



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera**

Actualización sobre la aplicación de la Toxina Botulínica tipo A en la estética facial.

***Update on the application of Botulinum Toxin type A in
facial aesthetics.***

Alumno:

Arivaldo Santos Nascimento Junior
Arivaldo.Santos@Alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

MD Joao Francisco de Oliveira Neto
Joaofrancisco.deoliveiraneto@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos:

Primero agradezco a Dios por haberme mantenido en el camino correcto durante la realización de este proyecto de investigación con salud y fuerza para llegar al final.

Agradezco a mi familia, mi padre, madre, hermana y abuelos, el apoyo que siempre me han brindado a lo largo de mi carrera, la confianza en mi nuevo ciclo y apoyo emocional.

Me gustaría agradecer especialmente a mi tutor por el aliento y la dedicación de su tiempo limitado a mi proyecto de investigación.

También quiero agradecer a la Universidad Abierta Interamericana, y a todos los profesores de mi curso por la alta calidad de la educación ofrecida.

Actualización sobre la aplicación de la Toxina Botulínica tipo A en la estética facial.

Update on the application of Botulinum Toxin type A in facial aesthetics.

Autores: 1° Arivaldo S. Nascimento Júnior, João Francisco de O. Neto

Resumen

Introducción: La aplicación de la toxina botulínica como terapéutica para las arrugas faciales es el procedimiento estético que se realiza con mayor frecuencia en el mundo. Desde su liberación por la FDA para el uso cosmético en el 2002, la neurotóxica de tipo A se viene utilizando en el tratamiento de diversos trastornos relacionados con la hiperactividad muscular localizada y diversas otras patologías de la facie que tienen impacto estético. Conocer sus indicaciones y cómo hacer el tratamiento adecuado en cada región puede ser una buena herramienta en la práctica de la medicina estética. **Material y métodos:** Se llevó a cabo una búsqueda sistematizada en las siguientes bases de datos: PubMed, medline y Scielo. Tomando en consideración artículos de investigación clínica publicados después del año 2000, con especial interés en las publicaciones realizadas en los últimos 10 años. **Resultados:** En la búsqueda encontrados 417 artículos por las palabras claves (Toxin Botulinic type A/Aesthetic), de los cuales pasaron por el filtro de tiempo, revisión de TÍTULO/ABSTRACT analizando el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión restando 31 trabajos FULL TEXT donde encontramos la facie dividida en 3 partes iguales y con tratamientos de BoNT-A para cada grupo muscular. **Conclusión:** La toxina botulínica de tipo A sigue siendo el tratamiento estético más utilizado en el mundo, gracias a la baja complejidad, seguridad y efectividad. El tercio superior es el que mejor impacto estético presenta seguido por los tercios medio e inferior que experimentan mejor efecto cuando combinados con otras terapias.

Palabras Clave: Toxina Botulínica Tipo A; Skin Age; Estetica facial; Cosmetic Techniques / standards; Neurotoxins/administration and dosage; Botulinum Toxins Type A Aesthetic

Abstract

Background: The application of botulinum toxin as a therapy for facial wrinkles is the most frequently performed cosmetic procedure in the world. Since its release by the FDA for cosmetic use in 2002, the neurotoxic type A has been used in the treatment of various disorders related to localized muscle hyperactivity and various other pathologies of the face that have aesthetic impact. Knowing its indications and how to do the appropriate treatment in each region can be a good tool in the practice of aesthetic medicine. **Material and methods:** A systematic search was carried out in the following databases: PubMed, medline and Scielo. Taking into consideration clinical research articles published after the year 2000, with special interest in the publications made in the last 10 years. **Results:** In the search, 417 articles were found for the keywords (Toxin Botulinic type A / Aesthetic), of which they passed through the time filter, TITLE / ABSTRACT review analyzing compliance with the inclusion and

