



Toxina Botulínica para Indicações Cosméticas: uma visão geral

Camila Maganhin Luquetti¹, Rodrigo Daniel Zanoni², Renan Broza³, Luís Barreira Alves Neto⁴, Gabriela Parreira de Assis⁵, Débora Buss Heidemann⁶, "Beatriz Brasileiro Diniz"⁷, Tassila Melo Souza de Farias⁸, Sarah Oliveira Benine⁹, João Marcos Mendes Santos¹⁰, Débora Nery Diniz Pessanha¹¹, Mirele Siqueira Nunes¹², Carla Cristina Maganhin¹³.

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: A toxina botulínica é derivada de neurotoxinas produzidas pela Clostridium botulinum. Com capacidade de inibir a neurotransmissão entre nervos periféricos e tecido muscular, é eficaz em preocupações estéticas ao enfraquecer a contração muscular. Embora a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para o uso cosmético seja limitada a linhas glabellares, cantais laterais e da testa, é usada para outras indicações. Conhecimento profundo da anatomia e função muscular é crucial na administração eficaz e segura. A inadequação pode resultar em desfiguração e déficits funcionais persistentes por meses. Sua dosagem não é intercambiável entre diferentes formulações. **Objetivo:** discutir indicações cosméticas da toxina em locais específicos. **Metodologia:** Revisão de literatura integrativa a partir de bases da Scielo, da PubMed e da BVS, de março a maio de 2024, com descritores "Botulinum toxin", "cosmetic indications", "treatment" e "specific sites", cadastrados no DeCS/MeSH e operador "AND". Incluíram-se artigos de 2019-2024 (total 51), com exclusão de outros critérios e escolha de 05 artigos na íntegra. **Resultados e Discussão:** Candidatos apropriados para injeção são aqueles em que tais preocupações estéticas podem ser aliviadas pelo enfraquecimento muscular local e sem contraindicações; geralmente idosos não se beneficiam pela perda da elasticidade da pele. Há de se garantir que a colocação anatômica das injeções esteja correta e que as doses sejam apropriadas com base no local de tratamento e nas características específicas do paciente. Os locais nos músculos que deprimem a sobrancelha resultam em melhorias nas ríides glabellares, sendo que homens precisam de doses maiores devido à maior massa muscular nessa área. Todas as injeções devem ser colocadas acima da borda supraorbital para reduzir o risco de ptose da pálpebra superior. O tratamento bem-sucedido de rugas horizontais da testa requer tratamento simultâneo do músculo frontal e dos depressores da sobrancelha. Injeções colocadas muito baixas no músculo frontal podem resultar em ptose da sobrancelha. As rugas cantais laterais (pés de galinha) podem ser tratadas com sucesso com múltiplas injeções no músculo orbicular lateral, com musculatura facial em repouso e injeções laterais. Além do tratamento facial, a toxina botulínica pode ser usada para melhorar a aparência do pescoço. Pacientes com bandas platismais ou linhas horizontais do pescoço podem se beneficiar. **Conclusão:** Há necessidade de profundo conhecimento da anatomia facial e das relações funcionais entre músculos do rosto e do pescoço para uso com segurança da toxina botulínica. Só assim há enfraquecimento seletivo de músculos específicos, com resultados estéticos favoráveis.

Palavras-chave: Toxina botulínica; Indicações; Tratamento.

