



UMA REVISÃO SOBRE O EFEITO DERMATO-FISIOLÓGICO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO “A” EM RUGAS DINÂMICAS

A REVIEW ON THE DERMATO-PHYSIOLOGICAL EFFECT OF BOTULINUM TOXIN TYPE "A" ON DYNAMIC WRINKLES

DOI: 10.5281/zenodo.11431485

Mateus Domingues de Barros¹

Resumo

O uso de toxina botulínica como um procedimento estético é destaque no tratamento de linhas de expressão, um sinal visível do envelhecimento cutâneo. Diante disso, entender seu mecanismo de ação é de grande relevância clínica agindo pela inibição do neurotransmissor acetilcolina no nervo pré-sináptico. O presente artigo vem por meio da pesquisa literária em sítios de pesquisa como Pubmed, Scielo e Google Acadêmico com publicações dos últimos 6 anos (2019-2023) elucidar sobre atualizações da história, produção, síntese, marcas e administração desse componente que gera melhora na auto-estima dos pacientes, um dos pontos integrativos na saúde como ciência, sendo a partir dos resultados obtidos categorizado que sua segurança para uso encontra-se no manejo clínico de tal substância, orientações pós procedimento e conhecimento anatômico.

Palavras-chave: Botox; Rugas; Estética.

Abstract

The use of botulinum toxin as an aesthetic procedure is highlighted in the treatment of expression lines, a visible sign of skin aging. Therefore, understanding its mechanism of action is of great clinical relevance, acting by inhibiting the neurotransmitter acetylcholine in the presynaptic nerve. This article comes through literary research on research sites such as Pubmed, Scielo and Google Scholar with publications from the last 6 years (2019-2023) to elucidate updates on the history, production, synthesis, and administration of this component that generates improvement in self -patients' esteem, one of the integrative points in health as a science, and from the results obtained it is categorized that its safety for use lies in the clinical management of such a substance, guidelines and anatomical knowledge.

Keywords: Botox; Wrinkles; Aesthetics.

¹Bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário Tiradentes de Pernambuco (UNIT-PE), Especialista em Cosmetologia e Estética Facial Avançada pelo Centro Universitário Tiradentes de Pernambuco (UNIT-PE), Nutrição Clínica em Estética pela Faculdade São Marcos (FACSM), Saúde Estética pela Faculdade Novo Horizonte (FNH), Mestre e Doutorando em Bioquímica e Fisiologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Pós graduado em Procedimentos Estéticos Injetáveis pelo Instituto Paiva (PAIVA-PE). E-mail: mateusdb1@gmail.com.



Introdução

Os tratamentos estéticos são responsáveis pela lucratividade de milhões de dólares a empresas ao redor do mundo segundo a Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica (ISAPS), sendo a toxina botulínica, composto esse de origem bacteriana um dos procedimentos chave para o tratamento de rugas dinâmicas, principalmente no dorso nasal, zigomático, prócero e músculo frontal (LARA et al., 2023). Após sua descoberta e estudo foi possível identificar sua ação no sistema colinérgico inibindo a ação de acetilcolina no sistema nervoso resultando em paralisia muscular (BRIM; BURSTEIN 2023), sendo também aplicada para o estrabismo e desequilíbrio glandular como a hiperidrose (CHOUDHURY et al., 2021).

Existem diferentes tipos comerciais que diferenciam-se pelo tamanho da molécula e sítio de ligação cuja especificidade é estabelecida e patenteada por empresas de nível internacional (CROOK et al., 2022). Sua aplicação e dosagem é dependente de fatores como força de tensão do músculo sendo a unidade internacional (Ui) a estabelecida, podendo ser de 100-200 nos frascos de acordo com a diluição adotada (COSTA et al., 2020). Seu mecanismo de ação está relacionado intimamente com as cadeias formadoras da substância sendo de alto e baixo peso molecular ligados a pontos de excitação muscular (BYUN et al., 2022).

