

TOXINA BOTULÍNICA E SUAS COMPLICAÇÕES NA ESTÉTICA FACIAL

AUTORES

Gabriella Santarém KASHIWABUCHI

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

Carolina Felix Santana Kohara LIMA

Naiana de Melo BELILA

Docentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

A demanda por métodos não cirúrgicos e minimamente invasivos para rejuvenescimento e prevenção dos sinais de envelhecimento aumentou significativamente na última década. Entre esses métodos, as injeções de toxina botulínica e os preenchimentos dérmicos são os procedimentos não cirúrgicos mais utilizados globalmente. A toxina botulínica tipo A, inicialmente desenvolvida a partir de uma toxina letal, atua inibindo a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, levando à paralisia muscular temporária. Apesar de seus benefícios terapêuticos, especialmente no tratamento estético de rugas faciais, o uso da toxina botulínica levanta preocupações quanto à segurança. O objetivo deste artigo é revisar as complicações relacionadas ao uso da toxina botulínica na estética facial, discutindo as principais reações adversas e oferecendo recomendações para minimizar riscos.

PALAVRAS - CHAVE

Rejuvenescimento não cirúrgico; Toxina botulínica; Complicações estéticas

1. INTRODUÇÃO

A busca por métodos não cirúrgicos e minimamente invasivos para rejuvenescimento e prevenção de sinais de envelhecimento vem crescendo na última década. Isso inclui não apenas novas tecnologias, dispositivos e procedimentos injetáveis, mas também produtos farmacêuticos, suplementos nutracêuticos, hormonais e terapias com células estaminais (ARORA, 2008; STIPP, 2013). Na medicina estética, as injeções de toxina botulínica e os preenchimentos dérmicos são os procedimentos não cirúrgicos mais populares e amplamente adotados em todo o mundo (ASPS, 2020).

A toxina botulínica do tipo A foi desenvolvida a partir de uma substância tóxica, sendo reconhecida como um dos venenos mais letais para os mamíferos, com uma dose letal de cerca de um nanograma por kg de peso corporal (WILLIS et al., 2008). A utilização terapêutica dessa toxina está relacionada aos seus efeitos nos músculos esqueléticos e à sua relação com o sistema nervoso parassimpático. Especificamente, ela atua bloqueando a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, o que resulta na paralisia temporária dos músculos afetados (ZHOU et al., 2023).

O botulismo (intoxicação por toxinas produzidas pela bactéria *Clostridium botulinum*) em humanos tem sido relacionado principalmente às formas A, B e E, ocasionalmente também à F e G. Desde os primeiros relatos, em 1994, sobre a eficácia da toxina botulínica do tipo A na redução de rugas faciais, seu uso se tornou amplamente difundido para diferentes aplicações terapêuticas (SETHI et al., 2021).

Entre as principais aplicações destacam-se o tratamento de rugas ao redor dos lábios, rugas horizontais na testa, sulcos marionetes, bem como para tratar indicações terapêuticas como estrabismo, blefarospasmo, distonia cervical, hiperidrose e sinquinesia após cirurgia facial (AWAN, 2017; RZANY & ZIELKE, 2007). No entanto, nem todas essas aplicações são aprovadas em todos os países, sendo consideradas fora da bula. Além das indicações aprovadas, a toxina botulínica também é usada para tratar outras condições, como cicatrizes hipertróficas, queloides, rosáceas, hipertrofia masseterica e hipertrofia da glândula parótida (SETHI et al., 2021).

Embora geralmente considerado seguro, o uso extensivo da toxina botulínica e o crescente corpo de evidências levantam preocupações de segurança. O objetivo deste artigo foi revisar as complicações relacionadas ao uso da toxina botulínica na estética facial, discutindo as principais reações adversas e oferecendo recomendações para minimizar riscos.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura bibliográfica baseada nas buscas de artigos científicos nas bases de dados: Google Acadêmico, Pubmed, Scielo, LILACS e Embase. Foram utilizados descritores para a busca, como Toxina botulínica tipo A, Face, Estética e Rejuvenescimento. As buscas das produções científicas foram realizadas abrangendo artigos de livre acesso escritos na língua portuguesa e inglesa publicados na íntegra. A análise crítica dos artigos selecionados observou criteriosamente seus objetivos, métodos usados, resultados e discussões apresentadas, resultando nessa revisão bibliográfica.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 INDICAÇÕES ESTÉTICAS DA TOXINA BOTULÍNICA E MECANISMO DE AÇÃO