*exclusion criteria, 31 FULL TEXT articles where we found the face divided into 3 equal parts and with BoNT-A treatments for each muscle group. **Conclusion:** Botulinum toxin type A continues to be the most widely used aesthetic treatment in the world, thanks to the low complexity, safety and effectiveness. The upper third is the one with the best aesthetic impact, followed by the middle and lower thirds that experience the best effect when combined with other therapies.*

Keywords: Toxina Botulínica Tipo A; Skin Age; Estetica facial; Cosmetic Techniques / standards; Neurotoxins/administration and dosage

INTRODUCCIÓN

La aplicación de la toxina botulínica como terapéutica en la estética facial es el procedimiento cosmético que se realiza con mayor frecuencia en el mundo según la International Society Of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS), las principales afecciones tratadas son: las arrugas dinámicas del tercio superior, pero también es efectiva en el tratamiento de otras patologías como, blefaroespasmio, estrabismo, distonía cervical, migrañas, hiperhidrosis y espasmos musculares.^{1,26,27}

Deseamos en este trabajo poder actualizar las terapias disponibles de la toxina botulínica en la medicina estética.

Historia

La toxina botulínica es una potente neurotoxina derivada de la bacteria anaerobia llamada *Clostridium botulinum*, que fue usada por primera vez en el final de la década del 60 por el oftalmólogo americano Alan B. Scott que buscaba el tratamiento no quirúrgico del estrabismo, publicó su trabajo sobre el tema en el 1973 confirmando la efectividad de la Toxina botulínica tipo A como una alternativa terapéutica no quirúrgica para el tratamiento de esta patología.^{2,26}

29 años después, en el 2002 fue cuando la **U.S. Food and Drug Administration (FDA)** aprobó para uso cosmético comercialmente disponible con la marca **Botox®** del laboratorio Allergan, para tratar los músculos glabellares, que forman las líneas de expresión por atrofia dérmica y contracción repetitiva de los músculos de la frente. Finalmente en el 2013, se liberó la aplicación en la región lateral del músculo orbicular del ojo, terapéutica para las famosas "Patas de gallo".³

Actualmente, en Argentina, la autoridad nacional reguladora de medicamentos, la ANMAT, cuenta con 3 tipos de toxina botulínica de tipo A aprobadas para el uso medicinal que son: **Botox®, Dysport® y Xeomin®** (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación entre las distintas toxinas botulínicas aprobadas.

	ONABOTULINUMTOXINA (BOTOX)	ABOBOTULINUMTOXINA (DYSPOBT)	INCOBOTULINUMTOXINA (XEOMIN)
Empresa	Allergan	Ipsen/Galderma	Merz
Serotipo	A1	A1	A1
Aprobación FDA	2002	2009	2011
Peso molecular (kDa)	900	500 - 900	150
Carga proteica de neurotoxina (ng/vial)	4,8	12,5	0,6
Presentación	Secado al Vacío	Liofilizado	Liofilizado
Cadena de Frio	Si	Si	No
Excipientes	Albumina Humana (0.5mg) ClNa (0.9mg)	Albumina Humana (0.125mg) Lactosa (2.5mg)	Albumina Humana (1mg) Sacarosa (5mg)

Mecanismo de Acción

La toxina botulínica se ha utilizado por más de 20 años en el tratamiento de una variedad de condiciones estéticas y patológicas, todas gracias a su mecanismo de acción, que posibilita diferentes variables, para facilitar la comprensión dividimos en 4 efectos principales. 4,5,26,30

1. Ese mecanismo de acción se dirige al complejo SNARE y SNAP25, proteínas involucradas en la fusión de vesículas que contienen neurotransmisores en la membrana plasmática para su liberación en las sinapsis. La toxina es una proteasa dependiente de zinc, que luego cliva enlaces específicos entre proteínas en este complejo, evitando la liberación de acetilcolina, neurotransmisor responsable por la contracción muscular, resultando en la parálisis muscular temporal;
2. Inhibición del reflejo espinal a través del bloqueo de fibras musculares intrafusales;
3. Bloqueo de fibras autonómicas del músculo liso y glándulas exocrinas, hasta ahora, parece que la acción de BT en el sistema nervioso autónomo no difiere de su acción en la sinapsis neuromuscular estriada;
4. Actúa en la sustancia P (SP), neuropéptido involucrado en la percepción del dolor, vasodilatación e inflamación neurogénica, pueden ser bloqueados por la toxina botulínica.

