

## Toxina botulínica tipo A na harmonização orofacial

### Botulinum toxin type A in orofacial harmonization

### Toxina botulínica tipo A en armonización orofacial

Recebido: 19/06/2023 | Revisado: 01/07/2023 | Aceitado: 02/07/2023 | Publicado: 06/07/2023

#### **Caroline Cristina Siviero Campos**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7763-0137>  
Faculdades Unidas do Norte Minas, Brasil  
E-mail: [carolsiviero@hotmail.com](mailto:carolsiviero@hotmail.com)

#### **Roberto Teruo Suguihara**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-2427>  
Faculdades Unidas do Norte Minas, Brasil  
E-mail: [rtsugui@gmail.com](mailto:rtsugui@gmail.com)

#### **Daniella Pilon Muknicka**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6791-7719>  
Universidade Santo Amaro, Brasil  
E-mail: [muknicka@icloud.com](mailto:muknicka@icloud.com)

#### **Resumo**

A toxina botulínica (TXB) é uma neurotoxina que tem sido utilizada terapêuticamente desde a década de 1970 para inibir a liberação de acetilcolina (ACH) nos músculos esqueléticos. O tipo A da TXB tem sido amplamente empregado na harmonização orofacial (HOF) e em procedimentos estéticos, como o tratamento de rugas e linhas faciais, além de apresentar aplicações funcionais no combate a enxaquecas, espasmos musculares e hiperidrose. Sua ação ocorre através da clivagem de proteínas relacionadas ao transporte e liberação de neurotransmissores, interrompendo a transmissão neural sináptica em músculos e estruturas inervadas. No âmbito estético, ela é indicada para tratar rugas, pés de galinha, sulcos nasolabiais e sorriso gengival, enquanto no contexto funcional abrange enxaquecas, espasmos musculares, bruxismo e hiperidrose. Contudo, seu uso prolongado pode resultar em complicações, como atrofia muscular e hipertrofia compensatória em músculos adjacentes. A TXB atua inibindo a liberação de ACH, o que leva ao relaxamento muscular localizado e suavização da pele sobrejacente. Sua farmacologia, particularmente a estrutura composta por cadeia pesada e cadeia leve, interfere nos receptores nos terminais nervosos, bloqueando a fusão das vesículas sinápticas e a liberação de neurotransmissores. Apesar de sua eficácia, seu uso requer cautela devido às possíveis complicações associadas. Para tanto, o objetivo dessa pesquisa é, através de uma revisão narrativa da literatura analisar o uso e mecanismo de ação da TXB, com foco na sua aplicação na HOF.

**Palavras-chave:** Toxinas Botulínicas Tipo A; Face; Rejuvenescimento.

#### **Abstract**

Botulinum toxin (TXB) is a neurotoxin that has been used therapeutically since the 1970s to inhibit the release of acetylcholine (ACH) in skeletal muscles. TXB type A has been widely used in orofacial harmonization (HOF) and in aesthetic procedures, such as the treatment of wrinkles and facial lines, in addition to presenting functional applications in the fight against migraines, muscle spasms and hyperhidrosis. Its action occurs through the cleavage of proteins related to the transport and release of neurotransmitters, interrupting synaptic neural transmission in muscles and innervated structures. In the aesthetic field, it is indicated to treat wrinkles, crow's feet, nasolabial folds and gummy smile, while in the functional context it covers migraines, muscle spasms, bruxism and hyperhidrosis. However, its prolonged use can result in complications, such as muscle atrophy and compensatory hypertrophy in adjacent muscles. TXB works by inhibiting ACH release, which leads to localized muscle relaxation and smoothing of the overlying skin. Its pharmacology, particularly the structure composed of heavy chain and light chain, interferes with receptors in nerve terminals, blocking the fusion of synaptic vesicles and the release of neurotransmitters. Despite its effectiveness, its use requires caution due to the possible associated complications. Therefore, the objective of this research is, through a narrative review of the literature, to analyze the use and mechanism of action of TXB, focusing on its application in HOF.

