de dados *United States National Library of Medicine* e 18 artigos na *Scientific Electronic Library Online*. Então, foi realizada a seleção dos artigos, partir dos critérios estabelecidos anteriormente, resultando 244 e 15 artigos, respectivamente. Em seguida, os resumos foram analisados categorizando sua elegibilidade, resultando em 139 e 9 artigos. E por fim, realizando a leitura completa dos artigos, foram incluídos 90 e 5 trabalhos para esta pesquisa. Estes dados podem ser observados na Figura 1. Os resultados foram organizados tematicamente, na forma de texto, a partir de subtítulos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total foram analisados 95 artigos, os quais serão expostos e discutidos em forma de seções, englobando diversos aspectos como a origem da toxina botulínica e sua composição, suas aplicações e usos tanto no contexto terapêutico quanto estético.

ORIGEM E TIPOS DE TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica é produzida pela bactéria gram-positiva *Clostridium botulinum*, e foi descoberta em 1897 pelo médico belga Émile Van Ermengem, que a identificou como a causa do botulismo, uma doença grave que pode levar à paralisia muscular e até mesmo à morte^{4,5}.

A história da toxina botulínica teve início no final do século 18, quando Justinus Kerner publicou o primeiro relato sobre o botulismo^{5,8}. Após uma série de mortes resultantes de intoxicação decorrente da ingestão de linguiças defumadas em Württemberg, Alemanha^{5,8}. Assim, as tragédias foram associadas a contaminação dos alimentos pelos esporos da bactéria *Clostridium botulinum*^{5,8}. Na época, utilizou-se o termo “veneno”, pois o microrganismo era desconhecido, mas percebeu-se que essa substância afetava o sistema nervoso motor e autônomo, interferindo em sua excitabilidade^{5,8}. Somente em 1897, é que Emile Van Ermengen, descobriu mais a respeito do microrganismo *Clostridium botulinum*, bem como seu mecanismo de ação^{6,7}.

Em 1978, Alan Scott realizou os primeiros testes da toxina botulínica tipo A em seres humanos para tratar o estrabismo^{9,12}. Posteriormente, sua aplicação foi ampliada para o tratamento de distonias segmentares, tremores e outras condições. Quanto aos fins esté-

ticos, em 1987, a médica oftalmologista Jean Carruthers notou que as linhas de expressão em suas pacientes desapareciam após a aplicação da toxina para tratar o blefaroespasmo^{6,7}.

Desde então, a toxina botulínica passou a ser utilizada para tratar uma série de condições médicas, incluindo espasmos musculares, distonia cervical, bruxismo, paralisia facial, enxaqueca e sudorese intensa⁹. No entanto, a toxina botulínica ficou mais conhecida pelo seu uso estético, principalmente para o tratamento de rugas faciais¹⁵.

No Brasil, introdução da toxina botulínica foi direcionada inicialmente para o tratamento de problemas neurológicos e ocorreu em 1992 para indicações terapêuticas e, posteriormente, em 2000, foi autorizada também para o tratamento de rugas e hiperidrose axilar e palmar^{6,16}.

FARMACOLOGIA

O mecanismo de ação da toxina botulínica está relacionado à sua capacidade de bloquear a liberação de acetilcolina, um neurotransmissor que é responsável por transmitir sinais nervosos para os músculos¹³. Ao se ligar a proteínas específicas nas terminações nervosas, a toxina botulínica impede a liberação de acetilcolina, fazendo com que os músculos fiquem menos contraídos e reduzindo assim a sua atividade¹².

As vias de administração deste produto podem ser várias, incluindo a injeção intramuscular, a injeção intradérmica e a injeção subcutânea, dependendo da condição que está sendo tratada, da localização dos músculos afetados e da dose necessária¹⁷. Após a administração da toxina, os efeitos começam a ser observados em alguns dias e podem durar de três a seis meses, dependendo da dose e da área tratada¹².

ARMAZENAMENTO

O armazenamento da toxina botulínica deve ser de acordo com a instrução do fabricante, contida na bula, assim como ocorre com qualquer outro produto para saúde¹⁸. Nelas, estão contidas as diretrizes específicas que devem ser seguidas, sendo que a maioria delas deve ser armazenada entre 2°C e 8°C, em conformidade com as condições de refrigeração apropriadas¹⁹.

Antes da aplicação, é necessário reconstituir a toxina em solução fisiológica estéril, com uma concentração de 0,9%, e, em seguida, conforme a indicação da maioria dos fabricantes, a solução deve ser utilizada dentro de 24 horas, e deve ser acondicionada

entre 2°C e 8°C²⁰. Assim, é crucial seguir as recomendações do fabricante, pois o armazenamento por um período mais longo do que o recomendado pode comprometer sua eficácia e aumentar o risco de contaminação¹⁸.

INDICAÇÕES

Embora seja mais conhecida pelo seu uso na área da estética, a toxina botulínica tem diversos usos terapêuticos⁸. A substância pode ser utilizada no tratamento de condições médicas como a enxaqueca, bruxismo, espasmos musculares, paralisia facial, distonia cervical, e hiperidrose¹⁰.

ENXAQUECA

A enxaqueca é caracterizada por uma dor de cabeça intensa e recorrente, que geralmente afeta apenas um lado da cabeça e pode durar de 4 a 72 horas, podendo ser associada a outros sintomas, como fotofobia, fonofobia e náusea²¹. Acredita-se que a causa seja a inflamação neurogênica dos vasos sanguíneos meníngeos e da dura-máter, que é ativada pela estimulação aferente trigeminal²². Quando ocorrem mais de 15 episódios por mês durante 3 meses, a condição é considerada como enxaqueca crônica, enquanto menos de 15 episódios são classificados como enxaqueca episódica²³.