Botulinum Toxin for Cosmetic Indications: an overview

ABSTRACT

Introduction: Botulinum toxin is derived from neurotoxins produced by *Clostridium botulinum*. With the ability to inhibit neurotransmission between peripheral nerves and muscle tissue, it is effective in aesthetic concerns by weakening muscle contraction. Although Food and Drug Administration (FDA) approval for cosmetic use is limited to glabellar, lateral canthal, and forehead lines, it is used for other indications. In-depth knowledge of muscle anatomy and function is crucial in effective and safe administration. Inadequacy can result in disfigurement and functional deficits that persist for months. Its dosage is not interchangeable between different formulations. **Objective:** to discuss cosmetic indications for the toxin in specific locations. **Methodology:** Integrative literature review from Scielo, PubMed and VHL databases, from March to May 2024, with descriptors “Botulinum toxin”, “cosmetic indications”, “treatment” and “specific sites”, registered in DeCS /MeSH and “AND” operator. Articles from 2019-2024 (total 51) were included, excluding other criteria and choosing 5 full articles. **Results and Discussion:** Appropriate candidates for injection are those in whom such aesthetic concerns can be alleviated by local muscle weakening and without contraindications; Elderly people generally do not benefit from the loss of skin elasticity. It must be ensured that the anatomical placement of the injections is correct and that the doses are appropriate based on the treatment site and the specific characteristics of the patient. Sites in the muscles that depress the eyebrow result in improvements in glabellar rhytids, with men needing larger doses due to the greater muscle mass in this area. All injections should be placed above the supraorbital rim to reduce the risk of upper eyelid ptosis. Successful treatment of horizontal forehead wrinkles requires simultaneous treatment of the frontalis muscle and the eyebrow depressors. Injections placed too low in the frontalis muscle can result in eyebrow ptosis. Lateral canthal wrinkles (crow's feet) can be successfully treated with multiple injections into the lateral orbicular oculi muscle, resting facial muscles, and lateral injections. In addition to facial treatment, botulinum toxin can be used to improve the appearance of the neck. Patients with platysmal bands or horizontal neck lines may benefit. **Conclusion:** There is a need for in-depth knowledge of facial anatomy and the functional relationships between facial and neck muscles to safely use botulinum toxin. Only in this way is there selective weakening of specific muscles, with favorable aesthetic results.

Keywords: Botulinum toxin; Indications; Treatment.

Instituição afiliada: 1- Médica, Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, São Paulo – SP; 2 -Médico, Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC- Campinas) SP; 3- Médico, Universidad Internacional Tres fronteras - Paraguai; 4- Médico, Unida - Universidad de Las Integraciones de las Américas; 5- Médica, Unida - Universidad de Las Integraciones de las Américas; 6- Médica, Unifenas - BH; 7- Médica, Faculdade Santa Maria/PB; 8- Médica, Universidad Maria Serrana/ Revalidada: UFRG; 9- Médica, Multivix Cachoeiro; 10- Médico, Universidade Federal de Sergipe Campus Lagarto; 11-Dentista, Purify Institute Clínica; 12- Dentista, Universidade de Mogi das Cruzes; 13- Dentista, Pós-Doutorado em University of Michigan, Estados Unidos da América.

Dados da publicação: Artigo recebido em 01 de Julho e publicado em 21 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-3515-3527>

Autor correspondente: Camila Maganhin Luquetti cmaganhinmed@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

A toxina botulínica é um neuromodulador injetável derivado de neurotoxinas produzidas por *Clostridium botulinum*, a bactéria responsável pelo botulismo. Através da inibição da neurotransmissão entre terminações nervosas periféricas e fibras musculares, a toxina botulínica enfraquece ou paralisa o músculo esquelético. Inicialmente usada para indicações médicas, a injeção de toxina botulínica agora se tornou um dos procedimentos mais solicitados no rejuvenescimento facial.

Quando usada adequadamente, a injeção de toxina botulínica é um método seguro para melhorar defeitos cosméticos causados ou exacerbados pela contração muscular, como ritídeos glabulares proeminentes. Os efeitos da toxina botulínica são transitórios; a função muscular normalmente retorna à linha de base dentro de alguns meses com dor crônica refratária ao tratamento clínico e com atraso diagnóstico [1].

A relevância clínica de *C. botulinum*, um bacilo gram-positivo, foi reconhecida pela primeira vez em 1897, quando a toxina produzida pelo organismo foi identificada como o agente etiológico do botulismo [1,2]. Desde então, sete sorotipos de toxina botulínica (A, B, C1, D, E, F e G) produzidos por diferentes cepas da bactéria foram identificados. As propriedades farmacológicas dos sorotipos diferem, e apenas os sorotipos A e B estão disponíveis para uso clínico [3-5]. A toxina botulínica tipo A é a forma mais comum de toxina botulínica usada na prática clínica estética.

A utilidade clínica da toxina botulínica inicialmente se tornou evidente no tratamento do estrabismo [6]. Posteriormente, a toxina botulínica tem sido utilizada para uma variedade de outras condições médicas caracterizadas por hiperatividade muscular, incluindo blefaroespasmos, espasmo hemifacial e distonia cervical [7-9].

