Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

doi.org/10.51891/rease.v12i11.31721

SEGURANÇA E EFICÁCIA DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO REJUVENESCIMENTO FACIAL: REVISÃO NARRATIVA

SAFETY AND EFFICACY OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN FACIAL REJUVENATION: A NARRATIVE REVIEW

SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN EL REJUVENECIMIENTO FACIAL: UNA REVISIÓN NARRATIVA

Thayline de Castro Santos Bandeira[1]
Marcus Vinícius Ribeiro Ferreira[2]

RESUMO: Esta revisão narrativa analisou as evidências científicas sobre a segurança e a eficácia da toxina botulínica tipo A no rejuvenescimento facial. As buscas foram realizadas em agosto de 2026 na PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e Embase, com recorte de 2015 a 2026, complementadas por busca dirigida na PubMed/MEDLINE e na Europe PMC. Aos 635 registros recuperados nas quatro bases somaram-se textos da busca complementar e de acervo prévio, submetidos aos mesmos critérios; 30 publicações compuseram o corpus final, entre ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões, metanálises e consensos. A eficácia foi mais consistentemente demonstrada para linhas glabelares, com suporte adicional para as regiões frontal e cantal lateral. A duração do efeito variou conforme formulação, dose, região, técnica e critério de resposta, sem permitir equivalência entre unidades de produtos distintos. Os eventos adversos foram predominantemente leves e transitórios, embora ptose, assimetria e alterações funcionais permaneçam clinicamente relevantes. A formação de anticorpos neutralizantes foi rara nas condições avaliadas. Conclui-se que a toxina botulínica tipo A apresenta eficácia e segurança geralmente favoráveis nas indicações estudadas, desde que o planejamento considere anatomia, produto, dose, volume, profundidade e pontos de aplicação. A heterogeneidade metodológica limita comparações entre formulações e protocolos.

Palavras-chave: toxina botulínica tipo A. rejuvenescimento facial. segurança.

[1] Graduanda em Biomedicina. Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos – UNICEPLAC.
[2] Doutor em Fisiologia Geral pela Universidade de São Paulo (USP), graduado em Ciências Biológicas pela Universidade de Brasília (UnB) e especialista em Gestão Pública. Professor universitário e orientador de Trabalho de Conclusão de Curso. Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos – UNICEPLAC.

ABSTRACT: This narrative review analyzed scientific evidence on the safety and efficacy of botulinum toxin type A for facial rejuvenation. Searches were conducted in August 2026 in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Embase, covering 2015 to 2026, and were complemented by a targeted search in PubMed/MEDLINE and Europe PMC. The 635 records retrieved from the four databases were supplemented by texts from the complementary search and from a previously assembled collection, assessed against the same criteria; 30 publications comprised the final corpus, including clinical trials, observational studies, reviews, meta-analyses, and consensus statements. Efficacy was most consistently demonstrated for glabellar lines, with additional support for forehead and lateral canthal lines. Effect duration varied according to formulation, dose, anatomical region, injection technique, and response criterion, preventing equivalence between units of different products. Adverse events were predominantly mild and transient, although ptosis, asymmetry, and functional changes remain clinically relevant. Neutralizing antibody formation was rare under the assessed conditions. Botulinum toxin type A therefore showed efficacy and a generally favorable safety profile for the indications studied, provided that treatment planning considers anatomy, product, dose, volume, injection depth, and injection sites. Methodological heterogeneity limits comparisons among formulations and protocols.

Keywords: botulinum toxin type A. facial rejuvenation. safety.

RESUMEN: Esta revisión narrativa analizó la evidencia científica sobre la seguridad y la eficacia de la toxina botulínica tipo A en el rejuvenecimiento facial. Las búsquedas se realizaron en agosto de 2026 en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Embase (2015-2026), complementadas con una búsqueda dirigida en PubMed/MEDLINE y Europe PMC. A los 635 registros recuperados se sumaron textos de la búsqueda complementaria y de un acervo previo, sometidos a los mismos criterios; 30 publicaciones compusieron el corpus final, entre ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones, metaanálisis y consensos. La eficacia se demostró de forma más consistente para las líneas glabelares, con apoyo adicional para las regiones frontal y cantal lateral. La duración varió según formulación, dosis, región, técnica y criterio de respuesta, sin permitir equivalencia entre unidades de productos distintos. Los eventos adversos fueron predominantemente leves y transitorios, aunque ptosis, asimetría y alteraciones funcionales siguen siendo clínicamente relevantes. La formación de anticuerpos neutralizantes fue rara en las condiciones evaluadas. Se concluye que la toxina botulínica tipo A presenta eficacia y seguridad generalmente favorables en las indicaciones estudiadas, siempre que la planificación considere anatomía, producto, dosis, volumen, profundidad y puntos de aplicación. La heterogeneidad metodológica limita las comparaciones entre formulaciones y protocolos.

Palabras clave: toxina botulínica tipo A. rejuvenecimiento facial. seguridad.

1 INTRODUÇÃO

As linhas faciais dinâmicas estão relacionadas à contração muscular, e a toxina botulínica tipo A (BoNT-A) atua sobre esse componente por meio do relaxamento temporário da musculatura tratada (Hong, 2023). O uso estético facial abrange diferentes formulações

(onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA, daxibotulinumtoxinA, letibotulinumtoxinA e outras) que compartilham o mecanismo geral de ação, mas diferem quanto à fabricação, aos excipientes, aos métodos de determinação da potência e à apresentação. Por isso, suas unidades não devem ser consideradas diretamente equivalentes (Hong, 2023; Braccini *et al.*, 2023).

A dispersão do efeito deve ser interpretada conforme a região e o objetivo do tratamento: uma área de ação restrita pode favorecer a precisão em músculos pequenos, e uma dispersão mais ampla pode ser útil em músculos extensos. Bennek *et al.* (2025), porém, usaram a área de anidrose como indicador indireto de dispersão e compararam formulações com unidades não intercambiáveis, em doses e razão de conversão específicas; seus resultados não demonstram que menor dispersão produza maior eficácia ou segurança em outras regiões ou condições de tratamento.

A eficácia da BoNT-A nas linhas glabelares é sustentada por ensaios clínicos randomizados e por revisão sistemática (Camargo *et al.*, 2021), mas a resposta clínica também depende da anatomia individual, da força e da distribuição muscular, do volume, da profundidade e da localização dos pontos de aplicação, além das expectativas do paciente (Braccini *et al.*, 2023). A busca por maior duração estimulou o estudo de doses superiores às usuais, o que exige avaliar em conjunto benefícios e eventos adversos (Kaufman-Janette *et al.*, 2021; Joseph *et al.*, 2022).

O tratamento é geralmente bem tolerado, mas não é isento de riscos. Cefaleia, dor, edema, equimose e outras reações locais costumam ser leves e transitórios; ptose palpebral ou da sobrancelha, assimetria, diplopia e outras alterações funcionais também podem ocorrer, associadas à ação do produto em músculos não pretendidos ou à localização inadequada dos pontos. A frequência desses eventos varia entre os estudos e pode ser subestimada pela falta de uniformidade nas definições e nos sistemas de notificação (Zargaran *et al.*, 2022; Di Santis *et al.*, 2025).