Estudos indicam que a toxina botulínica apresenta efeitos positivos no tratamento da enxaqueca a partir da 12^a semana e proporciona uma redução significativa na dor de cabeça na 56^a semana²⁴. Uma pesquisa recente demonstrou que a aplicação de 150 a 195 unidades de toxina botulínica do tipo A possuem efeitos positivos na redução dos sintomas da enxaqueca, com poucos efeitos colaterais²⁵. Em pacientes com enxaqueca crônica, no entanto, a dose de 195 unidades parece ser mais eficaz na redução dos dias de dor de cabeça, devido ao uso excessivo de outros medicamentos, enquanto em pacientes que não fazem uso de medicamentos, doses de 150 unidades já são eficazes²⁶.

Na administração da toxina botulínica para enxaqueca, é importante seguir um protocolo de 32 locais fixos, distribuídos em diferentes regiões da cabeça e do pescoço, sendo eles: em temporal (oito locais), occipitofrontal (seis), trapézio (seis), prócer (um), corrugadores (dois), frontal (quatro) e músculos paravertebrais cervicais (quatro)²⁷.

BRUXISMO

O bruxismo é uma condição comum em que os músculos da mastigação se contraem repetidamente, levando ao aperto ou ranger dos dentes²⁸. Ele pode ocorrer durante o sono (bruxismo do sono) ou durante a vigília (bruxismo da vigília), sendo uma condição com prevalência em adultos²⁹.

Essa circunstância pode levar a problemas dentários, como abrasão e mobilidade dentária, fraturas de restaurações dentárias, hipertrofia do músculo masseter e dores na articulação temporomandibular³⁰. Fatores como estresse emocional, distúrbios neurológicos, certas drogas e problemas oclusais são possíveis causas, porém a etiologia e fisiopatologia do bruxismo ainda não estão completamente compreendidas, embora pareça ter uma origem multifatorial mediada pelo sistema nervoso central e autônomo²⁹.

O método de aplicação da toxina botulínica para o tratamento do bruxismo envolve a injeção do medicamento em pontos específicos dos músculos da mastigação, como o masseter, prócer e o frontal²⁸. A quantidade de toxina utilizada varia de acordo com cada caso, mas geralmente é entre 25 e 50 unidades em cada ponto de injeção, totalizando de 75 a 200 unidades por sessão³¹.

Atualmente, tem-se demonstrado que o tratamento com toxina botulínica é eficaz na redução da atividade muscular em pacientes com bruxismo, levando a uma diminuição significativa na dor associada à esta condição, e a melhora da função da articulação temporomandibular³². Além disso, a aplicação desta proteína parece ter efeitos duradouros, com uma redução na atividade muscular por até seis meses após a injeção³³.

ESPASMOS MUSCULARES

Os espasmos e tiques são movimentos involuntários que ocorrem de forma recorrente e abrupta, sendo classificados como tiques motores ou fônicos, podendo ocorrer fora do contexto da atividade normal e podem afetar significativamente a qualidade de vida dos indivíduos que os apresentam³⁴. A toxina botulínica mostra eficácia no tratamento de distonia, bruxismo, tremores, tiques, mioclonias, síndrome das pernas inquietas, discinesia tardia e uma variedade de outros sintomas³⁵.

Além disso, este fármaco é capaz de reduzir significativamente a intensidade e a frequência dos espasmos musculares, melhorando a qualidade de vida dos pacientes afetados por essas condições³⁶. Um estudo demonstrou que a toxina botulínica foi utilizada com su-

cesso no tratamento de pacientes com síndrome de Tourette com tiques focais, podendo ser utilizada para tratar uma ampla gama de distúrbios neurológicos do movimento³⁷.

A toxina botulínica pode tratar uma ampla variedade de distúrbios do movimento hiperkinético, sendo que a dosagem e o método de aplicação podem variar de acordo com a condição a ser tratada e a resposta individual do paciente³⁸. Durante as últimas quatro décadas, sua utilização tem se expandido progressivamente, fazendo dela uma das drogas mais versáteis disponíveis atualmente³⁹. Com o constante avanço da pesquisa sobre os seus mecanismos de ação, o desenvolvimento de novas formulações e melhores métodos de administração, é esperado que o campo da terapia com essa substância continue a crescer ainda mais no futuro⁴⁰.

PARALISIA FACIAL

O tratamento da paralisia facial com toxina botulínica é focado em reduzir os movimentos excessivos dos músculos do rosto que causam assimetria na expressão facial⁴¹. A paralisia facial pode ocorrer em cerca de 1 em cada 60 pessoas durante a vida e é comum a ocorrência de movimentos involuntários anormais, chamados hipercinesias⁴². Porém, não há uma dosagem padronizada para sua utilização, mas a terapia adjuvante com fisioterapia pode melhorar ainda mais os resultados²⁷.

A técnica deve ser cuidadosa para evitar complicações como o cíamento ou fechamento anormal da pálpebra superior, aplicando no músculo orbicular centralmente na pálpebra superior e evitando a aplicação na direção medial da pálpebra inferior, que pode causar epífora ou diplopia⁴³. Os efeitos benéficos começam a ser observados em cerca de 1 mês e o tratamento deve ser acompanhado por meio de técnicas de *biofeedback* de espelho (processo que envolve a utilização de dispositivos eletrônicos que medem funções e fornecem feedback visual ou auditivo para o médico)⁴⁴. As aplicações costumam durar mais de 6 meses, o que é um período mais longo do que o observado em outras áreas de tratamento⁴⁵.

DISTONIA CERVICAL

A distonia cervical, também conhecida como torcicolo espasmódico, é uma condição neurológica que se caracteriza pela ocorrência de contrações musculares involuntárias no pescoço, o que leva a movimentos anormais e posturas anormais da cabeça⁴⁶. Essa

condição pode ser tratada com o uso da toxina botulínica, que age bloqueando a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas dos músculos afetados, o que resulta em relaxamento muscular⁴⁷.

