

Capítulo 8

BOTOX E TOXINA BOTULÍNICA: MECANISMOS DE AÇÃO E APLICAÇÕES CLÍNICAS

ANNA CAROLINA SEHL FERREIRA¹
MANUELA DUARTE RECHE¹
GEOVANA CERESÉR DOS SANTOS¹
MARIA EDUARDA PRYTOLUK LIMA¹
PEDRO PRYTOLUK LIMA¹
LARA MOREIRA HERRMANN¹
MARCUS VINÍCIUS SEHL FERREIRA¹
YURI OLIVEIRA BONATTO²

¹Discente – Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS)

²Discente – Medicina da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

Palavras-chave: Botox; Toxina Botulínica; Dermatologia

INTRODUÇÃO

A toxina botulínica é uma neurotoxina potente produzida pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*, que causa paralisia neuromuscular transitória ao atuar bloqueando a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular pré-sináptica, além de reduzir secreções glandulares e a liberação de neurotransmissores moduladores da dor, como substância P e glutamato (DRESSLER, 2017). Devido a sua ampla gama de aplicações, é uma substância que se destaca nos campos médico e estético já há muitos anos, com um uso global em constante crescimento.

Entre os sete sorotipos identificados (A, B, C, D, E, F, G), o sorotipo A - comercialmente conhecido como Botox - é o mais potente e amplamente estudado, com aprovação inicial para uso terapêutico pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1989 e para fins estéticos em 2002 (SCOTT *et al.*, 2023). No Brasil, a sua liberação para uso terapêutico ocorreu em 1992, enquanto a aprovação para fins cosméticos ocorreu em 2000 (ROCHA & BAIENSE, 2023). Historicamente, o interesse científico na toxina botulínica iniciou no século XIX, durante surtos de botulismo na Europa, evoluindo consideravelmente desde então (TING & FREIMAN, 2004).

Na Dermatologia, essa neurotoxina revolucionou os procedimentos estéticos minimamente invasivos, destacando-se no tratamento de rugas e linhas de expressão, o que contribuiu para a sua popularização. Atualmente, o seu uso terapêutico foi ampliado, compondo uma solução para diversas condições dermatológicas, como hiperidrose, psoríase invertida, neuralgia pós-herpética, cicatrizes hipertróficas e rosácea. Por sua capacidade de modular neurotransmissores envolvidos na percepção da dor, a toxina também passou a ser utilizada em distúrbios não dermatológicos, como enxaqueca, expandindo as possibilidades de tratamento sob o

cuidado de dermatologistas (ANTONIO *et al.*, 2014).

Apesar de sua comprovada segurança e eficácia, a toxina botulínica pode causar efeitos adversos, geralmente leves, como sensibilidade, eritema, hipoestesia, edema e hematomas no local da aplicação, enquanto complicações mais graves, como botulismo generalizado, são raras (WITMANOWSKI & BLOCHOWIAK, 2019). As suas contraindicações absolutas ao uso da toxina botulínica incluem doenças neuromusculares associadas (síndrome pós-pólio, miastenia gravis e esclerose lateral amiotrófica), doença autoimune em atividade, pacientes que precisam da expressão facial, coagulopatia associada ou descompensada, o uso de potencializadores, como aminoglicosídeos, uso de aspirina e anti-inflamatórios não esteroides em até quatro semanas antes do tratamento (MENEZES & JUNIOR, 2022).

Além disso, a constante pesquisa acerca da toxina botulínica, associada aos frequentes avanços tecnológicos, possibilitam o desenvolvimento de formulações diferenciadas quanto à concentração e estabilidade, proporcionando diferentes opções terapêuticas conforme a necessidade do paciente (ANTONIO *et al.*, 2014). Assim, diante da ampliação do uso da toxina botulínica e de sua crescente popularização sob o nome Botox, o objetivo do presente capítulo é revisar os seus mecanismos de ação, bem como o seu histórico de uso pela sociedade, explorando suas aplicações clínicas e estéticas já estabelecidas, além discutir possíveis avanços e perspectivas futuras em sua utilização na área da Dermatologia.

METODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada no período de outubro a dezembro de 2024, por meio da análise de bibliografia especializada e artigos científicos provenientes

das bases de dados PubMed, SciELO e Cochrane. Foram utilizados os descritores: “Bottox”, “Toxina Botulínica” e “Dermatologia”. Desta busca foram encontrados 955 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos envolveram: publicação em inglês, espanhol e português, entre 2004 e 2024, disponibilização na íntegra e de forma gratuita, além de abordarem os temas propostos para este estudo. Já os critérios de exclusão foram artigos duplicados, que não abordavam as temáticas propostas pela pesquisa e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 22 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: histórico da toxina botulínica no mundo e a sua popularização, mecanismos de ação da toxina botulínica, aplicações clínicas e estéticas da toxina botulínica em Dermatologia, efeitos colaterais e contraindicações da toxina botulínica, além de perspectivas futuras da toxina botulínica na Dermatologia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Histórico da Toxina Botulínica no Mundo e a sua Popularização

Inicialmente, a toxina botulínica foi desenvolvida para tratar estrabismo e distúrbios neurológicos de movimento, mas seu uso expandiu-se para uma ampla gama de condições médicas, incluindo distúrbios oftalmológicos, gastrointestinais, urológicos, ortopédicos, dermatológicos, dentários, secretórios, dolorosos e, mais comumente, cosméticos (JANKOVIC, 2017). Na área da Dermatologia, essa neurotoxina passou a ser amplamente utilizada em procedimentos estéticos minimamente invasivos,

além de ser utilizada terapeuticamente em condições clínicas dermatológicas e não dermatológicas (SCOTT, 2004). Suas propriedades farmacológicas únicas, como especificidade e reversibilidade, consolidam sua relevância no manejo de doenças associadas à hiperatividade dos terminais nervosos colinérgicos, ampliando as possibilidades de tratamento na prática dermatológica (GIORDANO *et al.*, 2017).

Do ponto de vista histórico, a toxina botulínica remonta ao início do século XIX, quando Justinus Kerner identificou o botulismo como causado por uma toxina biológica e sugeriu seu uso medicinal. No entanto, foi apenas em 1980 que Alan Scott utilizou a toxina com sucesso para tratar o estrabismo, marcando o início de seu uso terapêutico moderno. Posteriormente, a toxina botulínica foi aprovada *pela Food and Drug Administration* (FDA) em 1989 para o tratamento de blefaroespasma e estrabismo. No Brasil, sua liberação para uso terapêutico ocorreu em 1992, enquanto a aprovação para fins cosméticos aconteceu em 2000 (DONG *et al.*, 2023). Assim, a partir de 2010, a toxina botulínica começou a ser administrada para tratamento de enxaquecas crônicas devido à sua capacidade de modular a dor através da inibição de neurotransmissores associados à dor e inflamação, como glutamato, CGRP e substância P (JANKOVIC, 2017).

Apesar disso, a toxina botulínica é reconhecida por sua alta toxicidade. De fato, é uma das substâncias mais potentes conhecidas, com potencial para ser usada como arma biológica devido à sua letalidade e facilidade de produção e dispersão (JANKOVIC, 2017). Nesse contexto, a toxina atua como uma proteinase de zinco que cliva proteínas associadas a vesículas neuronais, inibindo a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular (DONG *et al.*, 2023). No entanto, sua capacidade de ser administrada localmente minimiza a exposição sistêmica, o

que é crucial para sua utilidade médica. Dessa forma, a pesquisa e o desenvolvimento contínuo têm levado à criação de novas formulações e aplicações terapêuticas quanto à concentração e estabilidade, proporcionando diferentes opções terapêuticas conforme a necessidade do paciente e destacando a dualidade da toxina botulínica como um veneno biológico e um medicamento valioso (SCOTT, 2004).

Mecanismos de Ação da Toxina Botulínica

A toxina botulínica (TB), produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, é uma mistura de proteínas composta por neurotoxina botulínica e proteínas não tóxicas. A neurotoxina é formada por uma cadeia pesada e uma cadeia leve, unidas por uma ligação dissulfeto. A ativação ocorre quando a cadeia polipeptídica é clivada proteoliticamente, gerando uma cadeia pesada de 100 kDa e uma cadeia leve de 50 kDa. Após a aplicação, sua ação tem início entre 24 e 72 horas, com duração média de 3 a 6 meses.