Apesar da ampliação da literatura sobre o tema, as diferenças entre formulações, doses, técnicas de aplicação, regiões tratadas, critérios de resposta e formas de registro dos eventos adversos dificultam a comparação direta dos resultados. Nesse contexto, a pergunta que orientou esta revisão foi: quais são as evidências disponíveis sobre a segurança e a eficácia da toxina botulínica tipo A empregada no rejuvenescimento facial?

O objetivo geral foi analisar as evidências científicas sobre a segurança e a eficácia da BoNT-A no rejuvenescimento facial. Especificamente, buscou-se descrever a magnitude e a duração da resposta estética; caracterizar os eventos adversos, as complicações e a imunogenicidade; examinar a influência da formulação, da dose e da técnica de aplicação; e identificar as limitações da literatura e as medidas propostas para prevenir resultados indesejados. A relevância do estudo está em integrar benefícios e riscos do tratamento, evitando que resultados obtidos com produtos, protocolos ou regiões específicas sejam generalizados sem fundamentação adequada.

2 MÉTODOS

2.1 Tipo de estudo e pergunta de pesquisa

Trata-se de pesquisa bibliográfica descritiva, de abordagem qualitativa, estruturada como revisão narrativa da literatura sobre a segurança e a eficácia da BoNT-A no rejuvenescimento facial. A modalidade foi escolhida para integrar criticamente evidências clínicas, anatômicas e recomendações técnicas de delineamentos distintos. A síntese foi qualitativa, sem protocolo de revisão sistemática e sem metanálise, em razão das diferenças entre intervenções, populações, instrumentos de avaliação e critérios de resposta. A revisão foi orientada pela pergunta apresentada na Introdução.

Embora a revisão narrativa não exija busca exaustiva nem registro prévio de protocolo, documentaram-se as bases, as datas, as estratégias, os limites, os critérios de elegibilidade, as etapas de seleção e as variáveis extraídas, para explicitar o percurso do levantamento bibliográfico e seus limites de reprodutibilidade.

2.2 Bases de dados e estratégia de busca

As buscas foram realizadas em 18 de agosto de 2026 na PubMed/MEDLINE, na Scopus, na Web of Science Core Collection e na Embase, sendo as três últimas acessadas pelo Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). A Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/LILACS), prevista inicialmente, apresentou erro de servidor (502 Bad Gateway) nessa data e foi substituída pela Embase, o que manteve quatro buscas completas e reproduzíveis.

As estratégias combinaram descritores controlados e termos livres por meio dos operadores booleanos AND e OR, em três blocos conceituais: o agente (botulinum toxin type A, botulinum neurotoxin type A e as denominações onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA e letibotulinumtoxinA); a aplicação estética facial (facial rejuvenation, facial aesthetics, facial wrinkles e rhytides); e os desfechos (safety, efficacy, effectiveness, adverse effects e complications). Os termos foram reunidos por OR dentro de cada bloco e os blocos por AND, com truncamento e sem o operador NOT. As estratégias foram adaptadas à sintaxe de cada base, com o descritor MeSH Botulinum Toxins, Type A na PubMed/MEDLINE e os campos de título, resumo e palavras-chave nas demais.

Aplicaram-se limites de publicação entre 2015 e 2026 e de idioma (inglês, português ou espanhol). O filtro de estudos em seres humanos foi usado na PubMed/MEDLINE e na Embase. Na Web of Science Core Collection, aplicou-se apenas o intervalo de anos de publicação de 2015 a 2026; idioma e população foram verificados na triagem.

Foram recuperados 131 registros na PubMed/MEDLINE, 216 na Scopus, 172 na Web of Science Core Collection e 116 na Embase, totalizando 635 registros brutos, número anterior à remoção de duplicatas e que não equivale a 635 publicações distintas.

2.3 Busca complementar dirigida

A leitura do conjunto preliminar evidenciou quatro lacunas em relação aos objetivos: ausência de estudo primário sobre daxibotulinumtoxinA; ausência de estudo primário com abobotulinumtoxinA como intervenção principal; ausência de artigo recuperado para letibotulinumtoxinA, embora constasse das estratégias iniciais; e ausência de estudo sobre imunogenicidade ou falha secundária de resposta. Além disso, 48% do conjunto preliminar era composto por consensos e revisões narrativas, proporção elevada para uma pergunta de eficácia e segurança.

Em 20 de agosto de 2026, foi realizada uma busca complementar dirigida a essas lacunas, com os mesmos limites. Quatro estratégias na PubMed/MEDLINE, voltadas à daxibotulinumtoxinA, à letibotulinumtoxinA, à abobotulinumtoxinA e à imunogenicidade, recuperaram 63 registros brutos, com sobreposição de dois registros entre a primeira e a última. Desses, 14 foram avaliados em detalhe, oito foram selecionados por pertinência e delineamento

e seis foram incorporados ao corpus, enquanto os outros dois não foram incorporados por indisponibilidade em acesso aberto. Priorizaram-se estudos primários e, para a imunogenicidade, a metanálise disponível.

A estratégia para a letibotulinumtoxinA não recuperou estudo elegível, o que foi atribuído à estreiteza dos termos (letibotulinumtoxinA e Botulax em título e resumo). Reformulada na Europe PMC, com os demais nomes do produto e do programa de ensaios clínicos, recuperou 56 registros, dos quais dois estudos em acesso aberto foram incorporados.

Os textos completos desta etapa foram obtidos exclusivamente por vias de acesso aberto (subconjunto Open Access do PubMed Central, via Europe PMC, sob licenças Creative Commons), sem acesso a conteúdo restrito. Outras três publicações localizadas nessa etapa não foram incorporadas por decisão metodológica: duas porque os desfechos de eficácia e segurança já estavam cobertos por publicações do mesmo programa de ensaios, com amostras maiores, e uma porque, além de não estar em acesso aberto, abordava formulação já coberta por evidência primária.

2.4 Critérios de inclusão

Foram incluídas as publicações que atendessem simultaneamente aos seguintes critérios: publicadas entre 2015 e 2026; texto completo em português, inglês ou espanhol; abordagem do uso estético da BoNT-A na face, incluindo o contorno facial; resultados ou discussão sobre eficácia, efetividade, duração do efeito, satisfação, segurança, eventos adversos, complicações ou imunogenicidade; e informações suficientes sobre população, intervenção e desfechos.

Dada a natureza abrangente da revisão, foram elegíveis ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos observacionais, investigação anatômica, revisões sistemáticas, metanálises, revisões narrativas, consensos e recomendações de especialistas. Estudos primários e revisões sistemáticas com metanálise foram priorizados na análise de eficácia e segurança; revisões narrativas e consensos serviram sobretudo à contextualização e à identificação de recomendações, sem o mesmo peso.

2.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos os estudos de uso exclusivamente terapêutico, sem finalidade estética facial; as publicações sobre outros sorotipos sem resultados separados do tipo A; os estudos exclusivamente em animais ou in vitro; os trabalhos sobre regiões corporais sem relação com a estética facial; as publicações duplicadas; os resumos de congresso e os registros sem informações suficientes; os textos fora do período ou dos idiomas estabelecidos; e as publicações que não respondessem à pergunta de pesquisa.