A aplicação é realizada diretamente no músculo afetado, reduzindo a atividade muscular anormal e melhorando a postura da cabeça⁴⁸. Os sorotipos mais utilizados da toxina para tratamento de distonia cervical são o tipo A e o B, já a dosagem varia de acordo com o tamanho e a localização dos músculos afetados, além da gravidade da condição^{49,50}.

Embora a terapia com toxina botulínica tenha substituído em grande parte a terapia com medicamentos e intervenção cirúrgica periférica (como a cervical miectomia ou rizotomia) nas últimas quatro décadas, a estimulação cerebral profunda pode ser necessária em alguns casos, especialmente aqueles que não respondem ao tratamento e que exibem características diatônicas importantes além da região cervical⁵¹. Além disso, muitos pacientes podem se beneficiar da fisioterapia, especialmente desenvolvida para melhorar a amplitude de movimento do pescoço e prevenir contraturas⁵⁰. Um estudo recente mostra que alguns pacientes descontinuam o tratamento a longo prazo devido duração do efeito e à necessidade de reaplicação, por motivos financeiros, por tanto, é necessária a associação de outros procedimentos, como fisioterapia por exemplo, para um melhor resultado⁵².

HIPERIDROSE (SUDORESE INTENSA)

A transpiração é uma resposta fisiológica normal que ocorre devido ao aumento da temperatura corporal ou ao estresse⁵³. Esta resposta é controlada pelo sistema nervoso simpático, que estimula a liberação de suor pelas glândulas ecrinas através da ativação dos receptores muscarínicos pela acetilcolina dos neurônios pós-ganglionares⁵⁴.

Os locais de alta densidade de glândulas ecrinas incluem as palmas das mãos, plantas dos pés, testa e axilas⁵⁵. Entretanto, em alguns indivíduos, a sudorese pode se tornar excessiva além do que é considerado fisiologicamente normal em resposta a estímulos, caracterizando a hiperidrose⁵⁶. A hiperidrose pode ser altamente debilitante para as atividades rotineiras da vida diária de alguns pacientes e pode afetar negativamente a qualidade de vida⁵⁷. Primeiramente é realizado um tratamento com cloreto de alumínio, e, caso não se obtenha sucesso, a toxina botulínica pode oferecer uma estratégia de tratamento muito eficaz⁵⁸.

Locais focais de hiperidrose são tipicamente injetados superficialmente com toxina botulínica⁵³. Conforme estudo realizado por Wang e colaboradores, 2021, doses de 50 unidades de toxina botulínica (tipo A), em cada axila, foram capazes de reduzir a sudorese em 50% ou mais em 94% dos pacientes, em um estudo com 320 pacientes⁵⁹.

Antes de fazer qualquer tratamento, é importante que o paciente passe por uma boa anamnese e esteja acometido por hiperidrose por pelo menos 6 meses⁶⁰. Estas preocupações se justificam para que seja possível descobrir as possíveis condições causadoras, como condições endócrinas ou metabólicas, distúrbios neurológicos e doenças neoplásicas⁵⁴. Então no momento da anamnese essas questões devem ser descartadas, e caso haja suspeita de alguma doença mais grave, é necessário rever se há possibilidade de aplicação ou deve-se tratar a enfermidade primeiro⁶¹. Entretanto, a toxina botulínica tem se mostrado uma opção de tratamento altamente eficaz para pacientes com hiperidrose resistentes a outras terapias⁶².

UTILIZAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NA ESTÉTICA

A toxina botulínica é utilizada na área da estética para tratar rugas faciais e linhas de expressão⁶³. O fármaco age paralisando temporariamente os músculos, dando uma aparência mais jovem ao rosto¹¹. Os resultados são visíveis em poucos dias, durando em média de 4 a 6 meses, e esse tempo pode variar dependendo do local aplicado, doses, armazenamento e das particularidades de cada paciente⁶⁴.

REDUÇÃO DE RUGAS FACIAIS

As rítipides faciais, mais conhecidas como rugas, são resultado da perda de colágeno com o passar dos anos, e também da contração repetida dos músculos subjacentes à pele, que causam envelhecimento e dobras cutâneas⁶⁵. A toxina botulínica é uma opção de tratamento eficaz para essas rugas dinâmicas, especialmente na região superior do rosto, além de corrigir assimetrias e o posicionamento da sobrancelha⁶⁶.

Alguns músculos tratados incluem o orbicular do olho, prócer, corrugador do supercílio e músculo frontal, e através das aplicações é possível reduzir as rugas dinâmicas, corrigir assimetrias faciais e realçar as características de gênero⁶⁷. No entanto, não é indicada para o tratamento de rugas estáticas ou profundas decorrentes do envelhecimento natural da pele⁶⁸.

SORRISO GENGIVAL

O sorriso é uma das características mais importantes do rosto, pois é usado para expressar emoções⁶⁹. Anatomicamente, é composto por um grupo de músculos localizados na parte média e inferior do rosto, que resultam na exposição dos dentes e de uma pequena quantidade de gengiva⁷⁰.

Para diagnosticar o sorriso gengival, é necessário classificar o nível de gengiva exposta levando em conta fatores como idade, gênero e saúde periodontal do paciente⁷¹. Quando mais de 2 mm de gengiva ficam expostos durante o sorriso, é considerado um “sorriso gengival”, o que pode causar desconforto para o paciente⁷². É importante também identificar as causas do sorriso gengival, que geralmente são uma combinação de fatores, incluindo a contração excessiva dos músculos da parte média do rosto, crescimento vertical exagerado do maxilar, desproporcional aos dentes anteriores e lábio superior mais curto do que o normal⁷³.

