

A toxina botulínica na estética facial e o processamento das emoções

Botulinum toxin in facial aesthetics and the processing of emoticons

La toxina botulínica en la estética facial y el procesamiento de las emociones

Recebido: 27/12/2023 | Revisado: 08/01/2024 | Aceitado: 09/01/2024 | Publicado: 11/01/2024

Maria Paloma de Araújo Cavalcante Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0189-4883>

Faculdade Ieducare, Brasil

E-mail: paloma-sp2009@hotmail.com

Luana Silva Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9204-8164>

Faculdade Ieducare, Brasil

E-mail: luana.silva@fied.edu.br

Resumo

A ação das toxinas botulínicas é resultado de sua potente capacidade de inibir a liberação de neurotransmissores. Nesse sentido, as toxinas botulínicas apresentam um amplo espectro de indicações, tanto cosméticas, quanto terapêuticas. Dessa forma, este estudo teve como objetivo realizar uma pesquisa bibliográfica sobre a utilização da toxina botulínica Tipo A (BoNT/A) na estética facial e no processamento das emoções. Para isso, foram avaliados ensaios clínicos randomizados (ECRs) que analisassem os efeitos da BoNT/A em pacientes com transtornos de humor, com ênfase na depressão. A pesquisa foi realizada nos bancos de dados PubMed, SCIELO, Web of Science e LILACS, utilizando descritores DeCS/MeSH, tendo sido incluídos os artigos publicados em português e inglês entre os anos de 2003 a 2023. Após aplicação dos critérios, 13 artigos foram selecionados para análise. No geral, a BoNT/A mostrou-se como sendo uma alternativa para melhorar significativamente os sinais faciais de depressão quando comparado ao placebo nos estudos realizados. Na maioria dos ECRs a BoNT/A foi aplicada nos músculos mímicos do terço superior do rosto, na área glabellar, a qual esteve relacionada com a melhora dos transtornos de humor com alvo no feedback facial. Assim, evidências clínicas apontam para que o manejo dos distúrbios emocionais abranja a utilização da terapia com uso da toxina botulínica.

Palavras-chave: Toxina botulínica tipo A; Expressão facial; Emoções; Transtorno depressivo maior.

Abstract

The action of botulinum toxins is the result of their powerful ability to inhibit the release of neurotransmitters. In this sense, botulinum toxins have a wide range of indications, both cosmetic and therapeutic. The aim of this study was to carry out a bibliographical survey on the use of botulinum toxin Type A (BoNT/A) in facial aesthetics and emotion processing. To this end, we evaluated randomized clinical trials (RCTs) that analyzed the effects of BoNT/A on patients with mood disorders, with an emphasis on depression. The search was carried out in the PubMed, SCIELO, Web of Science and LILACS databases, using DeCS/MeSH descriptors, and included articles published in Portuguese and English between 2003 and 2023. After applying the criteria, 13 articles were selected for analysis. Overall, BoNT/A was shown to be an alternative that significantly improved facial signs of depression when compared to placebo in the studies carried out. In most of the RCTs, BoNT/A was applied to the mimic muscles of the upper third of the face, in the glabellar area, which was related to the improvement of mood disorders targeted by facial feedback. Thus, clinical evidence suggests that the management of emotional disorders includes the use of botulinum toxin therapy.

Keywords: Botulinum toxin type A; Facial expression; Emotions; Major depressive disorder.

Resumen

La acción de las toxinas botulínicas es el resultado de su potente capacidad para inhibir la liberación de neurotransmissores. En este sentido, las toxinas botulínicas tienen un amplio abanico de indicaciones, tanto cosméticas como terapéuticas. El objetivo de este estudio fue realizar un estudio bibliográfico sobre el uso de la toxina botulínica tipo A (BoNT/A) en la estética facial y el procesamiento de las emociones. Para ello, se evaluaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que analizaban los efectos de la BoNT/A en pacientes con trastornos del estado de ánimo, con énfasis en la depresión. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, SCIELO, Web of Science y LILACS, utilizando los descriptores DeCS/MeSH, e incluyó artículos publicados en portugués e inglés entre 2003 y 2023. Después de aplicar los criterios, se seleccionaron 13 artículos para el análisis. En general, BoNT/A se mostró como una alternativa que mejoró significativamente los signos faciales de la depresión en comparación con placebo en los estudios realizados. En la mayoría de los ECA, la BoNT/A se aplicó en los músculos mímicos del tercio superior de la

cara, en la zona glabellar, lo que se relacionó con la mejora de los trastornos del estado de ánimo a los que se dirigía la retroalimentación facial. Así pues, las pruebas clínicas sugieren que el tratamiento de los trastornos emocionales incluye el uso de la terapia con toxina botulínica.

Palabras clave: Toxina botulínica tipo A; Expresión facial; Emociones; Trastorno depresivo mayor.

1. Introdução

As toxinas botulínicas (BoNT) são neurotoxinas potentes produzidas por bactérias anaeróbias do gênero *Clostridium* e que têm oito sorotipos diferentes: A, B, C, D, E, F, G e H (Shilpa et al., 2014). É responsável pelo botulismo, uma condição grave caracterizada por paralisia dos músculos faciais, membros e até respiratórios, dando a esta doença uma alta gravidade (Berkowitz et al., 2018). O sistema nervoso humano é suscetível a cinco sorotipos de toxinas (A, B, E, F, G) e não afetado por dois (C, D). Entre esses, o sorotipo A é o mais potente, e apenas o A e o B são aprovados para uso clínico (Jankovic, 2004).

A BoNT por ser um dos compostos naturais mais potentes conhecido até o momento, o seu potencial toxicológico aliado a um mecanismo de ação específico faz da substância um produto muito utilizado no âmbito terapêutico e cosmético (Sposito, 2009). Os efeitos conhecidos da BoNT são decorrentes da inibição da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos colinérgicos, a nível da junção neuromuscular incluindo os dos neurônios pré e pós-ganglionares simpático e parassimpáticos (Simpson, 2000).

Além do benefício estético, estudos mostraram que a aplicação de BoNT tipo A no músculo corrugador da sobrancelha e próceros na região glabellar é capaz de favorecer mudanças positivas no humor (Wollmer et al., 2012). Sabe-se que sua ação no terço superior do rosto está associada a emoções como raiva, preocupação e ansiedade. Além disso, outros autores descrevem que tal abordagem cosmética tem sido associada a melhorias no bem-estar emocional dos pacientes e que isso está associado à inibição da ativação do sistema límbico gerada pela contração muscular involuntária (Catani et al., 2013; Finzi & Wasserman, 2006; Wollmer et al., 2014; Rolls, 2019).

Estudos com BoNT/A no tratamento de indicações cosméticas também analisaram seu efeito antidepressivo (Hexsel et al., 2013; Khademi et al., 2021). A análise dos dados de vigilância de segurança pós-comercialização no Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA (FAERS) revelou efeitos protetores da BoNT contra a depressão (Makunts et al., 2020; Cohen et al., 2017). Portanto, a aplicação de BoNT/A não foi associada a efeitos sistêmicos de antidepressivos convencionais (Brin et al., 2020) e assim apresenta-se como uma possível opção de tratamento que forneça alívio de sintomas depressivos e diminua o risco de interações medicamentosas (Thaipisuttikul et al., 2014).

De acordo com a visão clássica da neurociência afetiva, a emoção e sua expressão são dois fenômenos. Essa perspectiva considera a emoção como uma sensação consequente à sua expressão (Craig, 2002; Critchley et al., 2004). Assim, a aplicação cosmética da BoNT/A nos músculos das expressões faciais em região glabellar induziu a uma potencial alternativo terapêutico para o tratamento de transtornos emocionais (Chugh et al., 2018; Wollmer et al., 2012; Magid et al., 2014; Brin et al., 2020).

Refletindo sobre este fato, percebe-se a necessidade em se discutir, à luz da literatura, estudos que respondam a questões norteadoras, como as seguintes: Qual a relação da propriocepção emocional e a ação terapêutica da toxina botulínica tipo A em distúrbios de humor? Existe relação na redução da expressão emocional facial menos negativa e uma possível melhora no quadro de distúrbio depressivo? Desse modo, este trabalho tem como objetivo analisar pesquisas que abordem a investigação da BoNT/A em estética facial e sua interferência nos transtornos de humor, com ênfase na depressão, em análise a uma nova opção de tratamento sem associação aos efeitos colaterais sistêmicos.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa da literatura, que consiste na

junção de ideias de diferentes autores sobre determinado tema, através de leitura e pesquisas realizadas pelo pesquisador (Brizola et al., 2016).

No que diz respeito a pesquisa bibliográfica, o levantamento foi realizado através de artigos científicos. Conforme Ortega et al. (2013) a pesquisa bibliográfica em uma obra escrita é importante por fundamentar a pesquisa, ou seja, evidenciar as fontes que foram consultadas e as quais foram baseadas para desenvolver o trabalho, e por apresentar ao leitor uma relação de obras que ele poderá pesquisar posteriormente, de maneira a complementar sua leitura e aprofundar na temática em questão.