A utilidade clínica da toxina botulínica decorre da capacidade da toxina de prevenir a contração muscular através da inibição da liberação de acetilcolina das células nervosas periféricas nas junções neuromusculares [10]. As toxinas botulínicas são peptídeos que são compostos por uma cadeia pesada e uma cadeia leve. Depois que a cadeia pesada da toxina injetada se liga aos receptores nas extremidades terminais das células nervosas, o peptídeo entra no citoplasma através da endocitose. Uma vez no

citoplasma, a cadeia leve cliva os componentes do SNARE (receptor de proteína de ligação do fator sensível à N-etilmaleimida solúvel), um complexo de proteínas necessárias para a exocitose da acetilcolina. Os locais de clivagem dentro do complexo da proteína SNARE diferem entre os sorotipos; enquanto os tipos de toxina botulínica A, C1 e E clivam SNAP-25 (proteína associada ao sinaptossomo de 25 kd), os sorotipos B, D, F e G clivam VAMP (proteína de membrana associada à vesícula).

Como resultado dessa clivagem, a acetilcolina permanece no neurônio, onde é incapaz de se ligar aos receptores nas fibras musculares e estimular a contração muscular (quimodenervação). O efeito inibitório da toxina botulínica é temporário; a recuperação da função muscular geralmente se torna clinicamente evidente aproximadamente três meses após o tratamento, à medida que a junção neuromuscular começa a se recuperar. O desenvolvimento de novas extremidades nervosas colaterais pode ser parcialmente responsável pela recuperação; no entanto, esses botões terminais parecem ser transitórios, e a recuperação do terminal nervoso original eventualmente ocorre [11].

A toxina botulínica agora é utilizada para múltiplas preocupações cosméticas que podem ser melhoradas com o relaxamento muscular local, como outros ritídeos dinâmicos na face superior e linhas de pele localizadas na parte inferior da face e pescoço [12-13].

Pretende-se discutir o uso da toxina botulínica, seus efeitos colaterais e possibilidades de tratamento.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre endometriose, com os seguintes descritores: “Botulinum toxin”, “cosmetic indications”, “treatment” and “specific sites”, com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e conceituadas na comunidade acadêmica, com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a dermatologia, com referências teóricas na articulação dos conceitos e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de março a maio de 2024, com

descritores em inglês “Botulinum toxin”, “cosmetic indications”, “treatment” and “specific sites”, com correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com total de 51 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Dois sorotipos de toxina botulínica foram formulados para uso clínico, incluindo a toxina botulínica tipo A (o sorotipo mais comum usado para aplicações cosméticas) e a toxina botulínica tipo B. Para evitar confusão entre produtos, em 2009, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA recomendou o uso de nomes específicos, em vez de sorotipos, para se referir às formulações disponíveis de toxina botulínica [14]. As formulações comercialmente disponíveis de toxina botulínica tipo A na América do Norte incluem onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA e prabotulinumtoxinA [15].

Desde 1992, a toxina botulínica tem sido usada cosmeticamente em vários ambientes clínicos, desde o tratamento simples de linhas faciais até a escultura facial mais avançada. Exemplos de condições que foram tratadas com sucesso com a toxina botulínica incluem:

1. Rhytides glabellar;
2. Linhas horizontais na testa;
3. Linhas cantais laterais (pés de galinha);
4. Sobrancelha deprimida;
5. Músculo orbicular hipertrófico (pequena abertura palpebral);
6. Rhytides da contração do músculo nasal superior (linhas de coelho);
7. Ponta nasal caída
8. Hipertrofia massétera
9. Linhas horizontais do pescoço
10. Bandas platísmicas no pescoço

Em geral, os efeitos clínicos da toxina botulínica começam a aparecer em um a três dias, atingem o pico em uma a quatro semanas e diminuem gradualmente após três a quatro meses [16]. No entanto, a duração da resposta depende do local da injeção, da



dose e da formulação específica da toxina botulínica utilizada [17]. Alguns pacientes, particularmente aqueles que receberam injeções repetidas na mesma área, podem experimentar benefícios por seis meses ou mais. Isso pode ser pelo menos parcialmente devido ao desenvolvimento de atrofia muscular [18].