Existe uma opção de tratamento minimamente invasiva para o sorriso gengival, que é a aplicação da toxina botulínica, que substitui a cirurgia odontológica⁶⁹. A toxina botulínica impede a contração muscular e relaxa a musculatura dos lábios, proporcionando um resultado harmonioso quando aplicada corretamente no músculo alvo⁷⁰. A dosagem do produto é determinada pela necessidade individual de cada paciente, porém, um estudo revelou que podem ser realizadas aplicações de até 10 unidades bilateralmente, embora 2 unidades já demonstrem resultados satisfatórios⁷⁴.

AVALIAÇÃO DA ANATOMIA NA APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA

Os profissionais que atuam realizando procedimentos utilizando toxina botulínica devem ter conhecimento da anatomia, já que os tratamentos vão depender basicamente da aplicação nos músculos de interesse^{4,75}.

A toxina botulínica age na junção neuromuscular, permitindo tratar praticamente todos os músculos da face⁷⁶. Sem um conhecimento adequado da anatomia, pode ocorrer paralisia accidental de músculos não desejados, o que leva a uma aparência distorcida do rosto⁷⁷. Além disso, é essencial saber onde aplicar o fármaco para garantir que o tratamento seja eficaz, por tanto, os profissionais que a aplicam a substância devem ter um conhecimento aprofundado da anatomia facial e muscular para garantir a segurança e eficácia do procedimento⁷⁸.

CONTRAINDICAÇÕES DA UTILIZAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA

É de extrema importância compreender as contraindicações associadas ao uso da toxina botulínica⁷⁶. Altas doses administradas podem gerar anticorpos em cerca de 10% dos pacientes, e, neste caso, é recomendável que doses mínimas sejam aplicadas em cada sessão⁷⁹.

Em relação as interações medicamentosas, se o fármaco for administrado ao mesmo tempo que medicamentos que inibem a ação da acetilcolina ou bloqueadores neuromusculares, pode haver um efeito sinérgico, semelhante a uma overdose, intensificando os efeitos das substâncias⁸⁰. Da mesma forma, se a toxina for administrada em conjunto com inibidores de síntese proteica, como os aminoglicosídeos, ocorrerá uma competição na clivagem da proteína associada ao sinaptossoma, que está associada aos processos sinápticos⁸¹. Essa competição pode resultar na perda de eficácia de um, ou de ambos os medicamentos, comprometendo os efeitos desejados⁷⁷.

Além disso, não é indicado a aplicação em pacientes com doenças crônicas, como por exemplo cardiopatias, diabetes descompensada e doenças autoimunes⁷⁹. Também há precauções a serem tomadas durante a gravidez e lactação, devido à falta de evidências sobre efeitos teratogênicos ou excreção da substância no leite materno⁸².

Deve-se evitar a aplicação em áreas infectadas por bactérias, fungos ou vírus⁸³. Pacientes com distúrbios neuromusculares ou neurológicos, como miastenia grave, esclerose lateral amiotrófica e síndrome de Lambert-Eaton, e aqueles com sensibilidade aos componentes da fórmula, não devem ser submetidos a esse tratamento⁸⁴. Por fim, é recomendado evitar a aplicação da toxina botulínica durante febre ou em presença de qualquer outro sintoma ou sinal de doença não esclarecida⁷⁹.

EFEITOS ADVERSOS DO USO DA TOXINA BOTULÍNICA

A incidência de efeitos adversos no tratamento com toxina botulínica é extremamente baixa, e há a ocorrência de efeitos relacionados à própria aplicação, como infecção, hematomas e sangramento⁸⁵. A aplicação de qualquer substância na pele pode causar reações locais decorrentes do trauma, como eritema, dor e equimoses (que são os mais frequentes), porém esses efeitos são normalmente de natureza leve e transitória⁸⁶. Ainda, existe a possibilidade de reações alérgicas ou de hipersensibilidade, as quais são extremamente raras⁸⁷.

Em aplicações musculares pode ocorrer difusão local ou mesmo a disseminação para a corrente sanguínea, resultando em efeitos colaterais em órgãos distintos daqueles que estão sendo tratados¹⁴. Também existe um pequeno risco de difusão entre músculos adjacentes que compartilham o mesmo invólucro aponeurótico, normalmente relacionados a funções sinérgicas ou movimentos similares⁸⁸. Além disso, pode ocorrer difusão entre músculos menores, como os da face. No entanto, a probabilidade de migração distante através de transporte axonal ou hematogênico é extremamente baixa⁸⁹.

No tratamento da espasticidade, se houver difusão para um músculo sinérgico ao alvo, poderá ocorrer um efeito sinérgico benéfico, já que os músculos irão trabalhar de forma coordenada para promover um relaxamento mais abrangente⁹⁰. No entanto, se a difusão ocorrer para um músculo diferente, isso seria considerado um efeito adverso real, uma vez que poderia enfraquecer um músculo que não apresentava problemas anteriormente⁴⁵.

Outro efeito que pode ocorrer é uma resposta imune em tratamentos prolongados⁸⁶. A probabilidade de imunogenicidade com a toxina botulínica do tipo A é ínfima, já para a do tipo B as chances são maiores¹⁷.

A ptose palpebral é uma das complicações mais graves e relevantes das aplicações relacionadas à estética. É caracterizada por uma queda de 1 a 2 mm na pálpebra, podendo afetar a visão, pois pode obscurecer a parte superior da íris⁹¹. Esta complicação geralmente regide espontaneamente em 2 a 4 semanas, todavia, se o paciente quiser agilizar o tratamento e potencializar a recuperação pode ser realizada a aplicação de eletroterapia no local⁹².

Na face, a aplicação de forma incorreta da toxina botulínica pode levar à assimetrias⁹³. Caso ocorram, estas podem ser corrigidas através de um retoque nos músculos responsáveis após 15-20 dias⁹⁴. O uso da toxina apresenta riscos, porém, geralmente são leves e temporários⁹⁵.

Para evitar reações adversas de forma geral, é necessário seguir protocolos, respeitar normas, indicações e cumprir a orientação das doses com precisão, além de contar com profissionais experientes e com conhecimento de anatomia humana⁷⁵.