2.6 Seleção dos estudos

Os registros das quatro bases foram reunidos em uma única relação e submetidos à remoção de duplicatas, seguida da leitura de títulos e resumos e, nos registros potencialmente elegíveis, da leitura do texto completo com aplicação dos critérios. A seleção foi conduzida pela acadêmica, sem ferramenta específica de deduplicação, e não foi preservado registro detalhado da identificação e da remoção das duplicatas.

O conjunto preliminar reuniu 25 textos completos: 15 selecionados nas buscas das quatro bases e 10 de acervo bibliográfico anterior, submetidos aos mesmos critérios. Somaram-se os seis textos das estratégias complementares na PubMed/MEDLINE e os dois da Europe PMC, totalizando 33 textos elegíveis. Para respeitar o limite de 30 referências da revista, foram retiradas três publicações elegíveis: um texto narrativo breve de Hall, sem método de pesquisa ou dados clínicos próprios, e os consensos de Signorini e Sundaram, cujas recomendações se sobrepunham às de consensos mantidos. O corpus final foi composto por 30 publicações.

Não foi elaborado fluxograma no formato PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), pois o registro das etapas intermediárias não preservou as contagens das duplicatas removidas e das exclusões após a leitura de títulos, resumos e textos completos; essas quantidades não foram reconstruídas retrospectivamente, para não apresentar números estimados. Isso limita a reprodutibilidade da seleção. A incorporação de textos de acervo prévio e de buscas dirigidas, coerente com o caráter narrativo, afasta o levantamento de uma busca exaustiva e deve ser considerada na interpretação dos achados.

2.7 Extração e análise dos dados

Dos estudos incluídos foram extraídos, em instrumento padronizado: autoria, ano, país, objetivo, delineamento, amostra, formulação de BoNT-A, região tratada, dose, volume, profundidade e técnica (quando informados), acompanhamento, instrumentos e medidas de eficácia, duração do efeito, satisfação, eventos adversos e complicações, imunogenicidade, principais resultados, financiamento e conflitos de interesse declarados, e limitações apontadas pelos autores.

Os dados foram submetidos à síntese descritiva e à análise temática, nos eixos: caracterização das publicações; eficácia e duração do efeito; técnica de aplicação e comparação entre formulações; segurança, complicações e imunogenicidade; e síntese crítica com implicações para a prática. Não foi realizada metanálise, em razão da heterogeneidade dos estudos.

A interpretação considerou a força e as limitações de cada evidência, com maior peso para delineamentos mais robustos, amostras mais representativas e desfechos objetivos ou validados. Publicações derivadas da mesma população ou do mesmo programa de ensaios foram identificadas como tais, para que resultados dependentes não fossem tratados como confirmações independentes, e o financiamento e os conflitos de interesse declarados foram considerados. Não houve avaliação formal do risco de viés por instrumento padronizado; a ponderação foi qualitativa.

2.8 Aspectos éticos e declaração de uso de inteligência artificial

Por utilizar exclusivamente dados secundários de publicações científicas já disponíveis, sem contato com seres humanos, coleta de dados pessoais ou intervenção em participantes, esta revisão não exigiu submissão a um Comitê de Ética em Pesquisa. Foram observados os princípios de integridade científica, reconhecimento de autoria e fidelidade às fontes, com verificação de autores, títulos, periódicos, anos, identificadores e conteúdo de cada publicação citada.

As ferramentas de inteligência artificial generativa ChatGPT e Claude foram utilizadas como apoio à organização das informações, ao planejamento das seções, à clareza textual, à revisão linguística e à conferência da correspondência entre afirmações e fontes, e não como

fontes científicas. A responsabilidade pela interpretação dos artigos, pelas decisões metodológicas e pela aprovação do conteúdo final é da acadêmica e do orientador.

3 RESULTADOS

3.1 Fundamentos anatômicos e clínicos do rejuvenescimento facial

As linhas faciais resultam da interação entre contrações musculares repetidas, características da pele e alterações estruturais do envelhecimento, e a BoNT-A atua sobretudo sobre o componente dinâmico. Na glabela, os músculos corrugador do supercílio e prócero deprimem as sobrancelhas; na fronte, o músculo frontal as eleva; e, na região cantal lateral, a contração do orbicular dos olhos contribui para os pés de galinha. A interação entre elevadores e depressores deve ser considerada no planejamento, pois o enfraquecimento excessivo ou mal distribuído pode modificar a posição das sobrancelhas e provocar ptose ou assimetria (Hong, 2023).

O consenso de Braccini *et al.* (2023) recomenda avaliar o paciente em repouso e durante a animação facial, com inspeção visual, palpação da musculatura e identificação de assimetrias preexistentes, o que favorece protocolos ajustados à anatomia e ao padrão de contração de cada paciente, e não a aplicação uniforme de modelos fixos.

Nem todas as características superficiais, porém, parecem exigir mudança no protocolo. Germani *et al.* (2026) avaliaram, em 125 participantes (119 concluíram o acompanhamento), se cinco padrões superficiais de contração glabelar influenciavam a resposta a um protocolo padronizado de cinco pontos orientado pela anatomia, e não houve diferenças significativas nos resultados clínicos nem na percepção de melhora. Na análise multivariada, a maior idade associou-se a maior gravidade residual das linhas aos 15 e 90 dias, e o maior índice de massa corporal, a melhora mais sustentada aos 90 dias, o que indica que fatores biológicos individuais podem pesar mais que a configuração superficial das rugas.

3.2 Evidências de eficácia e duração

A revisão Cochrane de Camargo *et al.* (2021) concluiu que a BoNT-A é eficaz na redução de rugas faciais nas primeiras quatro semanas após o tratamento, embora a maior parte dos estudos tenha avaliado a região glabelar. Na comparação entre onabotulinumtoxinA 20 U e

placebo para linhas glabelares, a probabilidade de sucesso na quarta semana foi maior com a toxina tanto na avaliação dos participantes (razão de risco [RR] = 19,45; intervalo de confiança [IC] 95%: 8,60–43,99; 575 participantes; quatro estudos) quanto na dos investigadores (RR = 17,10; IC 95%: 10,07–29,05; 1.339 participantes; sete estudos). A certeza dessas duas estimativas foi moderada, em razão do risco de viés relacionado ao cegamento; nas demais comparações, variou conforme produto, dose, desfecho e momento de avaliação, e não deve ser generalizada.

A eficácia nas linhas glabelares não se restringe a uma formulação. Choi *et al.* (2025) randomizaram 300 participantes em um ensaio de fase III que comparou o CKDB-501A à onabotulinumtoxinA; na análise por protocolo (289 participantes), a melhora de pelo menos dois pontos na quarta semana ocorreu em 80,69% e 70,83%, respectivamente, o que confirmou a não inferioridade. Em dois ensaios de fase III, Coleman *et al.* (2025) observaram taxas de resposta glabelar significativamente superiores às do placebo com a nivobotulinumtoxinA líquida, isolada ou associada ao tratamento das linhas cantais laterais.