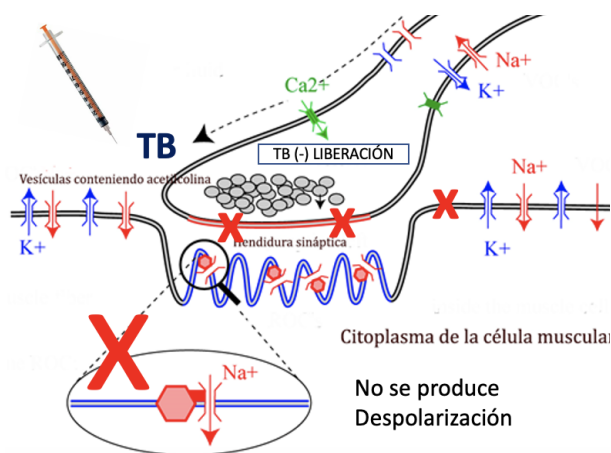


FIGURA 1 – Mecanismo de Acción TB

Divisiones de la Facie y su musculatura

Para mejor explicar las diferentes aplicaciones de la toxina botulínica en la estética facial, se usará una de las divisiones anatómicas de la facie que toma en consideración la altura del rostro y lo divide en 3 tercios. Esta división es derivada de análisis cefalométricos y medidas matemáticas estandarizadas y aceptadas universalmente. 6,31

La Altura Facial se divide en 3 tercios iguales (fig. 2), el tercio superior (TS) va desde el trichion a la glabella, el tercio medio (TM) desde la glabella al punto subnasal y el tercio inferior (TI) desde el último punto al mentón. En cada grupo se indicarán los principales músculos a tratar. 7

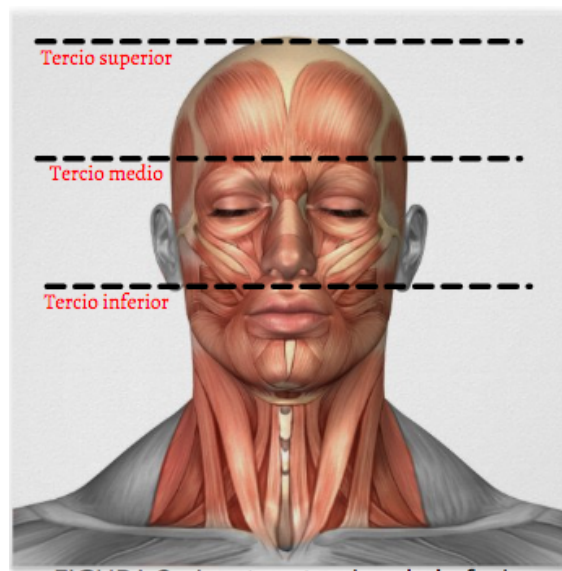


FIGURA 2 - Los tres tercios de la facie

Tercio Superior

Frente

Los principales músculos del TS que pueden ser tratados se dividen en superficiales (frontal, prócer), intermedio (depressor superciliar) y músculos profundos (corrugador superciliar).

El músculo prócer se encuentra en la región de la glabella y se extiende desde la raíz nasal hasta la piel que recubre la porción central inferior de la frente, junto con el músculo frontal producen arrugas transversales de la piel y el entrecejo. 11,15,14,29

Ojos

El músculo orbicular del ojo que rodea la apertura externa de la cavidad orbitaria y sus fibras forman una elipse completa alrededor del ojo para terminar debajo de los puntos de origen. Por lo tanto, el orbicular del ojo se considera el esfínter ocular y genera las arrugas laterales externas conocidas como "patas de gallo".^{8,11,12,29}