As conversões de dose entre as formulações não são padronizadas, e é concebível que estudos que utilizam diferentes doses desses agentes possam encontrar resultados conflitantes. Como exemplo, a duração da ação da toxina botulínica é dependente da dose.

Com base em estudos em pacientes com hiperidrose e distonia cervical, foi proposto que a abobotulinumtoxinA pode se difundir mais extensivamente no tecido do que a onabotulinumtoxinA, o que pode contribuir para uma maior incidência de efeitos adversos [55-58]. No entanto, estudos adicionais são necessários para confirmar se esses achados são aplicáveis ao uso cosmético [19,20].

Estudos sugerem que a incobotulinumtoxinA e a onabotulinumtoxinA têm níveis semelhantes de potência clínica, segurança e duração do efeito quando usadas para indicações médicas [21-23], e ensaios randomizados compararam a eficácia da incobotulinumtoxinA e da onabotulinumtoxinA para uso cosmético. Em um estudo de 12 semanas comparando o tratamento de linhas glabulares moderadas a graves com incobotulinumtoxinA (n = 284) versus onabotulinumtoxinA (n = 97), os dois agentes foram igualmente eficazes [24]. Além disso, um ensaio intraindividual com 12 pacientes encontrou eficácia semelhante entre esses agentes no tratamento de ritidas periorbital. Ensaios randomizados suportam eficácia comparável de prabotulinumtoxinA e onabotulinumtoxinA para linhas glabulares e pés de galinha [68,69].

Contraindicações absolutas à injeção de toxina botulínica incluem infecção no local da injeção ou hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto. AbobotulinumtoxinA não deve ser administrada a pacientes com alergia à proteína do leite de vaca; essa limitação não se aplica à onabotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA ou rimabotulinumtoxinB.

As contraindicações relativas ao tratamento incluem distúrbios neuromusculares que podem amplificar o efeito da toxina, como miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert, miopatias ou esclerose lateral amiotrófica. Também deve-se ter cuidado em

pacientes que tomam medicamentos que podem interferir na transmissão neuromuscular (por exemplo, aminoglicosídeos, inibidores da colinesterase, quinidina, sulfato de magnésio, succinilcolina e bloqueadores não despolarizantes do tipo curare) [25, 26].

A injeção de onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA e rimabotulinumtoxinB geralmente deve ser evitada em mulheres grávidas. Uma abordagem semelhante é adotada para a prabotulinumtoxinA, uma vez que os dados são considerados insuficientes para confirmar o nível de risco de resultados adversos do desenvolvimento [27]. Os riscos de transmissão materno-infantil da toxina botulínica em mulheres lactantes são desconhecidos; assim, evitamos seu uso nesta população.

A familiaridade com a anatomia facial e a função muscular facial é essencial para a técnica adequada. A injeção inadequada pode resultar em resultados cosmeticamente desfavoráveis ou incapacidade funcional. Por exemplo, a injeção de toxina botulínica para linhas horizontais da testa pode resultar em abaixamento desagradável da sobrancelha se o músculo frontal estiver excessivamente enfraquecido.

Antes do tratamento, o clínico deve determinar se as preocupações do paciente são apropriadas para o tratamento com toxina botulínica. A toxina botulínica é eficaz para preocupações estéticas causadas pela contração muscular subjacente. Indivíduos com outros sinais de envelhecimento, como lentigines, telangiectasias, alterações de textura e frouxidão da pele, muitas vezes exigem procedimentos cosméticos adicionais para alcançar um rejuvenescimento satisfatório [28-30].

Se o defeito cosmético puder ser melhorado com a toxina botulínica e as características do paciente não indicarem que o tratamento seja contra-indicado, o paciente deve ser completamente informado sobre a duração esperada do benefício do tratamento, a necessidade de retratamento e os potenciais efeitos adversos da injeção de toxina botulínica. Os pacientes que têm expectativas irrealistas sobre os resultados do tratamento provavelmente permanecerão insatisfeitos, independentemente do resultado clínico. Descobrimos que fotografias digitais, tiradas antes e depois do tratamento, são úteis para avaliar a melhoria. Como a toxina botulínica enfraquece ou paralisa os músculos, o efeito das injeções em outras funções corporais também deve ser considerado.



