

## **Envelhecimento cutâneo facial e uso da toxina botulínica: Uma revisão de literatura**

### **Facial skin aging and the use of botulinum toxin: A literature review**

### **Envejecimiento cutáneo facial y uso de la toxina botulínica: Una revisión de la literatura**

Recebido: 24/09/2025 | Revisado: 08/10/2025 | Aceitado: 09/10/2025 | Publicado: 11/10/2025

**Ana Paula Mori Nunes Ostrowski**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4291-5739>

Centro Técnico-Educacional Superior do Oeste Paranaense, Brasil

E-mail: [anapaulamori@hotmail.com](mailto:anapaulamori@hotmail.com)

**Graziela Rodrigues Ródio**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4220-1399>

Centro Técnico-Educacional Superior do Oeste Paranaense, Brasil

E-mail: [grazielavr@hotmail.com](mailto:grazielavr@hotmail.com)

#### **Resumo**

O envelhecimento além de ser um conjunto de alterações morfológicas, bioquímicas e fisiológicas, é um processo imutável, lento, progressivo e contínuo. Na medida em que o indivíduo envelhece a pele está sujeita a alterações estéticas que podem ser amenizadas pelo uso da toxina botulínica. Objetiva-se analisar o uso da toxina botulínica na estética, com foco no envelhecimento facial, avaliando seu mecanismo de ação, indicações, contraindicações e benefícios clínicos, para promover uma compreensão abrangente sobre sua aplicação segura e eficaz no combate aos sinais de envelhecimento facial. A revisão aconteceu através de pesquisas de artigos científicos a fim de contextualizar sobre o uso da toxina botulínica na área terapêutica e na estética. A toxina botulínica é um método utilizado para tratar de rugas produzidas no processo do envelhecimento cutâneo facial, popularmente conhecida como botox, é um agente biológico produzido em laboratório por meio da bactéria *Clostridium Botulinum*, contendo sete soros tipos diferentes (tipo A, B, C, D, E, F e G), sendo o tipo A o mais utilizado na área da estética. Para a obtenção de resultados satisfatórios e eficazes sem gerar complicações é importante que a aplicação da toxina seja realizada da maneira correta e por um profissional qualificado. Sendo assim, a pesquisa pode contribuir com um maior acervo de conhecimentos acerca do tema, colaborando para o desenvolvimento de mais pesquisas e estudos na área da Biomedicina e da Estética de modo geral.

**Palavras-chave:** Pele; Envelhecimento; Estética.

#### **Abstract**

Aging, in addition to being a set of morphological, biochemical, and physiological changes, is an immutable, slow, progressive, and continuous process. As individuals age, the skin is subject to aesthetic changes that can be alleviated through the use of botulinum toxin. The aim is to analyze the use of botulinum toxin in aesthetics, focusing on facial aging, by evaluating its mechanism of action, indications, contraindications, and clinical benefits, in order to promote a comprehensive understanding of its safe and effective application in combating the signs of facial aging. This review was conducted through research on scientific articles in order to contextualize the use of botulinum toxin in both therapeutic and aesthetic fields. Botulinum toxin, popularly known as Botox, is a method used to treat wrinkles resulting from the facial skin aging process. It is a biological agent produced in the laboratory from the bacterium *Clostridium botulinum*, comprising seven different serotypes (A, B, C, D, E, F, and G), with type A being the most commonly used in aesthetics. To achieve satisfactory and effective results without complications, it is essential that the application of the toxin be performed correctly and by a qualified professional. Therefore, this research contributes to expanding the body of knowledge on the subject, supporting the development of further research and studies in the fields of Biomedicine and Aesthetics in general.

**Keywords:** Skin; Aging; Esthetic.

#### **Resumen**

El envejecimiento, además de ser un conjunto de alteraciones morfológicas, bioquímicas y fisiológicas, es un proceso inmutable, lento, progresivo y continuo. A medida que el individuo envejece, la piel está sujeta a alteraciones estéticas que pueden ser atenuadas mediante el uso de la toxina botulínica. El objetivo es analizar el uso de la toxina botulínica en estética, con énfasis en el envejecimiento facial, evaluando su mecanismo de acción, indicaciones, contraindicaciones y beneficios clínicos, con el fin de promover una comprensión amplia sobre su aplicación segura y eficaz en el combate a los signos del envejecimiento facial. La revisión se llevó a cabo a través de investigaciones en artículos científicos con el fin de contextualizar el uso de la toxina botulínica en el ámbito terapéutico y estético. La toxina botulínica,

conocida popularmente como bótox, es un método empleado para tratar arrugas provenientes del proceso de envejecimiento cutáneo facial. Se trata de un agente biológico producido en laboratorio a partir de la bacteria *Clostridium botulinum*, que contiene siete serotipos diferentes (A, B, C, D, E, F y G), siendo el tipo A el más utilizado en el área estética. Para obtener resultados satisfactorios y eficaces sin generar complicaciones, es fundamental que la aplicación de la toxina se realice de manera adecuada y por un profesional cualificado. Así, esta investigación contribuye a ampliar el acervo de conocimientos sobre el tema, favoreciendo el desarrollo de nuevas investigaciones y estudios en el área de la Biomedicina y la Estética en general.

**Palabras clave:** Piel; Envejecimiento; Estética.

## 1. Introdução

A pele é um órgão externo que reveste integralmente o corpo humano, desempenhando funções essenciais, tais como proteção contra agressões químicas, físicas e biológicas, vigilância imunológica e regulação da temperatura corporal. Com o decorrer dos anos, esse órgão sofre desgaste e apresenta alterações como rugas e linhas de expressão, levando ao seu envelhecimento, um processo considerado natural em decorrência do tempo e das condições genéticas do ser humano (Guilherme et al., 2022).

Ademais, a busca por métodos que proporcionem rejuvenescimento facial tem levado ao desenvolvimento de diversas abordagens terapêuticas com o objetivo de conferir uma aparência mais jovem. Entre essas metodologias, destaca-se a intervenção com toxina botulínica, amplamente utilizada para prevenir o envelhecimento cutâneo e atenuar rugas faciais, oferecendo resultados eficazes e seguros (Bispo, 2019).

A toxina botulínica é uma proteína produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, microrganismo anaeróbico, esporulado e gram-positivo, que atua como um potente inibidor neuromuscular, bloqueando a liberação de acetilcolina, neurotransmissor responsável pela contração muscular no sistema nervoso periférico somático (Reis et al., 2020).

O uso da toxina botulínica tem se tornado cada vez mais comum e ganhado destaque devido à sua ampla aplicabilidade e baixos efeitos colaterais. Especificamente na área da estética, ela tem se mostrado adequada e eficaz no combate às rugas, destacando-se também pelo seu uso terapêutico no tratamento da sudorese, cicatrizes cutâneas e diversas condições dermatológicas (Berwanger & Martins, 2023).

Além disso, as aplicações da toxina vão muito além da estética. Primeiramente, ela foi utilizada somente para fins terapêuticos, tendo início em um estudo para o tratamento de estrabismo. Apesar disso, a toxina botulínica foi assumindo diversas aplicações, ao longo dos anos, trazendo novas possibilidades à medicina. Destacam-se as áreas da Oftalmologia, da odontologia, da Neurologia, da Dermatologia, entre outras (Toma et al., 2019).

Com isso objetiva-se analisar o uso da toxina botulínica na estética, com foco no envelhecimento facial, avaliando seu mecanismo de ação, indicações, contraindicações e benefícios clínicos, para promover uma compreensão abrangente sobre sua aplicação segura e eficaz no combate aos sinais de envelhecimento facial.

## 2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa de natureza qualitativa (Pereira et al., 2018), de pesquisa bibliográfica não-sistemática, do tipo revisão narrativa da literatura (Rother, 2007). O presente trabalho visa o levantamento de dados referente à utilização da toxina botulínica na área da estética, através da utilização de metodologia descritiva-analítica-reflexiva (Estrela, 2018).

Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura dos últimos 19 anos, compreendidos entre 2009 a 2024, de artigos científicos, incluindo produções originais, revisões e demais publicações relacionadas ao tema. Para tanto foram utilizadas as bases de dados: PubMed, ScientificElectronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico.

Foram incluídos livros, teses, dissertações e outras fontes de informação, em Inglês e Português, públicos e passíveis

de obtenção online, dos últimos 19 anos. Todo o material é relacionado à utilização da toxina botulínica na área da estética, pele, envelhecimento cutâneo, *Clostridium botulinum* e suas propriedades, mecanismo de ação, histórico e indicações terapêuticas da toxina botulínica. As buscas foram realizadas utilizando como descritores: *Clostridium botulinum*, toxina botulínica na área terapêutica e na estética, e indicações terapêuticas da toxina botulínica.

Ressalta-se que em primeiro momento foram analisados os títulos e resumos de cada artigo, a fim de realizar uma primeira filtragem dos estudos relacionados ao tema proposto. Após essa primeira seleção, os artigos selecionados passaram para análise completa, na qual foram analisaram a pertinência do estudo e a relação com o tema. Os dados levantados nessa pesquisa foram analisados de forma descritiva.

### **3. Resultados e Discussão**

#### **3.1 A Pele**

A pele é o maior órgão do corpo humano e apresenta estrutura, funções e aspecto variáveis de acordo com a região do corpo. Este órgão desempenha múltiplas funções essenciais, tais como defesa e revestimento externo, proteção contra agressões químicas, físicas e biológicas, imunidade inata e regulação da temperatura corporal. Além disso, a pele contém terminações nervosas que permitem a percepção de estímulos, e, quando exposta à luz solar, sintetiza vitamina D, essencial para a saúde óssea e imunológica. Essas funções tornam a pele vital, não apenas para a proteção física do corpo, mas também para o bem-estar geral e a interação com o ambiente externo (Almeida, 2021).

Estruturalmente, a pele é composta por três compartimentos principais, inter-relacionados entre si: a epiderme, a camada mais superficiais da pele, de origem ectodérmica; a derme, uma camada de origem mesodérmica adjacente à epiderme; e, por fim, a hipoderme, a camada mais internas, também de origem mesodérmica (Almeida, 2020; Machado, 2014).