A toxina botulínica, aprovada pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) há aproximadamente 20 anos para tratar doenças neurológicas, ampliou seu uso de forma significativa, passando a ser amplamente utilizada em procedimentos estéticos. O seu efeito estético baseia-se na inibição da liberação de acetilcolina (ACh), um neurotransmissor fundamental que ativa músculos esqueléticos e regula funções involuntárias do sistema nervoso autônomo. Ao bloquear a liberação de ACh nas junções neuromusculares, a toxina resulta em relaxamento muscular, promovendo a redução de rugas e o contorno facial (AURORA et al., 2010; PARK & AHN, 2021).

A interação da toxina com os receptores pós-sinápticos da ACh ampliou suas indicações, permitindo um uso mais seguro e eficaz com minimização de efeitos colaterais (PARK & AHN, 2021).

O mecanismo de ação da toxina botulínica tipo A (BoNT-A) envolve a inibição da proteína SNAP-25 no complexo SNARE, essencial para a fusão de vesículas sinápticas. Essa inibição resulta na interrupção da exocitose de ACh, levando à diminuição da atividade muscular, o que é especialmente útil para suavizar rugas e contornar áreas faciais (BLASI et al., 1993). Embora a paralisia muscular induzida por BoNT-A seja reversível, permitindo a regeneração axonal e a restauração da função muscular, essa recuperação ocorre de forma temporária nas fases iniciais (SIMPSON, 1986).

Desde o primeiro estudo publicado sobre BoNT-A em 1992, seu uso estético se diversificou, abrangendo a remoção de rugas, contornos do rosto inferior, panturrilhas e pescoço (KANE et al., 2010). Além disso, BoNT-A é eficaz no tratamento de hiperidrose focal e na redução da atividade das glândulas salivares, aproveitando suas propriedades de bloqueio do sistema nervoso parassimpático (JUNG, CHO, SUNG, 2019).

A injeção da toxina em músculos faciais também permite a correção não invasiva da hipertrofia muscular, facilitando procedimentos estéticos como o contorno da mandíbula e do pescoço. Novas técnicas, como o mesobotox, que envolve microinjeções, têm sido exploradas para o rejuvenescimento facial, mas ainda carecem de evidências científicas robustas para validar sua eficácia (PARK & AHN, 2021). Embora os tratamentos com BoNT-A apresentem resultados promissores, é necessário mais estudos para confirmar sua eficácia em diversas aplicações estéticas.

3.2 COMPLICAÇÕES COMUNS DO USO DA TOXINA BOTULÍNICA

-Ptose palpebral

A ptose da pálpebra é uma complicação comum ao tratar o músculo frontal com toxina botulínica para linhas horizontais na testa. Ela pode ser evitada injetando a toxina pelo menos 2-3 cm acima da margem supraorbital ou 1,5-2 cm acima da pálpebra, preservando as fibras inferiores do músculo frontal e prevenindo a ptose (CARRUTHERS & CARRUTHERS, 1998; KLEIN, 2002). Em pacientes com linhas horizontais na testa e linhas glabellares, ambas as áreas devem ser tratadas para evitar a ação desbalanceada dos músculos depressores da glabella, que pode causar ptose da pálpebra (KLEIN, 1998; CARRUTHERS & CARRUTHERS, 2001).

A ptose da pálpebra superior pode ocorrer devido à migração da toxina pela região da glabella, enfraquecendo o músculo levantador da pálpebra superior. Essa complicação é mais comum quando a toxina é injetada perto da margem supraorbital na linha mediana pupilar ou em volumes grandes. Pacientes idosos com

dermatochalase, que compensam a queda da pálpebra utilizando as fibras do músculo frontal, podem desenvolver blefaroptose secundária ao perder essa ação compensatória após a aplicação da toxina (CARRUTHERS & CARRUTHERS, 1990; CARRUTHERS & CARRUTHERS, 1992).