A dor da injeção é bem tolerada por muitos pacientes. Além do uso de salina preservada, a dor da injeção pode ser minimizada com a aplicação de gelo no local do tratamento antes do tratamento ou o uso de agentes anestésicos tópicos ou anestesia vibracional.

É mais provável que os hematomas ocorram após injeções periorbital e perioral. Evitar inibidores da função plaquetária por 7 a 10 dias antes da injeção periorbital (por exemplo, aspirina, vitamina E, álcool) é preferível em pacientes que podem descontinuar esses agentes com segurança.

Durante o tratamento, uma seringa de insulina de pequeno volume (por exemplo, 0,3 mL) com uma agulha de pequeno diâmetro é normalmente usada para injeção. A dose apropriada de toxina botulínica é determinada pelo local do tratamento e pela massa muscular; os homens geralmente têm músculos faciais mais fortes e maiores e exigem doses mais altas do que as mulheres. O número de injeções e o espaçamento apropriado das injeções dependem do defeito cosmético específico. Marcos anatômicos locais são usados para orientar a colocação de injeções [31-33].

Muitos clínicos, incluindo nós mesmos, às vezes massageiam o local do tratamento após a injeção na tentativa de espalhar a toxina, o que teoricamente poderia aumentar a eficácia do tratamento. O benefício deste procedimento não foi formalmente estudado e, se realizado, deve-se ter cuidado para evitar a massagem em uma direção que possa promover o movimento da toxina para áreas não direcionadas. Geralmente evitamos a massagem para locais de injeção acima da sobrancelha devido à preocupação em induzir a ptose da sobrancelha.

Ao tratar a região periorbital, aplicamos uma pressão direta suave imediatamente após a retirada da agulha para reduzir a ocorrência de hematomas. Para minimizar a propagação excessiva da toxina, instruímos os pacientes a permanecerem eretos por pelo menos duas a quatro horas após a injeção e recomendamos que eles evitem pressionar ou esfregar as áreas tratadas por 24 horas. Também dizemos aos pacientes para contrair e relaxar os músculos tratados o máximo possível por duas a três horas após o procedimento. Em teoria, a contração muscular pode facilitar a captação da toxina pelos neurônios, acelerando o aparecimento de benefício clínico [34].



Os fabricantes de onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA e prabotulinumtoxinA recomendam que os tratamentos sejam espaçados por pelo menos três meses. No entanto, para pacientes nos quais a resposta ao tratamento é imprevisível (pacientes que recebem um tratamento inicial ou uma mudança de dosagem), agendamos uma consulta para reavaliação de duas a três semanas após o tratamento. Se o efeito desejado não tiver sido alcançado, realizamos injeções adicionais naquele momento para melhorar os resultados do tratamento; as injeções subsequentes são realizadas em intervalos mais longos. Em pacientes que receberam grandes doses (por exemplo, mais de 100 unidades de onabotulinumtoxinA), esperamos de um a dois meses antes de administrar injeções de retoque na tentativa de reduzir o risco de imunogenicidade.

Quando os pacientes são adequadamente selecionados e a dosagem adequada e a técnica de injeção são utilizadas, o uso de toxina botulínica para indicações cosméticas parece ser relativamente seguro [35-37]. Os efeitos colaterais geralmente são leves e transitórios e mais comumente incluem inchaço ou hematomas no local da injeção, dor de cabeça leve ou sintomas semelhantes aos da gripe [38]. O comprometimento indesejado da função muscular também pode ocorrer, mas geralmente está associado a uma técnica de injeção ruim ou à seleção inadequada do paciente. Como doses menores são menos propensas a causar efeitos adversos não intencionais, é aconselhável uma abordagem conservadora ao tratamento.

A colocação inadequada de injeções ou difusão da toxina em áreas não direcionadas após a injeção pode resultar em fraqueza muscular excessiva que pode causar desfiguração temporária ou deficiências funcionais. Alguns defeitos cosméticos, como ptose da pálpebra e uma sobrelanceira que aparece em um questionário, podem ser melhorados com intervenções terapêuticas. Em outros casos, a melhora depende do efeito decrescente da toxina botulínica ao longo do tempo [39-43].