CONCLUSÃO

Através deste estudo ficou evidente a crescente aceitação da toxina botulínica como uma opção terapêutica versátil e eficaz em diversas áreas da medicina. Sua capacidade de relaxar a musculatura, proporcionando alívio de sintomas e melhorando a qualidade

de vida dos pacientes em condições como espasticidade, distonias, enxaquecas, e condições dermatológicas como hiperidrose e espasmos faciais.

Outro ponto importante observado foi a segurança e a personalização dos tratamentos utilizando este fármaco, incluindo a avaliação do paciente, seleção da dose e técnica de administração apropriada. Ainda, mostrou-se a necessidade contínua de pesquisa clínica e o acompanhamento dos pacientes, o que é essencial para compreender seus efeitos, aprimorando os protocolos terapêuticos, além da importância da utilização de boas práticas pelos profissionais de saúde, especialmente na administração segura deste procedimento.

Esta revisão destacou não apenas a eficácia da toxina botulínica, mas também a necessidade de abordagens personalizadas e seguras. Espera-se que trabalho inspire futuras pesquisas que visam melhorar a saúde e o bem-estar dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. HAFEEZ, M.. U. et al. Exploring the role of botulinum toxin in critical care. **Expert Review of Neurotherapy**. Estados Unidos da América, v. 21, n. 8, p. 881-894, ago. 2021.
2. MENEZES, C. G.; JUNIOR, Omero M. R. Toxina botulínica tipo A: ação farmacológica e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais. **Research, Society and Development**. [S.L.], v. 11, n. 14, p. 1-9, out. 2022.
3. PEREIRA, E.N.; HASSAN, H. Impact of botulinum toxin for facial aesthetics on psychological well-being and quality of life: Evidence-based review. **Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS**. [S.L], v. 75, n. 12, p. 4450–4463, jun. 2022.
4. KARBASSI, E.; NAKHAE, N.; ZAMANIAN, M. The efficacy and complications of a new technique of Abobotulinum-toxin A (Dysport) injection in patients with glabellarlines. **Journal of cosmeticdermatology**. [S.L.], v. 18, n. 1, p. 55–58, out. 2019.
5. BACH, K.; SIMMAN, R. The multispecialty toxin: A literature review of botulinum toxin. **Plastic and reconstructive surgery. Global open**, v. 10, n. 4, p. 1-9, abr. 2022.

6. LACKOVIĆ, Z. Botulinum toxin and pain. **Handbook of experimental pharmacology**. [S.L.], v. 263, p. 251–264, jan. 2021.

7. SETHI, N. et al. A Review of Complications Due to the Use of Botulinum Toxin A for Cosmetic Indications. **Aesthetic Plastic Surgery**. [S.L.], v. 45, n. 1, p. 1210–1220, out. 2021.

8. GOODMAN, G. J. et al. Facial aesthetic injections in clinical practice: Pretreatment and post treatment consensus recommendations to minimise adverse outcomes: Facial Consensus Recommendations. **The Australasian journal of dermatology**. [S.L.], v. 61, n. 3, p. 217–225, ago. 2020.

9 WHITCUP, S. M. A história da toxina botulínica na medicina: uma jornada de mil anos. **Manual de farmacologia experimental**. [S.L.], n.1, v. 263, p. 3–10, ago. 2021.

10. DRESSLER, D.; JOHNSON, E. A. Botulinum toxin therapy: past, present and future developments. **J Neural Transm (Vienna)**. Áustria, v. 129, n. 5, p. 829-833, jun. 2022.

11. PEREIRA, E.N.; HASSAN, H. Impact of botulinum toxin for facial aesthetics on psychological well-being and quality of life: Evidence-based review. **Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS**. [S.L.], v. 75, n. 12, p. 4450–4463, jun. 2022.

12. BRITO, A. S.; BARBOSA, D. B. M. A utilização da toxina botulínica tipo a para alcançar a estética facial. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**. [S.L.], v. 36, n.70, p. 75-86, jun. 2020.

13. BORBA, A.; MATAYOSHI, S.; RODRIGUES, M. Avoiding Complications on the Upper Face Treatment With Botulinum Toxin: A Practical Guide. **Aesthetic Plastic Surgery**. [S.L.], v. 46, n.1, p. 385-394, ago. 2022.

14. PETRACCA, M. et al. Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment for acquired cervical dystonia: a 25-year follow-up. **Journal of neurology**. [S.L.], v. 270, n. 1, p. 340–347, jan. 2023.

15. NG, Z. Y.; LELLOUCH, A. G. Use of micro botulinumtoxin for a face-lifting effect: A systematic review. **Dermatologic surgery**. [S.L.], v. 48, n. 8, p. 849–854, ago. 2022.

16. SOUSA-DIAS, C. R. The history of botulinum toxin in Brazil. **Brazilian Archives of Ophthalmology**. Brasil, v. 85, n. 1, p. 5-9, out. 2021.

17. PALAZÓN-GARCÍA, R.; BENAVENTE-VALDEPEÑAS, A. M. Botulinum Toxin: From Poi-son to Possible Treatment for Spasticity in Spinal Cord Injury. **International Journal of Molecular Sciences**. Espanha, v. 22, n. 9, p. 4886-4898, mai. 2021.

18. PARK, K. Y. et al. Potency and quality of reconstituted botulinumneuro toxin type A according to storage temperatures. **Dermatologic surgery**. [S.L.], v. 46, n. 12, p. 1657–1660, dez. 2020.

19. SHOME, D.; KAPOOR, R.; KHARE, S. Two different types of botulinum toxins: Is there a difference in efficacy and longevity?. **Journal of cosmetic dermatology**. [S.L.], v. 18, n. 6, p. 1635–1641, mai. 2019.