**Keywords:** Botulinum Toxins, Type A; Face; Rejuvenation.

#### **Resumen**

La toxina botulínica (TXB) es una neurotoxina que se ha utilizado terapéuticamente desde la década de 1970 para inhibir la liberación de acetilcolina (ACH) en los músculos esqueléticos. El TXB tipo A ha sido ampliamente utilizado en la armonización orofacial (HOF) y en procedimientos estéticos, como el tratamiento de arrugas y líneas faciales,

además de presentar aplicaciones funcionales en la lucha contra las migrañas, los espasmos musculares y la hiperhidrosis. Su acción se produce a través de la escisión de proteínas relacionadas con el transporte y liberación de neurotransmisores, interrumpiendo la transmisión neuronal sináptica en músculos y estructuras inervadas. En el campo estético, está indicado para tratar arrugas, patas de gallo, surcos nasolabiales y sonrisa gingival, mientras que en el contexto funcional cubre migrañas, espasmos musculares, bruxismo e hiperhidrosis. Sin embargo, su uso prolongado puede resultar en complicaciones, como atrofia muscular e hipertrofia compensatoria en músculos adyacentes. TXB funciona al inhibir la liberación de ACh, lo que conduce a la relajación muscular localizada y al suavizado de la piel suprayacente. Su farmacología, particularmente la estructura compuesta por cadena pesada y cadena ligera, interfiere con los receptores en las terminales nerviosas, bloqueando la fusión de vesículas sinápticas y la liberación de neurotransmisores. A pesar de su eficacia, su uso requiere precaución por las posibles complicaciones asociadas. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es, a través de una revisión narrativa de la literatura, analizar el uso y mecanismo de acción de TXB, centrándose en su aplicación en HOF.

**Palabras clave:** Toxinas Botulínicas Tipo A; Cara; Rejuvenecimiento.

## 1. Introdução

A toxina botulínica (TXB) é uma neurotoxina que inibe a liberação de acetilcolina (ACh) nos músculos esqueléticos, sendo utilizada terapeuticamente desde a década de 1970. Composta por diferentes sorotipos, a toxina botulínica tipo A (TXBA) tem sido amplamente utilizada na harmonização orofacial (HOF) e em procedimentos estéticos, como o tratamento de rugas e linhas faciais. Além disso, a TXB também apresenta aplicações funcionais, como no tratamento de enxaquecas, espasmos musculares e hiperidrose (Nawrocki & cha, 2020).

A TXB age através da clivagem de proteínas envolvidas no transporte e liberação de neurotransmisores, prejudicando a transmissão neural sináptica nos músculos e estruturas inervadas. Suas indicações estéticas incluem o tratamento de rugas, pés de galinha, sulcos nasolabiais e sorriso gengival. Já as indicações funcionais englobam enxaqueca, espasmos musculares, bruxismo e hiperidrose. Apesar de sua eficácia, o uso prolongado da TXB pode levar a complicações, como atrofia muscular e hipertrofia compensatória em músculos adjacentes. Portanto, seu uso deve ser cuidadoso e limitado a casos específicos (Choudhury et al., 2021).

A TXB atua inibindo a liberação de acetilcolina, o que resulta em relaxamento muscular localizado e suavização da pele sobrejacente. A farmacologia da TXBA é fundamental para compreender suas complicações e contraindicações. A neurotoxina é composta por uma cadeia pesada e uma cadeia leve que se ligam a receptores específicos nos terminais nervosos, inibindo a fusão das vesículas sinápticas e a liberação de neurotransmisores (Serrera-Figallo et al., 2020).