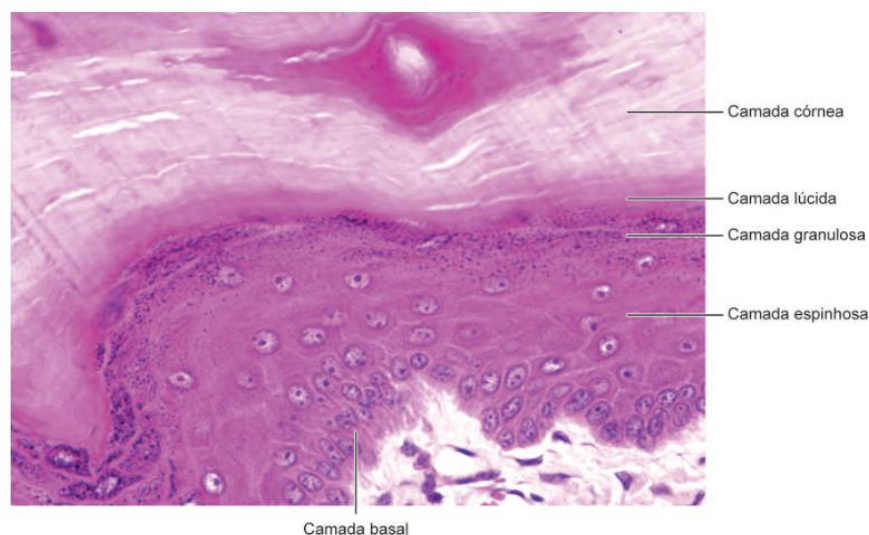
##### **3.1.1 Epiderme**

A epiderme é a camada mais externa da pele, de origem ectodérmica, composta por epitélio estratificado pavimentoso e uma camada córnea superficial. É constituída principalmente por queratinócitos, responsáveis pela produção de queratina, uma proteína essencial para a proteção da pele. Além dos queratinócitos, a epiderme contém melanócitos, que produzem melanina, o pigmento que dá cor à pele e protege contra os danos causados pela radiação ultravioleta; células de Langerhans, que atuam no sistema imunológico da pele, ajudando a identificar e combater patógenos; e células de Merkel, que estão envolvidas na percepção do toque, contribuindo para a sensibilidade tátil da pele. Esses diversos tipos de células trabalham em conjunto para manter a integridade, a proteção e a função sensorial da pele (Machado, 2014; Bernardo; Santos & Silva, 2019; Oliveira, 2023).

Os queratinócitos são as células mais numerosas da epiderme, representando de 90% a 95% do total de células, enquanto as células de Langerhans correspondem a cerca de 2%, os melanócitos a aproximadamente 3%, e as células de Merkel a 0,5%, formando populações menores na epiderme (Junqueira & Carneiro, 2023).

A espessura da epiderme varia consideravelmente pelo corpo humano. Nas palmas das mãos e plantas dos pés, onde é conhecida como pele espessa, ela é mais grossa e complexa. No restante do corpo, a epiderme é mais fina, caracterizando a pele delgada. Na pele espessa são visíveis cinco camadas distintas: basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea (conforme representado na Figura 1). Já a pele delgada, embora a camada granulosa esteja presente, ela é descontínua, e a camada lúcida está ausente (Bernardo; Santos & Silva, 2019).

**Figura 1** -Fotomicrografia de um corte transversal da pele espessa, onde são visíveis as diferentes camadas da epiderme: a camada basal, adjacente à membrana basal e à derme; a camada espinhosa; a camada granulosa; a camada lúcida; e a camada córnea.



Coloração hematoxilina e eosina (H&E), objetiva de 40x, obtida em microscópio óptico de luz transmitida.  
Fonte: Junqueira & Carneiro (2023).

A camada córnea, ou estrato córneo é a camada mais externa da epiderme, composta por células achatadas, mortas, anucleadas e ricas em queratina. Essas células são essenciais na proteção da pele contra o atrito, microorganismos, perda de água e danos causados por mudanças ambientais, raios UV, forças mecânicas e agentes patogênicos (Karim et al., 2019)

Já a camada lúcida é constituída por uma delgada camada de células achatadas, eosinófilas e translúcidas, cujos núcleos e organelas citoplasmáticas foram digeridos por enzimas dos lisossomos e desapareceram. O citoplasma dessas células contém numerosos filamentos de queratina compactados e envoltos por material eletrondenso (Yousef et al., 2024).

Logo abaixo da camada lúcida, encontra-se a camada granulosa, composta por poucas camadas de células achatadas. Essas células possuem grânulos contendo queratomalina, um precursor da queratina, além de grânulos lamelares que desempenham um papel crucial na impermeabilização das células, prevenindo a perda de água (Bernardo; Santos & Silva, 2019).

Logo acima da camada basal, segue-se a camada espinhosa, composta por várias camadas de queratinócitos poliédricos que se conectam através de desmossomos, estruturas semelhantes a espinhos. Entre as células, há o glicocálix, uma substância que facilita o transporte de substâncias hidrossolúveis do meio externo para o interno (Almeida, 2020).

Por fim, há a camada basal, composta por uma única fileira de células prismáticas ou cubóides. Esta camada é onde ocorre intensa divisão celular, sendo a mais profunda da epiderme e estabelecendo contato direto com a derme. Essas células são ligadas à derme por hemidesmossomos, estruturas proteicas em forma de disco responsáveis pela aderência e integridade entre as camadas da pele (Leal, 2023).

### 3.1.2 Derme

A derme é constituída por tecido conjuntivo denso, onde estão presentes vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e anexos epidérmicos. Localizada entre a epiderme e a hipoderme, a derme possui espessura variável de acordo com a localização no organismo, sendo rico em: fibras de colágenos, fibras elásticas, glicosaminoglicanos e fibroblastos (Bernardo; Santos & Silva,

2019; Almeida, 2020).

Além de proporcionar suporte estrutural e nutrição para a epiderme, a derme desempenha funções vitais na regulação térmica da pele através dos vasos sanguíneos. A derme é também crucial para a percepção sensorial, incluindo sensações de tato, temperatura e dor, além de desempenhar um papel na defesa imunológica da pele (Junqueira & Carneiro, 2023).

A derme é subdividida em duas camadas: a camada papilar, mais superficial e com limites pouco distintos, e a camada reticular, mais profunda (Almeida, 2020).

A camada papilar é uma fina camada de tecido conjuntivo frouxo que forma as papilas dérmicas. Nesta região, fibrilas especiais conhecidas como fibrilas de ancoragem ajudam na adesão firme da derme à epiderme. Além disso, os pequenos vasos sanguíneos presentes na camada papilar desempenham um papel crucial na nutrição e oxigenação da epiderme, garantindo seu funcionamento adequado e sua capacidade de regeneração (Faria, 2022).

A camada reticular é mais espessa que a camada papilar e é composta por tecido conjuntivo denso irregular, rico em fibras do sistema elástico, responsáveis parcialmente pela elasticidade da pele, e principalmente por fibras de colágeno, essenciais para a sustentação do tecido. Ambas as fibras são produzidas por fibroblastos presentes neste tecido. Outro componente molecular importante é a presença de glicosaminoglicanos, que contribuem para a viscosidade do tecido (Ribeiro, 2021).

Além das fibras e moléculas mencionadas, a camada reticular da derme contém vasos sanguíneos e linfáticos, bem como nervos. Adicionalmente, na derme estão localizados importantes anexos epidérmicos, como folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas (Junqueira & Carneiro, 2023).

### **3.1.3 Hipoderme**

A hipoderme é a camada mais profunda da pele, composta por tecido conjuntivo e adiposo (Almeida, 2020). Suas funções essenciais incluem o armazenamento de reserva energética, a proteção contra impactos, à regulação térmica para proteção contra o frio e a modelagem do corpo. Predominantemente composta por células adiposas, a hipoderme também abriga vasos sanguíneos e nervos que fornecem nutrientes e oxigênio às camadas superiores da pele (Oliveira, 2023).

Alterações na espessura da hipoderme podem ocorrer em condições como obesidade e lipodistrofia, e também podem ser influenciadas por intervenções estéticas, como a lipoaspiração. Além disso, o envelhecimento pode causar redução na espessura e na elasticidade da hipoderme, afetando a estrutura e função da pele (Bernardo; Santos & Silva, 2019).

### **3.2 Envelhecimento cutâneo**

O envelhecimento é um processo natural do organismo que ocasiona diversas alterações morfológicas, bioquímicas e metabólicas, as quais podem variar de pessoa para pessoa. A pele é um dos primeiros órgãos a manifestar os sinais desse processo, que incluem flacidez, linhas de expressão, perda de densidade, rugas e manchas (Mita & Souza, 2022).

Fisiologicamente, o processo de envelhecimento está associado à perda de tecido fibroso devido a mecanismos de degeneração e à redução da síntese de fibras colágenas, elásticas e reticulares. Isso resulta no espessamento das fibras colágenas remanescentes e na perda de elasticidade das fibras elásticas. Além disso, há uma diminuição na renovação celular, na rede glandular e vascular, e nas funções do tecido conjuntivo, incluindo as defesas antioxidantes, imunológicas e de barreira. Esses fatores contribuem para a perda de nutrientes e danos aos tecidos ao longo do tempo (Teston; Nardino & Pivato, 2010; Carvalho, 2021; Rubin, 2021).

O envelhecimento pode ser dividido em intrínseco e extrínseco (Figura 2). Sendo o primeiro relacionado ao metabolismo do indivíduo e o último a fatores ambientais e comportamentais (Ruivo, 2014).

**Figura 2** - Fatores intrínsecos e extrínsecos que influenciam no processo de envelhecimento cutâneo.



Fonte: Autoria própria (2024).

Os fatores extrínsecos que influenciam no processo de envelhecimento incluem uma variedade de elementos, tais como exposição à radiação ultravioleta (UV), hábitos alimentares, tabagismo, consumo excessivo de álcool, nível de atividade física, estresse e condições climáticas adversas. Esses fatores não apenas aceleram o envelhecimento da pele, mas também impactam negativamente a saúde geral do tecido cutâneo ao longo do tempo (Teston; Nardino & Pivato, 2010; Ruivo, 2014; Carvalho, 2021).

Os fatores intrínsecos, ou envelhecimento cronológico, resultam de mudanças biológicas acumulativas que diminuem a renovação celular e a síntese de macromoléculas, como colágeno e elastina, responsáveis pela firmeza da pele. Esse envelhecimento é caracterizado por atrofia das estruturas cutâneas, redução da densidade dérmica, menor vascularização, alterações na junção derme-epiderme e redução no número e tamanho das células epiteliais (Bernardo, Santos & Silva, 2019).