No processo fisiológico, o potencial de ação do motoneurônio despolariza o terminal axonal, liberando acetilcolina do citosol para a fenda sináptica por meio do complexo de proteínas de transporte SNARE (N-etilmaleimida-sensível ao fator de ligação da proteína receptora) (DRESSLER, 2017). Quando a TB é injetada no tecido-alvo, sua cadeia pesada se liga a glicoproteínas específicas presentes nos terminais nervosos colinérgicos, garantindo sua alta seletividade para sinapses colinérgicas (DRESSLER, 2017). Após a internalização, a cadeia leve da neurotoxina se associa com alta especificidade ao complexo SNARE, interferindo em diferentes proteínas-alvo de acordo com o sorotipo da toxina.

Desse modo, existem sete sorotipos de TB: A, B, C, D, E, F e G. Embora todos inibam a

liberação de acetilcolina nos terminais nervosos, eles diferem quanto às proteínas intracelulares que afetam, bem como em suas características de ação e potência.

O sorotipo A (TB-A) é o mais amplamente estudado para fins terapêuticos. Recentemente, o sorotipo B (TB-B) também passou a ser comercializado. O TB-A cliva a proteína SNAP-25 (sinaptossomas associados a proteínas de 25 kDa), enquanto o TB-B cliva a proteína de membrana associada à vesícula (VAMP), também conhecida como sinaptobrevina II. Essa clivagem impede o encaixe das vesículas de acetilcolina na membrana celular e bloqueia sua fusão. Quando o tecido-alvo é muscular, o bloqueio resulta em paresia por denervação química (DRESSLER, 2017). Em glândulas exócrinas, a secreção glandular é inibida. O efeito da TB é revertido com a restauração do turnover do complexo SNARE. O brotamento axonal e o alongamento da placa terminal são fenômenos transitórios que contribuem para o retorno da função, embora não sejam os principais responsáveis pelo término do efeito da toxina.

Visto isso, apenas os sorotipos A e B são utilizados para aplicações terapêuticas, sendo o sorotipo A — comercialmente conhecido como Botox — o mais potente e amplamente estudado. Nos Estados Unidos, existem quatro preparações de toxina botulínica aprovadas pela FDA para uso clínico: OnabotulinumtoxinA (Botox), AbobotulinumtoxinA (Dysport), IncobotulinumtoxinA (Xeomin) e RimabotulinumtoxinB (Myobloc). Essas preparações, por sua vez, diferem em termos de potência, duração de ação e características de formulação, o que significa que não são intercambiáveis. Cada uma, portanto, possui indicações específicas aprovadas, que incluem distonias focais, espasticidade, enxaqueca crônica, entre outras condições. Por exemplo, a OnabotulinumtoxinA é

amplamente utilizada para o tratamento de enxaqueca crônica e espasticidade, enquanto a RimabotulinumtoxinB é frequentemente utilizada para distonia cervical. Além disso, a literatura médica discute a imunogenicidade dessas preparações, que pode influenciar a escolha do tratamento, especialmente em casos de uso prolongado. Portanto, a compreensão das diferenças entre essas formulações é crucial para a seleção adequada do produto, preparação e administração segura e eficaz.

Aplicações Clínicas e Estéticas da Toxina Botulínica em Dermatologia

A toxina botulínica do tipo A, amplamente reconhecida por sua eficácia e segurança, possui diversas aplicações tanto estéticas quanto terapêuticas. No cenário estético, é utilizada principalmente na face com o objetivo de suavizar rugas dinâmicas, linhas glabellares, rugas na testa e linhas periorbitais e periorais, proporcionando uma aparência mais rejuvenescida (DOVER *et al.*, 2018). Outras indicações incluem redução de bandas platismiais, linhas do pescoço e modelagem do masseter, no contexto de harmonização facial, além do tratamento de cicatrizes atróficas e correção de sorrisos gengivais (GUIMARÃES *et al.*, 2024).

Na dermatologia clínica, a toxina botulínica se destaca no manejo da hiperidrose - a qual pode ser primária, benigna, idiopática e crônica -, com estudos demonstrando significativa redução na produção de suor em áreas como axilas, região palmar e região plantar (GUIMARÃES *et al.*, 2024). Essa aplicação melhora consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes, principalmente de crianças, em que a hiperidrose idiopática focal e multifocal é associada à qualidade de vida negativa grave. Estudos recentes também exploram seu papel em condições como fenômeno de Raynaud, alopecia e psoríase, eritema e rubor facial. Apesar de promissores, os resultados ainda demandam

mais ensaios clínicos para padronização de protocolos e doses, especialmente em aplicações *off-label*. (MARTINA *et al.*, 2021).