20. ALGHONAIM, Y. et al. Injection site pain, onset and duration of action of botulinumtoxin reconstituted in normal saline with and without sodium bicarbonate: A prospective, single center, randomized, double-blind interventional study. **Plastic surgery (Oakville, Ont.)**. [S.L.], v. 30, n. 3, p. 227–232, ago. 2022.

21. KĘPCZYŃSKA, K.; DOMITRZ, I. Botulinum toxin - A current place in the treatment of chronic migraine and other primary headaches. **Toxins**. [S.L.], v. 14, n. 9, p. 619, set. 2022.

22. BECKER, W. J. Botulinum toxin in the treatment of headache. **Toxins**. [S.L.], v. 12, n. 12, p. 803, dez. 2020.

23. MATAK, I. et al. Mechanisms of botulinum toxin type A action on pain. **Toxins**. [S.L.], v. 11, n. 8, p. 459, ago. 2019.

24. PAK, Aygul T.; ÜSTÜN; İsmet; SENGUL, Yıldızhan. Botulinum toxin type A wear-off phenomenon in chronic migraine patients: how long does the maximum efficiency last?. **Neuro-Psychiatry Archives**. Turquia, v. 70, n. 10, p. 886- 890, out. 2021.

25. RACITI, L. et al. Chronic migraine: A narrative review on the use of botulinum toxin with clinical indications and future directions. **Journal of integrative neuroscience**. [S.L.], v. 21, n. 5, p. 141, ago. 2022.

26. MIMEH, H. et al. A critical review of botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic migraine in adults. **Aesthetic surgery journal**. [S.L.], v. 39, n. 8, p. 898-907, jul. 2019.

27. WATSON, N. A. et al. Non-aesthetic uses of botulinum toxin in the head and neck. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**. Londres, v. 278, n.11, p. 4147-4154, mar. 2021.

28. PATEL, J.; CARDOSO, J. A.; MEHTA, S. A systematic review of botulinum toxin in the management of patients with temporomandibular disorders and bruxism. **British dental journal**. [S.L.], v. 226, n. 9, p. 667-672, mai. 2019.

29. KAYA, D. I.; ATAOGLU, H. Botulinum toxin treatment of temporomandibular joint pain in patients with bruxism: A prospective and randomized clinical study. **Nigerian journal of clinical practice**. [S.L.], v. 24, n. 3, p. 412-417, mar. 2021.

30. VAVRINA, J.; VAVRINA, J. Bruxism: Classification, Diagnostics and treatment. **Praxis**. Alemanha, v. 109, n. 12, p. 973-978, set. 2020.

31. NÚÑEZ, T. F.; MAACH, S. A.; ESCODA, C. G. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism: Systematic review. **Journal section: Oral Medicine and Pathology**. Espanha, v. 24, n. 4, p. 416-424, jul. 2019.

32. CHEN, Y. et al. Effectiveness of botulinum toxin injection on bruxism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Aesthetic plastic surgery**. [S.L.], v. 47, n. 2, p. 775–790, jan. 2023.

33. HOSGOR, H.; ALTINDIS, S. Efficacy of botulinum toxin in the management of temporomandibular myofascial pain and sleep bruxism. **Journal of the Korean Association of oral and maxillofacial surgeons**. Turquia, v. 46, n. 5, p. 335–340, mai. 2020.

34. MIHAI, E. E. et al. A systematic review on extra corporeal shock wave therapy and botulinum toxin for spasticity treatment: a comparison on efficacy. **European journal of physical and rehabilitation medicine**. [S.L.], v. 58, n. 4, p. 565–574, abr. 2022.

35. MANEKSHA, V. et al. Outcomes of a regional variant of botulinum toxin type A in the treatment of essential blepharospasm and hemifacial spasms: A retrospective study. **Indian journal of ophthalmology**. Índia, v. 69, n. 10, p. 2777–2781, set. 2021.

36. TEEKAPUT, C.; TEEKAPUT, K.; THIANKHAW, K. Preseptal and pretarsal botulinum toxin injection in hemifacial spasm and blepharospasm: A 10-year comparative study. **Therapeutics and clinical risk management**. Tailândia, v. 19, p. 35–42, jan. 2023.

37. ANANDAN, C.; JANKOVIC, J. Botulinum Toxin in Movement Disorders: An Update. **Toxins (Basel)**. Estados Unidos da América, v. 13, n. 42, p. 1-31, jan. 2021.

38. ZALYALOVA, Z. A. Hemifacial spasm. **Zhurnalneurologii i psichiatriiimeni S.S. Kor-sakova**. Rússia, v. 120, n. 8, p. 140–147, jan. 2020.

39. DONG, H. et al. Botulinum toxin relieves anxiety and depression in patients with hemifacial spasm and blepharospasm. **Neuropsychiatric disease and treatment**. China, v. 15, p. 33–36, dez. 2019.

40. TRAINI, C.; VANNUCCHI, M. G. The Botulinum Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity: The Double-Face of the Neurotoxin. **Toxins (Basel)**. Itália, v. 11, n. 11, p. 614-628, out. 2019.

41. SALLES, A. G. et al. Management of post-facelift facial paralysis with botulinum toxin-type A. **Aesthetic surgery journal**. [S.L.], v. 42, n. 3, p. 144–150, abr. 2022.

42. WAMKPAH, N. S. et al. Physicaltherapy for iatrogenic facial paralysis: A systematic review: A systematic review. **JAMA otolaryngology-head&necksurgery**. Washington, v. 146, n. 11, p. 1065–1072, nov. 2020.

43. VANDEWATER, T.; HETZLER, L. Botulinum toxin in facial reanimation: Map of the facial musculature and dosage. **Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinic of North America**. [S.L.], v. 31, n. 1, p. 71–83, mar. 2023.

44. STEINHÄUSER, J. et al. Multidisciplinary care of patients with facial palsy: Treatment of 1220 patients in a German facial nerve center. **Journal of clinical medicine**. Alemanha, v. 11, n. 2, p. 427, jan. 2022.