Esse processo é influenciado por fatores de origem genética, variações hormonais e alterações metabólicas. Um dos mecanismos centrais no envelhecimento intrínseco é o estresse oxidativo, que se caracteriza por um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a eficiência dos sistemas antioxidantes, que podem ser enzimáticos (como as enzimas superóxido dismutase, catalase e glutatiónperoxidase) ou não enzimáticos (como vitaminas C e E), ambos essenciais para neutralizar ou reparar os danos causados por essas espécies reativas. A acumulação de EROs leva à degradação progressiva de proteínas estruturais, lipídios e DNA celular, exacerbando o processo de envelhecimento cutâneo (Ruivo, 2014; Barbosa et al., 2010).

Destaca-se que as EROs são subprodutos naturais do metabolismo celular, essenciais para funções como sinalização celular e defesa contra patógenos. No entanto, o estresse oxidativo, resultante do desequilíbrio entre a produção de EROs e a capacidade dos sistemas antioxidantes, pode ser intensificado por fatores extrínsecos, como tabagismo, consumo de álcool, exposição a produtos químicos, exercícios físicos intensos, acelerando o envelhecimento cutâneo (Gouveia & Lima, 2017).

Embora o processo de envelhecimento intrínseco seja inevitável, o envelhecimento extrínseco pode ser prevenido e tratado, pois resulta da exposição a fatores externos. No entanto, é difícil dissociar completamente os dois tipos de envelhecimento, uma vez que a exposição a fatores externos pode acelerar o processo de envelhecimento intrínseco (Almeida, 2020).

A melhor maneira de tratar e prevenir o envelhecimento envolve adotar um estilo de vida saudável, que inclui evitar o tabagismo, moderar o consumo de álcool, manter uma dieta equilibrada rica em antioxidantes, praticar exercícios físicos

regularmente, gerenciar o estresse e proteger a pele contra os danos causados pelo sol com o uso adequado de protetor solar. Além disso, é essencial utilizar técnicas e tecnologias comprovadamente eficazes, como tratamentos para melhorar a textura da pele, proporcionar hidratação profunda, estimular a produção de colágeno e restaurar volume e estrutura aos tecidos faciais. Essas medidas não apenas ajudam a minimizar o envelhecimento extrínseco, mas também podem desacelerar o processo de envelhecimento intrínseco, promovendo uma aparência mais saudável e jovial ao longo do tempo (Rubin, 2021).

É válido relatar que no envelhecimento cutâneo as linhas de expressões e as rugas também se desenvolvem como resultado da ação dos músculos. Ou seja, o envelhecimento da musculatura facial resulta da contração muscular repetitiva e do tônus muscular, consequentemente, sustentação. Uma ocorrência típica no processo de envelhecimento é que a contração muscular repetitiva, resulta no aparecimento de rugas dinâmicas superficiais e profundas (Ladário, 2022).

Clinicamente, as rugas podem ser classificadas em superficiais e profundas. As superficiais são aquelas que desaparecem com o estiramento da pele, diferindo das profundas que não sofrem alteração quando a pele é estirada (Souza et al., 2007).

As rugas também são classificadas como: estáticas, dinâmicas e gravitacionais. As rugas estáticas são consequências da fadiga das estruturas que constituem a pele, resultado da repetição dos movimentos e aparecem mesmo na ausência deles. As rugas dinâmicas ou linhas de expressão surgem como consequência de movimentos repetitivos da mímica facial e aparecem com o movimento. Já as rugas gravitacionais, são decorrentes da flacidez da pele, acumuladas a ptose das estruturas da face (Santos, 2021)

Assim, as rugas horizontais da testa se desenvolvem como resultado da ação dos músculos frontais que elevam a testa e as sobrancelhas. Contrações constantes do músculo prócer, corrugador dos supercílios e os músculos depressores dos supercílios contribuem para as rugas frontais e verticais. Também, as contrações do músculo prócer são responsáveis pelo desenvolvimento das rugas glabulares. O músculo orbicular do olho torna-se hipertrófico com a idade e suas contrações repetidas levam a formação de rugas radiais estáticas e dinâmicas ao longo da lateral da área periorbital (Mota, 2022).

### 3.3 *Clostridium botulinum*

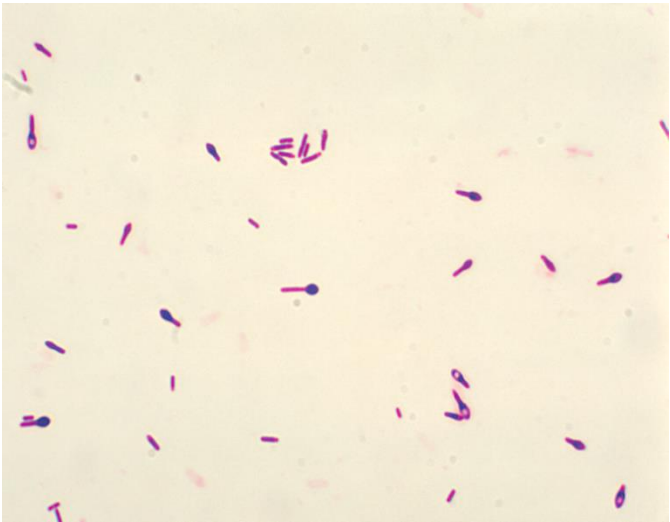
*Clostridium botulinum* é uma espécie pertencente ao gênero *Clostridium* spp., que engloba bacilos Gram positivos anaeróbios obrigatórios. Este microrganismo é amplamente distribuído no ambiente, sendo encontrado no solo na forma de esporos, o que lhe confere uma resistência excepcional a condições adversas, além de ser isolado do trato gastrointestinal de animais e humanos. Em virtude da produção de diversas toxinas e das distintas manifestações clínicas associadas, os clostrídios são taxonomicamente categorizados em três grupos. O primeiro grupo, de natureza neurotóxica, inclui as espécies *Clostridium tetani* e *Clostridium botulinum*, responsáveis, respectivamente, pelo tétano e pelo botulismo. O segundo grupo consiste em clostrídios com propriedades histotóxicas, implicados em patologias como carbúnculo sintomático, edema maligno e hemoglobinúria bacilar. O terceiro grupo é constituído por clostrídios enterotoxigênicos, associados à enterotoxemias (Lucena, 2018).

Os membros do primeiro grupo, representados por *Clostridium tetani* e *Clostridium botulinum*, apresentam capacidade limitada de invasão e multiplicação nos tecidos do hospedeiro. Sua patogenicidade é predominantemente mediada pela produção de neurotoxinas potentes, que exercem efeitos patológicos em locais distantes do corpo do hospedeiro ou em áreas localizadas. As lesões resultantes são diretamente atribuídas à ação dessas toxinas (Gomes, 2013).

Portanto, *Clostridium botulinum* é uma bactéria em forma de bastonete, Gram-positiva, esporulada e anaeróbia estrita (Figura 3) (Brito, 2019). Essas bactérias são responsáveis pelo botulismo, uma doença neuromuscular grave que afeta humanos e animais vertebrados. Seu principal fator de virulência é a neurotoxina botulínica (BoNT), reconhecida como a substância

biológica mais potente conhecida pela humanidade, apresentando potencial letal mesmo em quantidades ínfimas (Dressler; Saberi & Barbosa, 2005).

**Figura 3** - Fotomicrografia de bactérias *Clostridium botulinum*, tipo A, processadas pela técnica de coloração de Gram, com aumento 1000x e objetiva 10x.



Fonte: Public Health Image Library (2024).

A espécie *C. botulinum*, historicamente abrange todas as bactérias que produziram uma BoNT, este único critério para a inclusão levou-o a ser uma espécie altamente diversificada de bactérias. Com base na heterogeneidade genética e fatores fisiológicos, esses microorganismos são agrupados em quatro linhagens distintas (Quadro 1). As cepas dos Grupos I e II são mais comumente associadas a casos de botulismo humano, enquanto as cepas do Grupo III são responsáveis por aves e alguns mamíferos casos de animais. Cepas do Grupo IV, renomeadas para *Clostridium argentinense*, raramente estão associados a doenças e produzem BoNT/G (Rawson et al., 2024).

**Quadro 1** - Classificação de cepas de *Clostridium botulinum*.

Classificação	Características do grupo
Grupo I	Formado por <i>Clostridium botulinum</i> tipo A e cepas proteolíticas de <i>C. botulinum</i> tipos B e F são proteolíticas, crescem idealmente a 37 °C e formam esporos com alta resistência ao calor.
Grupo II	Formado por <i>Clostridium botulinum</i> tipo E, e cepas não proteolíticas de <i>C. Botulinum</i> os tipos B e F são não proteolíticos, sacarolíticos, crescem idealmente em 30 °C, e formam esporos com baixa resistência ao calor.
Grupo III	Formado por <i>Clostridium botulinum</i> tipos C e D são não proteolíticos, crescem idealmente a 40 °C, e formam esporos com resistência intermediária ao calor.
Grupo IV	Formado por <i>Clostridium botulinum</i> tipo G são proteolíticos, crescem idealmente a 37 °C e sua a resistência ao calor dos esporos é semelhante à do Grupo III.

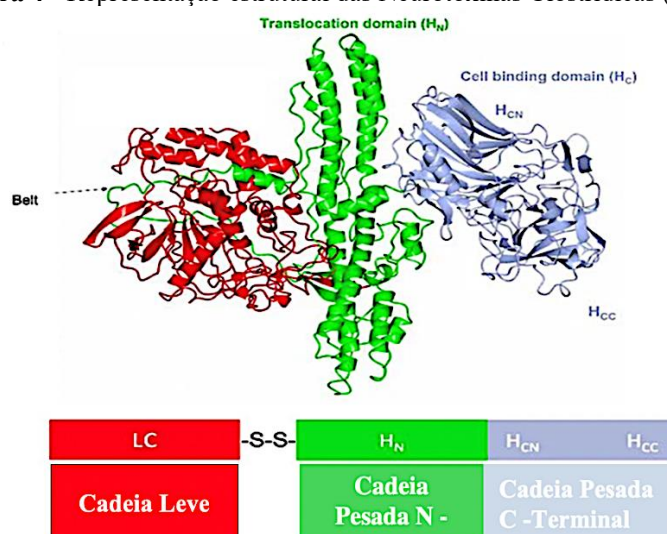
Fonte: Brito (2019).

### 3.4 Propriedades estruturais das neurotoxinas botulínicas (BoNTs)

As neurotoxinas produzidas por *Clostridium botulinum*, são sintetizadas na forma de um polipeptídeo de 150 kDa, compostas por duas cadeias, uma pesada (CP) de 100 kDa, e uma leve (CL) de 50 kDa, unidas por uma ligação dissulfureto, não covalente, associadas a um átomo de zinco, conforme demonstrado na Figura 4 (Brito, 2019).