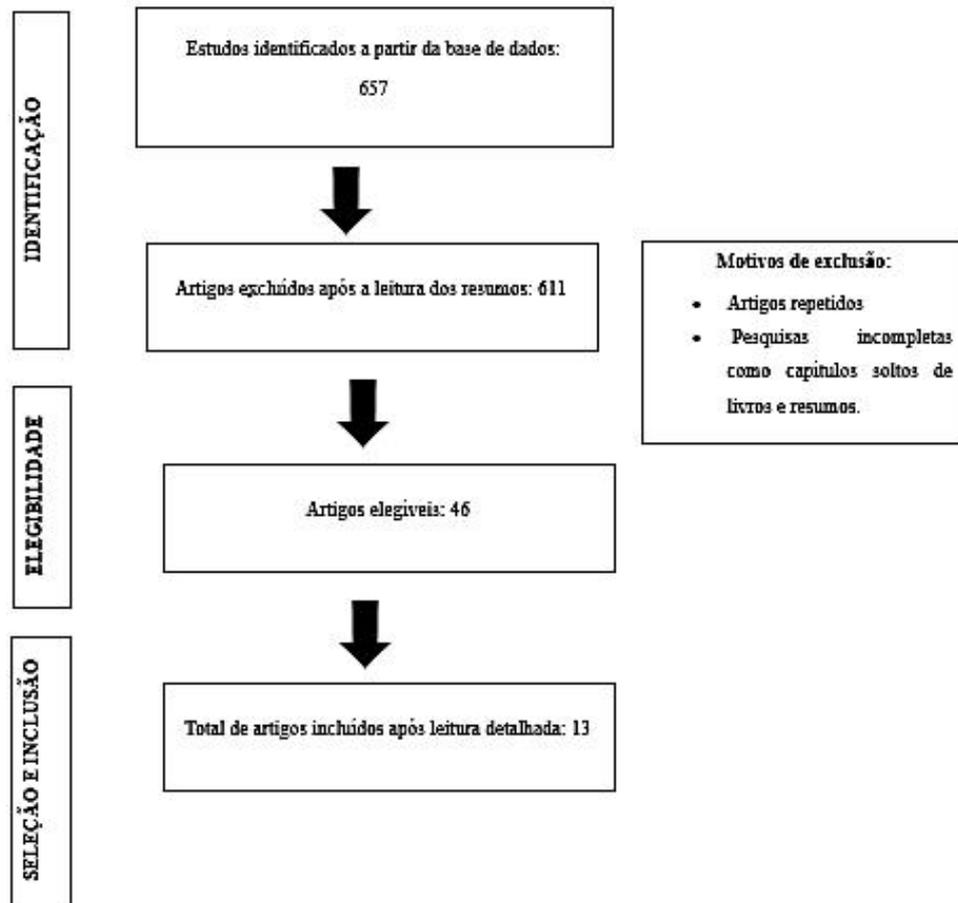
Por se tratar de uma pesquisa bibliográfica, os instrumentos utilizados para obtenção das informações foram estudos científicos sobre a aplicação da toxina botulínica na estética facial e as possíveis ações terapêuticas nas emoções expressos em ensaios clínicos randomizados (ECRs) publicados para avaliar os efeitos da BoNT/A em pacientes com transtornos de humor, com ênfase na depressão. Consultou-se os as bases de dados PubMed, SCIELO, Web of Science e LILACS utilizando os descritores DeCS/MeSH: “Toxina botulínica tipo A”; “Expressão facial”; “Emoções”; “Transtorno depressivo maior” e “Transtornos de humor”, em lógica booleana.

Como critérios de inclusão para seleção dos artigos foram periódicos divulgados em português e inglês nos anos de 2003 a 2023, com avaliação dos textos completos. Os critérios de exclusão foram artigos repetidos, pesquisas incompletas como capítulos soltos de livros e resumos.

Um total de 657 artigos foram encontrados usando a chave de busca com os descritores DeCS/MeSH nos bancos de dados utilizados nessa pesquisa. No entanto, considerando-se os critérios de exclusão e os objetivos do estudo, a pesquisa concentrou-se em apenas 13 artigos, pois discutiam a ação da BoNT/A em morbidade relacionada aos sentimentos emocionais com ênfase na depressão (Figura 1).

Para elegibilidade foi realizada a leitura completa dos estudos considerando os critérios propostos e retiradas as seguintes informações: autores e ano da pesquisa, delineamento de estudo, tamanho da amostra, em que local a toxina foi aplicada, dentre outros dados, os quais foram agrupados e organizados em tabela e de forma descritiva neste artigo.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos desta revisão de literatura sobre aplicação da toxina botulínica na estética facial e o processamento das emoções. Tianguá, 2024.



Fonte: Autores (2024).

3. Resultados

3.1 Visão geral das neurotoxinas botulínicas

A BoNT/A está em uso clínico há quase duas décadas, com excelente perfil de eficácia e segurança. Os efeitos clínicos são geralmente vistos em até uma semana após a injeção, e os benefícios geralmente duram de 3 a 6 meses. A seleção do paciente e a escolha adequada da dose e do local de administração são os determinantes mais importantes de uma resposta favorável ao tratamento com BTX (Xavier et al., 2021).

O subtipo A é o mais potente de todos e foi o primeiro a se tornar disponível para uso em Medicina. O subtipo B também exibiu efeitos benéficos em seres humanos e nos EUA ele já existe em preparações comercialmente disponíveis. Embora os demais subtipos não tenham sido suficientemente estudados, é possível prever alguns de seus empregos em Medicina. A BTX-E e a BTX-F, por exemplo, exibem curto período de ação e poderão ser úteis em pacientes cirúrgicos e vítimas de trauma (Ênia et al, 2021).

Atualmente, a injeção de BoNT/A em rugas entre as sobrancelhas e os pés de galinha foi confirmada como uma prática segura (Carruthers et al., 2015). Como um método cosmético amplamente utilizado, aprovado a segurança do BoNT/A injetado nos músculos faciais (Molina et al., 2015). A incidência de efeitos colaterais após a injeção é baixa, e os efeitos colaterais mais comuns são dor de cabeça (1,1%) e eventos relacionados aos olhos (0,4%), como blefarotroptose, edema palpebral, olho seco e convulsões musculares periocular. No entanto, a duração é curta e os sintomas são toleráveis para os

pacientes (Molina et al., 2015).

Na medicina estética, a injeção de BoNT/A na região glabellar é uma intervenção comumente usada (Banegas et al., 2013). Além de seus benefícios cosméticos, o tratamento com a aplicação da BoNT/A, parece melhorar o bem-estar emocional, melhorar o comportamento social e psicológico e reduzir a irritabilidade, bem como humores deprimidos e ansiosos (Sommer et al., 2003; Lewis et al., 2009; Sukiankis et al., 2022; Davis et al., 2010).

O tratamento com toxina botulínica oferece algumas características favoráveis: O efeito de longa duração de uma dose única (Serna et al., 2010). Devido aos longos intervalos de tratamento, também pode ser uma opção de tratamento econômico. Além disso, o registro de segurança e tolerabilidade das injeções de toxina botulínica na região glabellar é excelente (Brin et al., 2009).

3.2 Propriocepção emocional e a nova abordagem terapêutica no tratamento da depressão

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estimou-se que mais de 350 milhões de pessoas sofrem de TDM em todo o mundo (Cipriani et al., 2018). Emoções negativas, como raiva, medo e tristeza, que são prevalentes na depressão, estão associadas à ativação dos músculos corrugador e prócero na região glabellar do rosto (Ekman & Friesen, 1978). Assim, em pacientes com transtornos depressivos, a eletromiografia facial revela uma superatividade relativa dos músculos corrugadores durante os diferentes paradigmas de imagens afetivas (Schwartz et al., 1976).

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença mental complexa, caracterizada por sintomas dos domínios emocional, motivacional, cognitivo e fisiológico (Baldwin et al., 2019). Embora existam tratamentos eficazes com medicamentos antidepressivos e psicoterapia, cerca de um terço dos pacientes ainda sofre de depressão crônica e/ou resistente ao tratamento após vários ensaios de tratamento (Rush et al., 2006). Assim, há uma forte necessidade de novas abordagens de tratamento. Injeções de toxina botulínica, especificamente na região glabellar, podem constituir uma abordagem nova (Wollmer et al., 2022).

A seleção de pontos de injeção para BoNT/A desempenha um papel importante em sua eficácia curativa. Por quase um século, os pesquisadores confirmaram que o músculo franzido, o músculo depressor e o músculo frontal estavam relacionados a emoções negativas, enquanto os músculos orbiculares estavam relacionados a emoções positivas (Adelmann & Zajonc, 1989).

Charles Darwin em 1872 culminou o termo “músculos de luto” para os músculos corrugador e prócero por desempenharem um papel fundamental na expressão facial de emoções negativas, que são altamente prevalentes em transtornos mentais como a depressão. A contração combinada dos músculos corrugadores e da parte medial do músculo frontal produz o “omega melancólico”, um alívio de rugas que se assemelha à letra grega ômega (Ω), como uma característica facial de sofrimento emocional. Ocorre frequentemente em pacientes que sofrem de transtornos mentais, incluindo depressão (Shorter et al., 2018). Correspondentemente, uma sobreatividade mensurável dos músculos corrugadores foi observada em casos de depressão (Schwartz et al., 1976).

O principal objetivo da injeção de BoNT/A em pacientes com depressão é prevenir a expressão facial de emoções negativas e seu reforço proprioceptivo. Os músculos corrugador e prócero são fundamentais na expressão de emoções negativas, o que geralmente inclui uma contração das sobranceiras. Relaxar esses músculos impede a expressão facial e pode reduzir a experiência de emoções negativas. A paralisia induzida por BoNT/A deve estar completa, pois uma atividade residual pode ser suficiente para sustentar o ciclo de feedback proprioceptivo. Portanto, as doses de BoNT/A aplicadas na depressão podem exceder as usadas em tratamentos cosméticos para obter resultado terapêutico desejado (Carruthers et al., 2017).

A injeção de BoNT ao redor dos olhos (músculos oculares), conforme aplicado no tratamento de pés de galinha, deve ser evitada em pacientes com depressão. Pode ter efeitos prejudiciais no humor porque esses músculos são essenciais para o

sorriso genuíno de Duchenne. Assim, sua paralisia pode impedir tanto a expressão quanto a experiência da felicidade (Lewis 2018). Assim, os resultados preliminares de um ensaio comparando injeções glabellar e periocular de BoNT/A como tratamento para a depressão indicam que as injeções glabellar têm um efeito antidepressivo superior (Ceolato et al., 2018).

Assim, concluiu-se que a terapia BoNT/A pode realmente tornar a expressão facial da emoção menos negativa, sugerindo que a terapia BoNT/A pode ter efeitos de elevação do humor em alguns pacientes deprimidos (Li et al., 2021).