45. PICELLI, A. et al. Adjuvant treatment sassociated with botulinum toxin injection for managing spasticity: An overview of the literature. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**. [S.L.], v. 62, n. 4, p. 291-296, jul. 2019.

46. TYŚLEROWICZ, M. et al. Cervical dystonia - improving the effectiveness of botulinumtoxin therapy. **Neurologia i neurochirurgia polska**. [S.L.], v. 54, n. 3, p. 232–242, abr. 2020.

47. RODRIGUES, F. B. et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. **Cochrane data base of systematic reviews**. Brasil, v. 11, n. 11, p. 1-79, nov. 2020.

48. HU, Y. et al. Retroform cervical dystonia: Target muscle selection and efficacy of botulinum toxin injection. **Frontiers in neurology**. [S.L.], v. 13, p. 1-10, jul. 2022.

49. AJI, R. et al. Efficacy of botulinum toxin type B (rimabotulinumtoxinB) in patients with cervical dystonia previously treated with botulinum toxin type A: A post-marketing observational study in Japan. **eNeurologicalSci**. Japão, v. 25, n. 100374, p. 1-7, out. 2021.

50. MARSILI, L. et al. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin treatment for cervical dystonia: a critical reappraisal. **Expert OpinDrugSaf**. [S.L.], v. 20, n. 6, p. 695-705, jun. 2021.

51. SŁAWEK, J.; JOST, W. H. Botulinum neurotoxin in cervical dystonia revisited - recent advances and unanswered questions. **Neurologia i neurochirurgia polska**. Polônia, v. 55, n. 2, p. 125–132, abr. 2021.

52. DRESSLER, D.; SABERI, F. A.; ROSALES, Raymond L. Botulinum toxin therapy of dystonia. **J Neural Transm (Vienna)**. Áustria, v. 128, n. 4, p. 531-537, abr. 2021.

53. NAWROCKI, S.; CHA, J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Therapeutic options. **Journal of the American Academy of Dermatology**. [S.L.] v. 81, n. 3, p. 669–680, set. 2019.

54. MELO, J. R. et al. Botulinum toxin in the treatment of residual limbhyperhidrosis: A systematic review. **Rehabilitación (Madrid. Internet)**. Espanha, v. 57, n. 3, p. 100754, fev. 2023.

55. CHUDRY, H. The treatment of palmar hyperhidrosis - a systematic review. **International journal of dermatology**. [S.L.], v. 61, n. 11, p. 1303–1310, nov. 2022.

56. RUMMANEETHORN, P.; CHALERMCHAI, T. A comparative study between intra dermal botulinum toxin A and fractional microneedle radio frequency (FMR) for the treatment of primary axillary hyperhidrosis. **Lasers in medical Science**. [S.L.], v. 35, n. 5, p. 1179–1184, jan. 2020.

57. BÉRARD, M. et al. Factors associated with efficacy of botulinum toxin a injections in primary axillary hyperhidrosis: A retrospective study of ninety patients. **Dermatologic-therapy**. [S.L.], v. 35, n. 8, p. 15-25, mai. 2022.

58. ARORA, G. et al. Treatment of Axillary hyperhidrosis. **Journal of Cosmetic Dermatology**. [S.L.], v. 21, n. 1, p. 62-70, jul. 2021.

59. WANG, J. V.; SAEDI, Nazanin; ZACHARY, Christopher B. Hyperhidrosis and Aesthetics. **HandbExpPharmacol**. Suiça, v. 263, n. 1, p. 161-170, jul. 2021.

60. CAMPANATI, A. et al. The pharmacological treatment and management of hyperhidrosis. **Expert opinion on pharmacotherapy**. [S.L.], v. 23, n. 10, p. 1217-1231, jul. 2022.

61. GEOGHEGAN, L. et al. The use of botulinum toxin in the management of hidradenitissuppurativa: A systematic review. **Plastic and reconstructive surgery. Global open**. Londres, v. 10, n. 11, p. 1-6, ago. 2022.

62. HUA, V. J. et al. Hyperhidrosis affects quality of life in hidradenitissuppurativa: A prospective analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**. [S.L.], v. 82, n. 3, p. 753-754, mar. 2020.

63. MENEZES, M. A. B. et al. Correlação, aplicabilidade e eficácia da toxina botulínica tipo a para tratamento e prevenção de rugas faciais: uma revisão da literatura. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação- REASE**. Brasil. v. 8, n. 5, p. 1010-1021, mai. 2022.

64. FAROLCH-PRATS, L.; NOME-CHAMORRO, C. Facial contouring by using dermal fillers and botulinum toxin A: A practical approach. **Aesthetic plastic surgery**. [S.L.], v. 43, n. 3, p. 793-802, jun. 2019.

65. KATTIMANI, V. et al. Botulinum toxin application in facial esthetics and recent treatment indications (2013-2018). **Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry**. [S.L], v. 9, n. 2, p. 99–105, jun. 2019.

66. BIELLO, A.; ONEY, R.; ZHU, B. Botulinum Toxin Treatment Of The Upper Face. **Stat-Pearls Publishing**. [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-9, set. 2022.

67. LI, K. et al. Application of nonsurgical modalities in improving facial aging. **International journal of dentistry**. [S.L.], v. 2022, p. 1-18, mar. 2022.

68. GANGIGATTI, R. et al. Efficacy and safety of Botulinum toxin A for improving esthetics in facial complex: A systematic review. **Brazilian dental journal**. [S.L.], v. 32, n. 4, p. 31–44, jan. 2021.

69. POLO, M. Botulinum toxin and smile design. **Dental clinics of North America**. [S.L.], v. 66, n. 3, p. 419–429, jan. 2022.

70. DURUEL, O. et al. Treatment of various types of gummy smile with botulinum toxin-A. **The journal of craniofacial surgery**. [S.L.], v. 30, n. 3, p. 876–878, jan. 2019.