A enorme potência tóxica da toxina botulínica deve-se à atividade de uma metaloprotease dependente de zinco, localizada na cadeia leve que possui uma atividade proteolítica que cliva o complexo SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide-Sensitive Fusion Attachment Protein Receptor*), constituído por proteínas complexas que são críticas para a liberação do neurotransmissor acetilcolina (Sposito, 2009).

**Figura 4** - Representação estrutural das Neurotoxinas Clostrídicas (NTCs).



Fonte: Gregory & Acharya (2023).

Existem sete sorotipos distintos de toxinas, classificados com base em suas propriedades imunológicas e designados pelas letras A, B, C, D, E, F e G. Dentre todos os sorotipos existentes, apenas os sorotipos A e B estão disponíveis comercialmente, destaca-se, em particular, que o sorotipo A é amplamente utilizado na terapêutica e na estética. Todavia, as pesquisas sobre os efeitos dos demais sorotipos encontram-se em expansão (Reis et al., 2020; Pasticelli, 2023).

As BoNTs produzidas pelas diversas espécies de *Clostridium* variam em especificidade, patogenicidade, fontes e epidemiologia. BoNTs A e B são mais comuns em botulismo humano, causando paralisia flácida ao bloquear a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, geralmente associados a alimentos contaminados. BoNT E está ligada ao botulismo alimentar por peixes e frutos do mar mal conservados, enquanto BoNT F pode ocorrer em alimentos inadequadamente processados. BoNTs C e D predominam no botulismo animal, afetando aves, gado e outros animais pela ingestão de animais mortos ou em decomposição. Por fim, BoNT G, produzida por *Clostridium argentinense*, é menos comum, podendo estar associada a casos de botulismo em humanos e animais, embora sua epidemiologia e fontes de contaminação sejam menos documentadas (Woudstra et al., 2012).

### 3.4.1 Mecanismo de Ação

A principal ação das neurotoxinas botulínicas é bloquear a liberação da acetilcolina, um neurotransmissor que atua em receptores muscarínicos e nicotínicos (Ventura et al., 2010; Gonçalves, 2013).

Os receptores nicotínicos são canais iônicos controlados por ligantes, também conhecidos como ionotrópicos. Sua ativação resulta em um rápido aumento na permeabilidade celular ao  $\text{Na}^+$  e ao  $\text{K}^+$ , levando à despolarização e excitação. Esses receptores são divididos em dois subtipos principais: Nm (musculares) e Nn (neurais). Os receptores Nm estão localizados na junção neuromuscular esquelética e sua ativação causa a contração muscular. Já os receptores Nn são encontrados em gânglios simpáticos e parassimpáticos, na medula adrenal e no sistema nervoso central. Nos gânglios autonômicos, esses receptores são responsáveis pela transmissão de impulsos, enquanto na medula adrenal, sua ativação medeia a secreção de noradrenalina e adrenalina. No SNC, os receptores nicotínicos estão envolvidos na modulação de neurotransmissores e desempenham um papel importante em funções cognitivas e de memória (Brunton et al., 2019).

Por outro lado, os receptores muscarínicos pertencem à classe de receptores acoplados às proteínas G, conhecidos como metabotrópicos. As respostas a agonistas muscarínicos, como metacolina e pilocarpina, são mais lentas e podem ser excitatórias ou inibitórias, sem necessariamente estarem associadas a alterações na permeabilidade iônica. Existem cinco subtipos de receptores muscarínicos, designados M1 a M5. O receptor M1 é encontrado no SNC, nas glândulas exócrinas e nos gânglios autônomos. O receptor M2 é predominante no coração, mas também presente no cérebro, gânglios autonômicos, músculo liso e terminações nervosas pré-sinápticas. O receptor M3 é localizado no músculo liso, glândulas exócrinas, cérebro e células endoteliais. Os receptores M4 e M5 estão distribuídos no SNC e nos gânglios autônomos (Brunton et al., 2019).

Os receptores muscarínicos ímpares (M1, M3 e M5) ativam a fosfolipase C via acoplamento à proteína Gq/11, resultando na produção de inositol trifosfato e diacilglicerol. Estes segundo mensageiros promovem a liberação de cálcio e a ativação da proteína quinase C. Por outro lado, os receptores M2 e M4 acoplam-se a proteínas G inibitórias (Gi/Go), inibindo a atividade da adenil ciclase e reduzindo os níveis de AMP cíclico (Santos, 2023).

A colina-O-acetil-transferase (ChAT) sintetiza a acetilcolina (ACh) a partir de acetilcoenzima A e colina. Uma vez sintetizada, parte da acetilcolina é transportada e armazenada em vesículas sinápticas. Esse processo é realizado por um transportador vesicular de ACh (VACHT), capaz de elevar em até 100 vezes sua concentração no interior dessas vesículas (Ventura et al., 2010).

Uma vez no interior das vesículas sinápticas, seu encaminhamento para a fenda sináptica se dá através do auxílio do complexo solúvel do receptor da proteína de ligação à proteína de fusão N-etilmaleimida (SNARE), universalmente envolvido em fusão de membrana tráfego de vesículas sinápticas e manutenção neuronal (Vadisiute et al., 2022).

As proteínas SNARE são caracterizadas por motivos SNARE, 65 trechos de resíduos de aminoácidos que formam a sua estrutura terciária. As componentes centrais do complexo SNARE são Snap25, VAMP/sinaptobrevina e syntaxinas. Outras proteínas essenciais, como Munc13 e 18 sinaptofisina e sinaptotagmina, interagem e regulam a formação do complexo SNARE (Verhage & Sorensen, 2020).

A formação do complexo SNARE medeia a exocitose ao facilitar a interação entre a membrana da vesícula sináptica e a membrana plasmática. Após o influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  através dos canais de cálcio dependentes de voltagem no compartimento pré-sináptico, os motivos SNARE de Snap25 interagem com os da sinaptobrevina na membrana da vesícula sináptica e com os da syntaxina-1 na membrana plasmática, formando um feixe de quatro hélices. Como sinaptobrevina e syntaxina-1 são ancoradas à membrana por domínios transmembranares, e Snap25 é fixado à membrana por resíduos de cisteína palmitoilada, essa interação aproxima a vesícula sináptica da membrana pré-sináptica, resultando na exocitose da vesícula sináptica (Vadisiute et al., 2022).

Após ser liberada inteiramente por exocitose, a Ach interage especificamente com os receptores colinérgicos presentes nas membranas pré-sinápticas e pós-sinápticas. A ação da acetilcolina cessa quando é hidrolisada em acetato e colina pela enzima colinesterase, presente na fenda sináptica (Ventura et al., 2010).

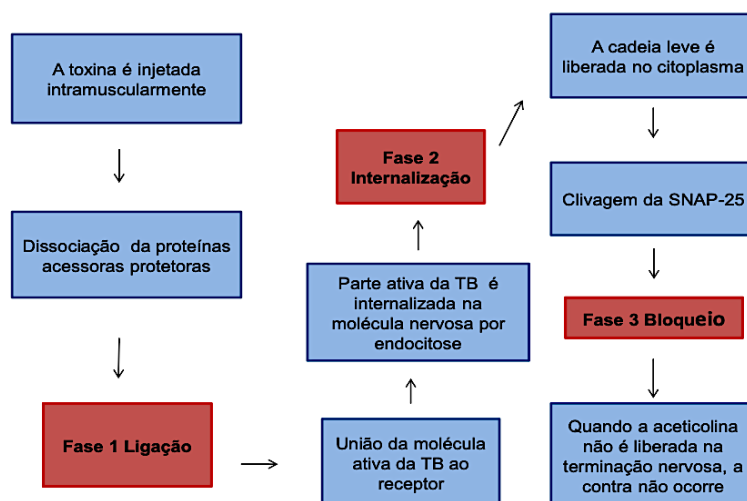
### 3.4.2 Atuação das Neurotoxinas Botulínicas: Terapêutico e Estético

A atuação da toxina botulínica se dá por meio da desativação das proteínas de fusão SNAP-25, inibindo a exocitose da acetilcolina na fenda sináptica e consequentemente a despolarização da fibra muscular pós-sináptica, resultando no objetivo que consiste na inibição da contração muscular (Cuenca, 2019).

Esse fato não altera a excitabilidade da fibra muscular nem a condutividade da fibra nervosa, além de não provocar alterações estruturais nos tecidos adjacentes. Portanto, uma vez que a droga é eliminada pelo organismo, o músculo recupera sua função normal (Colhado; Boeing & Ortega, 2009).

O mecanismo de ação da toxina botulínica no músculo esquelético envolve três fases principais: ligação, internalização/translocação e bloqueio neuromuscular, conforme a Figura 5 (Cuenca, 2019).

**Figura 5** – Fases do mecanismo de ação da toxina botulínica na terapêutica e estética, após a aplicação.



Fonte: Autoria própria (2024).

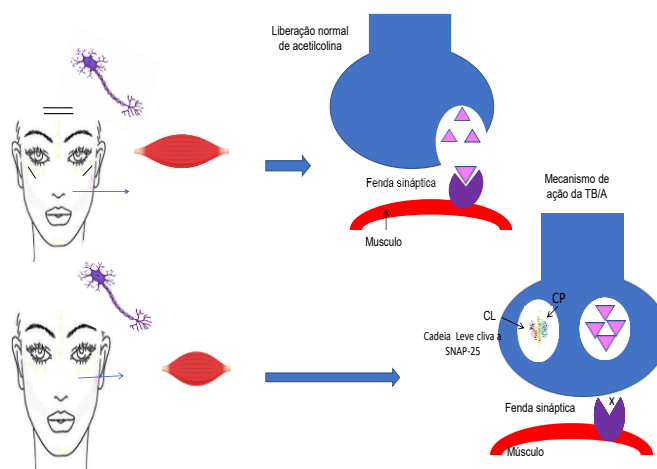
Na fase de ligação, a toxina se liga a um receptor de alta afinidade encontrado predominantemente nos neurônios colinérgicos dos nervos motores, utilizando o domínio de ligação da cadeia pesada (Sposito, 2009). Essa fase possui como característica a introdução da toxina no músculo, onde a toxina se dissocia das proteínas acessórias por ação de proteases logo após a toxina botulínica tipo A ligar-se aos receptores de elevada afinidade na membrana pré-sináptica da função neuromuscular (Mineiro, 2021). As proteínas acessórias têm como principal função auxiliar na eficácia da toxina botulínica no bloqueio da liberação de neurotransmissores (Duarte, 2015).