Os efeitos da TXB têm duração temporária, variando de 3 a 9 meses, dependendo do tipo de nervo afetado. Em resumo, a TXB é uma poderosa neurotoxina utilizada para diversos fins terapêuticos e estéticos na área da HOF. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da liberação de acetilcolina e a consequente paralisia muscular. Embora seja eficaz, seu uso deve ser cauteloso devido às possíveis complicações associadas (Polo, 2022).

O objetivo desse trabalho é, através de uma revisão narrativa da literatura, analisar o uso e mecanismo de ação da TXB, com foco na sua aplicação na HOF.

## 2. Metodologia

Essa pesquisa trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de acordo com as especificações de Rother, 2007. A coleta de dados ocorreu nas bases PubMed, LILACS e Scielo, indicando no campo de pesquisa os seguintes descritores: “Toxina botulínica”, “Face” e “Rejuvenescimento”.

### 3. Resultados e Discussão

No século XX, diferentes sorotipos de toxinas botulínicas foram caracterizados e isolados, e descobriram que ela inibe a liberação de ACH das junções neuromusculares nos músculos esqueléticos. Essas descobertas acabaram levando ao desenvolvimento de seu uso terapêutico na década de 1970, quando quantidades minúsculas de toxina foram empregadas pela primeira vez para corrigir o estrabismo do desalinhamento ocular. A TXB foi licenciada pela primeira vez para uso em 1989 pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para o tratamento de estrabismo. Desde então, houve um surto de pesquisas sobre toxinas botulínicas, o que levou a adição de novas formulações com uma gama crescente de indicações (Choudhury et al., 2021)

A TXBA foi descoberta em 1998 por Binder para tratar dores de cabeça e outras dores após injeções cosméticas, e foi usado para linhas faciais hiperdinâmicas. A TXB é composta por uma neurotoxina central e proteínas acessórias não tóxicas associadas (NAPs). A neurotoxina central consiste em uma proteína precursora inativa de 150kD que contém uma cadeia pesada de 100kD e uma cadeia leve de 50kD, ligada por uma ligação dissulfeto (Gazerani, 2022).

A toxina liga-se a receptores de glicoproteínas na membrana terminal nervosa colinérgica, onde os mecanismos de reciclagem de vesículas nativas são usados para facilitar captação ou endocitose da cadeia leve de 50kD no citoplasma. Lá, a cadeia leve cliva proteínas envolvidas no eventual transporte de vesículas de ACH e seu encaixe com a membrana pré-sináptica, antes de liberar a ACH na fenda sináptica (Biello et al., 2022).

Diferentes sorotipos de TXB afetam diferentes proteínas SNARE: SNAP 25 é clivado por TXBA, TB do tipo C, e TB do tipo E, e VAMP é clivada por TB do tipo B, TB do tipo D e TB do tipo F. A exocitose da ACH prejudicada também interfere na transmissão neural sináptica nos músculos estriados, como outras estruturas colinérgicamente inervadas, como músculos lisos ou glândulas exócrinas, incluindo glândulas salivares. As TXBs são proteínas produzidas por bactérias da família Clostridium, que por ingestão oral causam a síndrome do botulismo neuroparalítico (Bellow & Jankovic, 2019).

Existem sete sorotipos de TXB (sorotipos A–G) com diferentes toxicidades, mas estruturas semelhantes. Em todos os sorotipos, o complexo bacteriano compreende uma neurotoxina nuclear de 150kDa cercada por um grupo de substâncias acessórias associadas. O bloqueio da liberação de ACH é o mecanismo de ação das formulações terapêuticas de TXB, e TXBA, que são os sorotipos de TXB utilizados atualmente em clínica (Carr et al., 2021).

A TXB vem sendo utilizada com sucesso em indicações cosméticas e não cosméticas. As indicações cosméticas são pés de galinha, rugas verticais e horizontais, rugas no nariz, pregas do lábio superior, faixas horizontais e verticais do pescoço, tratamento de cicatrizes e celulite no queixo (Kattimani et al., 2019; Francisco Filho et al., 2023).