Outras regiões do terço superior também foram estudadas. Os programas clínicos descritos na revisão narrativa de Carruthers *et al.* (2023) mostraram resultados favoráveis da onabotulinumtoxinA nas linhas frontais e cantais laterais, mas o artigo foi financiado pela AbbVie, com participação da empresa em sua elaboração e autores vinculados à fabricante, o que pede cautela. Em estudo prospectivo de braço único, Fakih-Gomez e Muñoz-Gonzalez (2025) acompanharam 202 pacientes tratados com uma técnica individualizada para o terço superior e observaram melhora na posição das sobrancelhas e na gravidade das linhas, com satisfação relatada por 100% dos pacientes após duas semanas e por 99% após quatro meses. A ausência de grupo controle concorrente e o uso de uma única pergunta fechada para a satisfação limitam a interpretação.

A duração do efeito tornou-se um desfecho relevante. No SAKURA 3, estudo aberto de fase III com 2.691 participantes, mais de 96% apresentaram linhas glabelares classificadas pelos investigadores como ausentes ou leves no pico de resposta, entre a segunda e a quarta semana após a daxibotulinumtoxinA 40 U. Na 24ª semana, essa resposta foi mantida por 34,0% dos participantes após o primeiro ciclo e por 38,5% após o segundo, e a mediana até o retorno das linhas à gravidade moderada ou intensa foi de cerca de 24 semanas (Fabi *et al.*, 2021). Sem grupo controle concorrente, os resultados não permitem concluir superioridade em relação a outras formulações.

A dose é outro fator investigado em relação à duração. Joseph *et al.* (2022) compararam 20, 40, 60 e 80 U de onabotulinumtoxinA e placebo em uma fase duplo-cega com 226 mulheres. Todas as doses superiores a 20 U apresentaram maior duração mediana da resposta, embora, na 24ª semana, apenas os grupos de 40 e 80 U tenham alcançado taxas significativamente maiores que o de 20 U; os eventos adversos não mostraram relação dose-resposta evidente. Em revisão de cinco estudos, Kaufman-Janette *et al.* (2021) identificaram duração mediana de cerca de seis meses com doses elevadas de onabotulinumtoxinA e de cerca de nove meses em certos esquemas de abobotulinumtoxinA e incobotulinumtoxinA. Esses achados não sustentam recomendação geral de aumento da dose, diante da heterogeneidade dos estudos, da ausência de equivalência entre as unidades e dos vínculos com a indústria.

A manutenção da resposta em tratamentos sucessivos foi examinada por Trindade de Almeida *et al.* (2025), que analisaram retrospectivamente 50 pacientes submetidos a 1.098 ciclos de onabotulinumtoxinA, com cerca de 15 anos de acompanhamento médio. Não houve casos de ausência secundária de resposta nem evidência de redução progressiva da duração, e 94% dos participantes consideraram aparentar pelo menos dois anos a menos que a idade cronológica. O estudo, porém, foi realizado em um único centro, com um único aplicador e sem grupo controle, não registrou sistematicamente a eficácia após cada ciclo e avaliou a percepção de idade com uma única pergunta.

Fora do terço superior, os resultados são mais heterogêneos. Em ensaio randomizado, duplo-cego e de face dividida com 22 participantes, Wanitphakdeedecha *et al.* (2020) compararam a aplicação intradérmica de incobotulinumtoxinA com solução salina. Após duas semanas, 77,3% dos participantes perceberam efeito de elevação no lado tratado, mas os dermatologistas cegos não identificaram diferença significativa entre os lados; foram registradas assimetria facial em 36,4%, assimetria do sorriso em 31,8% e ptose da sobrancelha em 36,4%. Em ensaio de fase II com 80 pacientes e controle por placebo, Lee *et al.* (2024) observaram redução da espessura do masseter com doses totais bilaterais de 24, 48, 72 e 96 U de letibotulinumtoxinA; doses a partir de 48 U tiveram resultados mais favoráveis, sem benefício adicional significativo com 96 U. Esse procedimento destina-se à hipertrofia do masseter e ao contorno mandibular, e não ao tratamento de rugas.

3.3 Segurança, complicações e imunogenicidade

A revisão sistemática com metanálise de Zargaran *et al.* (2022) incluiu 24 estudos, com 4.268 sessões de aplicação de BoNT-A e 1.234 sessões com placebo nas regiões glabelar e frontal. A taxa agrupada de complicações com BoNT-A foi de 16% (IC 95%: 8%–26%), com predomínio de cefaleia, reações cutâneas locais e sintomas neuromusculares faciais, em sua maioria leves e transitórios. A estimativa, porém, teve heterogeneidade elevada (estatística I^2 = 98%), com definições e formas de notificação pouco uniformes, e excluiu segundos ciclos e aplicações de retoque; representa, portanto, sobretudo a segurança das aplicações iniciais e não permite avaliar tratamentos repetidos.

Na revisão Cochrane, a onabotulinumtoxinA 20 U associou-se a maior frequência de eventos classificados como adversos importantes — ptose palpebral, alteração sensorial palpebral e estrabismo — que o placebo (razão de chances de Peto [OR] = 3,62; IC 95%: 1,50–8,74), embora a ocorrência absoluta tenha permanecido baixa: cerca de 2% no grupo tratado e 1% no placebo. Essa categoria não deve ser confundida com eventos adversos graves no sentido regulatório. Para o conjunto dos eventos adversos, não foi demonstrada diferença entre os grupos, pois a estimativa foi imprecisa, com certeza baixa, e o intervalo de confiança incluiu a ausência de efeito (RR = 1,14; IC 95%: 0,89–1,45) (Camargo *et al.*, 2021). Perfil de segurança favorável, portanto, não equivale à ausência de risco.

Entre essas complicações, a ptose palpebral ajuda a compreender a relação entre volume, profundidade e disseminação do produto. Em estudo exploratório com nove cadáveres não embalsamados, Paternostro *et al.* (2024) realizaram 36 trajetos de aplicação na região supraorbital, e a solução corada alcançou o músculo levantador da pálpebra superior em sete deles, todos entre os 28 trajetos com 0,5 mL e nenhum entre os oito com 0,1 mL. A distribuição em cadáveres não reproduz a farmacodinâmica da BoNT-A nem estima o risco clínico de ptose, mas oferece plausibilidade anatômica para o menor volume, a aplicação superficial e o direcionamento cuidadoso da agulha.

Dados de prática clínica complementam essas evidências. Em estudo retrospectivo e multicêntrico, Santorelli *et al.* (2025) analisaram 5.014 pacientes que receberam BoNT-A no terço superior da face, sem recomendações específicas após os dez minutos iniciais de observação. Entre os 4.000 pacientes que compareceram ao acompanhamento, nenhum

apresentou ptose palpebral superior, houve 16 casos de ptose da sobrancelha e foram registrados 240 eventos adversos (cerca de 6,0%, conforme relatado), com predomínio de equimoses leves e cefaleia transitória. A ausência de grupo controle, o não comparecimento de 1.014 pacientes e a coleta retrospectiva limitam a interpretação, e a ausência de ptose palpebral não comprova que os cuidados posteriores sejam desnecessários.