A segunda fase é a internalização, onde após a ligação aos receptores, ocorre uma invaginação da membrana da terminação nervosa, resultando na internalização da toxina por endocitose. Nesse estágio, o componente enzimático da molécula da toxina botulínica, a cadeia leve, é ativada (Metelo, 2014).

A terceira fase envolve o bloqueio neuromuscular. A cadeia leve da toxina cliva proteínas específicas do complexo SNARE, que são essenciais para a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares. Essa clivagem impede a fusão das vesículas sinápticas com a membrana celular, bloqueando a liberação de acetilcolina e resultando em paralisia dos músculos afetados (Viggiani & Pereira, 2023).

Esta sequência de eventos ilustra o potente mecanismo de ação da toxina botulínica, que é utilizado tanto terapêuticamente quanto esteticamente, para tratar diversas condições médicas e cosméticas (Figura 6) (Viggiani & Pereira, 2023).

**Figura 6** – Mecanismo de ação da toxina botulínica na terapêutica e esteticamente.



Fonte: Autoria própria (2024).

O tempo de ação da toxina botulínica pode variar, com os efeitos iniciais geralmente observados dentro de 24 a 72 horas após a aplicação. A duração dos efeitos benéficos é individualizada, podendo perdurar por um período de 4 a 6 meses. A resposta clínica e a duração do efeito são influenciadas por fatores como sexo, idade, patologias associadas e a possível formação de anticorpos, que podem reduzir a eficácia terapêutica (Sposito, 2009; Pasticelli, 2023).

Vale ressaltar que a ação da TXB é temporária, uma vez que o organismo é capaz de regenerar os terminais nervosos e restaurar a função muscular. Isso faz com que o efeito da toxina botulínica seja temporário e necessite de reaplicações periódicas para manter os resultados desejados (Filho; Suguihara & Muknicka, 2023).

### 3.5 Histórico e Utilização Terapêutica e Estética da Toxina Botulínica

A introdução da toxina botulínica na medicina iniciou-se no tratamento do estrabismo e hoje é aplicada no tratamento de várias outras enfermidades e é largamente utilizada na estética (Sposito, 2009).

Seu histórico remonta ao século XIX, quando foram relatados os primeiros estudos sobre a descoberta do botulismo. Essa descoberta foi atribuída a Justinius Kerner, físico alemão que associou as causas de mortes na Europa a uma intoxicação causada pela bactéria *Clostridium botulinum* encontrada em salsichas. Com base nessa descoberta, Justinius Kerner identificou que a toxina interferia na excitabilidade do Sistema Nervoso Motor e Autônomo, propondo então seu uso terapêutico (Holanda, 2022).

Os primeiros a produzir a Toxina Botulínica do Tipo A foram os Estados Unidos durante a II Guerra Mundial em resposta a suspeita da utilização desta como arma biológica pelos alemães. Já o desenvolvimento como medicamentos das Neurotoxinas Botulínicas iniciou-se em 1981 com a descrição da injeção de Toxina tipo A nos músculos dos olhos para o tratamento do estrabismo (Gonçalves, 2013).

Dentre os sorotipos da Toxina Botulínica o tipo A é o mais utilizado e o mais potente, tendo um tempo de ação maior. Por esse motivo, sua utilização foi inicialmente para fins terapêuticos e somente anos depois, seu uso se estendeu para a área estética (Reis et al., 2020).

Para Spósito (2009) embora a grande maioria das indicações para a aplicação terapêutica da Toxina Botulínica do tipo A, estejam voltadas para as distúrbios do movimento, manifestadas por anormal, excessiva ou inapropriada contração muscular, o seu uso tem sido rapidamente expandido, baseado na ação farmacológica estabelecida e nos mecanismos de ação propostos, incluindo uma imensa variedade de distúrbios oftalmológicos, gastrointestinais, urológicas, ortopédicas, dermatológicas, secretórias, dolorosas e cosméticas.

Atualmente, a toxina botulínica é um agente biológico obtido laboratorialmente e é caracterizada por uma substância cristalina estável, liofilizada em albumina humana e embalada a vácuo em frascos estéreis (Soldado; Pontes & Fuzaro, 2022). Sua produção ocorre por meio da cultura da bactéria *Clostridium botulinum*, geralmente utilizando um meio de cultura que contém amina N-Z e extrato de levedura. A cepa mais utilizada para essa finalidade é a Hall, reconhecida por sua rápida proliferação e segurança na produção. A comercialização da toxina botulínica se dá na forma de pó congelado à vácuo estéril no caso do Botox®, enquanto outras marcas a apresentam como pó liofilizado injetável. Após o processo de liofilização, a toxina é reconstituída com solução salina estéril antes da aplicação, garantindo sua estabilidade e eficácia terapêutica. (Reis et al., 2020).

### 3.6 Indicações Terapêuticas da Toxina Botulínica

Desde a sua descoberta, a toxina botulínica, vem sendo uma ferramenta terapêutica útil para o tratamento de diversas patologias onde em todos os casos se dá pela paralisção de músculos específicos e também trazendo novas possibilidades para áreas como oftalmologia, neurologia, fisioterapia, odontologia e dermatologia, como demonstrado no Quadro 2 (Silva et al., 2022).

**Quadro 2 – Aplicações terapêuticas da Toxina Botulínica (Aplicação não estética).**

Áreas	Aplicações	Referência
Oftalmologia	Correção de estrabismo, blefaroespasmos, espasmo de meia face, nistagmo adquirido, oscilações e leve tufamento ocular.	Toma, et al. (2019)
Urologia	Bexiga neurogênica, prostatite e hipertrofia benigna da próstata.	Carvalho (2023)
Otorrinolaringologia	Disfonias, distonias mandibulares, distonia da língua, distonia laríngea.	Alves (2013)
Ginecologia	Vaginismo, vulvodínea e mamilo irritável.	Carvalho (2023)
Ortopedia	Imobilização pós-operatória e alívio de contracturas.	Silva (2012)
Neurologia	Distonia cervical, facial e de membros, torcicolo espástico, discinesia tardia, mioclonia, tremor, cefaleia tensional, espasmo de esclerose múltipla, paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas, rigidez extrapiramidal, doença de Parkinson e extrapiramidal hipercinesia dor e rigidez.	Maricatto (2023)
Gastroenterologia	Acalásia e fissuras anais crônicas.	Sá (2018)
Fisioterapia e Reabilitação	No campo da fisioterapia, é indicado seu uso no tratamento da espasticidade, das consequências da paralisia facial e do espasmo lombar.	Carvalho (2023)

<b>Dermatologia e Cirurgia Plástica</b>	Síndrome de lágrimas de crocodilo, sialorréia, mioclonia palatal, masseter, paroxística da mandíbula, hipertrofia do masseter, síndrome de Frey, hiperidrose focal palmar, plantar e axial.	Sá (2018); Ferreira (2020)
<b>Odontologia</b>	Controle da cefaleia tensional, disfunção temporomandibular, dor orofacial, bruxismo, sorriso borrachudo, queilite angular, sorriso assimétrico, hipertrofia de masseter, pós-operatório de cirurgia periodontal e implantes, em pacientes com braquicefalia, nos quais a força muscular dificulta a mecânica ortodôntica, bem como no caso da saliva.	Gonçalves (2013)

Fonte: Autoria própria (2024).

Existem diversos tratamentos realizados com a toxina botulínica, tanto para fins estéticos quanto para o tratamento de anomalias corporais. Esses tratamentos devem conter informações sobre o músculo aplicado, local e doses adequadas levando em consideração a resposta esperada após a aplicação e os intervalos necessários entre os tratamentos (Daher, 2022). Vale ressaltar que esse tratamento também necessita serem individualizado, considerando a resposta clínica e a duração do efeito, além de fatores dos pacientes, como idade, sexo, patologias concomitantes e até mesmo o estado imunológico, o que podem interferir na eficácia terapêutica (Silva et al., 2022).

### 3.7 Finalidades Estéticas da Toxina Botulínica

A busca por um padrão de beleza e pelo interesse em métodos de rejuvenescimento leva as pessoas a procurarem alternativas menos invasivas que as cirurgias, como o uso da toxina botulínica (Soldado; Pontes & Fuzaro, 2022).

Esse tratamento é indicado para modelar a sobrancelha e o nariz, suavizar linhas de expressão, levantar os cantos da boca, suavizar rugas dinâmicas na face, pescoço e colo, e corrigir assimetrias faciais, resultando em significativas melhorias na estética (Frasson, 2021).

A principal aplicação se dá no tratamento e na prevenção de rugas faciais, que surgem como marcas de expressão, desencadeadas pela perda de colágeno e pelas contrações repetitivas dos músculos, além do processo natural de envelhecimento (Freitas & Oliveira, 2021). A formação das rugas ocorre em dois estágios: inicialmente, aparecem com o movimento (rugos dinâmicas), e posteriormente, tornam-se visíveis sem a necessidade de expressão facial (rugos estáticas) (Frasson, 2021). A toxina botulínica age reduzindo a tensão muscular, proporcionando ao paciente uma pele lisa e sem marcas de expressão, mesmo que temporariamente (Freitas & Oliveira, 2021).

Em relação ao uso da toxina botulínica para tratar rugas dinâmicas, os resultados visuais demonstrados foram positivos, apresentando poucas complicações. É um processo reversível, com a possibilidade de reaplicações por diversas vezes para obtenção do resultado esperado (Frasson, 2021).

Os procedimentos estéticos, como o uso da toxina botulínica, aumentam a autoestima e dá autoconfiança aos indivíduos que optam por esse tipo de tratamento, proporcionando qualidade de vida e bem-estar emocional com a sensação de rejuvenescimento (Oliveira, 2021).

O tratamento com a toxina botulínica varia de acordo com a resposta de cada paciente, quando aplicado nos músculos faciais, os primeiros efeitos podem ser vistos de três a cinco dias após o procedimento, sendo o resultado final com 15 dias ou com três a sete semanas de aplicação e seu efeito dura em média de três a seis meses, antes de começar gradativamente a passar seus efeitos (Freitas & Oliveira, 2021).

Entretanto, os pacientes que usam a toxina botulínica há mais tempo podem ter um índice de satisfação muito maior e em alguns casos as aplicações tendem a ser mais espaçadas, tendo assim um efeito mais longo e duradouro (Silva et al., 2022).