É evidente que o uso deste constituinte apesar de disseminado pode ocasionar intercorrências ao paciente caso não respeite a limitação anatômica e dosagens de segurança para evitar toxicidade, uma vez que pode resultar no botulismo (WITMANOWSKI; BLOCHOWIAK 2019). No entanto se bem executado pode ocasionar a melhora gradual da auto-estima e trazer saúde mental ao paciente que reportará jovialidade e alegria, sendo este um dos motivos para a execução destas atividade e sua popularidade no século XXI (LI et al., 2022)

Metodologia

Este trabalho consiste de uma revisão bibliográfica integrativa de um estudo descritivo transversal, tendo-se como objetivo avaliar os principais mecanismos de ação da toxina botulínica tipo “A” nos tratamentos estéticos destacando sua história



mercadológica, síntese de seu constituinte, incorporação e administração em paciente portadores de rugas dinâmicas. Foram pesquisados artigos nas principais bases de dados eletrônicos como Scielo, BVS, Springerlink, Lilacs, Google Acadêmico e PubMed com ênfase nas publicações dos últimos 6 anos. Na obtenção dos artigos, foram utilizados os descritores na língua portuguesa e inglesa (EUA/UK), sendo os principais: Botox (Botox), Acetilcolina (Acetylcholine), Biomedicina Estética (Aesthetic Biomedicine) e Paralisia muscular (Muscle Paralysis). Foi possível obter como resultado 114 artigos, onde a partir de métodos de exclusão como: tempo de publicação superior a 6 anos e fuga da temática, obteve-se ao final 22 trabalhos, sendo destes 1 mais antigo por conter dados não atualizados. Foram destacados ao final a diferença entre marcas, formas de aplicação e principais intercorrências relatadas na literatura, fortalecendo o objetivo principal da pesquisa.

História e Desenvolvimento da Toxina botulínica

O botulismo é uma doença originada pela bactéria *Clostridium botulinum*, causadora de paralisia dos músculos faciais, membros e cavidades respiratórias, sendo de alta gravidade e que ao redor da história ocasionou diversas mortes diante do desconhecimento de métodos de tratamento, principalmente em marinheiros (COSTA et al., 2020). A toxina botulínica é uma substância que foi reportada pela primeira vez no século XIX por Justinus Kerner que extraiu o componente de salsichas estragadas de galpões que foram mal conservadas. Em 1905 Tchitchkine a isolou e preparou os estudos de seu mecanismo de ação, sendo em 1940 Dickson e Shevky estabeleceram que agia diretamente nas terminações nervosas (CHOUDHURY et al., 2021). Em 1977 o pesquisador Alan B. Scott iniciou seus estudos aplicados ao estrabismo, sendo em 1987 em que o microbiologista belga Van Ermengem detalhou seu isolamento na identificação da bactéria *Clostridium botulinum*. Em 1989 foi licenciada pela Food and Drug Administration (FDA) para uso no estrabismo (HONG et al. 2023; BRIM; BURSTEIN 2023).



No ano de 1977 em que foi destacado seu uso no estrabismo e blefaroespasma, demonstrou se também efeito nas linhas glabellares, sendo licenciada nesta finalidade pela empresa Oculinum que em 1989 foi comprada pela Allergan que começou a comercializar seu uso nos tratamentos de suavização de linhas de expressão em 1991 após inúmeros estudos e aprovação nos órgãos de segurança com o nome comercial de “botox” (HONG et al., 2023). Atualmente é possível identificar 7 subtipos de toxinas (A-F), sendo seus subtipos a onabotulinum (Botox) da Allergan, Prosigne pela Lanzhou, incobotulinum (xeomin) da Merz, abobotulinum (Dysport) da ipsen do tipo A e a rimabotulinumtox (myobloc) do tipo B para distonia cervical aprovada pela FDA. É possível também encontrar marcas como a meditoxina da meditox que não é comercializadas nos EUA, tendo-se também outras marcas que estão em desenvolvimento e que são denominadas de quiméricas, ou seja, origem de outros grupos bacterianos que projetam de 2 subtipos de recombinação e com especificidade de alvo, com outra sequência de aminoácidos em sua constituição (WHEELER; SMITH 2013; COSTA et al., 2020; CHOUDHURY et al., 2021). Os mesmos têm como excipientes comuns o cloreto de sódio, lactose e sacarose, sendo estáveis em PH de 6,25, neutralizando-se na reconstituição (NESTOR et al., 2020).