O uso da TXBA para fins estéticos aumentou acentuadamente desde as primeiras aplicações em meados da década de 1980. Os usos estéticos atuais, incluem o tratamento de linhas glabellares, rugas da testa, periorbital e linhas periorais, bandas platismais, linhas horizontais do pescoço e o masseter, entre muitas outras aplicações. De acordo com a Sociedade Americana de Cirurgias Plásticas, 15,4 milhões de procedimentos estéticos minimamente invasivos foram realizados nos Estados Unidos em 2016, desses, 7 milhões foram procedimentos com TXB. Já em 2015, foram quase 10 milhões de tratamentos realizados por membros da Sociedade Americana de Cirurgia Dermatológica, 1,8 milhão deles foram procedimentos TXB (Dover et al., 2018).

Pode-se utilizar a TXB também para tratar o sorriso gengival. Existem várias técnicas para tratar o sorriso gengival, como injeções de TXBA (Duruel et al., 2019). Algumas das indicações funcionais da TXB são enxaqueca, estrabismo, espasmo hemifacial, bruxismo, blefaroespasma, torcicolo espasmódico, sincinesia pós-paralisia do nervo facial, hiperidrose e acalasia esofágica. Já se sabe que o uso prolongado da TXB causa uma atrofia no músculo, no caso do masseter, causar uma atrofia, pode sobrecarregar os músculos adjacentes causando uma hipertrofia compensatória, levando a uma disfunção

temporomandibular. Deve ser utilizada com cuidado e apenas em casos específicos ou para tirar o paciente da crise (Park & Ahn, 2021)

A potente neurotoxina de proteinase de zinco liga-se a receptores extracelulares nos terminais nervosos colinérgicos, clivando uma das três proteínas solúveis do SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein Attachment Receptors). Essa ação causa inibição reversível da liberação de ACH pelas vesículas pré-sinápticas intracelularmente, levando a uma restrição transitória da liberação de neurotransmissores na junção neuromuscular, bradicinina, prostaglandinas, histamina e serotonina, que são mediadores pró-inflamatórios. A inibição desses constituintes pode ser responsável por seu possível tratamento em distúrbios de dor crônica, enxaquecas e neuralgias (Hamed et al., 2022).

A TXBA contém um complexo de proteína de 900 kDa que consiste na neurotoxina botulínica de 150 kDa e várias proteínas não tóxicas associadas à neurotoxina (NAPs). Acredita-se que os NAPs desempenhem um papel nas ações farmacológicas da neurotoxina, incluindo estabilidade estrutural da neurotoxina, proteção contra proteólise e/ou cinética de ligação. A TXBA atua nos terminais nervosos periféricos para interferir em eventos específicos no ciclo da vesícula sináptica. Resumidamente, nos terminais nervosos, as vesículas sinápticas sofrem fusão com a membrana celular e são recicladas. As vesículas contendo neurotransmissores e neuropeptídeos destinados à liberação sináptica sofrem ancoragem, iniciação e fusão com a membrana neuronal. Essas etapas requerem a formação crucial do complexo SNARE (Nawrocki & Cha, 2020).

O conteúdo vesicular inclui pequenas moléculas em pequenas vesículas sinápticas, cuja inserção na bicamada lipídica da membrana sináptica é fundamental para a sinalização adequada da dor. Em alguns casos, as vesículas se fundem com a membrana do terminal nervoso por meio de exocitose constitutiva, que é uma função de manutenção. A fusão das vesículas sinápticas com a membrana do terminal nervoso é mediada por SNARE (Bustein et al., 2020).

A capacidade do SNARE de regular a exocitose é mais comumente associada à atividade elétrica no nervo. As vesículas sinápticas que se fundiram totalmente com a membrana são recicladas e o processo começa novamente. O alvo intraneuronal para a TXBA é a SNAP-25, uma das proteínas SNARE críticas para a fusão vesicular. Após a injeção, a TXBA é distribuída para o espaço extracelular. Quando a neurotoxina encontra os terminais nervosos, a cadeia pesada da neurotoxina botulínica se liga com afinidade relativamente baixa a um polisialogangliosídeo (PSG) (Solish et al., 2021).