A toxina botulínica pode ser usada em conjunto com outros procedimentos estéticos para melhorar os resultados clínicos. Pacientes submetidos a injeção de preenchedores cosméticos, resurfacing a laser ablativo, ultrassom microfocado ou cirurgias estéticas faciais podem se beneficiar do uso concomitante de toxina botulínica [44].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A toxina botulínica, o agente causador do botulismo, é usada clinicamente para uma variedade de indicações. Através da inibição controlada da neurotransmissão local, as injeções de toxina botulínica melhoram as preocupações estéticas que são causadas ou exacerbadas pela contração muscular. O efeito do tratamento é temporário; a recuperação muscular geralmente se torna clinicamente evidente alguns meses após o tratamento.

A seleção cuidadosa do paciente e a educação do paciente, bem como a compreensão completa da anatomia da cabeça e do pescoço e a técnica de injeção apropriada são críticas para a obtenção dos resultados desejados e a minimização dos efeitos adversos. As complicações comuns da injeção de toxina botulínica incluem inchaço transitório, hematomas e dor de cabeça. Quando administrados adequadamente, os efeitos adversos graves associados ao uso de toxina botulínica para indicações cosméticas são raros.

REFERÊNCIAS

1. DasGupta BR. Structures of botulinum neurotoxin, its functional domains, and perspectives on the crystalline type A toxin. In: *Therapy with Botulinum Toxin*, Jankovic J, Hallett M (Eds), Marcel Dekker, 1994. p.15.
2. Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 1997; 40:317.
3. Burke GS. Notes on *Bacillus botulinus*. *J Bacteriol* 1919; 4:555.
4. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 2001; 8 Suppl 5:21.
5. Dolly JO, Lisk G, Foran PG, et al. Insights into the extended duration of neuroparalysis by botulinum neurotoxin A relative to the other shorter-acting serotypes: differences between motor nerve terminals and cultured neurons. In: *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin*, 1st ed, Brin MF, Jankovic J, Hallett M (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p.91.
6. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87:1044.
7. Wabbels B, Reichel G, Fulford-Smith A, et al. Double-blind, randomised, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm (Vienna)* 2011; 118:233.
8. Carruthers J, Stubbs HA. Botulinum toxin for benign essential blepharospasm, hemifacial spasm and age-related lower eyelid entropion. *Can J Neurol Sci* 1987; 14:42.



9. Borodic GE, Cheney M, McKenna M. Contralateral injections of botulinum A toxin for the treatment of hemifacial spasm to achieve increased facial symmetry. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90:972.
10. Giordano CN, Matarasso SL, Ozog DM. Injectable and topical neurotoxins in dermatology: Basic science, anatomy, and therapeutic agents. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:1013.
11. Meunier FA, Schiavo G, Molgó J. Botulinum neurotoxins: from paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. *J Physiol Paris* 2002; 96:105.
12. Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin type A: history and current cosmetic use in the upper face. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20:71.
13. Carruthers J, Carruthers A. Botulinum toxin A in the mid and lower face and neck. *Dermatol Clin* 2004; 22:151.
14. Lowe NJ, Yamauchi P. Cosmetic uses of botulinum toxins for lower aspects of the face and neck. *Clin Dermatol* 2004; 22:18.
15. Dayan SH, Maas CS. Botulinum toxins for facial wrinkles: beyond glabellar lines. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2007; 15:41.
16. Fagien S, Carruthers JD. A comprehensive review of patient-reported satisfaction with botulinum toxin type a for aesthetic procedures. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122:1915.
17. Carruthers A, Carruthers J, Lei X, et al. OnabotulinumtoxinA treatment of mild glabellar lines in repose. *Dermatol Surg* 2010; 36 Suppl 4:2168.
18. Blitzer A, Brin MF, Keen MS, Aviv JE. Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119:1018.
19. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm175013.htm (Accessed on March 28, 2011).
20. Flynn TC. Botulinum toxin: examining duration of effect in facial aesthetic applications. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11:183.
21. Murray C, Solish N. Botulinum toxin injections. In: *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 2nd ed, Wolverton, SE (Eds), Elsevier Inc, 2007. p.851.
22. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, et al. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:459.
23. Simonetta Moreau M, Cauhepe C, Magues JP, Senard JM. A double-blind, randomized, comparative study of Dysport vs. Botox in primary palmar hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2003; 149:1041.
24. Trindade de Almeida AR, Marques E, de Almeida J, et al. Pilot study comparing the diffusion of two formulations of botulinum toxin type A in patients with forehead hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007; 33:S37.
25. Cliff SH, Judodihardjo H, Eltringham E. Different formulations of botulinum toxin type A have different migration characteristics: a double-blind, randomized study. *J Cosmet Dermatol* 2008; 7:50.
26. Pickett A, Dodd S, Rzany B. Confusion about diffusion and the art of misinterpreting data when comparing different botulinum toxins used in aesthetic applications. *J Cosmet Laser Ther* 2008; 10:181.
27. Kane M, Donofrio L, Ascher B, et al. Expanding the use of neurotoxins in facial aesthetics: a consensus panel's assessment and recommendations. *J Drugs Dermatol* 2010; 9:s7.
28. Jost WH, Blümel J, Grafe S. Botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins (XEOMIN) in focal dystonia. *Drugs* 2007; 67:669.
29. Dressler D. [Pharmacological aspects of therapeutic botulinum toxin preparations]. *Nervenarzt* 2006; 77:912.
30. Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, et al. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm (Vienna)* 2006; 113:303.