As marcas de toxinas botulínicas aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) são: Botox®, Xeomin®, Prosigne®, Dysport®, Botulift®. A administração da toxina botulínica se dá por via intramuscular conforme protocolo técnico da área a ser tratada (Gouveia et al., 2020). Sua comercialização é feita na forma de pó congelado à vácuo estéril no caso do Botox® e pó liofilizado injetável nas outras marcas (Reis et al., 2020).

As toxinas botulínicas de uso clínico são disponibilizadas na forma liofilizada, exigindo diluição prévia em solução fisiológica a 0,9%. O diluente deve apresentar pH entre 4,5 e 7, levemente ácido, uma vez que esses produtos não possuem tamponamento e valores muito baixos podem causar sensação de ardor. Durante o processo de reconstituição, é fundamental evitar a formação de bolhas e a agitação vigorosa do frasco, assim como ter cautela ao aspirar o conteúdo com a seringa. Devido ao elevado peso molecular da toxina, movimentos bruscos, tanto na preparação quanto na administração, podem comprometer sua integridade estrutural e reduzir sua atividade biológica (Ayres & Sandoval, 2016).

Atualmente diversos profissionais estão qualificados para realizar procedimentos estéticos injetáveis, incluindo biomédicos, farmacêuticos, odontólogos e médicos, no entanto, é necessário que tenham especialização e obtenham autorização dos seus respectivos conselhos profissionais (Freitas & Oliveira, 2021). De acordo com Frasson (2021) é de fundamental importância que o profissional saiba a localização e a profundidade de cada um dos músculos da face.

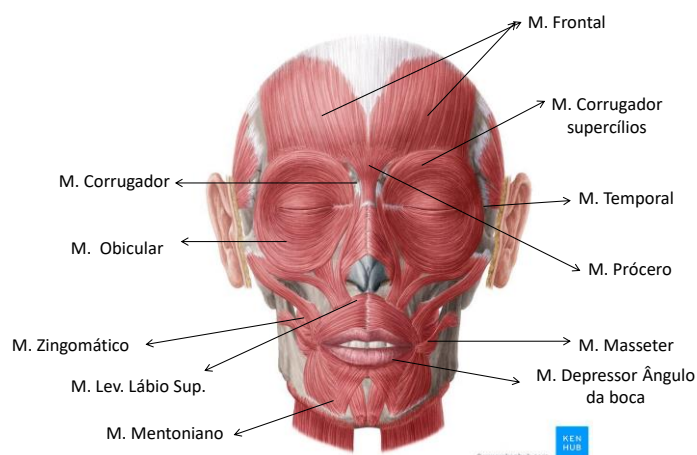
### **3.7.1 Técnica de Aplicação da Toxina Botulínica na face**

Antes de realizar qualquer procedimento estético, é imprescindível estabelecer um perfil e uma conduta específicos para cada paciente, levando em consideração diversos fatores como a anatomia do paciente, história clínica, possíveis alergias, doenças autoimunes (Silva et al., 2022).

Geralmente a técnica de administração se dá por via intramuscular e intradérmica. Entretanto, a técnica de aplicação varia conforme a necessidade de cada paciente. Para isso, é fundamental realizar uma anamnese detalhada, analisando a força muscular, extensão das rugas e a assimetria facial, para então definir a quantidade adequada de toxina a ser utilizada (Sanseverino, 2022).

Os principais músculos que são submetidos à aplicação da toxina botulínica são: músculo frontal, corrugador do supercílio, orbicular do olho, prócero, músculo nasal, e da asa do nariz, levantador do lábio, zigomático menor, zigomático maior, levantador do ângulo da boca, bucinador, risório, orbicular dos lábios, depressor do ângulo da boca, depressor do lábio inferior e músculo mentoniano, conforme demonstrado na Figura 7 (Gouveia et al., 2020).

**Figura 7** - Músculos da face onde se aplica a toxina botulínica.



Fonte: Adaptado de Kenhb (2023).

Para a aplicação da toxina botulínica, é fundamental dispor de equipamentos essenciais, como luvas estéreis, seringa de 3 mL com agulha de 6 mm para a reconstituição da toxina, e seringa de insulina com agulha para a administração. Além disso, são necessárias gaze, cremes anestésicos e/ou compressas de gelo para minimizar a dor (Silva, 2012).

Antes da aplicação, é necessário realizar uma marcação na pele com lápis ou caneta, mantendo uma distância de 1 cm dos músculos não-alvo para prevenir paralisia indesejada. Durante o procedimento, o paciente pode ser posicionado em decúbito dorsal ou semi-sentado, com o ângulo ajustado conforme a área de aplicação e a técnica utilizada pelo profissional (Cardoso, 2020).

É crucial que a toxina seja aplicada por um profissional qualificado, com profundo conhecimento da anatomia facial, para assegurar que áreas adjacentes não sejam afetadas. O profissional deve seguir rigorosamente os protocolos de segurança, adaptando-os ao perfil individual de cada paciente (Sanseverino, 2022).

### 3.8 Complicações e Contra Indicações da Toxina Botulínica

#### 3.8.1 Complicações

A aplicação da toxina botulínica pode ocasionar algumas complicações relacionadas à injeção ou ao produto em si; no entanto, tais efeitos geralmente se manifestam de maneira leve e transitória, sendo os mais comuns a dor, o eritema e a equimose, conforme relatado por Faria, Suguihara e Muknicka (2023). Os autores Testoni e Lino (2022) também descrevem que, ocasionalmente, os procedimentos que envolvem a aplicação da toxina botulínica podem resultar em efeitos adversos que fogem ao propósito inicial do procedimento. Embora tais efeitos costumem ser leves e temporários, em alguns casos, podem ocasionar uma série de consequências e desconfortos significativos aos pacientes afetados.

O eritema é uma vermelhidão da pele, por conta da vaso dilatação dos capilares cutâneos e o edema, acúmulo de líquido no tecido, sendo que o tamanho do edema é proporcional à quantidade de produto aplicado e consequentemente o edema traz consigo outro efeito que é a dor, a dor pode aparecer nas regiões onde o produto foi injetado. Tais sintomas estão associados ao trauma da própria injeção e ao volume de líquido do injetado (Sanseverino, 2022). Essas complicações regridem de forma espontânea na primeira hora, não havendo necessidade de qualquer tratamento (Santos; Mattos & Fulco, 2015).

Equimose é decorrente de lesão a vasos sanguíneos por ocasião da injeção ocasionando hematomas. A área com maior risco de ocorrer equimose é a região periorbitária, pois a pele é fina e os vasos sanguíneos são calibrosos e superficiais. Para essa complicação é recomendado aplicar compressas de água gelada no local logo após o procedimento (Santos; Mattos & Fulco, 2015).

Outras complicações que podem resultar da aplicação da toxina botulínica incluem ptose palpebral, ptose do supercílio e ptose labial, entre outras, sendo a maioria delas reversível. Dentre as complicações mais significativas, destaca-se a ptose palpebral, que ocorre quando os músculos responsáveis pelo suporte da pálpebra não possuem força suficiente para mantê-la elevada, resultando no fechamento parcial ou total da mesma. Felizmente, o efeito da ptose palpebral é reversível e, geralmente, desaparece dentro de alguns dias (Faria, Suguihara & Muknicka, 2023). Segundo Testoni e Lino (2022), os tratamentos que demonstram eficácia na correção da ptose palpebral incluem a radiofrequência, massagens que estimulam a contração muscular, eletro estimulação, aplicação de LED vermelho ou infravermelho, bem como a utilização de colírios como Alphagan ou Iopidine.

Na ptose superciliar ocorre uma diminuição significativa da expressividade do terço superior da face decorrente da aplicação da toxina botulínica na região frontal e superciliar. Esta complicação é transitória e reversível, desaparecendo em algumas semanas (Santos; Mattos & Fulco, 2015).

A ptose lateral do supercílio configura-se como um possível efeito indesejável do uso da toxina botulínica, sendo mais evidente quando há contração da musculatura frontal na tentativa de elevá-lo. Para prevenir essa complicação, recomenda-se restringir a aplicação à região frontal em pacientes que apresentem supercílio alto, observando-se ainda o limite anatômico de aproximadamente um cm acima do supercílio ou da ruga frontal mais inferior como referência para as injeções (Sposito, 2009). Ressalta-se que esse efeito adverso é transitório, com resolução espontânea geralmente em poucas semanas (Rodrigues & Franco, 2020).

A ptose labial, embora rara, pode ocorrer como resultado da dosagem inadequada da toxina botulínica no lábio superior, levando a diversas alterações funcionais adversas. Essas alterações incluem a incapacidade de articular corretamente determinadas letras e palavras, bem como a dificuldade em aproximar os lábios com firmeza, o que pode ocasionar comprometimentos na fala e na alimentação. Assim como outras complicações, a ptose labial é temporária e tende a melhorar espontaneamente após algumas semanas (Sanseverino, 2022).

Raramente, pacientes podem apresentar dores de cabeça, além de reações alérgicas e de hipersensibilidade à toxina botulínica (Kós et al., 2023). As reações alérgicas a essa substância variam de incomuns a extremamente raras, principalmente devido aos cuidados pré-aplicação. Geralmente, o profissional deve realizar uma série de questionamentos para investigar se o paciente apresenta alguma predisposição a desenvolver alergia a um dos componentes da formulação. Essa avaliação clínica abrange o histórico do paciente, a predisposição genética e outros fatores que possam comprometer o tratamento (Zagui; Matayoshi & Moura, 2008). Entretanto, em casos de reações alérgicas simples, o uso de antialérgicos costuma resolver a situação. Contudo, se a reação for mais grave, é fundamental buscar assistência médica de forma urgente (Moreira et al., 2023).

Segundo os autores Ribeiro e Saldanha (2021) em qualquer tratamento estético ou cirúrgico podem ocorrer efeitos indesejados, no entanto, os possíveis riscos devem ser informados antes do paciente se submeter ao procedimento. Porém, diante dessas possíveis complicações, todos os protocolos, normas, indicações e dosagens devem ser cumpridos rigorosamente por um profissional capacitado. Respeitando todos os protocolos e recomendações, o uso da toxina botulínica só acarretará efeitos positivos (Rizzo et al., 2022).

### 3.8.2 Contra Indicações

Embora a toxina botulínica tipo A seja considerada segura para fins estéticos e terapêuticos, conforme afirmam Testoni e Lino (2022), sua aplicação é contra indicada durante a gravidez e lactação. Ambos os autores, juntamente com Sanseverino (2022), alertam para a falta de evidências conclusivas sobre os efeitos teratogênicos da toxina, sua excreção no leite humano e o impacto potencial na saúde do recém-nascido. Portanto, é essencial que profissionais de saúde adotem uma abordagem cautelosa ao discutir opções de tratamento com mulheres grávidas ou lactantes, enfatizando a avaliação rigorosa do risco-benefício e incentivando a busca por alternativas terapêuticas que não comprometam a saúde materna e neonatal.