Os subtipos de toxina botulínica foram rotulados pelo sufixo alfa-numérico seguido pela variação da especificidade de sequência de aminoácidos da cadeia de interesse que realiza a paralisia muscular não sendo exclusivo dos canais colinérgicos. Dentre as opções a estabilização da toxina é essencial para seu êxito clínico, sendo a albumina sérica humana (HSA) essencial, reduzindo a degradação. Deste argumento a Dysport tem a duração maior por conta de seu uso estabilizado, a Xeomin não necessitando de refrigeração, tendo quantidade baixa de albumina (0,44/100 Ui) e a botox com estabilização na reconstituição assim como a Prosigne de excipiente de gelatina, dextrano e sacarose e por fim a meditoxin que não precisa de reconstituição (CHOUDHURY et al., 2021), tendo-se também a diferença pelo peso molecular (CROOK et al., 2022), e os níveis de aplicação que podem ser dérmicos, subdérmicos e intramuscular dependendo da recomendação e intuito terapêutico, estando na estética o mais superficial, principalmente na região da face (QIU et al., 2020).



Marcas como a Coretox da Coreia do Sul não possuem proteínas complexantes e são desprovidas de componentes excipientes como os mencionados, não sendo então aprovado pelo FDA (BYUN et al., 2022). É evidente que a duração de cada subtipo de toxina é dependente do composto e sexo do paciente a exemplo dos homens que demonstram maior força de tração muscular e tende a durar menos que as mulheres, e a forma de aplicação por um profissional responsável, sendo das 2 formas de avaliar o sucesso clínico, o principal, a comparação dinâmica, que consiste da técnica eletrofisiológica por mudanças no decorrer do tempo e pela amplitude do potencial do composto, sendo mais longa nos terminais nervosos que na junção neuromuscular. A toxina tipo A é a mais utilizada, sendo a B possuidora de afinidade de terminais autonômicos colinérgicos e de distúrbios secretores como excesso de salivagem ou distonia (ELEOPRA et al., 2020).

A aplicação da toxina deve seguir a orientação da musculatura alvo, a exemplo rítmicas periorais que origina-se do modelo, mandíbula, maxilar e se insere no lábio superior inferior necessitando de 2-3 unidade por ponto. O masseter se origina do arco zigomático e mandíbula necessitando de 25-30 Ui em média e as comissuras orais caídas que vem do ângulo depressor da boca originando na linha oblíqua da mandíbula, porém se mal aplicado este último na via subdérmica de 4-10 Ui, 1 cm lateral ocasiona a dificuldade de beber água (HONG et al. 2023). É claro que antes da aplicação, deve-se seguir as orientações quanto a diluição do material que pode variar de 50-100 Ui geralmente de forma estéril por material a vácuo feito com solução salina (NaCl) a 0,9, e a dosagem é eficaz quando iniciada a partir de 40 unidades em músculos muito fortes com média de 1-3 Ui por ponto (ABBAS et al., 2023).

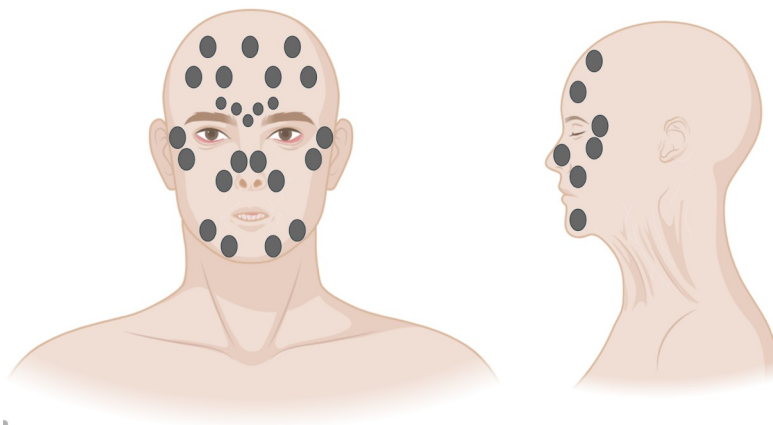
A substância melhora o quadro de envelhecimento a partir da inibição da contração dos músculos, absorção do tecido, reconstituição da gordura subcutânea e aumentando a espessura da pele, podendo ser usada principalmente em rugas glabellares com média de 20-40 unidades (Ui) dependente do sexo e pés de galinha próximo ao orbicular dos olhos de 20-40 Ui (ZHU; CHANDRAN 2023). Dosar uma quantidade e duração ideal varia de acordo com o paciente, visto a individualidade diária e genética, mesmo com uma média de 3-4 meses (MICHON 2020). O envelhecimento de regiões como o pescoço pode agravar a auto estima