- Ptose labial e assimetria

A ptose labial e a assimetria são complicações raras, ocorrendo quando a toxina é injetada abaixo da margem superior do arco zigomático ou muito perto das laterais do nariz, afetando os músculos elevadores do lábio superior. Isso pode causar assimetria labial e até dificuldades em falar e comer. Doses excessivas da toxina no lábio superior podem comprometer a articulação de palavras e a capacidade de formar certos sons, além de dificultar o fechamento completo dos lábios, levando a incontinência de líquidos e alimentos, com possibilidade de baba (MATARASSO & MATARASSO, 2001; GOLDWYN & ROHRICH, 2004).

- Disfagia, rouquidão e fraqueza no pescoço

O tratamento das rugas horizontais e bandas verticais no pescoço com toxina botulínica é geralmente seguro, mas complicações podem surgir de técnicas inadequadas. Doses elevadas ou injeções profundas podem afetar músculos envolvidos na deglutição, fonação e flexão do pescoço, resultando em xerostomia, disfagia, disartria e fraqueza no pescoço. Alguns pacientes podem relatar dificuldade, ou raramente incapacidade, de levantar a cabeça ou mantê-la ereta (BLITZER, BINDER, AVIV, 1997).

-Assimetria

A assimetria é uma complicação comum, geralmente causada pela colocação inadequada do injetor ou por variações anatômicas do paciente. Um exemplo comum é a "sobrancelha de Spock", caracterizada pela curvatura da sobrancelha lateral devido ao desequilíbrio entre a inativação do músculo frontal central e a atividade do músculo frontal lateral, que eleva a cauda da sobrancelha. Essa condição pode ser corrigida com a aplicação de uma quantidade adicional de toxina na área ativa do músculo (KLEIN, 2002; CARRUTHERS & CARRUTHERS, 2001).

-Complicações no local da injeção

Complicações como edema local, eritema, hematomas e dor no local da injeção ou em áreas adjacentes são comuns. O uso de agulhas de pequeno calibre e atenção especial aos vasos superficiais podem reduzir o risco de hematomas, especialmente na região do canto lateral do olho. A aplicação de gelo pode minimizar a dor e causar vasoconstrição, ajudando também a reduzir os hematomas. Alguns pacientes podem apresentar dor de cabeça leve e transitória, acompanhada de mal-estar geral após a injeção. Reações graves, como anafilaxia, urticária, edema de tecidos moles e dispneia, são raras (KASSIR et al., 2020).

Convém salientar, que as complicações do tratamento com toxina botulínica podem ser classificadas como primárias ou secundárias. Na complicação primária, a resposta ao tratamento é inferior a 25%, mesmo com aumento da dose ou múltiplas tentativas, o que pode ser causado por baixa sensibilidade à toxina, diagnóstico incorreto ou injeção inadequada (SETHI et al., 2021).

A complicação secundária ocorre quando o tratamento é eficaz inicialmente, mas perde o efeito nas injeções subsequentes, possivelmente devido a anticorpos neutralizantes ou deterioração da doença. Fatores como dose, intervalo entre injeções e formulação da toxina podem influenciar a imunogenicidade. Reações

adversas raras, como hipersensibilidade e anafilaxia, também foram relatadas. Doses menores usadas para fins estéticos geralmente não resultam no desenvolvimento de anticorpos (WEE et al., 2022)

A resistência induzida por anticorpos está associada a intervalos curtos entre as doses, doses totais mais altas e maior quantidade de proteínas antigênicas. A maioria dos especialistas prefere intervalos de seis meses ou mais entre as injeções, visando evitar o risco de falha por resistência. No entanto, muitos priorizam a relação custo-benefício em vez da redução do risco de formação de anticorpos ao selecionar um produto BoNT-A (RHO, HAN, KIM, 2022).

- Reações Alérgicas

Reações alérgicas, também podem ocorrer com o uso da toxina botulínica, especialmente com o uso de formulações específicas, como a toxina botulínica serotipo A de origem chinesa (CBTX-A), que contém proteínas de gelatina bovina. Esse componente tem o potencial de desencadear reações imunológicas, incluindo reações alérgicas tipo 1, que ocorrem devido à reexposição a um alérgeno (RIEDER et al., 2007).