Adicionalmente, em condições médicas caracterizadas por distúrbios na transmissão neuromuscular, como esclerose lateral amiotrófica, miastenia gravis, esclerose múltipla e síndrome de Eaton-Lambert, a administração de toxina botulínica pode exacerbar as disfunções musculares já presentes. Tal exacerbamento deve-se ao fato de que a toxina botulínica inibe a liberação de acetilcolina nas sinapses neuromusculares, mecanismo que agrava a fraqueza muscular associada a essas patologias e, conseqüentemente, aumenta significativamente o risco de complicações adversas (Bratz & Mallet, 2015).

Apesar disso, estudos têm relatado o uso da toxina botulínica no tratamento das complicações associadas à esclerose lateral amiotrófica e à esclerose múltipla. A sialorreia, freqüentemente observada em pacientes com esclerose lateral amiotrófica, compromete a mastigação e a articulação verbal, podendo resultar em escape extraoral e dificuldade na aspiração salivar. Nesse contexto, a administração da toxina botulínica nas glândulas salivares desses pacientes visa reduzir a sialorreia, que está relacionada à falha no controle da musculatura facial e oral responsável pela deglutição. Além disso, tal intervenção pode contribuir para a melhoria de parâmetros de fonação e para a inclusão social do paciente (Filho; Silva & Almeida, 2016).

Ainda na esclerose múltipla, uma condição que acarreta sequelas motoras, como contrações involuntárias, espasticidade, alterações na marcha e dificuldades no autocuidado, a toxina botulínica tem sido empregada como uma intervenção terapêutica com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Essa aplicação visa, em especial, o alívio das contrações mantidas, dos espasmos dolorosos e dos quadros distônicos (Moreira, 2022).

No mais, a aplicação da toxina botulínica é contra indicada em casos de hipersensibilidade ou alergia a essa classe de substâncias. É importante destacar que a única forma de determinar se o paciente apresenta hipersensibilidade ou alergia à toxina botulínica é por meio da realização do procedimento. Caso ocorra qualquer tipo de reação alérgica, a continuidade da utilização da toxina botulínica deve ser desaconselhada (Bratz & Mallet, 2015).

Ademais, a administração da toxina botulínica é desaconselhada em pacientes que estejam em tratamento com medicamentos, como antibióticos e aminoglicosídeos, uma vez que esses fármacos podem potencializar a ação da toxina. Deve-se também evitar a aplicação da toxina em pacientes que apresentem febre ou qualquer outro sintoma ou sinal de doença não esclarecida e controlada (Sanseverino, 2022).

Conforme observado por Signorini et al. (2016), a in experiência profissional constitui um fator significativo para o surgimento de complicações associadas ao uso da toxina botulínica. Para minimizar ou evitar reações adversas, é essencial que os profissionais façam uma seleção criteriosa dos produtos e empreguem as técnicas adequadas. Um conhecimento profundo da anatomia da área de aplicação é imprescindível, assim como a coleta de um histórico detalhado dos procedimentos anteriores realizados pelo paciente, a fim de identificar contra indicações absolutas ou relativas.

Nesse sentido, Uebel (2019) ressalta a importância de que o tratamento estético com toxina botulínica seja sempre conduzido por um profissional devidamente habilitado e com sólida base científica. Para que o procedimento seja realizado com segurança e eficácia, é fundamental que o profissional possua alto nível de competência, especialização e conhecimento técnico, incluindo uma formação aprofundada em anatomia facial, farmacologia dos produtos utilizados e técnicas avançadas de

aplicação, além de experiência prática na execução desse tipo de tratamento. O domínio desses conhecimentos permite ao especialista avaliar cada paciente de forma individual, identificar contra indicações e planejar uma aplicação personalizada, reduzindo riscos e maximizando os benefícios do procedimento. Dessa forma, um planejamento criterioso e uma execução técnica adequada são essenciais para a segurança e satisfação do paciente, promovendo resultados eficazes e minimizando a ocorrência de efeitos adversos. A escolha de um profissional qualificado e atualizado é, portanto, indispensável para garantir a segurança e o sucesso do tratamento.

#### 4. Conclusão

O envelhecimento cutâneo facial é um processo natural e inevitável, influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos, resultando em modificações morfológicas, fisiológicas e bioquímicas da pele. Entre as principais modificações estão a flacidez, linhas de expressão, perda de densidade, rugas e manchas, afetando a aparência e a autoestima dos indivíduos.

Neste contexto, a toxina botulínica se destaca por ser um método preventivo no processo de envelhecimento cutâneo, mostrando-se seguro e eficaz para o rejuvenescimento facial e o resultado é rápido quando comparado com procedimentos cirúrgicos e uso de dermocosméticos.

O tratamento com toxina botulínica é relativamente simples, mas pode causar efeitos colaterais, como dores e hematomas. Por isso, é essencial que o profissional seja qualificado, com conhecimento em anatomia e técnica de aplicação, respeitando as características individuais de cada paciente. A formação contínua e a atualização do profissional são fundamentais para garantir uma aplicação segura e eficaz, o que contribui para a satisfação e bem-estar do paciente. Apesar da segurança e eficácia comprovadas, pesquisas adicionais são importantes para aprofundar o conhecimento na área estética e aprimorar as práticas dos profissionais.

#### Referências

- Almeida, B. de L. (2020). Modelo de pele humana reconstruída como plataforma para estudos de fotoenvelhecimento (Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Amazonas, Manaus).
- Almeida, J. H. S. B. S. de. (2021). Aplicabilidade da radiofrequência no tratamento de rugas faciais estáticas (Monografia de graduação, Universidade Católica de Brasília, Brasília).
- Alves, L. F. (2020). Papel dos receptores nicotínicos no relaxamento vascular (Trabalho de conclusão de curso – Pós-graduação em Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte).
- Ayres, E. L., & Sandoval, M. H. L. (2016). Toxina botulínica na dermatologia: Guia prático de técnicas e produto. Guanabara Koogan.
- Barbosa, K. B. F., et al. (2010). Estresse oxidativo: Conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição*, 23(4), 629–643.
- Bernardo, A. F. C., Santos, K. dos, & Silva, D. P. da. (2019). Pele: Alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. *Saúde em Foco*, (11), 1221–1233.
- Berwanger, F. Y. G., & Martins, W. (2023). Toxina botulínica em procedimentos estéticos: Uma revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*, 12(6), e0001263803.
- Bispo, L. B. (2019). A toxina botulínica como alternativa do arsenal terapêutico na odontologia. *Revista da Universidade Cidade de São Paulo*, 31(1), 74–87.
- Bratz, P. D. E., & Malle, E. K. V. (2015). Toxina botulínica tipo A: Abordagens em saúde. *Revista Saúde Integrada*, 8(15–16), 1–11.
- Brito, R. B. de B. (2019). Produção e certificação de materiais de referência biológicos para uso veterinário: Estirpes de *Clostridium botulinum* tipos C e D, suas toxinas e antitoxinas (Tese de doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte).
- Brunton, L. L., et al. (2019). As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman (13ª ed.). Artmed.
- Cardoso, N. L. (2020). O uso de toxina botulínica tipo A no tratamento de rugas dinâmicas periorbitais (Monografia de graduação, Centro Universitário de Brasília, Brasília).

- Carvalho, E. M. D. de. (2023). Toxina botulínica com uso terapêutico (Monografia – Pós-graduação em Harmonização Orofacial, Faculdade Sete Lagoas, Belo Horizonte).
- Carvalho, J. G. (2021). Envelhecimento cutâneo e tratamento tópico: Revisão sistemática (Monografia – Bacharelado em Fisioterapia, Centro Universitário Vale do Salgado, Icó).
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024). Public Health Image Library (PHIL): Image 3870. Retrieved June 25, 2024, from [https://www.isaps.org/media/a0qfm4h3/isaps-global-survey\\_2022.pdf](https://www.isaps.org/media/a0qfm4h3/isaps-global-survey_2022.pdf)
- Colhado, O. C. G., Boeing, M., & Ortega, L. B. (2009). Toxina botulínica no tratamento da dor: Artigos de revisão. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 59(3), 366–381.
- Cuenca, P. P. (2019). Aplicação de toxina botulínica em harmonização orofacial [Monografia de pós-graduação em Odontologia, Faculdade Sete Lagoas, Guarulhos].
- Daher, F. da S. C. (2022). Análise da utilização da toxina botulínica na biomedicina estética [Monografia de graduação em Biomedicina, Faculdade Anhanguera, Anápolis].
- Dressler, D., Saberi, F. A., & Barbosa, E. R. B. (2005). Toxina botulínica: Mecanismos de ação. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 63(1), 180–185.
- Duarte, M. J. da S. (2015). Toxina botulínica para além da cosmética [Dissertação de mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Faro].
- Estrela, C. (2018). Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa. Porto Alegre: Editora Artes Médicas.
- Faria, A. R. de F., Suguihara, R. T., & Muknicka, D. P. (2023). Toxina botulínica: Intercorrências e complicações na aplicação. *Research, Society and Development*, 12(7), 1–6.
- Faria, T. F. (2023). Estudo da atividade cicatrizante do extrato de própolis verde no tratamento de lesão de pele induzida em ratos Wistar adultos [Tese de doutorado em Enfermagem, Universidade de Brasília, Brasília].
- Ferreira, M. M. S. (2020). Toxina botulínica e suas implicações à saúde [Trabalho de conclusão de curso, Faculdade Pitágoras de Linhares, Linhares].
- Filho, A. F. de O., Silva, G. A. de M., & Almeida, D. M. X. (2016). Aplicação da toxina botulínica no tratamento da sialorreia em pacientes com esclerose lateral amiotrófica: Revisão da literatura. *Revendo Ciências Básicas*, 14(3), 431–434.
- Filho, M. L. F., Suguihara, R. T., & Muknicka, D. P. (2023). Mecanismos de ação e indicações da toxina botulínica. *Research, Society and Development*, 12(6), 1–7.
- Frasson, J. M. D. (2021). Uso de toxina botulínica no tratamento de rugas dinâmicas do terço superior e médio [Monografia de especialização em Harmonização Facial, Faculdade Sete Lagoas, Sete Lagoas].
- Freitas, H. C. D., & Oliveira, K. T. P. (2021). Uso da toxina botulínica na estética facial: Benefícios e complicações. *Medicus*, 3(1), 14–19.
- Gomes, M. J. P. (2013). Gênero *Clostridium* spp. [Trabalho de especialização em Microbiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre].
- Gonçalves, B. M. (2013). Uso da toxina botulínica em Odontologia [Monografia de graduação, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis].
- Gouveia, B. N., et al. (2020). O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos. *Revista Brasileira Militar de Ciências*, 6(16), 56–63.
- Gouveia, S. da S., & Lima, A. A. (2017). Relação entre espécies reativas de oxigênio e a promoção carcinogênica. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, 20(3), 174–179.
- Gregory, K. S., & Acharya, K. R. (2023). A comprehensive structural analysis of *Clostridium botulinum* neurotoxin A cell-binding domain from different subtypes. *Toxins (Basel)*, 18(15), 92.
- Guilherme, T. J. F., et al. (2022). Toxina botulínica na prevenção de rugas faciais. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação (REASE)*, 8(5), 2319–2333.
- Holanda, J. L. (2022). Toxina botulínica: Aplicação e farmacologia associada a fins [Monografia de graduação em Farmácia, Faculdade Anhanguera, Brasília].
- International Society of Aesthetic Plastic Surgery. (2022). ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2022. Retrieved June 5, 2024, from [https://www.isaps.org/media/a0qfm4h3/isaps-global-survey\\_2022.pdf](https://www.isaps.org/media/a0qfm4h3/isaps-global-survey_2022.pdf)
- Junqueira, L. C. U., & Carneiro, J. (2023). Pele e anexos. In *Histologia básica: Texto e atlas* (14ª ed.). Guanabara Koogan.
- Karim, N., et al. (2019). Human stratum corneum proteomics reveals cross-linking of a broad spectrum of proteins in cornified envelopes. *Experimental Dermatology*, 28(5), 618–622.
- Kós, B. M., et al. (2023). Complicações da aplicação facial de toxina botulínica: Uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 6(3), 12089–12100.
- Ladário, M. dos S. (2022). Características do envelhecimento facial [Monografia de especialização em Harmonização Orofacial, Faculdade Sete Lagoas, São Paulo].