severamente, podendo ter alteração no contorno principalmente nas faixas platismais e de alteração no envelhecimento da pele marcada por textura áspera e manchas, assim como terço superior da face que suporta de 26-118 Ui de aplicação (QIU et al., 2020). É evidente a melhora no bem estar emocional após o uso da toxina botulínica em disfunções estéticas, tendo-se nas escalas que avalia impressão dos pacientes baseada na intervenção clínica e controle, evidências de diminuição de sintomas depressivos, sendo os locais de maior relato bibliográfico descrito na figura 1 (COSTA et al., 2020).

O total de unidades para se tratar o terço superior é de 26-118 Ui, e tratar a região da glabella por ser um músculo de alta tensão requer atualmente 3 pontos para preservar o movimento parcial dos músculos corrugadores, evitando um olhar artificial. O dorso nasal contribui para o resultado natural contribuindo a um olhar mais naturalizado na glabella (LARA et al., 2023)

Figura 1. Visão dos pontos de aplicação da toxina botulínica no terço superior da face de maneira frontal e lateral obedecendo a musculatura correspondente.



Fonte: O autor (2024)

Apesar do grande uso clínico, deve-se seguir rigorosamente as recomendações de segurança para evitar efeitos adversos, como a exemplo de não aplicação em pacientes imunocomprometidos, doenças neuromusculares, gravidez, dermatoses ativas, cicatriz



queloides e alergia a seus constituintes. Na literatura a dose letal é de 0,09 a 0,25 mg por via intramuscular e 0,70-0,90 mg por inalação (HONG et al. 2023) ou mesmo 2500 a 3000 unidades em indivíduos com 70 kg (ABBAS et al., 2023). Na sua administração se bem executada tende melhorar também na hidratação evitando a perda transepidermica, elasticidade, flexibilidade, diminuição do tamanho de poros e produção de sebo (BRIN; BURSTEIN 2023).

Síntese e Mecanismo de ação

O sistema nervoso colinérgico é um dos modelos funcionais mais importantes na execução de atividades fisiológicas, podendo ser dividido em Sistema nervoso central (SNC) constituído de cérebro e medula e sistema nervoso periférico (SNP) pelo sistema somático de nervos motores, sensoriais e autônomos, possuindo fibras pré-ganglionares que contêm neurônios colinérgicos que utilizam a acetilcolina (Ach) para comunicação. O sistema autônomo é responsável pela digestão, respiração e respostas fundamentais para sobrevivência, sendo dividido em simpático e parassimpático (PARK; ahn 2021). Diante disso as toxinas botulínicas comerciais são produzidas pela cepa Hall da bactéria *Clostridium botulinum*, no intuito de agir na inibição destes neurotransmissores, diferenciando principalmente na etapa de preparação e mecanismo acessório/receptor (NESTOR et al., 2020).

A forma ativa da toxina botulínica consiste de 2 polipeptídeos, sendo destes 1 de cadeia pesada (100 kDa) e uma cadeia leve (50 kDa) ligados através de ligações dissulfeto, tendo efeito temporário que bloqueia a ligação colinérgica, devendo-se repetir as sessões, tendo-se na diferença nas formulações grande impacto na terapêutica e respeitando-se o intervalo entre as aplicações para evitar resistência a substância (BYUN et al., 2022). O bloqueio da ativação de acetilcolina que ocorre de maneira seletiva depende de etapas, sendo elas a ligação de receptores mediada pelo carbono da cadeia pesada, internalização que formam vesículas carregadas, translocação responsável pela ligação dissulfeto que atravessa a



membrana endossomal e bloqueio onde as cadeias leves impedem a ação neurotransmissora (ABBAS et al., 2023).