Em um estudo, pacientes apresentaram reações alérgicas, como lesões eritematosas e edematosas no local da aplicação, após o uso de CBTX-A, sugerindo uma possível sensibilização ao componente de gelatina (TAMURA, CUCÉ, RODRIGUES, 2008). Embora as alergias relacionadas à toxina botulínica sejam raras, podem variar de reações cutâneas leves a casos mais graves, como anafilaxia.

A formação de anticorpos contra a toxina após aplicações repetidas também foi relatada, principalmente em tratamentos neurológicos que utilizam doses mais elevadas. A formulação pura de toxinas, como o *Xeomin*, parece reduzir o risco de sensibilização, já que é isenta de proteínas complexantes terapêuticas. Além disso, o uso de produtos não regulamentados ou de baixa qualidade pode aumentar o risco de complicações alérgicas, tornando essencial a escolha de toxinas licenciadas e de qualidade comprovada (CARETA, PATRIOTA, DELGADO, 2015).

- Diplopia

A diplopia ou visão dupla ocorre quando a toxina penetra mais profundamente no septo orbital, afetando os músculos extraoculares, particularmente o músculo reto lateral, responsável pela abdução do olho. Esse efeito é mais comum em áreas de injeção próximas à borda orbital lateral, como na região dos pés de galinha, e pode surgir entre 3 a 60 dias após o procedimento, com uma média de 15 dias. A maioria dos casos relatados resolve-se espontaneamente em 1 a 12 semanas, dependendo da extensão da infiltração (KHAN et al., 2023).

A ocorrência de diplopia também pode estar associada à dosagem da toxina botulínica, sendo que doses mais elevadas aumentam o risco de efeitos adversos. Estudos indicam que a administração de BoNT com doses entre 2,5 e 5 unidades por ponto de injeção, utilizando uma agulha de calibre 30, pode minimizar esses riscos. Além disso, técnicas de aplicação adequadas, como manter a injeção a pelo menos 1–1,5 cm da margem lateral da órbita e realizar injeções superficiais, são fundamentais para evitar a penetração acidental nos músculos extraoculares e, conseqüentemente, o desenvolvimento de complicações visuais como a diplopia (WITMANOWSKI & BŁOCHOWIAK, 2020; BORBA, MATAYOSHI, RODRIGUES, 2022).

3.3 SEGURANÇA E EFEITOS ADVERSOS

Embora ensaios clínicos controlados possam fornecer dados sobre a segurança da toxina, eles frequentemente não relatam eventos adversos graves ou de longo prazo. A maior parte das informações sobre esses eventos provém de sistemas de notificação espontânea e de relatos de casos. No entanto, esses sistemas

possuem limitações, como a subnotificação e a dificuldade de determinar a causalidade. Estudos sugerem que eventos adversos graves, como botulismo, paralisia generalizada, disfagia e morte, podem ocorrer devido à difusão local da toxina ou reações de hipersensibilidade à sua estrutura proteica. A difusão para músculos adjacentes e até mesmo para músculos contralaterais foi documentada, sendo possível também a disseminação sistêmica após uso prolongado (YIANNAKOPOULOU, 2015).

Com o aumento do número de profissionais de diferentes especialidades e níveis de experiência aplicando a toxina, é esperado que as complicações associadas a esse uso cresçam, tornando essencial um conhecimento aprofundado sobre o tema. Sethi et al. (2021) analisou 9.398 casos para investigar a segurança da toxina em diversas indicações estéticas. Os resultados revelaram baixa incidência de complicações, sendo, na maioria das vezes, leves, reversíveis e autolimitadas. Dores de cabeça foram frequentemente relatadas, geralmente associadas ao procedimento de injeção, como traumas no periósteo, hematomas intramusculares, ansiedade em novos pacientes ou espasmos musculares temporários. No entanto, foram registrados alguns casos de dores de cabeça prolongadas após injeções na testa e região glabellar.