Além disso, a toxina botulínica tem mostrado benefícios terapêuticos em doenças de pele relacionadas ao sistema nervoso e neuroimune, como hidradenite supurativa, neuralgia pós-herpética, epidermólise bolhosa simples, doença de Hailey-Hailey e psoríase inversa. Seu efeito anidrótico, aliado à redução de neuropeptídeos mediadores da dor, como a substância P, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e o glutamato, sugere potencial para modular inflamações, melhorar condições de dor crônica e reduzir prurido (MARTINA *et al.*, 2021).

Efeitos Colaterais e Contraindicações da Toxina Botulínica

A injeção de toxina botulínica é o procedimento estético mais realizado no mundo e tem sido adotada por médicos em diversas áreas da medicina, especialmente aqueles que incorporam tratamentos estéticos em sua prática (PEQUENO *et al.*, 2014). Há mais de 20 anos, a toxina botulínica tem sido utilizada não apenas para fins estéticos, mas também no tratamento de diversas condições médicas, como blefaroespasmos, estrabismo, distonia cervical, enxaquecas, hiperidrose e espasticidade muscular.

Embora o procedimento seja considerado seguro quando realizado por profissionais qualificados, existem algumas contraindicações e precauções que devem ser observadas. A toxina botulínica não é indicada para pacientes com distúrbios como o distormorfismo corporal, doenças de pele nas áreas a serem tratadas (como psoríase ou eczema), fraqueza muscular grave (como na paralisia de Bell), ou distúrbios neuromusculares, incluindo esclerose lateral amiotrófica, miastenia gravis e miopatias. Além disso, pacientes imunossuprimidos, com cicatrizações queloidais ou que apresentem alergias

aos componentes da toxina devem evitar o procedimento. A toxina também não é recomendada durante a gravidez e a amamentação, apesar de evidências indicarem que a toxina botulínica não atravessa a placenta e os níveis sistêmicos após a aplicação são extremamente baixos (ALTHAWADI *et al.*, 2022).

Com relação às interações medicamentosas, antibióticos como gentamicina, amikacina, tobramicina e neomicina, por exemplo, podem amplificar os efeitos da toxina ao bloquear a junção neuromuscular. Já os inibidores da acetilcolina, frequentemente usados no tratamento da miastenia gravis (como a piridostigmina), podem reduzir a eficácia da toxina. Além disso, medicamentos como aminoquinolinas e ciclosporina também podem potencializar os efeitos da toxina, embora o mecanismo exato não seja completamente compreendido.

As injeções de toxina botulínica são administradas com agulhas de pequeno calibre, visando minimizar o desconforto e a ocorrência de hematomas. É comum que surjam eritema leve, edema e sensibilidade nos locais de injeção, que normalmente se resolvem em um dia. A aplicação de gelo e a pressão sobre a área de aplicação podem ajudar a reduzir o inchaço (PEQUENO *et al.*, 2014).

Os efeitos colaterais das injeções de toxina botulínica, embora raros, podem incluir uma série de reações adversas. A cicatriz de quelóide no local da injeção pode ocorrer em algumas pessoas, especialmente em indivíduos predispostos a esse tipo de cicatrização. A ptose, ou queda da pálpebra superior, pode acontecer se a toxina for administrada muito próxima à sobrancelha, resultando em difusão para os músculos responsáveis pela elevação da pálpebra. Em casos de injeções nas glândulas salivares ou no músculo esternocleidomastóide, a difusão da toxina para os músculos circundantes pode causar disfagia. Além disso, se a toxina for injetada

nas glândulas submandibulares para tratar a hipersalivação, há risco de difusão para os músculos responsáveis pela respiração, resultando em constrangimento respiratório (ALTHAWADI *et al.*, 2022).

Outro efeito colateral possível é a fraqueza facial, que pode ocorrer quando a toxina se espalha para os ramos do nervo facial, especialmente quando aplicada no músculo masseter. A dor de cabeça e a paraestesia também podem surgir em alguns casos, assim como a insatisfação estética caso o resultado não seja o esperado.

Embora a infecção seja rara, ela pode ocorrer em qualquer procedimento que comprometa a barreira cutânea. Parestesia ou disestesia na área tratada também são incomuns, mas podem ocorrer em casos de trauma nervoso.

Os pacientes devem ser orientados a evitar deitar-se de costas por pelo menos quatro horas após o tratamento. Também é recomendado não massagear ou aplicar calor na área tratada, assim como evitar atividades que possam provocar rubor, como exercícios intensos, consumo de álcool e uso de banheiras de hidromassagem no dia do procedimento (PEQUENO *et al.*, 2014).