3.3 Mecanismo de ação

Os mecanismos clássicos subjacentes às ações do BoNT/A são a inibição da liberação de acetilcolina (ACh) dos terminais nervosos pré-sinápticos, reduzindo assim a atividade das fibras musculares (Orsini et al., 2015; Jankovic et al., 2017). Existem cinco etapas principais do transporte BoNT/A no terminal nervoso, incluindo ligação e especificidade, internalização em terminais nervosos, translocação de membrana, redução de dissulfeto entre cadeias e clivagem de proteínas SNARE (Park et al., 2018).

Há também evidências experimentais de que o tratamento facial com BoNT/A pode modular a percepção e o processamento de estímulos emocionais, incluindo a ativação da amígdala, que é uma estrutura-chave do cérebro no processamento de emoções particularmente negativas (Davis et al., 2010; Havas et al., 2010; Baumeister et al., 2016; Hennenlotter et al., 2009; Kim et al., 2014; Bulnes et al., 2019).

O conceito de propriocepção emocional e sua interrupção de acordo com os sinais proprioceptivos captados por receptores mecânicos no rosto são conduzidos ao núcleo do trigêmeo mesencéfalo e ao locus coeruleus. Através de projeções de lá, eles podem modular a atividade do córtex pré-frontal e insular, bem como da amígdala e o impacto nos processos emocionais (Finzi & Rosenthal 2016; Cosio & Campione 2019). Em um nível molecular, a injeção facial de toxina botulínica pode alterar o metabolismo dos neurotransmissores monoaminérgicos e aumentar a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro nas regiões do cérebro límbico (Li et al., 2019).

O BoNT/A pode bloquear a sinapse colinérgica entre os ramos laterais dos neurônios motores e as células de Renshaw (Marchand-Pauvert et al., 2013) e inibir a liberação de acetilcolina em a junção neuromuscular. Isso leva à denervação temporária do músculo afetado, o que finalmente leva à paralisia flácida típica no músculo injetado alterando o estado emocional (Heckmann et al., 2003).

Durante a imitação da tristeza, o tratamento BTX foi associado à ativação reduzida, em um limiar estatístico mais liberal de $P < 0,005$ não corrigido, em várias regiões, incluindo o córtex orbitofrontal, que está intimamente conectado à amígdala (Barbas e de Olmos, 1990) e tem sido implicado na representação do valor afetivo dos estímulos somatossensoriais (Rolls et al., 2003). Embora não tivéssemos uma hipótese específica a prioritária para a ativação do córtex orbitofrontal, essa descoberta indica que alguma modulação da atividade cerebral límbica também ocorreu durante a imitação da tristeza. Isso sugere que os efeitos centrais do feedback de movimentos musculares específicos podem ser parcialmente dependentes do padrão de ação facial durante o qual eles ocorrem (Lee et al., 2006).

Séries de evidências apoiam a importância de várias áreas cerebrais associadas à TDM (Transtorno Depressivo Maior), usando ressonância magnética (RM) (Arnone et al., 2012, 2019; Wise et al., 2018) ou meta-análise dos dados de ressonância magnética (Arnone et al., 2016; Pezzoli et al., 2018). A pesquisa mais extensa foi feita sobre o córtex insular (IC), córtex pré-frontal (PFC), córtex cingulado anterior (ACC), amígdala e hipocampo (Robinson et al., 2009), que desempenham um papel fundamental na sensação e emoção. IC é uma região do cérebro responsável pela codificação de aspectos emocionais e sociais (França et al., 2017). Estudos anteriores demonstraram que a conectividade insular anormal pode mediar transtornos de humor no sintoma de depressão (Ambrosi et al., 2017). Através da RM descobriram que a atividade da amígdala esquerda diminuiu quando os pacientes imitaram expressões faciais irritadas depois de receber BoNT/A no músculo franzido

(Hennenlotter et al., 2009).

Uma nova hipótese para os efeitos terapêuticos dos BoNTs na depressão, refere-se à “modificação do córtex da insular (IC)”, foi recentemente proposta a partir do estudo de transgêneros. Em pacientes que sofrem de doença mental, depressão ou transtorno bipolar, é possível encontrar disforia mental e física. As mudanças morfológicas do IC podem estar relacionadas à diferença entre a imagem física e a percepção mental do corpo (França et al., 2017).

3.4 Evidências pré-clínica

Existem várias linhas de evidências que sustentam que a terapia BoNT/A é geralmente segura e pode ser usada como uma nova opção alternativa para o tratamento da depressão (Quian et al., 2020).

Em 2019 Li et al., realizaram o uso de uma única injeção facial de BoNT/A que induziu uma melhoria rápida e contínua sobre comportamentos semelhantes à depressão em camundongos ingênuos e com restrição de espaço. Os efeitos antidepressivos do BoNT/A foram refletidos por uma diminuição da duração do teste de natação forçada e da imobilidade do teste de suspensão da cauda. As técnicas atualmente usadas para avaliar os efeitos dos antidepressivos usando modelos de roedores incluem bulbectomia olfativa, estresse leve crônico, teste de natação forçado crônico, estresse de derrota social e desamparo aprendido (Finzi et al., 2018).

No entanto, continua sendo um grande desafio em refletir objetivamente o estado emocional, especialmente em modelos animais. Curiosamente, um estudo recente mostrou que os camundongos podem exibir expressões faciais estereotipadas respondendo a eventos emocionalmente salientes e manipulações direcionadas em circuitos neuronais relevantes para a emoção (Dolensek et al., 2020).

3.5 Evidências clínicas

Dada a base teórica da propriocepção emocional, houve a realização de vários estudos clínicos sobre injeções glabulares de BoNT/A como tratamento para a depressão (Finzi et al., 2016). Embora os ECRs tenham incluído principalmente mulheres com depressão unipolar, uma série de casos recente sugere que o BoNT/A pode ser igualmente eficaz em homens e no tratamento da depressão bipolar (Chugh et al., 2018; Finzi et al., 2018).

Finzi et al. (2006) realizou o primeiro estudo que foi uma série de casos de dez mulheres de meia-idade com depressão moderada a grave que receberam um único tratamento aberto com injeções glabulares de BoNT/A e mostraram uma melhora substancial nos escores de depressão dentro de oito semanas, com uma alta resposta e taxa de remissão.

Lewis et al. (2009) avaliaram o efeito do BoNT/A no humor comparando os pacientes que receberam a terapia BoNT/A na região glabular e que fizeram outro tratamento cosmético. Um total de 25 participantes do sexo feminino participaram deste estudo. O grupo de tratamento BoNT/A foi menor do que o grupo controle nas pontuações da Escala de Irritabilidade-Depressão-Ansiedade (IDAS). Para alguns participantes, seu primeiro tratamento BoNT/A foi 2 semanas antes da medição, no entanto, um participante do primeiro tratamento BoNT/A foi há 6 anos. Para evitar grande inclinação, a média geométrica é usada para medir a tendência central. A média geométrica foi de 195 dias, que é a maior duração de remissão.

Wollmer et al. (2012) com o primeiro ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (RCT) mostrou que o tratamento único com BoNT/A pode levar a uma melhora rápida, forte e sustentada nos sintomas depressivos. Este ensaio incluiu 30 pacientes de meia-idade, principalmente do sexo feminino, que sofriam de depressão unipolar leve a moderada, parcialmente crônica e resistente ao tratamento em tratamento estável com medicação antidepressiva. O grupo BoNT/A mostrou uma melhora significativa nos sintomas da depressão, enquanto o grupo controle permaneceu mais ou menos inalterado, produzindo um grande tamanho de efeito ($d = 1,28$) e uma taxa de resposta (>50% de redução na Escala de Classificação de Depressão de Hamilton (pontuação HAM-D)) de 60% no desfecho primário seis semanas após a linha de

base.

Hexsel et al. (2013) em um outro ECR com 25 indivíduos com depressão foram alocados em um grupo e 25 indivíduos sem depressão foram combinados com aqueles de acordo com as características demográficas. O BDI e a RSES foram usados para avaliar os sintomas de depressão e a autoestima, respectivamente. Os pacientes foram avaliados até 12 semanas após a intervenção. Pacientes com depressão tiveram melhora significativa nos sintomas de depressão após injeções de ONA. O efeito máximo ocorreu nas primeiras 8 semanas após o tratamento. Uma redução significativa em relação à linha de base no escore BDI e uma melhora significativa na autoestima também foram observadas em pacientes com depressão.

Finzi et al. (2013) em um segundo ECR com uma amostra maior (n = 74) de pacientes semelhantes confirmou o efeito antidepressivo do BoNT/A. Além de taxas de melhoria e resposta semelhantes ao estudo anterior, o estudo também encontrou uma taxa de remissão significativamente maior no BoNT/A do que no grupo placebo.

Magid et al. (2014) em um outro ECR com 30 pacientes, o grupo placebo inicial também recebeu BoNT após 12 semanas. Durante o período geral de acompanhamento de 24 semanas, ambos os grupos melhoraram significativamente após o tratamento com BoNT. Os resultados sugeriram que a primeira injeção de BoNT/A diminuiu significativamente os escores de BDI em comparação com o anterior ao tratamento. Uma dose adicional (não mais do que 20 U) foi injetada em segundo lugar para aqueles pacientes que ainda tinham um escore de gravidade ou maior para linhas de expressão glabellar.

Brin et al. (2020) com utilização do Botox® Allergan realizou um ECR multicêntrico de fase II que avaliaram o efeito antidepressivo do BoNT/A usando duas doses (30U e 50U) em mulheres. Na semana 6, o grupo de tratamento BoNT/A (50 U) não se separou do grupo placebo para nenhum parâmetro. BoNT/A (30 U), administrado em um padrão de injeção padronizado em uma única sessão, teve um sinal de eficácia consistente em várias escalas de sintomas de depressão por 12 semanas ou mais. As diferenças BoNT/A (30 U)/placebo MADRS de (ANCOVA observado) foram $\geq 4,0$ pontos (até a semana 15) e $\geq 2,0$ pontos (semanas 18-24), o que está de acordo com o limite de mudança de 2 pontos considerado clinicamente relevante no transtorno depressivo maior.