A cadeia pesada potencialmente se liga a um receptor de afinidade mais alta, o receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos. A TXBA, ligada aos receptores, é endocitada e, uma vez que entra no endossomo, a cadeia leve dissocia-se da cadeia pesada e transloca-se para o citosol intracelular, onde cliva especificamente o SNAP-25. A clivagem proteolítica da cadeia leve desse componente essencial do complexo proteico SNARE impede a fusão da vesícula sináptica com a superfície interna da membrana celular (Sethi et al., 2021).

As vesículas sinápticas impactadas não podem liberar seu conteúdo na fenda sináptica, nem entregar receptores ou canais iônicos transportados como carga (por exemplo, TRPV1, P2X3) nas membranas neuronais. Os efeitos inibitórios dependem do órgão-alvo, sejam nociceptores, nervos motores ou autônomos que inervam músculo esquelético ou liso, ou glândulas. No terminal nervoso, a endopeptidase de cadeia leve escapa à degradação imediata por meio de interações específicas no terminal pré-sináptico, incluindo a presença de um motivo dileucina, interações com septinas ligadas à membrana, e enzimas deubiquinantes específicas e, conseqüentemente, mantém a clivagem proteolítica persistente de SNAP-25 (Do, Hvedstrup & Schytz, 2018).

O SNAP-25 clivado pela TXBA ainda pode formar complexos SNARE estáveis, embora não funcionais dentro dos neurônios. Esses complexos defeituosos podem ter uma vida relativamente prolongada dentro do terminal sináptico 37. Após a exposição à TXB, o SNAP-25 clivado persiste além do último ponto de tempo, 80 dias, em células da medula espinhal cultivadas. Juntos, esses provavelmente contribuem para os efeitos dependentes de nervos/tecidos de ação prolongada da TXBA (Kádková et al., 2019).

Clinicamente, os efeitos da TXBA duram aproximadamente 3 a 4 meses nos nervos motores e 6 a 9 meses nos nervos autônomos. A cadeia leve da TXBA é finalmente ubiquinada e a neurotransmissão é restaurada (Burstein et al., 2020). As rugas são formadas por atrofia dérmica e contração repetitiva da musculatura facial subjacente. A injeção de pequenas quantidades de TXB em músculos hiperativos específicos causa relaxamento muscular localizado que suaviza a pele sobrejacente e reduz rugas (Small, 2015; Neca et al., 2022).

A TXB atua inibindo a liberação de ACH na placa motora levando à paralisia muscular. A paralisia seletiva de certos músculos é a base do tratamento com TXB, mas a paralisia de músculos adjacentes ou outros pode levar à complicações. O conhecimento prático da farmacologia da TXBA é necessário para compreender as complicações do tratamento e as contraindicações. TXB é um polipeptídeo composto por uma molécula de proteína com uma cadeia pesada e uma leve mantidas juntas por uma ligação dissulfeto termolábil. O rompimento da ligação dissulfeto inativa a neurotoxina; portanto, o armazenamento da TXB na temperatura correta é necessário (Kassir et al., 2020).

A reconstrução deve ser realizada com cuidado para preservar a integridade de ambas as cadeias. Ela bloqueia a liberação de ACH na junção neuromuscular esquelética e induz paralisia por inibindo a transmissão de um impulso nervoso através da junção sináptica para a placa motora. A quimiodesnervação resulta em fraqueza ou paralisia clássica. A cadeia pesada da TXB se liga à membrana nervosa que permite o transporte da cadeia leve até seu local de ação, ou seja, o complexo proteico. A enzima de cadeia leve então cliva a proteína específica para a neurotoxina em particular. Consequentemente, a transmissão neuromuscular cessa e afeta reversivelmente as atrofias musculares (Small, 2014).