Perspectivas Futuras do Uso Estético e Terapêutico da Toxina Botulínica

A toxina botulínica tem se destacado como uma ferramenta terapêutica versátil, com aplicações em diversas áreas médicas e cosméticas. Recentes avanços ampliaram seu uso, incluindo novas formulações e abordagens terapêuticas.

Nesse contexto, a literatura médica destaca várias inovações relacionadas à toxina botulínica. A toxina botulínica, especialmente a OnabotulinumtoxinA, continua a ser amplamente utilizada em novas terapias, como no tratamento de distúrbios de movimento; condições espásticas, incluindo acidente vascular cere-

bral, esclerose múltipla e lesão cerebral traumática (INTISO *et al.*, 2020); blefaroespasmo; hiperidrose; além de aplicações cosméticas já amplamente difundidas na dermatologia (DRESSLER & JOHNSON, 2022; RASETTI-ESCARGUEIL & PALEA, 2024). Além disso, observa-se um aumento do uso dessa toxina no manejo de dores crônicas, como enxaqueca crônica, disfunção erétil, artropatias, dor neuropática e condições oncológicas (RASETTI-ESCARGUEIL & PALEA, 2024). A toxina botulínica também tem sido empregada no tratamento de tremores associados à doença de Parkinson e tremor de cabeça isolado ou essencial, apontando resultados promissores (SAMOTUS *et al.*, 2022; MARQUES *et al.*, 2023).

Além disso, formulações alternativas, como BiTox e el-iBoNT, conhecidas como moléculas de botulínica não paralisantes, mostraram-se uma área promissora de pesquisa. Essas moléculas apresentam potencial terapêutico ao preservar a função muscular enquanto reduzem a hiperalgesia mediada por A-nociceptores, demonstrando eficácia no tratamento de condições de dor neuropática em pacientes com preocupações relacionadas à perda de função muscular (ZHANTLEUOVA *et al.*, 2024; MANGIONE *et al.*, 2016).

No contexto pediátrico, a toxina botulínica é utilizada no manejo da espasticidade em crianças com paralisia cerebral. No entanto, ainda persistem incertezas nesse campo, sendo necessárias novas pesquisas para determinar os efeitos a longo prazo e as dosagens ideais (CRISAFULLI *et al.*, 2024).

As inovações contínuas, a diversidade de formulações e a capacidade de personalizar os tratamentos reforçam o papel da toxina botulínica como uma intervenção terapêutica de

grande potencial, porém deve-se sempre levar em consideração precauções necessárias e possíveis contraindicações. Pesquisas adicionais surgem para otimizar seu uso, além de garantir maior eficácia e segurança em uma ampla gama de condições clínicas.

CONCLUSÃO

A toxina botulínica, originalmente conhecida por seu papel como veneno biológico, sendo uma das substâncias mais tóxicas da natureza, evoluiu para se tornar um medicamento valioso, indispensável tanto na área médica quanto na estética. Seus variados mecanismos de ação e sua versatilidade possibilitaram amplas opções de aplicações clínicas e estéticas, desde o tratamento de rugas e linhas de expressão até o manejo de condições dermatológicas e não dermatológicas complexas. Apesar de seus potenciais efeitos adversos e contraindicações, a segurança e a eficácia demonstradas por diversos estudos consolidam o seu uso como um recurso de grande relevância não apenas para o tratamento de inúmeras condições de saúde das mais diversas áreas, como também para o desenvolvimento de técnicas de rejuvenescimento.