Juntos, estudos clínicos demonstraram que o BoNT/A pode ser eficaz para o manejo da depressão (Quadro 1).

Quadro 1 - Ensaio clínico sobre toxina botulínica no tratamento da depressão.

AUTORES	PERIODICOS	ESTUDO	SEXO	NÚMERO	GRUPO	DOSES	TESTES	INJEÇÃO	RESULTADOS	DURAÇÃO
Finzi et al., 2006	Dermatol Sug	RCT	F	10	BoNT/A	29U	---	Músculos franzidos	Nove a cada dez apresentaram resolução de seus sintomas.	2 Meses
Lewis et al., 2009	J Cosmet Dermatol	RCT	F	25	Placebo BoNT/A	---	IDAS	Músculos franzidos	O grupo tratado com BoNT/A aumentou em 6 pontos.	195 dias
Wollmer et al., 2012	J Psychiatr Res	RCT	F/M	30	Placebo BoNT/A	29U/F3 9U/M	HAMD, BDI	Região glabellar	Taxa de resposta 60,0 vs. 13,3%.	16 semanas
Hexsel et al., 2013	Dermatol Sug	RCT	---	25	Deprimido e não deprimido	20U	BDI	Região glabellar	As pontuações do BDI foram significativamente e menores que antes.	12 semanas
Finzi et al., 2013	J Psychiatr Res	RCT	F/M	74	Duplo-controlado por placebo BoNT/A	29U/F3 9U/M	MADRS	Músculos franzidos	As taxas de resposta em 6 semanas a partir da data da injeção foram 52% e 15% nos grupos OBA e placebo.	6 semanas

Magid et al., 2014	J Clin Psychiatry	RCT	F/M	30	Duplo-cego controlado por placebo BoNT/A	29U/F3 9U/M	BDI, HDRS-21	Região glabellar	As taxas de resposta foram de 55% no primeiro grupo BoNT/A e 0% no grupo placebo.	24 semanas
Brin et al., 2020	Int Clin Psycho breakpharmac	RCT	F	255	Duplo-cego controlado por placebo	30U/ 50U	MADRS H!! Break AMD-17	—	Nem BoNT/A 30U nem 50U demonstraram superioridade significativa sobre o placebo no desfecho primário, mas o 30U se mostraram consistentes.	24 semanas

Fonte: Autores (2024).

3.6 Hipótese de feedback facial

“Recusar-se a expressar uma paixão, e ela morre”, este aforismo de William James (1890) refere-se à hipótese de feedback facial, que implica interação mútua entre emoções e atividade muscular facial (Darwin, 1872, James, 1890). Na verdade, há evidências experimentais de que a contração voluntária dos músculos faciais pode canalizar emoções, que são inversamente expressas pela ativação desses músculos (Strack et al., 1988; Larsen et al., 1992). O conceito de propriocepção emocional e sua interrupção de acordo com a hipótese de feedback facial tem sido a justificativa para investigar o BoNT como um antidepressivo (Finzi et al., 2016).

A 'hipótese de feedback facial' sugere que o controle da expressão facial produz efeitos paralelos nos sentimentos subjetivos. Essa ideia remonta à alegação de Darwin (1896, p. 365) de que a expressão intensifica a emoção, enquanto a supressão a suaviza. Também é explícito na influente teoria da emoção de William James (1890), que não apenas atribuiu um papel essencial ao feedback visceral e cardiovascular como determinantes da emoção, mas também aos aferentes cutâneos e musculares. A hipótese de feedback facial recebeu apoio por descobertas que mostram que a amplificação da expressividade facial está correlacionada com um aumento, inibição com uma diminuição da excitação autonômica e experiência emocional autorreferida (Adelmann & Zajonc, 1989).

Essa noção está de acordo com estudos recentes que mostram que a imitação volitiva de expressões faciais está associada à ativação neural em regiões límbicas, como a amígdala (Carr et al. 2003; Wild et al. 2003; Dapretto et al. 2006; Lee et al. 2006) que tem fortes conexões recíprocas com as regiões do hipotálamo e do tronco cerebral envolvidas no controle autônomo (Ledoux, 2000).

A hipótese afirma ainda que a expressão facial está associada a um estado emocional, como estados felizes ou tristes (Nakatani & Yamaguchi, 2014). Os músculos da expressão facial também são importantes para codificar e transmitir informações para o ciclo emocional cerebral. As fibras nervosas aferentes do músculo periférico podem transmitir informações relacionadas à emoção para o cérebro e informar o cérebro do estado emocional atual (Heller et al., 2014; Kim et al., 2014; Lee et al., 2012).

Hennenlotter et al. (2019) testaram a hipótese investigando os correlatos neurais do mimetismo facial intencional após a denervação periférica dos músculos faciais emocionalmente expressivos. Para este propósito, estudou-se com ressonância magnética funcional (fMRI) as respostas cerebrais de voluntários saudáveis durante a imitação e observação de expressões faciais irritadas e tristes em 2 semanas após as injeções localizadas de toxina botulínica no músculo corrugador do supercílio. Contudo, mostrou que houve uma redução da atividade da amígdala esquerda e das regiões cerebrais do tronco associadas à

resposta autônoma dos estados emocionais nos pacientes tratados com BoNT/A durante a manifestação da expressão facial da raiva.

Os efeitos emocionais específicos do feedback facial estão de acordo com a descoberta de que o movimento facial dos mesmos músculos faciais, ou seja, corrugador supercílio e depressor do ângulo, envolve substratos neurais parcialmente separáveis, dependendo se os sujeitos imitam expressões tristes ou com raiva (LEE et al., 2006). O corrugador do supercílio puxa as partes mediais das sobrancelhas juntas e para baixo, o que é uma ação prototípica durante expressões faciais negativas (Jancke 1996; Brown & Schwartz 1980).

Como o tratamento com BTX induz uma denervação muscular temporária, bloqueando a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular (Hambleton 1992) e, conseqüentemente, reduz a entrada muscular e cutânea aferente da área injetada. Isso fornece um modelo de lesão reversível ideal para investigar os efeitos do feedback facial na ativação cerebral. Com base nessa hipótese, concentra-se a análises na modulação da ativação da amígdala e seu acoplamento funcional com áreas de tronco cerebral envolvidas na regulação das respostas autônomas (Lee et al., 2006).

Como as informações sensoriais aferentes da face superior entram no núcleo sensorial principal do trato trigêmeo no nível da ponte dorsal, a denervação dos músculos faciais pode, conseqüentemente, reduzir a entrada dos núcleos do tronco cerebral para a amígdala (Bernard & Besson 1990). Porque a amígdala se projeta de volta e é modulada por regiões do tronco cerebral (Bernard & Besson 1990; Aston-Jones et al., 1996; Berntso et al., 2003), a interrupção do feedback facial pode alterar o acoplamento funcional em ambas as direções, ou seja, através de projeções eferentes da amígdala para o tronco cerebral, bem como projeções aferentes das áreas do tronco cerebral para a amígdala (Berntso et al., 2003).

De acordo com a hipótese de feedback facial, através da incorporação facial, uma emoção inicialmente semicognitiva e fria pode ser transformada em uma experiência emocional calorosamente sentida (Abdulmohsen et al., 2011). Relaxar os músculos glabellares por meio de injeções de BoNT pode não apenas dar ao rosto uma expressão menos negativa/mais positiva, mas também pode interromper o loop de feedback descrito e, assim, conferir um estado emocional menos negativo/mais positivo (Heckmann et al., 2003).

3.7 Hipótese de feedback social

Através de sua ação de paralisia reversível dos músculos mímicos, a injeção periférica BoNT/A é considerada capaz de impedir que a expressão facial emocional, incluindo raiva, tristeza e medo, seja percebida pela visão do rosto. Assim, a terapia BoNT/A pode melhorar a interação social com as pessoas ao redor, melhorar o contato social e, em seguida, ter feedback social benigno. Ou seja, as pessoas entrariam em um círculo virtuoso de humor positivo e feedback social, resultando na melhoria persistente da autoestima. Além disso, foi demonstrado que o sistema límbico do cérebro e o sistema de neurônios espelho estão envolvidos no reconhecimento da expressão facial emocional (Leuchter et al., 2012; Rajmonhan et al., 2007).

3.8 Perspectiva futura da BoNT/A

Experimentos clínicos e pré-clínicos mostraram que os BoNTs podem ser benéficos para o manejo da depressão. No entanto, a aplicação terapêutica de BoNTs para depressão não tem indicação terapêutica aprovada nos EUA ou na UE ou baseada em evidências. Os mecanismos terapêuticos dos BoNTs no tratamento da depressão precisam ser mais esclarecidos. Tendo em vista a heterogeneidade dos achados clínicos e vários fatores de influência (Arnone et al., 2021), mais ensaios clínicos devem ser realizados para avaliar a equivalência de dose, especialmente considerando as diferentes formulações BoNT/A (Rosales et al., 2006).

4. Discussão

A toxina botulínica tipo A além de conferir um aspecto jovem aos pacientes, a manipulação muscular que resulta em expressões faciais mais positivas pode levar a estados emocionais mais positivos de acordo com a hipótese de feedback facial, que propõe que o comportamento expressivo pode ativar ou regular as emoções (Alam et al., 2008; Izard et al., 1990; McIntosh et al., 1996). Efeitos positivos no humor foram observados em indivíduos que foram submetidos ao tratamento de linhas de expressão glabellar com toxina botulínica e, em uma série de casos abertos, a depressão foi remetida ou melhorou após esse tratamento (Wollmer et al., 2012).

Cristel et al. (2021) utilizaram índices que avaliaram a autossatisfação e a elevação da autoestima e alegria de pacientes que usaram a onabotulinum-toxina A (BOTOX Cosmetic, Allergan plc, Dublin, Ireland) como a Escala de Felicidade Subjetiva (SHS), que determina subjetivamente a satisfação do indivíduo, mostrando que uma vez recebendo onabotulinum-toxina A os pacientes relataram aumento da felicidade, satisfação com a aparência e satisfação geral com o tratamento. Sobre isso, inclusive, em nossa pesquisa o índice mais utilizado para avaliar se a BoNT/A era eficaz para atenuar a depressão foi o BDI (Beck Depression Inventory), um teste que avalia sintomas e sinais da depressão (Gomes-Oliveira et al., 2012).