A segurança em aplicações repetidas foi avaliada no SAKURA 3: eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 17,8% dos 2.691 participantes e foram, em geral, leves e resolvidos. Houve 31 eventos adversos graves, nenhum considerado relacionado ao tratamento, e ptose palpebral atribuída à daxibotulinumtoxinA em 34 das 3.830 aplicações, ou 0,9% dos ciclos (Green *et al.*, 2021). Fabi *et al.* (2021) e Green *et al.* (2021) apresentam os resultados de eficácia e de segurança do mesmo estudo e não devem ser contabilizados como evidências independentes.

A formação de anticorpos merece consideração no uso continuado. Humphrey *et al.* (2023) não identificaram anticorpos neutralizantes entre os 2.737 pacientes avaliáveis que receberam daxibotulinumtoxinA. Anticorpos ligantes não neutralizantes contra a neurotoxina foram detectados em 0,8% desses pacientes, e anticorpos ligantes contra o excipiente RTP004 em 1,3% dos 2.772 participantes avaliáveis expostos a esse componente. Entre os pacientes com anticorpos detectáveis que realizaram testes posteriores, 95% daqueles com anticorpos contra a daxibotulinumtoxinA e 61% daqueles com anticorpos contra o RTP004 apresentaram resultados negativos depois.

Na metanálise de estudos clínicos da onabotulinumtoxinA, Jankovic *et al.* (2023) verificaram que 27 dos 5.876 participantes avaliáveis desenvolveram anticorpos neutralizantes, dos quais 16 permaneciam positivos na avaliação final. A análise reuniu dez indicações estéticas e terapêuticas, com doses e números de ciclos variados, e por isso a taxa global não representa especificamente o rejuvenescimento facial; nas indicações estéticas, nenhum dos 1.725 participantes tratados para linhas glabelares ou cantais laterais apresentou anticorpos neutralizantes ao final dos estudos. Em conjunto, os resultados indicam baixa frequência de anticorpos neutralizantes nas condições avaliadas, sem afastar o acompanhamento nos tratamentos continuados.

Diante desses riscos, as recomendações de prevenção incluem investigar contraindicações, identificar assimetrias preexistentes, conhecer a anatomia facial, ajustar a

dose e os pontos de aplicação às características do paciente e orientá-lo a comunicar prontamente alterações funcionais, como ptose palpebral ou modificações involuntárias do sorriso (Goodman *et al.*, 2020; Di Santis *et al.*, 2025). Goodman *et al.* (2020) apresentam recomendações consensuais para neuromoduladores e preenchedores de ácido hialurônico, e Di Santis *et al.* (2025), revisão narrativa sobre eventos adversos associados à BoNT-A e aos materiais de preenchimento ou bioestimulação. Por abrangerem mais de uma modalidade, serviram para contextualizar medidas de prevenção e manejo, e não para estimar a frequência de eventos adversos da BoNT-A.

3.4 Formulações, doses e técnicas

A técnica de aplicação pode influenciar o efeito da BoNT-A mesmo com a dose mantida. Em ensaio randomizado de face dividida com 28 participantes, Li *et al.* (2024) compararam a injeção linear retrógrada à técnica pontual tradicional. Na avaliação objetiva por imagem tridimensional, a técnica linear reduziu mais as linhas frontais após uma semana e um mês e as glabelares após uma semana, enquanto, na região periorbital, a técnica pontual foi superior apenas na primeira semana. As diferenças não se mantiveram nos demais momentos, e a avaliação clínica por médico não identificou superioridade de nenhuma técnica em nenhum período. Como a amostra foi menor que a estimada para a comparação periorbital, os resultados sugerem que o efeito do padrão de aplicação varia conforme a região e o método de avaliação, sem estabelecer técnica universalmente superior.

Na região cantal lateral, Vachiramon *et al.* (2021) realizaram ensaio randomizado de face dividida com 48 participantes, comparando três pontos intramusculares e seis pontos intradérmicos de incobotulinumtoxinA, com a mesma dose total em cada lado. Na avaliação objetiva por imagem tridimensional, a técnica intramuscular reduziu mais as linhas periorbitais nas semanas 8, 12 e 16. O tempo mediano até a recidiva também foi maior com essa técnica nas avaliações clínica e autorreferida, mas não na mensuração objetiva. A dor foi ligeiramente maior com os seis pontos intradérmicos, sem diferença significativa, e as equimoses ocorreram em cinco lados tratados pela técnica intradérmica e em três pela intramuscular. Como a profundidade e o número de punções foram alterados simultaneamente, não é possível determinar a contribuição independente de cada fator.

Além da técnica, investigaram-se diferenças entre formulações. Bennek *et al.* (2025) randomizaram 30 adultos para receber letibotulinumtoxinA em um lado da fronte e onabotulinumtoxinA ou abobotulinumtoxinA no lado contralateral; 26 participantes integraram a análise final. A área máxima de anidrose foi significativamente menor com a letibotulinumtoxinA do que com as outras duas formulações, mas não houve diferença significativa na redução das linhas frontais. Como a anidrose foi usada como indicador indireto de dispersão e as doses foram específicas (4 U de letibotulinumtoxinA, 4 U de onabotulinumtoxinA e 10 U de abobotulinumtoxinA), os resultados se restringem a essas condições e não demonstram superioridade clínica no tratamento de rugas. A pesquisa foi financiada pela Croma-Pharma, empresa com interesse comercial na letibotulinumtoxinA; uma das autoras era funcionária da empresa e outra declarou atividades como palestrante ou integrante de conselhos consultivos para ela e outras fabricantes.

Gold *et al.* (2024) utilizaram dados do estudo BLESS III para comparar 116 mulheres de 35 a 50 anos com 212 participantes do sexo feminino das demais faixas etárias. O subgrupo de 35 a 50 anos teve maiores taxas de resposta composta nas semanas 1, 2 e 4 e menor tempo mediano até o início do efeito. Por se tratar de análise post hoc, não prevista no desenho original e com múltiplas comparações sem correção estatística, os resultados são exploratórios. O estudo principal foi financiado pela Hugel, os investigadores receberam compensação da Croma-Pharma e um dos autores era diretor médico dessa empresa.

Da Silva Junior *et al.* (2025), em ensaio clínico brasileiro, randomizaram 38 homens para receber abobotulinumtoxinA em pó reconstituída ou sua apresentação líquida pronta para uso. Não houve diferenças significativas quanto à atividade eletromiográfica dos músculos corrugador do supercílio e prócero, à gravidade das linhas glabelares, à satisfação avaliada pelo FACE-Q ou à manutenção dos resultados durante os quatro meses de acompanhamento, mas a apresentação pronta para uso provocou maior intensidade de dor na aplicação. A inclusão exclusiva de homens limita a generalização para mulheres, e o acompanhamento de quatro meses não permite comparar a duração em períodos mais longos.

Consensos ampliaram a discussão para outras regiões faciais e para o pescoço. Rho *et al.* (2025), Bertossi *et al.* (2018) e Fundarò *et al.* (2026) apresentaram recomendações voltadas, respectivamente, ao NEWLUX, à onabotulinumtoxinA e à incobotulinumtoxinA; por se

concentrarem em formulações específicas e não terem desenho comparativo, podem orientar o planejamento técnico, mas não estabelecem superioridade clínica entre produtos.