O contínuo estudo acerca de novas possibilidades de formulações e aplicações da toxina botulínica representam um futuro promissor, com possibilidades terapêuticas ainda mais individualizadas para cada paciente, além de mais eficazes e seguras. Assim, busca-se potencializar os benefícios dessa substância revolucionária, por meio da associação entre os avanços científicos e a prática clínica segura, reiterando a sua relevância terapêutica e estética.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTHAWADI, N.; UJAM, A.; VISAVADIA, B. Botox: Perigos Ocultos. *British Dental Journal*, v. 232, p. 192–193, 2022. DOI: 10.1038/s41415-022-4006-3.
- ANTONIO CR. *et al.* Toxina Botulínica: Revisão de sua Aplicabilidade em Doenças ao Alcance do Dermatologista. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v. 6, n.3, p. 268–276, 2014.
- CRISAFULLI, S. *et al.* Understanding Clinical Effectiveness and Safety Implications of Botulinum Toxin in Children: A Narrative Review of the Literature. *Toxins*, v. 16, n. 7, p. 306–306, 2024.
- DONG, J.; HELVESTON, EM.; HANKE, CW. The 200-Year Timeline on Botulinum Toxin: From Biologic Poison to Wonder Drug. *Journal of Drugs in Dermatology*, v. 23, n. 1, p. 1357–1359, 2023.
- DOVER, JS. *et al.* Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine: Myths and Realities. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery*, v. 44, n. 2, p. 249–260, 2018.
- DRESSLER, D.; JOHNSON, EA. Botulinum Toxin Therapy: Past, Present and Future Developments. *Journal of Neural Transmission*, v. 129, n. 5–6, p. 829–833, 2022.
- DRESSLER, D.; SABERI, FA.; BARBOSA, ER. Botulinum Toxin: Mechanisms of Action. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 63, n. 1, p. 180–185, mar. 2005.
- GIORDANO, CN.; MATARASSO, SL.; OZOG, DM. Injectable and Topical Neurotoxins in Dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 76, n. 6, p. 1013–1024, 2017.
- GUIMARÃES, ALOSD.; REIS, HM. *et al.* Uso Terapêutico de Neurotoxinas Botulínicas em Dermatologia: Revisão Sistemática. *Journal Archives of Health*, v. 5, n. 3, p. e2121, 2024.
- INTISO, D. *et al.* High Dosage of Botulinum Toxin Type A in Adult Subjects with Spasticity Following Acquired Central Nervous System Damage: Where Are We at? *Toxins*, v. 12, n. 5, p. 315, 2020.
- JANKOVIC, J. Botulinum Toxin: State of the Art. *Movement Disorders*, v. 32, n. 8, p. 1131–1138, 2017.
- MANGIONE, AS. *et al.* Nonparalytic Botulinum Molecules for the Control of Pain. *PAIN*, v. 157, n. 5, p. 1045–1055, 2016.
- MARQUES, A. *et al.* Trial of Botulinum Toxin for Isolated or Essential Head Tremor. *The New England Journal of Medicine*, v. 389, n. 19, p. 1753–1765, 2023.
- MARTINA, E. *et al.* Therapeutic Use of Botulinum Neurotoxins in Dermatology: Systematic Review, v. 13, n. 2, 2021.
- MENEZES, CG.; JUNIOR OMR. Toxina Botulínica Tipo A: Ação Farmacológica e Riscos do Uso nos Procedimentos Estéticos Faciais. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 14, e239111436232, 2022.
- PEQUENO, R. Injeção de Toxina Botulínica para Rugas Faciais. *Médico de Família Americano*, v. 90, n. 3, p. 168–175, 2014.
- RASETTI-ESCARGUEIL, C.; PALEA, S.. Embracing the Versatility of Botulinum Neurotoxins in Conventional and New Therapeutic Applications. *Toxins*, v. 16, n. 6, p. 261–261, 2024.
- ROCHA, AT.; BAIENSE, ASR. Aplicação de Toxina Botulínica: Ação Farmacológica. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, n. 4, 2023.
- SAMOTUS, O.; MAHDI, Y.; JOG, M. Real-World Longitudinal Experience of Botulinum Toxin Therapy for Parkinson and Essential Tremor. *Toxins*, v. 14, n. 8, p. 557, 2022.
- SCOTT, A B. Development of Botulinum Toxin Therapy. *Dermatologic Clinics*, v. 22, n. 2, p. 131–133, 2004.
- SCOTT, AB., HONEYCHURCH D., BMF. Early Development History of Botox (onabotulinumtoxinA). *Medicine (Baltimore)*, v. 102, p. e32371, 2023.
- TING, PT.; FREIMAN A. The Story of Clostridium Botulinum: from Food Poisoning to Botox. *Clinical Medicine*, v. 4, n. 3, p. 258–261, 2004.
- WITMANOWSKI, H.; BLOCHOWIAK, K. The Whole Truth About Botulinum Toxin - A Review. *Postepy Dermatologii i Alergologii*, v. 37, n. 6, 2020.
- ZHANTLEUOVA, A. *et al.* Recent Developments in Engineering Non-Paralytic Botulinum Molecules for Therapeutic Applications. *Toxins*, v. 16, n. 4, p. 175–175, 2024.