A acetilcolina é um neurotransmissor neuromodulador formado por 1 éster de ácido acético e colina que são sintetizadas a partir da acetil-coA pela colina acetil-transferase em neurônios colinérgicos ao qual depois são secretadas (PARK; ahn 2021). É evidente que o mecanismo de ação da toxina é dependente de íons de cálcio para liberar os neurotransmissores. A ação direta da toxina botulínica se encontra no processo de interrupção da ação de Ach, onde de maneira resumida suas cadeias leves clivam metaloproteinases dependentes de zinco que clivam a proteína sinaptobrevina presente nas membranas sinápticas que forma complexos estáveis que medeia a exocitose (complexo SNARE) que se liga ao receptor do fator de crescimento de fibroblastos que aumenta a dimerização dos neurônios motores. As cadeias leves de toxina ficam catalisadas até perderem potência (BRIN; BURSTEIN 2023).

Após a injeção imediata de toxina botulínica sua cadeia leve de 150 Kda de NAPS na extremidade C terminal da cadeia pesada, existe a ligação com os gangliosídeos complexos na membrana externa neuronal. Estas moléculas se acumulam, ligando-se a glicoproteína 2 e a sua cadeia pesada liga-se ao sistema nervoso na porção peptídica. Pontos de ligação encaminham para endocitose no neurônio onde sua porção N-terminal da cadeia pesadas se insere na membrana da vesícula criando ligações dissulfeto que cliva a tioredutase liberando a cadeia leve no citosol que se liga ao complexo protéico SNARE na SNAP-25 (NESTOR et al., 2020). Neste complexo SNARE existem 5 fatores de conjugação de vesículas que liberam Ach no citosol e membrana citoplasmática, sendo eles: N-etilmaleimida solúvel, y-SNAP associada a sinaptossomos, fusão sensível de N-etilmaleimida e a SNAP-25 (WHEELER; SMITH 2013; PARK; ahn 2021). É na fase de translocação que essas ligações dissulfeto agem pelo sistema tiorredoxina que faz um estado ativo que cliva essa funcionalidade (BYUN et al., 2022). Esta clivagem inibe o transporte de vesículas transportadoras de Ach (CROOK et al., 2022).



As proteína contendo domínios funcionais de ligação ao receptor transmembrana e clivagem proteolítica de proteínas necessárias para a exocitose das vesículas sinápticas e liberação de neurotransmissores também devem ser abordadas para entendimento das escolhas de alvo clínico durante a escolha dos diferentes tipos de toxina botulínica (SKRYABINA et al., 2023). Além da forma estética, pode-se aplicar a toxina na bexiga em processos de incontinência urinária noturna administrados por cistoscopia de 1 mL de toxina diluída e espaçada uniformemente sob anestesia geral. Seu uso na enxaqueca crônica, onde há dor de cabeça por mais de 15 dias pode ser adicionado a toxina como auxílio terapêutico além do uso de betabloqueadores (BRENNAN; HICKEY 2019).

O efeito da toxina botulínica vai cedendo de acordo com o tempo, visto que a renovação celular reanima a função contrátil sendo em torno de 3-4 meses. Pode-se dividir este processo em 2 estágios: aneural (2-3 semanas após injeção) e Neural (reinervação 4-6 semanas) (NESTOR et al., 2020). Os brotos axonais formam estas junções neuromusculares que tiram as propriedades da toxina (CROOK et al., 2022). Essa substância após administrada também age diretamente na cicatrização, pois atua diretamente na atividade dos fibroblastos afetando na distribuição do ciclo celular e no fator de crescimento transformador beta (TGF- β) o que diminui efeitos como a dor e coceira próximo ao local de aplicação (QIAO et al., 2021).