31. Dressler D. Routine use of Xeomin in patients previously treated with Botox: long term results. *Eur J Neurol* 2009; 16 Suppl 2:2.
32. Jankovic J. Clinical efficacy and tolerability of Xeomin in the treatment of blepharospasm. *Eur J Neurol* 2009; 16 Suppl 2:14.
33. Dressler D. Comparing Botox and Xeomin for axillar hyperhidrosis. *J Neural Transm (Vienna)* 2010; 117:317.
34. Sattler G, Callander MJ, Grablowitz D, et al. Noninferiority of incobotulinumtoxinA, free from complexing proteins, compared with another botulinum toxin type A in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg* 2010; 36 Suppl 4:2146.
35. Prager W, Wissmüller E, Kollhorst B, et al. Comparison of two botulinum toxin type A preparations for treating crow's feet: a split-face, double-blind, proof-of-concept study. *Dermatol Surg* 2010; 36 Suppl 4:2155.
36. Rzany BJ, Ascher B, Avelar RL, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose, Phase III, Non-Inferiority Study Comparing PrabotulinumtoxinA and OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Moderate to Severe Glabellar Lines in Adult Patients. *Aesthet Surg J* 2020; 40:413.
37. Cheon HI, Jung N, Won CH, et al. Efficacy and Safety of Prabotulinumtoxin A and Onabotulinumtoxin A for Crow's Feet: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Split-Face Study. *Dermatol Surg* 2019; 45:1610.
38. Allergan, Inc. Botox Cosmetic (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex (prescribing information). Allergan, Inc, Irvine, CA 2005.
39. Feily A, Fallahi H, Zandian D, Kalantar H. A succinct review of botulinum toxin in dermatology; update of cosmetic and noncosmetic use. *J Cosmet Dermatol* 2011; 10:58.
40. Jeuveau (prabotulinumtoxinA-xvfs) for injection, for intramuscular use. US FDA approved product information; Santa Barbara, CA: Evolus Inc; February 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761085s000lbl.pdf
41. Matarasso SL. Comparison of botulinum toxin types A and B: a bilateral and double-blind randomized evaluation in the treatment of canthal rhytides. *Dermatol Surg* 2003; 29:7.
42. Giordano CN, Matarasso SL, Ozog DM. Injectable and topical neurotoxins in dermatology: Indications, adverse events, and controversies. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:1027.
43. Brin MF, Boodhoo TI, Pogoda JM, et al. Safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of facial lines: a meta-analysis of individual patient data from global clinical registration studies in 1678 participants. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:961.
44. Carruthers J, Burgess C, Day D, et al. Consensus Recommendations for Combined Aesthetic Interventions in the Face Using Botulinum Toxin, Fillers, and Energy-Based Devices. *Dermatol Surg* 2016; 42:586.