Uma revisão sistemática com metanálise publicada em 2022 por Zargaram et al. (2022) demonstrou que a incidência de eventos adversos relacionados à injeção de BoNT-A na glabella e testa é de aproximadamente 16%, com poucas complicações graves possivelmente associadas ao tratamento. As complicações mais comuns foram dores de cabeça e reações cutâneas locais, presentes tanto em pacientes tratados com BoNT-A quanto no grupo placebo. No entanto, sintomas neuromusculares faciais e assimetrias ocorreram com maior frequência nas injeções de BoNT-A, sugerindo que essas complicações são devidas à toxina, enquanto as reações cutâneas e dores de cabeça podem estar relacionadas ao próprio procedimento de injeção.

Convém salientar, que para evitar esses eventos adversos, é crucial que a pessoa que esteja trabalhando com a toxina botulínica compreenda a anatomia envolvida e siga as técnicas adequadas de armazenamento, dose, reconstituição e administração. Pacientes com distúrbios da junção neuromuscular, como miastenia grave, são particularmente suscetíveis. Além disso, mais estudos são necessários para definir dosagens adequadas, especialmente porque há grande variação nas doses administradas em diferentes contextos clínicos e cosméticos (YIANNAKOPOULOU, 2015).

4. CONCLUSÃO

A partir dessa revisão de literatura, observamos que o uso da toxina botulínica para fins estéticos não está isento de danos. Complicações como ptose palpebral, assimetria facial e efeitos adversos mais graves, embora raros, ressaltam a importância de uma aplicação cuidadosa e fundamentada no conhecimento anatômico. Apesar da baixa incidência de eventos adversos graves, a formação de anticorpos e a resistência à toxina são preocupações emergentes que requerem atenção. Portanto, é essencial que os profissionais de saúde que administram a toxina botulínica estejam bem informados e atualizados sobre as melhores práticas e técnicas de injeção, garantindo a segurança e a eficácia do tratamento. Futuros estudos são necessários para aprofundar a compreensão das dosagens e das complicações associadas, contribuindo para a prática segura e eficaz da toxina botulínica na estética.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASPS - AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS. **Plastic Surgery Statistics Report**, 2020. Disponível em: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf>. Acesso em: Maio de 2024.

ARORA, B.P. Anti-aging medicine. **Indian J Plast Surg.**, v.41, n.3, p.130-133, 2008.

AURORA, S.K.; DODICK, D.W.; TURKEL, C.C.; DEGRYSE, R.E.; SILBERSTEIN, S.D.; LIPTON, R.B., et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. **Cephalalgia**, v.30, p.793–803, 2010.

AWAN, K.H. The therapeutic usage of botulinum toxin (Botox) in non-cosmetic head and neck conditions—an evidence-based review. **Saudi Pharm J.**, v.25, n.1, p.18–24, 2017.

BLASI, J. et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. **Nature**, v.365, p.160-163, 1993.

BLITZER, A.; BINDER, W.J.; AVIV, J.E. The management of hyperfunctional facial lines with botulinum toxin: a collaborative study of 210 injection sites in 162 patients. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v.123, p.389–392, 1997.

BORBA, A.; MATAYOSHI, S.; RODRIGUES, M. Avoiding complications on the upper face treatment with botulinum toxin: A practical guide. **Aesthet Plast Surg.**, v.46, n.1, p. 385–9, 2022.

CARETTA, M. F.; DELGADO, L.; PATRIOTA, R. Report of allergic reaction after application of botulinum toxin. **Aesthet Surg J.**, v.35, n.5, p.NP102–105, 2015.

CARRUTHERS, A.; CARRUTHERS, J. Botulinum toxin type A: history and current cosmetic use in the upper face. **Semin Cutan Med Surg**, v.20, p.71–84, 2001.

CARRUTHERS, A.; CARRUTHERS, J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of botulinum A exotoxin. **Dermatol Surg**, v.24, p.1189–1194, 1998.

CARRUTHERS, A.; CARRUTHERS, J. The treatment of glabellar furrow with botulinum A exotoxin. **J Dermatol Surg Oncol**, v.16, p.83, 1990.

CARRUTHERS, J.D.; CARRUTHERS, J.A. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. **J Dermatol Surg Oncol**, v.18, p.17–21, 1992.

GOLDWYN, R.; ROHRICH, R. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type A in facial aesthetics. **Plast Reconstr Surg**, v.114, Suppl, p.1S–22S, 2004.