Aplicação na Saúde Estética e Possíveis Intercorrências

É evidente os elevados valores gastos com produtos de caráter estéticos ao redor do mundo, tendo-se fatores culturais associados a escolha de materiais de base no mundo oriental e ocidental. Existem diferentes tipos de toxina botulínica que são comercializadas e agem pela mesma via de paralisia muscular na inibição de acetilcolina dentro do músculo estriado liso (NESTOR et al., 2020). As principais marcas de toxina utilizadas são a onabotulinumtoxina A e Abobotulinumtoxina A, sendo o tipo “B” menos corriqueiro e utilizado em casos de resistência (BRENNAN; HICKEY 2019).



Após a aplicação da toxina botulínica é comum o aparecimento de reações como hematomas que podem ser evitados no manejo clínico realizando-se o tamponamento no momento do sangramento com bolsas de pressão e gelo. A dor é uma reação comum no momento de inserção da agulha e espalhabilidade do composto químico, devendo-se injetar lentamente e a podendo diminuir sua intensidade com conservantes contendo solução salina para diluir a toxina, sendo o PH mais elevado a causa da sensação de queimor e o ressecamento pela baixa produção das glândulas sudoríparas. A dor de cabeça pode surgir num curto prazo ocasionado pela aplicação da agulha no periósteo e hematomas celulares profundos, podendo ocasionar parestesia causando trauma nervoso e hipoestesia a atividades antinociceptivas da toxina (WITMANOWSKI; BLOCHOWIAK 2019).

A técnica para injeção nos músculos como os glabulares deve-se saber quais estão também interconectados, conseqüentemente a toxina pode se espalhar, devendo sua aplicação ser exata baseando-se no prévio conhecimento anatômico pelo profissional (LI et al., 2022). Dentre as principais intercorrências é possível destacar a ptose palpebral durante o tratamento de linhas horizontais de testa, podendo ser evitada com aplicação de 2-3 cm acima da margem supra orbital ou 1,5-2,0 cm acima do olho (KASSIR et al., 2019; LI et al., 2022). Existem também intercorrências que tendem a surgir como no aparecimento de reações alérgicas e de hipersensibilidade fazendo o paciente demonstrar fadiga, rouquidão, disfagia, edema e sintomas como o da sinusite. É comum em caso de erro na aplicação também ocorrerem anormalidades no formato da sobrancelha conhecida como Mephisto (olhos de Spock) (SETHI et al., 2021). Dentre as mais severas destaca-se a disseminação sistêmica com disfagia e fraqueza do músculo (WITMANOWSKI; BLOCHOWIAK 2019).

Para seu uso é preconizado evitar medicamentos que inibem a coagulação, visto que compostos como a vitamina E e antiinflamatórios não esteróides (AINES) por um período de 10 a 14 dias visa interferir na ação da toxina. Em caso de ocorrência fora do padrão, torna-se necessário entrar com medicações, a exemplo de: adrenalina em choque anafilático, e para blefaroespasma a administração de 0,025% de nafazolina, 0,3% de feniramina e 0,5% apradonidina que são agonistas alfa adrenérgicos que causam contração do músculo de 1-2



mm de pálpebra e apradonidina em casos refratários (WHEELER; SMITH 2013; WITMANOWSKI; BLOCHOWIAK 2019).

Conclusão

A partir dos resultados obtidos no presente artigo, foi possível destacar o desenvolvimento e atuais dados envolvendo a toxina botulínica no mercado clínico, sendo um material de alta segurança e bons resultados se realizado obedecendo padrões como pontos anatômicos, dosagem, ação mecanicista, orientações ao paciente pós-procedimento e tratamento de intercorrências caso ocorram por erro de aplicação ou reação adversa ao componente que age diretamente evitando a liberação de acetilcolina nos músculos.

Referências

- Abbas, R.H. et al. The clinical approach to botulinum toxin in dermatology: A literature review. **CosmoDerma** 2023 • 3(58), 10.25259/CSDM_15_2023.
- Brennan, A. Hickey, M. Botulinum toxin in women's health: An update. **Maturitas** 119 (2019) 21–24, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.10.005>.
- Brin, M. F. Burstein, R. Botox (onabotulinumtoxinA) mechanism of action. **Medicine** (2023) 102:S1, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000032372>.
- Byun, J. et al. Comparative Pharmacodynamics of Three Different Botulinum Toxin Type A Preparations following Repeated Intramuscular Administration in Mice. **Toxins** 2022, 14, 365. <https://doi.org/10.3390/toxins14060365>.
- Choudhury, S. et al. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. **Toxins** 2021, 13, 58. <https://doi.org/10.3390/toxins13010058>.
- Costa, A. C. F. et al. Botulinum Toxin in Facial Aesthetics Affects the Emotion Process: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience** 2022;20(4):600-608, <https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.4.600>.
- Crook, J. L. Jahromi, A. H. Konofaos, P. Long-term Effects of Repeated Botulinum Toxin Injection in Cosmetic Therapeutics. **Annals of Plastic Surgery** • Volume 88, Number 3, March 2022.