Se o manuseio da TXB não for adequado, a frágil ligação se rompe e torna a molécula ineficaz. A ligação de uma molécula é permanente à placa motora e requer 24 a 48 horas para ação terapêutica. Esse atraso se deve ao tempo necessário para esgotar o armazenamento de ACH na placa motora pré-sináptica. Embora a ligação seja permanente, o efeito paralítico persiste apenas por 2 a 6 meses. O motivo dessa reversão é o restabelecimento da via do neurotransmissor devido à formação de novos brotos axonais. Esse processo de neurogênese permite a recuperação completa da via de transmissão que resulta na função muscular (Changeux, 2020).

#### **4. Considerações Finais**

A TXB, ao longo do tempo, tem se mostrado uma ferramenta terapêutica versátil e eficaz, com uma ampla gama de aplicações clínicas. Desde a sua descoberta e licenciamento para uso em 1989, houve um crescimento significativo na pesquisa e no desenvolvimento de novas formulações, ampliando ainda mais suas indicações terapêuticas. As diferentes formulações de TXB, como os sorotipos A e B, têm sido amplamente utilizadas para o tratamento de condições estéticas e não estéticas.

Destaca-se que o uso prolongado da TXB pode causar atrofia muscular e potencialmente levar a complicações, como a hipertrofia compensatória dos músculos adjacentes. Portanto, é essencial que o uso dessa substância seja realizado com cuidado e apenas em casos específicos, levando em consideração os riscos e benefícios para cada paciente. A compreensão dos mecanismos de ação da TXB é fundamental para seu uso adequado.

É importante ressaltar que a TXB não é apenas uma ferramenta estética, mas também um recurso valioso no tratamento de diversas condições médicas. Seu uso terapêutico continuará a evoluir, com pesquisas em andamento para explorar novas indicações e aprimorar as formulações existentes.

Para futuros trabalhos recomenda-se investir em pesquisas que aprofundem a compreensão dos mecanismos de ação da substância, visando o aprimoramento das formulações existentes e o desenvolvimento de novas aplicações terapêuticas. Estudos que explorem os efeitos a longo prazo do uso da TXB, incluindo a atrofia muscular e a hipertrofia compensatória, são necessários para identificar estratégias de prevenção e minimização desses efeitos colaterais indesejados.