Sob esse prisma, Heckmann et al. (2006) mostraram que indivíduos que receberam injeções de onabotulinum-toxina A (Dysport, Ipsen Ltd, Berkshire, Reino Unido) franzindo a testa os músculos expressaram mais felicidade e menos raiva, medo e tristeza (sintomas de depressão) do que indivíduos não tratados. Dayan et al., 2008 relataram que os indivíduos que receberam onabotulinumtoxinA (ONA) (Botox, Allergan Inc, Irvine, CA) na testa tiveram melhores pontuações de primeira impressão para sucesso no namoro, atratividade e sucesso atlético.

Wollmer et al. (2012) descobriram que a musculatura facial não apenas expressa, mas também regula, estados de humor. Após um único tratamento na região glabellar com BoNT/A, eles relataram alívio da depressão em pacientes que não melhoraram o suficiente com a medicação anterior. Melhorias significativas na qualidade de vida e autoestima em indivíduos tratados com BoNT bem como melhorias na qualidade de vida e autoestima para os participantes da BoNT/A do que para participantes previamente expostos (Dayan et al., 2010).

Desse modo, a BoNT/A nas linhas de carranca glabellar mostrou um efeito antidepressivo (Wollmer et al., 2012) e esse fato foi associado à teoria do feedback facial, em outras palavras, expressões mímicas podem modular um comportamento emocional (Zajonc et al., 1985). Soussignan et al. (2002) sugeriu que o BT-A poderia interromper o processo cognitivo emocional devido à falha facial do feedback.

Hexsel et al. (2013) apresentou que a gravidade das rugas melhorou em ambos os grupos após o tratamento com BoNT mas os efeitos na autoestima e nos sintomas de depressão foram diferentes para os dois grupos. Pacientes com depressão tiveram melhora significativa nos sintomas de depressão após injeções de ONA; o efeito máximo ocorreu nos primeiros 2 meses após o tratamento. Embora não seja significativa, uma redução numérica nas pontuações do BDI também foi observada entre as visitas 3 e 4. Esses resultados poderiam ter sido por causa dos efeitos BoNT/A, que têm um pico de efeito em aproximadamente 1 mês e dura de 3 a 6 meses (Carruthers et al., 2008). Os escores de BDI permaneceram estáveis durante todo o estudo em indivíduos sem depressão, confirmando a ausência de sintomas de depressão neste grupo de indivíduos, como esperado.

Estudos indicam que uma única sessão de injeções terapêuticas de onabotulinumtoxinA nos músculos faciais na região glabellar pode representar uma opção de tratamento nova e bem tolerada para transtorno depressivo maior (Finzi e Wasserman, 2006; Wollmer et al., 2012; Magid et al., 2014, Finzi & Rosenthal, 2014). As injeções de onabotA corrugador e procerus têm um registro aceitável de segurança (Brin et al., 2009), e nos ensaios publicados, os únicos EAs comuns emergentes no tratamento foram temporários e locais para o local do tratamento (dor de cabeça e irritação no local da injeção) (Wollmer et al., 2012; Finzi & Rosen, 2014). Os resultados desses estudos indicaram que o onabotA pode produzir efeitos

antidepressivos com duração de vários meses após uma sessão de tratamento único, o que pode aumentar a adesão ao tratamento em comparação com a medicação diária.

Vários aspectos da terapia BoNT são vantajosos no manejo da depressão. Em primeiro lugar, o efeito de um único tratamento normalmente dura de três a quatro (dois a seis) meses, dando à BoNT o caráter de um “antidepressivo de depósito”. Isso é prático tanto para pacientes quanto para médicos e pode melhorar a adesão à terapia. Embora o BoNT não seja barato, a terapia com BoNT é econômica se os custos do tratamento forem calculados por dia (Brin et al., 2009).

Dada a enorme carga de doença e a eficácia limitada dos antidepressivos atuais ou da terapia cognitivo-comportamental, há uma necessidade iminente de desenvolver uma terapia alternativa eficaz para a depressão. Para este fim, há evidências crescentes de apoio à terapia com neurotoxina botulínica tipo A (BoNT/A) como método útil para tratar a depressão maior (Finzi et al., 2014; Li et al., 2019; Arnone et al., 2021).

Além de questões envolvendo resposta inadequada e taxas de remissão, os ADTs orais padrão estão associados a múltiplos eventos adversos sexuais e gastrointestinais (AEs), que podem resultar em diminuição da adesão, aumento da descontinuação e possíveis recaídas (Pollack, 1987; Remick et al., 1989; Baldessarini & Marsh, 1990; Clayton & Mcgarvey, 2006). Na verdade, os EAs são uma das principais causas de descontinuação nos primeiros meses do ADT (Demyttenaere et al., 2001). Portanto, uma opção de tratamento não sistêmico que forneça alívio de sintomas depressivos não associados a EAs sistêmicas seria de alto valor clínico. Uma intervenção não sistêmica também diminuiria o risco de interações medicamentosas, que são particularmente preocupantes em pacientes com TDM devido à alta prevalência de comorbidades psiquiátricas que foram relatadas como excedendo 35% (Thaipisuttikul et al., 2014).

Wollmer et al. (2012) mostra em seu estudo que um único tratamento da região glabellar com toxina botulínica pode em breve alcançar um alívio forte e sustentado da depressão em pacientes que não melhoraram o suficiente com a medicação anterior. Ele apoia o conceito de que a musculatura facial não apenas expressa, mas também regula os estados de humor.

Vários mecanismos podem estar envolvidos na melhora da depressão, assumimos que o feedback proprioceptivo reduzido dos músculos faciais paralisados é um mecanismo relevante de melhoria do humor. Esse mecanismo é apoiado por outros estudos que mostram os efeitos do tratamento da toxina botulínica na percepção emocional (Hennenlotte et al., 2009; Havas et al., 2010).

Nestor et al. (2022) trouxeram uma reflexão importante sobre a deficiência psicossocial do uso frequente de máscaras durante as interações sociais na pandemia de Covid-19. O autor argumenta que a máscara dificulta a interpretação emocional com base na expressão facial, permitindo a exposição do terço superior do rosto. Isso reforça a percepção de negativo.

O BoNT/A ainda não é um tratamento registrado para a depressão e, portanto, é off-label até que tenha passado nos ensaios de fase III. No entanto, pacientes com depressão podem ser tratados no rótulo para a indicação registrada de linhas de carrancudo glabellar com o objetivo de alcançar a melhora do humor como um efeito colateral benéfico (Wollmer et al., 2022).

Os dados coletados até agora justificam claramente a busca adicional dessa abordagem nos ensaios da fase III. Assim, após a conclusão de seus próprios ensaios de fase II, o fabricante de Botox® Allergan decidiu em 2017 iniciar a fase III de seu programa de desenvolvimento clínico para BoNT como tratamento para a depressão. No entanto, os ensaios não haviam começado antes que a pandemia de COVID-19 impedisse o início de ensaios clínicos. Posteriormente, a Allergan foi adquirida pela Abbvie. Recentemente, uma iniciativa transmitida por investigadores foi fundada para desenvolver mais rapidamente a terapia BoNT da depressão para o registro (Wollmer et al., 2022).

Assim sendo, é imprescindível mais pesquisas bibliográficas com o fito de resumir e atualizar constantemente os leitores com relação aos efeitos da BoNT/A na depressão, tendo em vista ser uma área de contate mudança e crescimento científico. Vale ressaltar que, em nosso estudo, como limitações tivemos o alto número de artigos encontrados com as palavras-chave utilizadas, tendo sido incluído um número baixo para análise, ressaltando que o campo de associação entre

toxina e depressão é vasto e necessitado de mais ensaios clínicos. Logo, é imprescindível a continua atualização da literatura bem como sua revisão e sintetização, por meio de novas revisões integrativas.

5. Conclusão

Durante os últimos anos ensaios clínicos randomizados mostraram evidências científicas ao injetar BoNT/A nos músculos associados a emoções negativas, como tristeza e medo, revelando que isso pode alterar o estado emocional e melhorar significativamente os sintomas depressivos.

Desse modo, os benefícios da aplicação da toxina botulínica tipo A com base na indicação no tratamento na região glabellar demonstram uma possível alternativa eficaz no manejo clínico da depressão, com custo benefício menor em consideração ao efeito de longa duração do tratamento, diminuição do risco de interação medicamentosa e sem efeito colateral sistêmico em comparação aos medicamentos antidepressivos.

Destarte, com um dos mecanismos associados a hipótese do feedback proprioceptivo reduzido, assegura o relaxamento dos músculos das expressões faciais negativas, intervindo no mimetismo facial e fornecendo o efeito em um estado emocional mais positivo. Neste momento, com suporte no conceito da musculatura facial que não apenas expressa, mas também regula o estado do humor. Assim, a interrupção do processo cognitivo emocional devido à falha facial do feedback previne a expressão menos negativa e reflete nas emoções mais positivas.

Evidências clínicas estão em fase II e investigações futuras serão importantes no desenvolvimento e aperfeiçoamento terapêutico da toxina botulínica em parâmetros da depressão e efeitos antidepressivos. Há uma perspectiva em avanços na fase clínica III brevemente para que a terapia com toxina botulínica tipo A abranjam o manejo nos distúrbios emocionais.