4 DISCUSSÃO

4.1 Caracterização das publicações

Foram analisadas 30 publicações de ampla diversidade metodológica: uma revisão sistemática da Cochrane, metanálises, ensaios clínicos randomizados e controlados, estudos observacionais prospectivos e retrospectivos, uma investigação anatômica em cadáveres, revisões narrativas e consensos de especialistas. A glabela concentrou as investigações controladas; as linhas frontais e cantais laterais também foram avaliadas em ensaios, enquanto os terços médio e inferior, o pescoço, o lifting intradérmico e a redução da hipertrofia do masseter foram abordados sobretudo por consensos e estudos exploratórios. A diversidade gerou diferenças importantes entre populações, intervenções, instrumentos e períodos de acompanhamento.

A distribuição das evidências foi desigual entre as regiões faciais: a glabela concentrou as investigações controladas, as linhas frontais e cantais laterais foram avaliadas em ensaios, alguns de face dividida, e os terços médio e inferior, o pescoço, o lifting intradérmico e a redução da hipertrofia do masseter apoiaram-se sobretudo em consensos e estudos exploratórios.

As 30 publicações não correspondem necessariamente a 30 populações independentes. Fabi *et al.* (2021) e Green *et al.* (2021) apresentaram, respectivamente, os resultados de eficácia e de segurança do mesmo estudo SAKURA 3; Humphrey *et al.* (2023) analisaram a imunogenicidade com dados agrupados dos estudos SAKURA 1, 2 e 3, com sobreposição parcial às duas anteriores; e Gold *et al.* (2024) realizaram análise post hoc de um subgrupo do estudo BLESS III. Essa dependência foi considerada na síntese, e a inclusão de revisões junto a estudos primários também pode gerar sobreposição; por isso, seus participantes não devem ser somados como uma única amostra.

4.2 Eficácia e duração do efeito

A sustentação mais sólida da eficácia da BoNT-A concentrou-se nas linhas glabelares. A revisão Cochrane reuniu comparações com placebo e classificou como moderada a certeza

das estimativas selecionadas para a onabotulinumtoxinA 20 U na quarta semana, com resultados de alta certeza em outras comparações (Camargo *et al.*, 2021). Os ensaios de Choi *et al.* (2025) e Coleman *et al.* (2025) ampliam o número de produtos com resposta demonstrada, mas respondem a perguntas diferentes: o primeiro estabeleceu não inferioridade a um comparador ativo, e o segundo, superioridade ao placebo. Esses resultados apoiam a eficácia dos produtos nas condições testadas, sem estabelecer equivalência clínica geral entre formulações.

A duração não pôde ser hierarquizada de modo confiável entre produtos. O SAKURA 3 descreveu persistência próxima de 24 semanas com a daxibotulinumtoxinA, mas em programa aberto e sem comparador concorrente (Fabi *et al.*, 2021); Joseph *et al.* (2022) indicaram prolongamento em alguns esquemas de dose; e a revisão de Kaufman-Janette *et al.* (2021) reuniu estudos heterogêneos. Com unidades não intercambiáveis e desfechos distintos (retorno à gravidade inicial, manutenção de melhora mínima, linhas ausentes ou leves), diferenças numéricas de duração não bastam para hierarquizar formulações ou recomendar aumento generalizado da dose.

A força da evidência diminuiu fora das indicações mais estudadas do terço superior. Em Wanitphakdeedecha *et al.* (2020), a percepção de lifting pelos participantes não foi confirmada pelos dermatologistas cegos e coexistiu com frequências relevantes de assimetria e ptose da sobrancelha, e Lee *et al.* (2024) avaliaram hipertrofia do masseter, desfecho que não se transfere ao tratamento de rugas. Os resultados de Fakih-Gomez e Muñoz-Gonzalez (2025) e de Carruthers *et al.* (2023) devem ser ponderados, respectivamente, pela ausência de controle concorrente e pela participação da fabricante no financiamento e na elaboração. O conjunto sustenta benefício em indicações específicas, mas não eficácia uniforme em toda a face.

Análises de subgrupos e acompanhamentos retrospectivos exigem atenção especial. Gold *et al.* (2024) observaram resposta inicial mais rápida em mulheres de 35 a 50 anos, mas em análise post hoc, com múltiplas comparações sem correção e vínculos com a indústria. O acompanhamento de Trindade de Almeida *et al.* (2025) não identificou perda secundária de resposta, mas a ausência de registros padronizados após cada ciclo impede separar duração farmacológica de decisões assistenciais. Esses estudos geram hipóteses, mas não têm a força confirmatória dos ensaios controlados.

4.3 Técnica de aplicação e comparação entre formulações

Os ensaios de técnica não indicaram uma estratégia universalmente superior. Li *et al.* (2024) encontraram diferenças transitórias e dependentes da região na avaliação por imagem, sem confirmação pela avaliação médica e com amostra insuficiente para a comparação periorbital. Vachiramon *et al.* (2021) observaram maior duração do efeito com a aplicação intramuscular na região cantal lateral nas avaliações clínica e autorreferida, sem confirmação na medida objetiva, e modificaram simultaneamente a profundidade e o número de pontos. O delineamento de face dividida reduz parte da variabilidade individual, mas amostras pequenas e fatores combinados dificultam atribuir o resultado a uma causa específica.

A ideia de personalização também precisa ser delimitada. Germani *et al.* (2026) não encontraram diferenças de resposta entre cinco padrões superficiais de contração glabelar com um protocolo anatômico padronizado, o que sugere que a aparência superficial isolada não basta para alterar o esquema de aplicação.

As comparações entre produtos também foram condicionadas pelo protocolo. Bennek *et al.* (2025) observaram menor área de anidrose com a letibotulinumtoxinA, sem maior redução das linhas frontais, com doses e razões de conversão que não autorizam extrapolação e com financiamento da Croma-Pharma, à qual os autores se vinculavam. Da Silva Junior *et al.* (2025) não encontraram diferenças de eficácia entre as apresentações da abobotulinumtoxinA, embora a pronta para uso tenha provocado mais dor, em amostra pequena e exclusivamente masculina.

4.4 Segurança e imunogenicidade

As frequências de eventos adversos não são diretamente comparáveis entre as publicações. A taxa agrupada de Zargaran *et al.* (2022), a proporção de eventos relacionados ao tratamento no SAKURA 3 e a frequência registrada por Santorelli *et al.* (2025) usaram definições, denominadores e períodos distintos; a metanálise teve heterogeneidade muito elevada e excluiu ciclos subsequentes, e o estudo retrospectivo perdeu parte dos pacientes. O predomínio de eventos leves e transitórios apoia um perfil geralmente favorável, mas os percentuais não permitem ordenar a segurança de produtos ou protocolos.

A ptose exemplifica a necessidade de integrar plausibilidade anatômica e evidência clínica. Paternostro *et al.* (2024) mostraram, em cadáveres, que maior volume pode alcançar o

músculo levantador da pálpebra superior, mas o modelo não estima a incidência clínica nem reproduz a farmacodinâmica da toxina. Os casos de ptose nos estudos clínicos confirmam a relevância funcional do evento, sem validar isoladamente um conjunto específico de cuidados preventivos, cuja superioridade depende de comparações controladas.