KANE, M. et al. Expanding the use of neurotoxins in facial aesthetics: a consensus panel's assessment and recommendations. **J Drugs Dermatol**, v.9, n.1 Suppl, p.s7–22, 2010.

KASSIR, M. et al. Complications of botulinum toxin and fillers: A narrative review. **J Cosmet Dermatol**, v.19, p.570–573, 2020.

KHAN, S.; PATHAK, G.; MILGRAUM, D.; TAMHANKAR, M.; MILGRAUM, S. Double vision due to lateral rectus injury after cosmetic botulinum toxin injections. **Australas J Dermatol**, v.64, p.e220–e223, 2023.

KLEIN, A.W. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. **Dis Mon**, v.48, p.336–356, 2002.

KLEIN, A.W. Dilution and storage of botulinum toxin. **Dermatol Surg**, v.24, p.1179–1180, 1998.

JUNG, G.S.; CHO, I.K.; SUNG, H.M. Submandibular gland reduction using botulinum toxin type A for a smooth jawline. **Plast Reconstr Surg Glob Open**, v.7, e2192, 2019.

MATARASSO, S.L.; MATARASSO, A. Treatment guidelines for botulinum toxin type A for the periorcular region and a report on partial upper lip ptosis following injections to the lateral canthal rhytides. **Plast Reconstr Surg**, v.108, p.208–214, 2001.

PARK, M.Y.; AHN, K.Y. Scientific review of the aesthetic uses of botulinum toxin type A. **Arch Craniofac Surg**, v.22, n.1, p.1–10, 2021.

RHO, N-K.; HAN, K-H.; KIM, H-S. An update on the cosmetic use of botulinum toxin: The pattern of practice among Korean dermatologists. **Toxins (Basel)**, v.14, n.5, p.329, 2022.

RIEDER, C. R. et al. A double-blind, randomized, crossover study of Prosigne versus Botox in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. **Clin Neuropharmacol**. v.30, n.1, p.39-42. 2007.

RZANY, B; ZIELKE, H. Overview of botulinum toxin. In: from May M, Rzany B (eds) Botulinum toxin in aesthetic medicine. **Springer**, Berlin, p. 1–10, 2007.

SETHI, N.; SINGH, S.; DEBOULLE, K.; RAHMAN, E. A review of complications due to the use of botulinum toxin A for cosmetic indications. **Pharmacology**, v.95, p.65–69, 2021.

SIMPSON, L.L. Molecular pharmacology of botulinum toxin and tetanus toxin. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v.26, p.427–53, 1986.

STIPP, D. **The youth pill: scientists at the brink of an anti-aging revolution**. New York: Penguin; 2013.

TAMURA, B. M.; CUCÉ, L. C.; RODRIGUES, C. J. Allergic reaction to botulinum toxin: positive intradermal test. **Dermatol Surg**, v. 34, p.1117-1119, 2008.

WEE, S.Y.; PARK, E.S. Immunogenicity of botulinum toxin. **Arch Plast Surg**, v.49, n.1, p.12–18, 2022.

WILLIS, B; EUBANKS, L.M.; DICKERSON, T.J.; JANDA, K.D. The strange case of the botulinum neurotoxin: using chemistry and biology to modulate the most deadly poison. **Angew Chem Int Ed**, v.47, n.44, p.8360–8679, 2008.

WITMANOWSKI, H.; BŁOCHOWIAK, K. The whole truth about botulinum toxin—a review. **Postepy Dermatol Alergol**. v.37, n.6, p. 853–61, 2020.

YIANNAKOPOULOU, E. Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin. **Pharmacology**, v.95, n.1-2, p.65–69, 2015.

ZARGARAN, D. et al. Complications of cosmetic botulinum toxin A injections to the upper face: a systematic review and meta-analysis. **Aesthet Surg J**, v.42, n.5, p.NP327–NP336, 2022.

ZHOU, K.; LUO, W.; LIU, T.; NI, Y.; QIN, Z. Neurotoxins Acting at Synaptic Sites: A Brief Review on Mechanisms and Clinical Applications. **Toxins**, v.15, n.18, 2023.