Referências

- Adelmann, P. K. & Zajonc, R. B. (1989) Facial efference and the experience of emotion. *Annual Review of Psychology*, 40, 249–280. 10.1146/annurev.ps.40.020189.001341.
- Arnone, D., Galadari, H., Rodgers, C. J., Östlundh, L., Aziz, K. A., Stip, E. & Young, A. H. (2021) Efficacy of onabotulinumtoxinA in the treatment of unipolar major depression: Systematic review, meta-analysis and meta-regression analyses of double-blind randomised controlled trials. *J. Psychopharmacol*, 35, 910–918. 10.1177/0269881121991827.
- Arnone D. (2019) Functional MRI findings, pharmacological treatment in major depression and clinical response. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 91, 28–37. 10.1016/j.pnpbp.2018.08.004.
- Arnone, D., Job, D., Selvaraj, S., Abe, O., Amico, F., Cheng, Y. (2016) Computational meta-analysis of statistical parametric maps in major depression. *Hum Brain Mapp*, 37, 393–404. 10.1002/hbm.23108.
- Arnone, D., McIntosh, A. M., Ebmeier, K. P., Munafò, M. R., & Anderson, I. M. (2012) Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol*, 22, 1–16. 10.1016/j.euroneuro.2011.05.003.
- Al Abdulmohsen, T. & Kruger, T. H. (2011) The contribution of muscular and auditory pathologies to the symptomatology of autism. *Med. Hypotheses*, 77, 1038–1047. 10.1016/j.mehy.2011.08.044.
- Ambrosi, E., Arciniegas, D. B., Madan, A., Curtis, K. N., Patriquin, M. A., & Jorge, R. E. (2017) Insula and amygdala resting-state functional connectivity differentiate bipolar from unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*, 136, 129–39. 10.1111/acps.12724.
- Aston-Jones, G., Rajkowski, J., Kubiak, P., Valentino, R. J., & Shipley, M. T. (1996) Role of the locus coeruleus in emotional activation. *Prog Brain Res*, 107, 379–402.
- Barbas, H., & De Olmos, J. (1990) Projections from the amygdala to basoventral and mediodorsal prefrontal regions in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 300, 549–571.
- Baumeister, J. C., Papa, G., & Foroni, F. (2016) Deeper than skin deep—The effect of botulinum toxin-A on emotion processing. *Toxicon*, 118, 86–90. 10.1016/j.toxicon.2016.04.044.
- Baldessarini, R. J., Forte, A., Selle, V., Sim, K., Tondo, L., & Undurraga, J. (2017) Morbidity in depressive disorders. *Psychother Psychosom*, 86, 65–72.
- Baldessarini, R. J., & Marsh, E. (1990) Fluoxetine and side effects. *Arch Gen Psychiatry*, 47, 191–192.

- Banegas, R. A., Farache, F., Rancati, A., Chain, M., Gallagher, C. J., Chapman, M. A., et al. (2013) The South American Glabellar Experience Study (SAGE): a multicenter retrospective analysis of real-world treatment patterns following the introduction of incobotulinumtoxinA in Argentina. *Aesthet Surg J*, 33, 39–45. 10.1177/1090820x13503475.
- Berkowitz, A. L. (2018) Tetanus, botulism, and diphtheria. *Continuum (Minneapolis)*, 24, 1459–1488. 10.1212/CON.0000000000000651.
- Bernard, J. F., & Besson, J. M. (1990) The spino(trigemino)pontoamygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J Neurophysiol*, 63, 473–490.
- Berntson, G. G., Sarter, M., & Cacioppo, J. T. (2003) Ascending visceral regulation of cortical affective information processing. *Eur J Neurosci*, 18, 2103–2109.
- Brennan, C. (2016) Botulinum toxin type-A (BoNT-A) injections of the corrugator muscles for aesthetics and depression? *Plast Surg Nurs*, 36, 167–9. 10.1097/PSN.0000000000000159.
- Brin, M. F., Boodhoo, T. I., Pogoda, J. M., James, L. M., Demos, G., Terashima, Y., Gu, J., Eadie, N., & Bowen, B. L. (2009) Safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of facial lines: A meta-analysis of individual patient data from global clinical registration studies in 1678 participants. *J Am Acad Dermatol*, 61, 961–970. 10.1016/j.jaad.2009.06.040.
- Brin, M. F., Durgam, S., Lum, A., James, L., Liu, J., Thase, M. E., et al. (2020) OnabotulinumtoxinA for the treatment of major depressive disorder: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adult females. *Int Clin Psychopharmacol*, 35, 19–28. 10.1097/YIC.0000000000000290.
- Brizola, J. & Fantin, N. (2016) Revisão da Literatura e Revisão Sistemática da Literatura. *Revista de Educação do Vale do Arinos, RELVA*, Juara/MT/Brasil, v. 3, n. 2, p. 23-39, jul./dez.
- Brown, S. L., & Schwartz, G. E. (1980) Relationships between facial electromyography and subjective experience during affective imagery. *Biol Psychol*, 11, 49–62.
- Bulnes L. C., Mariën P., Vandekerckhove M., Cleeremans A. (2019) The effects of Botulinum toxin on the detection of gradual changes in facial emotion. *Sci Rep*, 9, 11734. 10.1038/s41598-019-48275-1.
- Carruthers, J., Rivkin, A., Donofrio, L., Bertucci, V., Somogyi, C., Lei, X., Davis, P. G., Campo, A., & Beddingfield, F. C. (2015) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of repeated onabotulinumtoxinA treatments in subjects with crow's feet lines and glabellar lines. *Dermatologic Surgery*, 41(6), 702–711. 10.1097/DSS.0000000000000357.
- Carruthers A., Cohen J. L., Cox S. E., De Boule K., Fagien S., Finn C. J., Flynn T., Lowe N. J., Raspaldo H., Sommer B., et al. (2017) Facial aesthetics: Achieving the natural, relaxed look. *J Cosmet. Laser Ther*, 9(1), 6–10. 10.1080/17429590701523927.
- Carruthers, J. D., Glogau, R. G., & Blitzer, A. (2008) Facial Aesthetics Consensus Group Faculty. Advances in facial rejuvenation: botulinum toxin type A, hyaluronic acid dermal fillers, and combination therapies —consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg*, 121(5 Suppl), 5S–30S; quiz 31S-36S.
- Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M. C., Mazziotta, J. C., & Lenzi, G. L. (2003) Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100, 5497–5502.
- Ceolato C., Charles E., Clément J. P., & Ranoux D. (2018) Botulinum toxin in the treatment of resistant depressive disorder: Comparison of 2 facial injection sites. *Toxicon*, 156 (Suppl. S1), 15.10.1016/j.toxicon.2018.11.041.
- Costa, A. C. F., Silva, E. C. D., & Gondim, D. V. (2022) Botulinum Toxin in Facial Aesthetics Affects the Emotion Process: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 30, 20(4), 600–608. 10.9758/cpn.2022.20.4.600.
- Darwin C. R. (1872) The expression of emotion in man and animals Murray, London.
- Chugh, C. A., Jung, S., Kruger, T. H. C., & Wollmer, M. A. (2018) Botulinum toxin as a treatment for depression in a real-world setting. *J Psychiatr Pract*, 24, 15–20. 10.1097/PRA.0000000000000277.
- Craig, A. D. (2002) How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci*, 3, 655–666. 10.1038/nrn894.
- Cristel, R. T., Gandhi, N. D., Issa, T. Z., Kola, E., Demesh, D., & Dayan, S. H. (2021). A Randomized, Single-Blind, Crossover Study Evaluating the Impact of OnabotulinumtoxinA Treatment on Mood and Appearance During the COVID-19 Pandemic. *Aesthetic surgery journal*, 41(9), NP1199–NP1205. <https://doi.org/10.1093/asj/sjab196>
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., & Dolan, R. J. (2004) Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat. Neurosci*, 7, 189–195. 10.1038/nn1176.
- Ceylan, D., Erer, S., Zarifoglu, M., Turkes, N., & Ozkaya, G. (2019) Evaluation of anxiety and depression scales and quality of LIFE in cervical dystonia patients on botulinum toxin therapy and their relatives. *Neurol Sci*, 40, 725–31. 10.1007/s10072-019-3719-9.
- Cosio T. & Campione E. (2019) A new hypothesis in botulin therapy for depression: Insula cortex modification. *Dermatol. Ther*, 32, 13008. 10.1111/dth.13008.
- Coles, N. A., Larsen, J. T., Kuribayashi, J., & Kuelz, A. (2019) Does Blocking Facial Feedback Via Botulinum Toxin Injections Decrease Depression? A Critical Review and Meta-Analysis. *Emot. Rev*, 11, 294–309. 10.1177/1754073919868762.
- Cohen, I. V., Makunts, T., Atayee, R., & Abagyan, R. (2017) Population scale data reveals the antidepressant effects of ketamine and other therapeutics approved for non-psychiatric indications. *Sci. Rep*, 7, 1450. 10.1038/s41598-017-01590-x.
- Clayton, A., Keller, A., & Mcgarvey, E. L. (2006) Burden of phase-specific sexual dysfunction with SSRIs. *J Affect Disord*, 91, 27–32. 2006.

- Dadretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., & Iacoboni, M. (2006) Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*, 9, 28-30. 2006.
- Davis, J. I., Senghas, A., Brandt, F., & Ochsner, K. N. (2010) The effects of BOTOX injections on emotional experience. *Emotion*, 10, 433-440. 10.1037/a0018690.
- Dayan, S. H., Arkins, J. P., Patel, A. B., & Gal, T. J. (2010) A double-blind, randomized, placebo-controlled health-outcomes survey of the effect of botulinum toxin types an injection on quality of life and self-esteem. *Dermatol Surg*, 36(Suppl 4), 2088-97.
- Dayan, S. H., Lieberman, E. D., Thakkar, N. N., Larimer, K. A., et al. (2008) Botulinum toxin a can positively impact first impression. *Dermatol Surg*, 34(Suppl 1), S40-7.
- Demyttenaere, K., Enzlin, P., Dewé, W., Boulanger, B., De Bie, J., De Troyer, W., & Mesters, P. (2001) Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psych*, 62, 30-33.
- Dolensek, N., Gehrlach, D. A., Klein, A. S., & Gogolla, N. (2020) Facial expressions of emotion states and their neuronal correlates in mice. *Science*, 368, 89-94. 10.1126/science.aaz9468.
- Ênia, J. R. N. et al. (2021) Toxina botulínica no tratamento da paralisia facial: um tratamento reabilitador minimamente invasivo. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 5, p. e40510515204-e40510515204.
- Ekman, W. V. (1978) Friesen Facial action coding system: a technique for the measurement of facial movement Consulting Psychologists Press, Palo Alto.
- Feng Z, Sun Q, He L, Wu Y, Xie H, Zhao G, et al. (2015) Optimal dosage of botulinum toxin type A for treatment of glabellar frown lines: efficacy and safety in a clinical trial. *Dermatol Surg*, 41(Suppl 1), S56-63. 10.1097/dss.0000000000000265.
- Finzi E., & Rosenthal, N. E. (2014) Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res*, 52, 1-6. 10.1016/j.jpsychires.2013.11.006.
- Finzi E. & Rosenthal N. E. (2016) Emotional proprioception: Treatment of depression with afferent facial feedback. *J Psychiatr Res*, 80, 93-96. 10.1016/j.jpsychires.2016.06.009.
- Finzi E. & Wasserman E. (2006) Treatment of depression with botulinum toxin A: A case series. *Dermatol. Surg*, 32, 645-649. 10.1097/00042728-200605000-00007.
- Finzi E., Kels L., Axelowitz J., Shaver B., Eberlein C., Krueger T. H. & Wollmer M. A. (2018) Botulinum toxin therapy of bipolar depression: A case series. *J. Psychiatr. Res*, 104, 55-57. 10.1016/j.jpsychires.2018.06.015.
- França K & Lotti T. (2017) Botulinum toxin for the treatment of depression. *Dermatol Ther*, 30, 12422. 10.1111/dth.12422.
- Furukawa, T. A., Maruo, K., Noma, H., Tanaka, S., Imai, H., Shinohara, K., et al. (2018) Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 137, 450-8. 10.1111/acps.12886.
- Greden, J. F., Genero, N., & Price, H. L. (1985) Agitation-increased electromyogram activity in the corrugator muscle region: a possible explanation of the "Omega sign"? *Am J Psychiatry*, 142, 348-51.
- Gomes-Oliveira, M. H., Gorenstein, C., Lotufo Neto, F., Andrade, L. H., & Wang, Y. P. (2012). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 34(4), 389-394. <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.03.005>
- Gilmer, M. H. Trivedi, A. J. Rush, S. R. Wisniewski, J. Luther, R. H. Howland, et al. (2005) Factors associated with chronic depressive episodes: a preliminary report from the STAR- D project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112, 425-433.
- Hambleton P. (1992) Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol*, 239, 16-20.
- Havas, D. A., Glenberg, A. M., Gutowski, K. A., Lucarelli, M. J. & Davidson, R. J. (2010) Cosmetic use of botulinum toxin-a affects processing of emotional language. *Psychol. Sci*, 21, 895-900. 10.1177/0956797610374742.
- Hexsel D., Brum C., Siega C., Schilling-Souza J., Dal'Forno T., Heckmann M., & Rodrigues T.C. (2013) Evaluation of self-esteem and depression symptoms in depressed and nondepressed subjects treated with onabotulinumtoxinA for glabellar lines. *Dermatol. Surg*, 39, 1088-1096. 10.1111/dsu.12175.
- Heckmann M., Teichmann B., Schröder U., Sprengelmeyer R. & Ceballos-Baumann A. O. (2003) Pharmacologic denervation of frown muscles enhances baseline expression of happiness and decreases baseline expression of anger, sadness, and fear. *J. Am. Acad. Dermatol*, 49, 213-216. 10.1067/S0190-9622(03)00909-5.
- Hennenlotter, A., Dresel, C., Castrop, F., Ceballos-Baumann, A. O., Wohlschläger, A. M., & Haslinger, B. (2009) The link between facial feedback and neural activity within central circuitries of emotion--new insights from botulinum toxin-induced denervation of frown muscles. *Cereb Cortex*, 19, 537-542. 10.1093/cercor/bhn104.
- Heller, A. S., Lapate, R. C., Mayer, K. E., & Davidson, R. J. (2014) The face of negative affect: Trial-by-trial corrugator responses to negative pictures are positively associated with amygdala and negatively associated with ventromedial prefrontal cortex activity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 26(9), 2102-2110. 10.1162/jocn_a_00622.
- James, W. (1890) The principles of psychology Holt, New York. Henry Holt, 10.1037/10538-000.

- Jankovic, J. (2004) Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 75, 951-7.
- Jankovic, J. (2017) botulinum toxin: state of the art. *Mov Disord*, 32, 1131-8. 10.1002/mds.27072.
- Jancke, L. (1996) Facial EMG in an anger-provoking situation: individual differences in directing anger outwards or inwards. *Int J Psychophysiol*, 23, 207-214.
- Katon, W. J. (2011) Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci*, 13, 7-23.
- Khademi, M., Roohaninasab, M., Goodarzi, A., Seirafianpour, F., Dodangeh, M. & Khademi, A. (2021) The healing effects of facial BOTOX injection on symptoms of depression alongside its effects on beauty preservation. *J. Cosmet. Dermatol*, 20, 1411-1415. 10.1111/jocd.13990.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., et al. (2003) National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289, 3095-3105.
- Kim, M. J., Neta, M., Davis, F. C., Ruberry, E. J., Dinescu, D., Heatherton, T. F., Stotland, M. A. & Whalen, P. J. (2014) Botulinum toxin-induced facial muscle paralysis affects amygdala responses to the perception of emotional expressions: Preliminary findings from an A-B-A design. *Biol. Mood Anxiety Disord*, 4, 11, 10.1186/2045-5380-4-11.
- Larsen, R. J., & Kasimatis, K. (1992) Frey Facilitating the furrowed brow: an unobtrusive test of the facial feedback hypothesis applied to unpleasant affect. *Cognition Emotion*, 6, 321-338.
- Lee, H., Heller, A. S., Van Reekum, C. M., Nelson, B., & Davidson, R. J. (2012) Amygdala-prefrontal coupling underlies individual differences in emotion regulation. *Neuroimage*, 62(3), 1575-1581. 10.1016/j.neuroimage.2012.05.044.
- Lewis, M. B. (2018) The interactions between botulinum-toxin-based facial treatments and embodied emotions. *Sci Rep*, 8, 14720. 10.1038/s41598-018-33119-1.
- Lewis, M. B. & Bowler, P. J. (2009) Botulinum toxin cosmetic therapy correlates with a more positive mood. *J. Cosmet. Dermatol*, 8, 24-26. 10.1111/j.1473-2165.2009.00419.x.
- Ledoux, J. E. (2000) Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 23, 155-184.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Hunter, A. M., Cai, C., & Horvath, S. (2012) Resting-state quantitative electroencephalography reveals increased neurophysiologic connectivity in depression. *PLOS One*, 7, e32508. 10.1371/journal.pone.0032508.
- Li, Y., Liu, T., & Luo, W. (2021) Botulinum Neurotoxin Therapy for Depression: Therapeutic Mechanisms and Future Perspective. *Front Psychiatry*, 23, 12:584416. 10.3389/fpsy.2021.584416.
- Li, Y., Liu, J., Liu, X., Su, C. J., Zhang, Q. L., Wang, Z. H., Cao, L. F., Guo, X. Y., Huang, Y., Luo, W., et al. (2019) Antidepressant-Like Action of Single Facial Injection of Botulinum Neurotoxin A is Associated with Augmented 5-HT Levels and BDNF/ERK/CREB Pathways in Mouse Brain. *Neurosci. Bull*, 35, 661-672. 10.1007/s12264-019-00367-8.
- Lyu Alan, F. Y., Lulu, T., Xueyan, G., Jing, L., Yixian, H., Xuping, Z., et al. (2019) Clinical study on the efficacy and safety of botulinum toxin A in the treatment of Parkinson's disease with depression. *Chin J Neurol*, 52, 745-51.
- Ludwig, R. J., & Welch, M. G. (2019) Darwin's other dilemmas and the theoretical roots of emotional connection. *Frontiers in Psychology*, 10, 683. 10.3389/fpsyg.2019.00683.
- Magid, M., Reichenberg, J. S., Poth, P. E., Robertson, H. T., LaViolette, A. K., Kruger, T. H., et al. (2014) Treatment of major depressive disorder using botulinum toxin A: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 75, 837-844. 10.4088/JCP.13m08845.
- Magid, M., Finzi, E., Kruger, T. H., Robertson, H. T., Keeling, B. H., Jung, S., Reichenberg, J. S., Rosenthal, N. E. & Wollmer, M. A. (2015) Treating depression with botulinum toxin: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry*, 48, 205-210. 10.1055/s-0035-1559621.
- Makunts T., Wollmer M. A. & Abagyan R. (2020) Postmarketing safety surveillance data reveals antidepressant effects of botulinum toxin across various indications and injection sites. *Sci. Rep*, 10, 12851. 10.1038/s41598-020-69773-7. 2020.
- Marchand-Pauvert, V., Aymard, C., Giboin, L. S., Dominici, F., Rossi, A., & Mazzocchio, R. (2013) Beyond muscular effects: Depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A. *Journal of Physiology*, 591(4), 1017-1029. 10.1113/jphysiol.2012.239178.
- Merikangas, K. R., Ames, M., Cui, L., Stang, P. E., Ustun, B., Von Korff, M., & Kessler, R. C. (2007) The impact of comorbidity of mental and physical conditions on role disability in the US adult household population. *Arch Gen Psych*, 64, 1180-1188.
- Milev R. (2015) Response of depression to botulinum toxin treatment: agitation as a predictor. *Front Psychiatry*, 6, 55. 10.3389/fpsy.2015.00055.
- Molina, B., Grangier, Y., Mole, B., Ribe, N., Martín Diaz, L., Prager, W., Paliargues, F., & Kerrouche, N. (2015) Patient satisfaction after the treatment of glabellar lines with botulinum toxin type A (speywood unit): A multi-centre European observational study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(7), 1382-1388. 10.1111/jdv.12881.
- McIntosh, D. N. (1996) Facial feedback hypotheses: evidence, implications, and directions. *Motivation and Emotion*, 20, 121-47.
- Nakatani, H., & Yamaguchi, Y. (2014) Quick concurrent responses to global and local cognitive information underlie intuitive understanding in board-game experts. *Scientific Reports*, 4, 5894. 10.1038/srep05894.
- Nestor, M. S., Fischer, D. L., & Arnold, D. (2020) "Masking" our emotions: bot-ulinum toxin, facial expression, and well- being in the age of COVID-19. *J Cosmet Dermatol*, 19, 2154-2160. 10.1111/jocd.13569.