Os dados de imunogenicidade indicaram baixa frequência de anticorpos neutralizantes nas condições avaliadas, tanto para a daxibotulinumtoxinA quanto para a onabotulinumtoxinA (Humphrey *et al.*, 2023; Jankovic *et al.*, 2023). As análises, porém, abrangeram indicações, doses e números de ciclos diferentes, e o programa SAKURA teve sobreposição de participantes entre publicações. A ausência de anticorpos neutralizantes não equivale a risco inexistente nem permite comparação imunológica direta entre formulações.

4.5 Síntese crítica e implicações

Em conjunto, as publicações analisadas indicam que a toxina botulínica tipo A é eficaz na atenuação de linhas faciais dinâmicas e apresenta um perfil de segurança geralmente favorável nas condições estudadas. A evidência é mais consistente para as linhas glabelares; para o lifting intradérmico, a remodelação mandibular e os protocolos de múltiplas regiões, a base empírica foi mais restrita e dependeu de estudos exploratórios, séries clínicas e consensos.

Comparações entre formulações, doses e técnicas dependem de métodos compatíveis, e os estudos empregaram escalas, critérios de resposta, períodos de avaliação e unidades diferentes. A não inferioridade demonstrada para determinadas formulações confirma sua eficácia apenas nas doses, regiões e protocolos examinados, e a associação entre dose maior e maior duração não sustenta recomendação geral de escalonamento. No SAKURA 3, a mediana próxima de 24 semanas baseou-se na manutenção das linhas glabelares como ausentes ou leves, enquanto outros estudos consideraram o retorno à gravidade inicial ou a perda de uma melhora mínima, de modo que as estimativas não são diretamente comparáveis (Fabi *et al.*, 2021; Kaufman-Janette *et al.*, 2021).

Quanto à segurança, as diferenças entre a taxa agrupada da metanálise, a proporção de eventos relacionados ao tratamento no SAKURA 3 e a frequência do estudo italiano refletem denominadores, definições e períodos distintos. Embora os eventos graves tenham sido raros, a ocorrência de ptose e de alterações funcionais reforça a necessidade de avaliação anatômica,

seleção adequada de dose, volume, profundidade e pontos de aplicação e acompanhamento clínico (Zargaran *et al.*, 2022; Green *et al.*, 2021; Santorelli *et al.*, 2025).

Os achados sobre técnica e difusão devem ser interpretados dentro de cada região anatômica: o desempenho das aplicações linear retrógrada, intramuscular e intradérmica variou conforme o local e o método de avaliação, e a área de anidrose usada por Bennek *et al.* (2025) é um indicador indireto de dispersão que não comprova relação geral entre menor difusão e maior eficácia ou segurança (Li *et al.*, 2024; Vachiramon *et al.*, 2021).

A interpretação global é limitada pela concentração dos estudos no terço superior da face, pela heterogeneidade dos delineamentos e desfechos, pelas amostras pequenas de parte dos ensaios, pela sobreposição de populações, pela presença de estudos sem grupo controle, análises secundárias e consensos, e pelo financiamento de vários estudos pelos fabricantes dos produtos avaliados ou por autores a eles vinculados, como o SAKURA 3 e a análise de imunogenicidade (Revance), Joseph *et al.* (2022; Allergan), Choi *et al.* (2025; Chong Kun Dang BiO), Coleman *et al.* (2025; Medytox) e Lee *et al.* (2024; Hugel). Essas limitações não anulam os resultados favoráveis, mas restringem sua generalização. Também podem ter influenciado o conjunto a seleção de textos em acesso aberto nas buscas complementares, a retirada de três publicações elegíveis, a seleção por uma única revisora, a ausência de avaliação formal do risco de viés e a documentação incompleta da seleção.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A BoNT-A mostrou-se eficaz na redução temporária de linhas faciais dinâmicas, com evidências mais robustas para as linhas glabelares e suporte adicional para as regiões frontal e cantal lateral. A duração da resposta variou conforme a formulação, a dose, a região, a técnica e o critério de resposta; por isso, não é adequado transferir unidades, doses ou estimativas de duração entre produtos e protocolos.

O perfil de segurança foi geralmente favorável, com predomínio de eventos adversos leves e transitórios. Ptose palpebral ou da sobrancelha, assimetria e alterações funcionais foram, em geral, pouco frequentes, mas clinicamente relevantes. O planejamento fundamentado na anatomia individual, a seleção apropriada de dose, volume, profundidade e pontos de aplicação e o acompanhamento do paciente são recomendados para reduzir a ocorrência e favorecer o

reconhecimento precoce de resultados indesejados, embora a superioridade de protocolos preventivos específicos não esteja estabelecida.

A formação de anticorpos neutralizantes foi rara nas condições avaliadas, mas os dados não sustentam risco inexistente nem permitem estabelecer superioridade imunológica entre formulações. As evidências sobre lifting intradérmico, aplicações *full-face* e remodelamento do terço inferior foram mais limitadas, com predomínio de estudos exploratórios e consensos.

A heterogeneidade dos delineamentos, das escalas, dos critérios de resposta e da notificação de eventos adversos e a escassez de comparações diretas entre produtos e protocolos limitaram a generalização dos achados. Estudos futuros devem empregar comparadores adequados, critérios padronizados, amostras mais amplas, acompanhamento prolongado e relato uniforme dos eventos adversos.

REFERÊNCIAS

BENNEK, M.; RUDOWITZ, D.; KERSCHER, M. Diffusion Characteristics of LetibotulinumtoxinA, OnabotulinumtoxinA, and AbobotulinumtoxinA and its Impact on Muscle Relaxation: A Randomized Split-Face Clinical Trial. **Dermatology and Therapy**, v. 15, n. 8, p. 2147-2158, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s13555-025-01458-3. Acesso em: 23 ago. 2026.

BERTOSSI, D. *et al.* Italian consensus report on the aesthetic use of onabotulinum toxin A. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 17, n. 5, p. 719-730, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jocd.12729. Acesso em: 23 ago. 2026.

BRACCINI, F. *et al.* SAMCEP Society consensus on the treatment of upper facial lines with botulinum neurotoxin type A: A tailored approach. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 22, n. 10, p. 2692-2704, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jocd.15768. Acesso em: 23 ago. 2026.

CAMARGO, C. P. *et al.* Botulinum toxin type A for facial wrinkles. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, p. CD011301, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1002/14651858.cd011301.pub2. Acesso em: 23 ago. 2026.

CARRUTHERS, A. *et al.* Treatment of crow's feet lines and forehead lines with Botox (onabotulinumtoxinA): Development, insights, and impact. **Medicine**, v. 102, n. S1, p. e32496, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1097/md.0000000000032496. Acesso em: 23 ago. 2026.

CHOI, S. Y. *et al.* Efficacy and Safety of CKDB-501A in Treating Moderate-To-Severe Glabellar Lines: A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Center Phase III Trial. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 24, n. 7, p. e70305, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jocd.70305. Acesso em: 23 ago. 2026.