71. ROJO-SANCHIS, C. et al. Non-Surgical Management of the Gingival Smile with Botulinum Toxin A-A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of clinical medicine**. [S.L.], v. 12, n. 4, out. 2023.

72. SORIS, B. A. T. et al. Botulinum toxin-A in the treatment of excessive gingival display: A clinical study. **Journal of maxillofacial and oral surgery**. [S.L.], v. 21, n. 1, p. 51–57, ago. 2022.

73. GOUVEIA, B. N.; FERREIRA, L. L. P.; SOBRINHO, H. M. R. O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos. **Revista brasileira militar de ciências**. Brasil. v. 6, n. 16, p. 56-63, dez. 2020.

74. MOREIRA, D. C. et al. Application of botulinum toxin type A in gummy smile: case report. **RGO - Revista Gaúcha de Odontologia**. Brasil, v. 66, n. 4, p. 1-5, nov. 2019.

75. KROUMPOUZOS, G. et al. Complications of Botulinum toxin A: An update review. **J Cosmet Dermatol**. [S.L.], v. 20, n. 6, p. 1585-1590, abr. 2021.

76. SERRERA-FIGALLO, M. A. et al. Use of botulinum toxin in orofacial clinical practice. **Toxins**. [S.L.], v. 12, n. 2, p. 112, mai. 2020.

77. PECORA, C. S.; SHITARA, D. Botulinum toxin type A to improve facial symmetry in facial palsy: A practical guideline and clinical experience. **Toxins**. [S.L.] v. 13, n. 2, p. 159, dez. 2021.

78. MOURA, M. M.; FERREIRA, L. A.; BARROS, R. R. Toxina botulínica e ácido hialurônico: a importância de conhecer a anatomia facial. **Revista científica de saúde do centro universitário de Belo Horizonte e-Scientia**. [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-10, nov. 2022.

79. FUJITA, R. L. R.; HURTADO, Carola C. N. Aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. **Revista saber científico**. Brasil. v. 8, n. 1, p. 120-133, dez. 2019.

80. SEIDMAN, L. M.; BROOKS, J. K.; BASHIRELAHI, N. Botulinum toxin: a review of applications for the head and neck. **General dentistry**. [S.L.], v. 67, n. 2, p. 55-58, out. 2019.

81. YUTANI, M.; MATSUMURA, T.; FUJINAGA, Y. Efeitos de antibióticos na viabilidade e produção de toxinas por Clostridium botulinum. **Microbiologia e imunologia**. [S.L.], v. 65, n. 10, pág. 432-437, out. 2021.

82. GARG, A. M.; MYSORE, V. Dermatologic and cosmetic procedures in pregnancy. **Journal of cutaneous and aesthetic surgery**. [S.L.], v. 15, n. 2, p. 108-117, 2022.

83. HONG, S. O. Cosmetic treatment using botulinum toxin in the oral and maxillofacial area: A narrative review of esthetic techniques. **Toxins**. [S.L], v. 15, n. 2, p. 82, out. 2023.

84. BUSEY, B.; ESPARZA, M. J. A. The evidence for noncosmetic uses of botulinum toxin. **The journal of family practice**. [S.L], v. 69, n. 9, p. 447–453, ago. 2020.

85. LANDAU, M. *et al.* Botulinum toxin complications in registered and off-label aesthetic indications. **Journal of cosmetic dermatology**. [S.L], v. 19, n. 10, p. 2484–2490, set. 2020.

86. CROOK, J. L.; JAHROMI, H. A.; KONOFAOS, P. Long-term effects of repeated botulinum toxin injection in cosmetictherapeutics. **Annals of plastic surgery**. [S.L], v. 88, n. 3, p. 345–352, jan. 2022.

87. ZARGARAN, D. *et al.* Complications of cosmetic botulinum toxin A injections to the upper face: A systematic review and meta-analysis. **Aestheticsurgery jornal**. [S.L], v. 42, n. 5, p. 327–336, jan. 2022.

88. DELTOMBE, T.; LEJEUNE, T.; GUSTIN, T. Botulinum toxin type A or selective neurootomy for treating focal spastic muscle overactivity?. **Annals of physical and rehabilitation medicine**. [S.L], v. 62, n. 4, p. 220–224, set. 2019.

89. DRESSLER, D. Clinical Pharmacology of Botulinum Toxin Drugs. **Handbook of Experimental Pharmacology**. Suiça, v. 263, n.1, p. 93-106, dez. 2019.

90. HOK, P. *et al.* The central effects of botulinum toxin in dystonia and spasticity. **Toxins**. [S.L], v. 13, n. 2, p. 155, jan. 2021.

91. NESTOR, M. S. *et al.* Botulinum toxin-induced blepharoptosis: Anatomy, etiology, prevention, and therapeutic options. **Journal of cosmetic dermatology**. [S.L], v. 20, n. 10, p. 3133–3146, nov. 2021.

92. AHSANUDDIN, S. et al. Adverse Events Associated With Botox as Reported in a Food and Drug Administration Database. **Aesthetic PlastSurgery**. [S.L.], v. 45, n. 3, p. 1201-1209, Out 2020.

93. KASSIR, M. et al. Complications of botulinum toxin and fillers: A narrative review. **Journal of cosmetic dermatology**. [S.L], v. 19, n. 3, p. 570–573, dez. 2020.

94. CHEN S.; LONG J. Adverse events of botulinum toxin A in facial injection: Mechanism, prevention and treatment. **Zhongnan da xuexuebao. Yi xueban [Journal of Central South University. Medical sciences]**. [S.L], v. 44, n. 7, p. 837–844, out. 2019.

95. CHOUDHURY, S. et al. Botulinum toxin: An update on pharmacology and newer products in development. **Toxins**. [S.L.], v. 13, n. 1, p. 58, out. 2021.