- Leal, L. M. (2023). O envelhecimento cutâneo revertido pelo procedimento PRP [Monografia de pós-graduação em Harmonização Orofacial, Faculdade Sete Lagoas, Uberlândia].
- Lucena, J. A. de. (2018). Surto de enterotoxemia por *Clostridium perfringens* tipo D em caprino no Curimataú Ocidental da Paraíba [Trabalho de conclusão de curso, Universidade Federal da Paraíba, Areia].
- Machado, R. G. (2014). Queimaduras: Estudo epidemiológico e avaliação da associação de células-tronco mesenquimais às matrizes de celulose bacteriana para o reparo cutâneo [Monografia de graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis].
- Maricatto, C. D. (2023). Toxina botulínica: Definição, indicações e intercorrências [Monografia de especialização em Harmonização Orofacial, Faculdade Sete Lagoas, Uberlândia].
- Metelo, C. de S. (2014). Aplicações terapêuticas da toxina botulínica [Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz].
- Mineiro, M. H. C. (2021). Aplicação de toxina botulínica tipo A nos terços superior e médio: Revisão de literatura [Monografia de especialização em Harmonização Orofacial, Faculdade Sete Lagoas, São Luís].
- Mita, L. L. de, & Souza, P. (2022). Gerenciamento do envelhecimento [Monografia parcial de bacharelado em Odontologia, Universidade São Judas Tadeu, São Paulo].
- Moreira, C. S. A. (2022). Esclerose múltipla x toxina botulínica: Revisão de literatura [Monografia de especialização em Harmonização Orofacial, Faculdade FACSETE, Uberlândia].
- Moreira, E. T., et al. (2023). Intercorrências relacionadas à toxina botulínica na biomedicina estética [Trabalho de conclusão de curso de graduação em Biomedicina, Universidade Sociedade Educacional de Santa Catarina, Blumenau].
- Mota, M. F. R. (2022). Processo de envelhecimento facial e seus efeitos: Uma revisão [Monografia do curso de Harmonização Orofacial, Faculdade Sete Lagoas, Belo Horizonte].
- Oliveira, A. C. de O. (2023). Revisão bibliográfica: A eficácia do potencial fotoprotetor em diferentes tipos de pele com ênfase na pele negra [Monografia de graduação em Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto].
- Oliveira, B. G. (2021). O papel da harmonização facial na ajuda ao resgate da autoestima [Artigo de graduação em Biomedicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia].
- Pasticelli, J. (2023). Aplicação estética e terapêutica da toxina botulínica: Uma revisão de literatura [Monografia de bacharelado em Biomedicina, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul].
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book gratuito]. Santa Maria/RS. Editora UAB/NTE/UFSM.
- Rawson, J. R. G., et al. (2024). Brazilian fossils reveal homoplasy in the oldest mammalian jaw joint. *Nature*, 634, 381–400.
- Reis, L. C., et al. (2020). Desvendando o uso da toxina botulínica na estética e em enfermidades. *Saúde em Foco*, 12, 413–437.
- Ribeiro, A. P. M. (2021). A ação da radiofrequência e respostas no tecido humano saudável [Monografia de graduação em Biomedicina, Faculdade Anhanguera, Taubaté].
- Ribeiro, B. C. M., & Saldanha, L. J. da S. (2021). Efeitos adversos da toxina botulínica em tratamento estético [Monografia de graduação em Biomedicina, Centro Superior UNA de Catalão, Catalão].
- Rizzo, J. de S., et al. (2022). As principais complicações da toxina botulínica tipo A no tratamento estético facial [Monografia de graduação em Biomedicina, Universidade Vila Velha, Vila Velha].
- Rodrigues, A. N., & Franco, M. F. M. N. (2020). Revisão das complicações da utilização da toxina botulínica full face. *Archives of Health*, 1(6), 577–583.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*. 20(2): 5-6.
- Rubin, K. L. (2021). Perfil nutricional no envelhecimento cutâneo [Monografia de graduação em Nutrição, Universidade Paranaense, Guaíra].
- Ruivo, A. P. (2014). Envelhecimento cutâneo: Fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação [Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto].
- Sá, A. D. C. de. (2018). Aplicações da toxina botulínica em ORL [Dissertação de mestrado em Medicina, Faculdade de Medicina Lisboa].
- Sanseverino, G. S. (2022). Rejuvenescimento facial através da toxina botulínica [Monografia de pós-graduação em Harmonização Orofacial, Faculdade Sete Lagoas, São Paulo].
- Santos, C. S., Mattos, R. M. de, & Fulco, T. de O. (2015). Toxina botulínica tipo A e suas complicações na estética facial. *Revista Interdisciplinar*, 9(2), 1–12.
- Santos, E. C. F. R. dos. (2021). Alternativas de tratamento para rugas glabellares estáticas [Monografia de especialização em Harmonização Orofacial, Faculdade Sete Lagoas, São Paulo].

- Santos, M. V. (2023). Resumo de acetilcolina: Metabolismo, importância clínica e mais! Estratégia MED. Retrieved June 28, 2024, from <https://med.estrategia.com/portal/conteudos-gratis/resumo-de-acetilcolina-metabolismo-importancia-clinica-e-mais/>
- Signorini, M., et al. (2016). Global Aesthetic Consensus: Avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers—Evidence- and opinion-based review and consensus recommendations. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 137(6), 961–971.
- Silva, A. P. C. da. (2022). O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos [Monografia de graduação em Farmácia, Centro Universitário Atenas, Paracatu].
- Silva, E. R., et al. (2022). Toxina botulínica e suas intercorrências na estética facial: Revisão bibliográfica [Monografia de graduação em Biomedicina, Universidade Positivo, Curitiba].
- Silva, J. F. N. (2012). A aplicação da toxina botulínica e suas complicações: Revisão bibliográfica [Dissertação de mestrado em Medicina Legal, Universidade do Porto].
- Soldado, A. Y. B., Pontes, C. B., & Fuzaro, L. G. (2022). Toxina botulínica na estética: Evidências científicas sobre a aplicabilidade a longo prazo [Artigo científico de graduação em Biomedicina, Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo].
- Souza, S. L. G., et al. (2007). Recursos fisioterapêuticos utilizados no tratamento do envelhecimento facial. *Revista Fafibe On-Line*, 1(3), 1–12.
- Sposito, M. M. de M. T. (2009). Toxina botulínica do tipo A: Mecanismo de ação. *Acta Fisiátrica*, 16(1), 25–37.
- Teston, A. P., Nardino, D., & Pivato, L. (2010). Envelhecimento cutâneo: Teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. *Review*, (1), 71–84.
- Testoni, E., & Lino, H. C. (2012). Intercorrências na aplicação da toxina botulínica para fins estéticos [Trabalho de conclusão de curso de graduação em Biomedicina, Universidade Sociedade Educacional de Santa Catarina, Joinville].
- Toma, A. M. C., et al. (2019). Aplicações clínicas/terapêuticas da toxina botulínica tipo A e suas intercorrências [Monografia de pós-graduação em Biomedicina Estética, Núcleo de Estudos e Treinamento Ana Carolina Puga, São Paulo].
- Uebel, M. R. (2019). Uso da toxina botulínica na prevenção de rugas dinâmicas – Uma revisão da literatura [Artigo de pós-graduação em Farmácia Estética, Universidade do Vale do Taquari, Lajeado].
- Vadisiute, A. (2022). The role of SNARE proteins in cortical development. *Developmental Neurobiology*, 82(6), 457–475.
- Ventura, A. L. M., et al. (2010). Sistema colinérgico: Revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 37(2), 66–72.
- Verhage, M., & Sørensen, J. B. (2020). SNAREopathies: Diversity in mechanisms and symptoms. *Neuron*, 107, 22–37.
- Viggiani, D. F. E. B. (2023). Efeito prolongado da toxina botulínica associada à suplementação com zinco e fitase. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 27(7), 3733–3745.
- Woudstra, C., et al. (2012). Neurotoxin gene profiling of *Clostridium botulinum* types C and D native to different countries within Europe. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(9), 3120–3127.
- Yousef, H., et al. (2024). Anatomy, skin (integument), epidermis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Retrieved May 5, 2024, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
- Zagui, R. M. B., Matayoshi, S., & Moura, F. C. (2008). Efeitos adversos associados à aplicação de toxina botulínica na face: Revisão sistemática com meta-análise. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 71, 894–901.