COLEMAN, W. *et al.* NivobotulinumtoxinA in the Treatment of Glabellar Lines With or Without Concurrent Treatment of Lateral Canthal Lines in Two Phase 3 Clinical Trials. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 45, n. 4, p. 404-413, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1093/asj/sjae233. Acesso em: 23 ago. 2026.

DA SILVA JUNIOR, S. V. *et al.* Comparing Ready-to-Use and Powder AbobotulinumtoxinA for Glabellar Lines: A Randomized, Controlled, Triple-Blinded Clinical Trial. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 24, n. 7, p. e70308, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jocd.70308. Acesso em: 23 ago. 2026.

DI SANTIS, É. P. *et al.* Adverse effects of the aesthetic use of botulinum toxin and dermal fillers on the face: a narrative review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 100, n. 1, p. 87-103, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.04.007. Acesso em: 23 ago. 2026.

FABI, S. G. *et al.* DaxibotulinumtoxinA for Injection for the Treatment of Glabellar Lines: Efficacy Results From SAKURA 3, a Large, Open-Label, Phase 3 Safety Study. **Dermatologic Surgery**, v. 47, n. 1, p. 48-54, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1097/dss.0000000000002531. Acesso em: 23 ago. 2026.

FAKIH-GOMEZ, N.; MUÑOZ-GONZALEZ, C. Moose Technique: A New Anatomical Perspective Treatment in Botulinum Toxin. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 24, n. 11, p. e70511, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jocd.70511. Acesso em: 23 ago. 2026.

FUNDARÒ, S. P. *et al.* Italian Expert Consensus on the Efficacy and Safety of High Doses of Incobotulinum Toxin A (Bocouture®) in a Full-Face Approach Based on the Electromyographic Analysis. **Dermatology and Therapy**, v. 16, n. 5, p. 2251-2295, 2026. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s13555-025-01632-7. Acesso em: 23 ago. 2026.

GERMANI, M. *et al.* Advancing the Evidence on Glabellar Contraction Patterns—A Prospective Multicenter Study on Its Clinical Relevance for Glabellar Neuromodulator Injections. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 25, n. 5, p. e70911, 2026. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jocd.70911. Acesso em: 23 ago. 2026.

GOLD, M. *et al.* Efficacy and Safety of LetibotulinumtoxinA in the Treatment of Moderate and Severe Glabellar Lines in Females 35 to 50 Years of Age: Post Hoc Analyses of the Phase 3 Clinical Study Data. **Aesthetic Surgery Journal Open Forum**, v. 6, p. ojae010, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1093/asjof/ojae010. Acesso em: 23 ago. 2026.

GOODMAN, G. J. *et al.* Facial aesthetic injections in clinical practice: Pretreatment and posttreatment consensus recommendations to minimise adverse outcomes. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 61, n. 3, p. 217-225, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1111/ajd.13273. Acesso em: 23 ago. 2026.

GREEN, J. B. *et al.* A Large, Open-Label, Phase 3 Safety Study of DaxibotulinumtoxinA for Injection in Glabellar Lines: A Focus on Safety From the SAKURA 3 Study. **Dermatologic Surgery**, v. 47, n. 1, p. 42-46, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1097/dss.0000000000002463. Acesso em: 23 ago. 2026.

HONG, S. O. Cosmetic Treatment Using Botulinum Toxin in the Oral and Maxillofacial Area: A Narrative Review of Esthetic Techniques. **Toxins**, v. 15, n. 2, p. 82, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/toxins15020082. Acesso em: 23 ago. 2026.

HUMPHREY, S. *et al.* Immunogenicity of DaxibotulinumtoxinA for Injection in Glabellar Lines. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 43, n. 10, p. 1189-1193, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1093/asj/sjad101. Acesso em: 23 ago. 2026.

JANKOVIC, J. *et al.* Neutralizing Antibody Formation with OnabotulinumtoxinA (BOTOX®) Treatment from Global Registration Studies across Multiple Indications: A Meta-Analysis. **Toxins**, v. 15, n. 5, p. 342, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/toxins15050342. Acesso em: 23 ago. 2026.

JOSEPH, J. H. *et al.* Safety, Pharmacodynamic Response, and Treatment Satisfaction With OnabotulinumtoxinA 40 U, 60 U, and 80 U in Subjects With Moderate to Severe Dynamic Glabellar Lines. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 42, n. 11, p. 1318-1327, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1093/asj/sjac157. Acesso em: 23 ago. 2026.

KAUFMAN-JANETTE, J. *et al.* Botulinum Toxin Type A for Glabellar Frown Lines: What Impact of Higher Doses on Outcomes? **Toxins**, v. 13, n. 7, p. 494, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3390/toxins13070494. Acesso em: 23 ago. 2026.

LEE, J. S. *et al.* A Multicenter Phase II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Botulax in Asian Patients with Benign Masseteric Hypertrophy. **Plastic & Reconstructive Surgery**, v. 153, n. 5, p. 910e-918e, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1097/prs.0000000000010840. Acesso em: 23 ago. 2026.

LI, Y. *et al.* Does Linear or Spot Injection Technique Matter in Upper Face Botulinum Toxin Type A Application? A Split-Face Randomized Trial. **Plastic & Reconstructive Surgery**, v. 154, n. 4, p. 656e-665e, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1097/prs.0000000000010652. Acesso em: 23 ago. 2026.

PATERNOSTRO, F. *et al.* Simulating Upper Eyelid Ptosis During Neuromodulator Injections—An Exploratory Injection and Dissection Study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 23, n. 12, p. 3936-3941, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jocd.16631. Acesso em: 23 ago. 2026.

RHO, N. K. *et al.* Consensus on the Cosmetic Use of a Novel Botulinum Neurotoxin Type A Product (NEWLUX®) for Facial Expression Muscles: 2024 Guidelines and Discussions by Korean Experts. **Toxins**, v. 17, n. 2, p. 61, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.3390/toxins17020061. Acesso em: 23 ago. 2026.

SANTORELLI, A. *et al.* Are Post-Care Recommendations Following Upper-Face Botulinum Toxin Treatment Scientifically Necessary? A Retrospective Study Based on 5000 Patients. **Toxins**, v. 17, n. 8, p. 372, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.3390/toxins17080372. Acesso em: 23 ago. 2026.

TRINDADE DE ALMEIDA, A. R. *et al.* Long-Term Consecutive OnabotulinumtoxinA Injections for Facial Aesthetic Treatment: A Real-World Study. **Dermatologic Surgery**, v. 51, n. 12, p. 1133-1138, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1097/dss.0000000000004719. Acesso em: 23 ago. 2026.

VACHIRAMON, V. *et al.* Different injection patterns of incobotulinumtoxinA for crow's feet: a split-face comparative study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 1, p. 256-262, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jdv.16997. Acesso em: 23 ago. 2026.

WANITPHAKDEEDECHA, R. *et al.* Intradermal injection of incobotulinumtoxinA for face lifting. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 6, p. e13944, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1111/dth.13944. Acesso em: 23 ago. 2026.

ZARGARAN, D. *et al.* Complications of Cosmetic Botulinum Toxin A Injections to the Upper Face: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 42, n. 5, p. NP327-NP336, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1093/asj/sjac036. Acesso em: 23 ago. 2026.