## Referências

- Bellows, S., & Jankovic, J. (2019). Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins*, 11(9), 491. <https://doi.org/10.3390/toxins11090491>
- Biello, A., Oney, R., & Zhu, B. (2022). *Botulinum Toxin Treatment of the Upper Face*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Burstein, R., Blumenfeld, A. M., Silberstein, S. D., Manack Adams, A., & Brin, M. F. (2020). Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review. *Headache*, 60(7), 1259–1272. <https://doi.org/10.1111/head.13849>
- Carr, W. W., Jain, N., & Sublett, J. W. (2021). Immunogenicity of Botulinum Toxin Formulations: Potential Therapeutic Implications. *Advances in therapy*, 38(10), 5046–5064. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01882-9>
- Changeux J. P. (2020). Discovery of the First Neurotransmitter Receptor: The Acetylcholine Nicotinic Receptor. *Biomolecules*, 10(4), 547. <https://doi.org/10.3390/biom10040547>
- Choudhury, S., Baker, M. R., Chatterjee, S., & Kumar, H. (2021). Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. *Toxins*, 13(1), 58. <https://doi.org/10.3390/toxins13010058>
- Do, T. P., Hvedstrup, J., & Schytz, H. W. (2018). Botulinum toxin: A review of the mode of action in migraine. *Acta neurologica Scandinavica*, 137(5), 442–451. <https://doi.org/10.1111/ane.12906>
- Dover, J. S., Monheit, G., Greener, M., & Pickett, A. (2018). Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine: Myths and Realities. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 44(2), 249–260. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001277>
- Duruel, O., Ataman-Duruel, E. T., Berker, E., & Tözüm, T. F. (2019). Treatment of Various Types of Gummy Smile With Botulinum Toxin-A. *The Journal of craniofacial surgery*, 30(3), 876–878. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000005298>
- Francisco Filho, M. L., Sugihara, R. T., & Muknicka, D. P. (2023). Mechanisms of action and indication of Botulinum Toxin. *Research, Society and Development*, 12(6):e15712642223.
- Gazerani P. (2022). How Does Botulinum Toxin Inhibit Itch? *Toxins*, 14(10), 701. <https://doi.org/10.3390/toxins14100701>
- Hamed Azzam, S., Mukari, A., Hamed, M., & Kridin, K. (2022). Influence of COVID-19 mRNA vaccination on the efficacy and safety of Botulinum toxin type A injections. *Journal of cosmetic dermatology*, 21(9), 3663–3666. <https://doi.org/10.1111/jocd.15251>
- Kádková, A., Radecke, J., & Sørensen, J. B. (2019). The SNAP-25 Protein Family. *Neuroscience*, 420, 50–71.
- Kassir, M., Gupta, M., Galadari, H., Kroumpouzou, G., Katsambas, A., Lotti, T., Vojvodic, A., Grabbe, S., Juchems, E., & Goldust, M. (2020). Complications of botulinum toxin and fillers: A narrative review. *Journal of cosmetic dermatology*, 19(3), 570–573. <https://doi.org/10.1111/jocd.13266>
- Kattimani, V., Tiwari, R. V. C., Gufran, K., Wasan, B., Shilpa, P. H., & Khader, A. A. (2019). Botulinum Toxin Application in Facial Esthetics and Recent Treatment Indications (2013-2018). *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 9(2), 99–105. [https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD\\_430\\_18](https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_430_18)
- Nawrocki, S., & Cha, J. (2020). Botulinum toxin: Pharmacology and injectable administration for the treatment of primary hyperhidrosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(4), 969–979. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.11.042>
- Neca, C. S. M., Campos, A. L. M., Martins, G. C. De O., Lopes, L. S. R., & Almeida, M. E. S. (2022). The diligence in the treatment of hyperhidrosis with the use of botulinum toxin for a better quality of life. *Research, Society and Development*, 11(15), e575111537667.
- Park, M. Y., & Ahn, K. Y. (2021). Scientific review of the aesthetic uses of botulinum toxin type A. *Archives of craniofacial surgery*, 22(1), 1–10. <https://doi.org/10.7181/acfs.2021.00003>
- Polo M. (2022). Botulinum Toxin and Smile Design. *Dental clinics of North America*, 66(3), 419–429. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2022.03.003>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm*, 20(2).
- Serrera-Figallo, M. A., Ruiz-de-León-Hernández, G., Torres-Lagares, D., Castro-Araya, A., Torres-Ferrerosa, O., Hernández-Pacheco, E., & Gutierrez-Perez, J. L. (2020). Use of Botulinum Toxin in Orofacial Clinical Practice. *Toxins*, 12(2), 112. <https://doi.org/10.3390/toxins12020112>
- Sethi, N., Singh, S., DeBouille, K., & Rahman, E. (2021). A Review of Complications Due to the Use of Botulinum Toxin A for Cosmetic Indications. *Aesthetic plastic surgery*, 45(3), 1210–1220. <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01983-w>
- Small R. (2014). Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *American family physician*, 90(3), 168–175.
- Solish, N., Carruthers, J., Kaufman, J., Rubio, R. G., Gross, T. M., & Gallagher, C. J. (2021). Overview of DaxibotulinumtoxinA for Injection: A Novel Formulation of Botulinum Toxin Type A. *Drugs*, 81(18), 2091–2101. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01631-w>