- Orsini, M., Leite, M. A., Chung, T. M., Bocca, W., de Souza, J. A., de Souza, O. G., et al. (2015) Botulinum neurotoxin type a in neurology: update. *Neuro Int*, 7, 5886. 10.4081/ni.2015.5886.
- Parsaik, A. K., Mascarenhas, S. S., Hashmi, A., Prokop, L. J., John, V., Okusaga, O., & Singh, B. (2016) Role of Botulinum Toxin in Depression. *J. Psychiatr. Pract*, 22, 99–110. 10.1097/PRA.000000000000136.
- Park, M. Y., & Ahn, K. Y. (2021) Scientific review of the aesthetic uses of botulinum toxin type A. *Arch Craniofac Surg*, 22, 1–10. 10.7181/acfs.2021.00003
- Pezzoli, S., Emsell, L., Yip, S. W., Dima, D., Giannakopoulos, P., Zarei, M., et al. (2018) Meta-analysis of regional white matter volume in bipolar disorder with replication in an independent sample using coordinates, T-maps, and individual MRI data. *Neurosci Biobehav Rev*, 84, 162–70. 10.1016/j.neubiorev.2017.11.005.
- Pirazzini, M., Rossetto, O., Eleopra, R., & Montecucco, C. (2017) Botulinum neurotoxins: biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacol Rev*, 69, 200–235. 10.1124/pr.116.012658.
- Pollack, M. H., & Rosenbaum, J. F. (1987) Management of antidepressant-induced side effects: a practical guide for the clinician. *J Clin Psych*, 48, 3–8.
- Qian, H., Shao, F., Lenahan, C., Shao, A., & Li, Y. (2020) Efficacy and Safety of Botulinum Toxin vs. Placebo in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Psychiatry*, 11, 603087. 10.3389/fpsy.2020.603087.
- Rajmohan, V., & Mohandas, E. (2007) Mirror neuron system. *Indian J Psychiatry* (2007) 49:66–9. 10.4103/0019-5545.31522.
- Remick, R. A., Froese, C., & Keller, F. D. (1989) Common side effects associated with monoamine oxidase inhibitors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 13, 497–504.
- Rolls, E. T., O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Francis, S., Bowtell, R., & McGlone, F. (2003) Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cereb Cortex*. 13: 308-317.
- Rosales, R. L., Bigalke, H., & Dressler, D. (2006) Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *Eur J Neurol*, 13(Suppl 1), 2–10. 10.1111/j.1468-1331.2006.01438.x.
- Robinson, M., Iyengar, S., Bymaster F., Clark, M., & Katon, W. (2009) Depression and pain. *Front Biosci*, 14, 5031–51. 10.2741/3585.
- Rush A. J., Trivedi M. H., Wisniewski S. R., Nierenberg A. A., Stewart J. W., Warden D., Niederehe G., Thase M. E., Lavori P. W., Lebowitz B. D., et al. (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am. J. Psychiatry*, 163, 1905–1917. 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.
- Shilpa, P. S., Kaul, R., Sultana, N., & Bhat, S. (2014) Botulinum toxin: The Midas touch. *J Nat Sci Biol Med*, 5, 8–14. 10.4103/0976-9668.127274.
- Scott, A. B., Rosenbaum, A. & Collins, C. C. (1973) Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*, 12, 924–927.
- Sposito, M. M. M. (2009) Artigo de revisão: Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. *Acta Fisiatr*, 16(1), 25-37.
- Simpson, L. L. (2000) Identification of the characteristics that underlie botulinum toxin potency: Implications for designing novel drugs. *Biochimie*, 82(9), 943–953.
- Soussignan R. (2002) Duchenne smile, emotional experience, and autonomic reactivity: a test of the facial feedback hypothesis. *Emotion*, 2, 52–74. 10.1037/1528-3542.2.1.52.
- Shorter E. (2018) Darwin's contribution to psychiatry. *Br. J. Psychiatry*, 195, 473–474. 10.1192/bjp.bp.109.072116.
- Schwartz G. E., Fair P. L., Salt P., Mandel M. R. & Klerman G. L. (1976) Facial muscle patterning to affective imagery in depressed and nondepressed subjects. *Science*, 192, 489–491. 10.1126/science.1257786.
- Sommer B., Zschocke I., Bergfeld D., Sattler G. & Augustin M. (2003) Satisfaction of patients after treatment with botulinum toxin for dynamic facial lines. *Dermatol. Surg*, 29, 456–460.
- Sykianakis D., Stratigos A., Chatziioannou A. & Christodoulou C. (2022) Botulinum toxin type A treatment is associated with improved social and psychological behavior: A retrospective study. *J. Cosmet. Dermatol*, 21, 142–148. 10.1111/jocd.14627.
- Serretti A, Olgiati P & Colombo C. (2005) Components of self-esteem in affective patients and non-psychiatric controls. *J Affect Disord*, 88, 93–8.
- Sesardic T. (2012) Bioassays for evaluation of medical products derived from bacterial toxins. *Curr Opin Microbiol*, 15, 310–6. 10.1016/j.mib.2012.05.008.
- Serna, M. C., Cruz I, Real J, Gascó E & Galván L. (2010) Duration and adherence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription database. *Eur Psychiatry*, 25(4), 206-13. 10.1016/j.eurpsy.2009.07.012.
- Strack, F., Martin L. L., & Stepper S. (1988) Inhibiting and facilitating conditions of the human smile: a nonobtrusive test of the facial feedback hypothesis. *J Pers Soc Psychol*, 54, 768–77. 10.1037//0022-3514.54.5.768. 1988.
- Schulze J., Neumann I., Magid M., Finzi E., Sinke C., Wollmer M.A. & Krüger T.H.C. (2021) Botulinum toxin for the management of depression: An updated review of the evidence and meta-analysis. *J. Psychiatr*, 135, 332–340. 10.1016/j.jpsychires.2021.01.016.
- Thaipisuttikul P, Ittasakul P, Waleeprakhon P, Wisajun P & Jullagate S. (2014) Psychiatric comorbidities in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 10, 2097–2103.

- Warden D, Rush A. J, Trivedi M. H, Fava M., & Wisniewski S. R. (2007) The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Current Psychiatry Reports*, 9, 449–459.
- Wise, T., Marwood, L., Perkins, A. M., Herane-Vives, A., Williams, S. C. R., Young, A. H., et al. (2018) A morphometric signature of depressive symptoms in unmedicated patients with mood disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 138, 73–82. 10.1111/acps.12887.
- Weber A, Heger S, Sinkgraven R, Heckmann M, Elsner P., & Rzany B. (2005) Psychosocial aspects of patients with focal hyperhidrosis. Marked reduction of social phobia, anxiety and depression and increased quality of life after treatment with botulinum toxin A. *Br J Dermatol*, 152, 342–5. 10.1111/j.1365-2133.2004.06334.x.
- Wollmer M. A., de Boer C., Kalak N., Beck J., Götz T., Schmidt T., et al. (2012) Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*, 46, 574–581. 10.1016/j.jpsychires.2012.01.027.
- Wollmer, M. A., Kalak, N., Jung, S., de Boer, C., Magid, M., Reichenberg, J. S., et al. (2014) Agitation predicts response of depression to botulinum toxin treatment in a randomized controlled trial. *Front Psychiatry*, 5, 36. 10.3389/fpsy.2014.00036.
- Wollmer, M. A., Magid, M., Kruger, T. H. C., & Finzi, E. (2022) Treatment of Depression with Botulinum Toxin. *Toxins (Basel)*, 31, 14(6), 383. 10.3390/toxins14060383.
- Wollmer, M. A., Magid, M., Kruger, T. H. C., & Finzi, E. (2019) The use of botulinum toxin for treatment of depression. In: Whitcup SM, Hallett M, editors. Botulinum Toxin Therapy. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 263, 265–78. 10.1007/164_2019_272.
- Wildb, E. R. B. M., Eyb M., Bartels, M & Grodd W. (2003) Why are smiles contagious? An fMRI study of the interaction between perception of facial affect and facial movements. *Psychiatry Res*, 123, 17-36. 10.1016/s0925-4927(03)00006-4.
- Xavier E. C. A., Andrade L. G., Lobo L. C. (2021) Toxina Botulínica Aplicada Para Fins Terapêuticos. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 7(9), 513-532.
- Yaraskavitch, M.; Leonard, T. & Herzog, W. (2008) Botox produces functional weakness in non-injected muscles adjacent to the target muscle. *Journal of Biomechanics*, 41, 4, 897–902.
- Zamanian A, Ghanbari Jolfaei A, Mehran G & Azizian Z. (2017) Efficacy of Botox versus placebo for treatment of patients with major depression. *Iran J Public Health*, 46, 982–984.
- Zajonc Rb. (1985) Emotion and facial efference: a theory reclaimed. *Science*, 228, 15–21. 10.1126/science.3883492.
- Zhang Q., Wu W., Fan Y., Li Y., Liu J., Xu Y., Jiang C., Tang Z., Cao C., Liu T., et al. (2021) The safety and efficacy of botulinum toxin A on the treatment of depression. *Brain Behav*, 11, e2333. 10.1002/brb3.2333.
- Zhu C., Wang K., Yu T. & Liu H. (2021) Effects of botulinum toxin type a on mood and cognitive function in patients with parkinson's disease and depression. *Am. J. Transl. Res*, 13, 2717–2723.