- Eleopra, R. et al. Clinical duration of action of different botulinum toxin types in humans. **Toxicon** 179 (2020) 84–91, <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.02.020>
- Hong, S. O. Cosmetic Treatment Using Botulinum Toxin in the Oral and Maxillofacial Area: A Narrative Review of Esthetic Techniques. **Toxins** 2023, 15, 82. <https://doi.org/10.3390/toxins15020082>
- Kassir, M. et al. Complications of botulinum toxin and fillers: A narrative review. **J Cosmet Dermatol**. 2020;19:570–573. DOI: 10.1111/jocd.13266.
- Lara, V. H. et al. Tratamento da face de mulheres com toxina botulínica do tipo A: revisão de 7 anos. **Rev. Bras. Cir. Plást.** 2023; 38(2):e0699, DOI: 10.5935/2177-1235.2023RBCP0699-PT.
- Nestor, M. S. Arnold, D. Fisher, D. The mechanisms of action and use of botulinum neurotoxin type A in aesthetics: Key Clinical Postulates II. **J Cosmet Dermatol**. 2020;19:2785–2804, DOI: 10.1111/jocd.13702.
- Michon, A. Botulinum toxin for cosmetic treatments in young adults: An evidence-based review and survey on current practice among aesthetic practitioners. **J Cosmet Dermatol**. 2023;22:128–139. DOI: 10.1111/jocd.15513.
- Park, M. Y. Ahn, K. Y. Scientific review of the aesthetic uses of botulinum toxin type A. **Arch Craniofac Surg** Vol.22 No.1, 1-10, <https://doi.org/10.7181/acfs.2021.00003>.
- Qiao, Z. et al. The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Injections in Preventing Postoperative Scars and Improving Scar Quality: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Aesth Plast Surg** (2021) 45:2350–2362, <https://doi.org/10.1007/s00266-021-02196-5>.
- Qiu, H. The Aesthetic Concerns of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Neck Wrinkles: A Systematic Review. **Aesthetic Surgery Journal** 41(6), DOI: 10.1093/asj/sjaa312.
- Sethi, N. et al. A Review of Complications Due to the Use of Botulinum Toxin A for Cosmetic Indications. **Aesth Plast Surg** (2021) 45:1210–1220, <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01983-w>
- Skryabina, A. A. et al., Structure and mechanism of action of botulinum and tetanus neurotoxins: A review. **Epidemiology and Infectious Diseases**, Vol 28 (2) 2023 DOI: <https://doi.org/10.17816/EID321328>



- Wheeler, A. Smith, H. S. Botulinum toxins: Mechanisms of action, antinociception and clinical applications. **Toxicology** 306 (2013) 124–146, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2013.02.006>.
- Witmanowski, H. Błochowiak, K. The whole truth about botulinum toxin – a review. **Advances in Dermatology and Allergology**, DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2019.82795>.
- Yi, K. et al. Anatomical Proposal for Botulinum Neurotoxin Injection for Glabellar Frown Lines. **Toxins** 2022, 14, 268. <https://doi.org/10.3390/toxins14040268>.
- Zhuo, Y. Chandran, S. P. Clinical Efficacy and Safety of Combined Treatment with Hyaluronic Acid and Botulinum Toxin Type A for Reducing Facial Wrinkles and Increases Rejuvenation. **J Nat Sc Biol Med** 2023;14:133-140, https://doi.org/10.4103/jnsbm.JNSBM_14_2_9.

Recebido em: 02/05/2024

Aprovado em: 15/05/2024

Publicado em: 02/06/2024