Tercio Medio

Nariz

Los músculos de la nariz incluyen los músculos nasal, músculo depresor del tabique nasal que generan las arrugas nasales conocidas como "bunny lines" y músculo elevador del labio superior y del ala de la nariz responsables de la formación de la sonrisa gingival, dada por la elevación exagerada de estos músculos. ^{9,13,22}

Tercio Inferior

Lábios

El músculo principal (y también el componente principal) de los labios es el orbicular de los labios, este músculo rodea la fisura oral y cierra los labios cuando se activa, su activación completa aprieta los labios y es responsable de la formación de las arrugas conocidas como "código de barras". ^{10,16,21,22}

MATERIALES Y MÉTODOS

Una búsqueda exhaustiva de producciones científicas relacionadas a las palabras claves propuestas partir de la revisión sistemática con base en PubMed, MEDLINE e Scielo, revisando y buscando los resultados que se dirijan a las terapéuticas actuales usadas en la práctica médica, donde se unificarán los resultados divididos en la forma propuesta en el marco teórico y contestando los objetivos específicos de este trabajo. Fueron seleccionados 31 artículos que tratan sobre los tratamientos estéticos de la facie que se hicieron utilizando la toxina botulínica tipo A (BoNT-A).

Los resultados serán divididos en 3 categorías, que corresponden a las divisiones de la facie humana. Donde describiremos las indicaciones de cada zona más relevantes de las publicaciones que seleccionamos.

Como criterio de inclusión seleccionamos adultos mayores a 18 años, publicaciones con la TB de tipo A, tratamientos con fines estéticos, y terapéutica con impacto en la estética facial. Los criterios de exclusión fueron las patologías de la facie sin

impacto estético, publicaciones que utilizaron TB de tipo B, y trabajos con toxinas no aprobados en Argentina, trabajos realizados antes del 2010.

RESULTADOS

A partir de la base de datos Pubmed se busco las palabras claves (Toxin Botulinic type A/Aesthetic) fueron encontrados 417 artículos, de los cuales pasaron por el filtro de tiempo (01/01/2010 hasta el 01/01/2021) resultando en 294 que fueron sometidos a una revisión de TITULO/ABSTRACT en que 158 no estaban relacionados, 31 combinaba con otras terapéuticas y 20 tenia como enfoque sexo y etnia especificas, restando 85 artículos de los cuales se seleccionaron 31 FULL TEXT. (FIGURA 3)

Los resultados revisados están detallados separados por tercios y grupos musculares tratados y los principales sitios de infiltración de acuerdo a los consensos. (FIGURA 4)

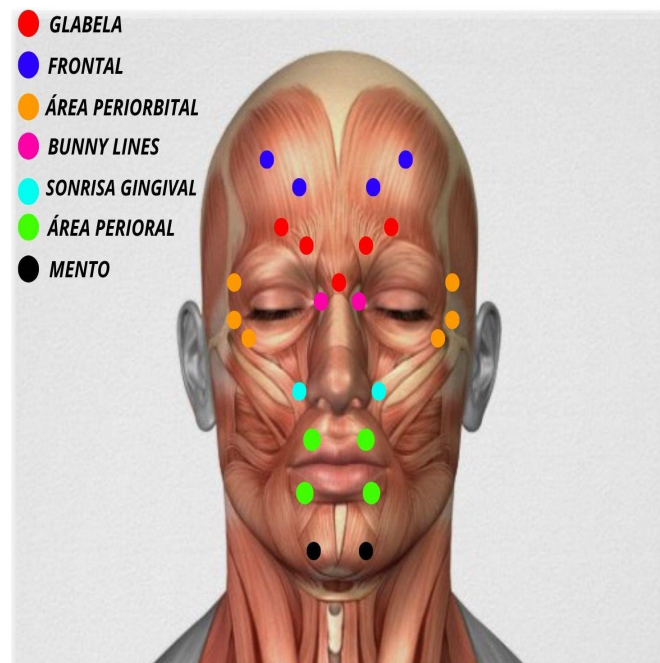
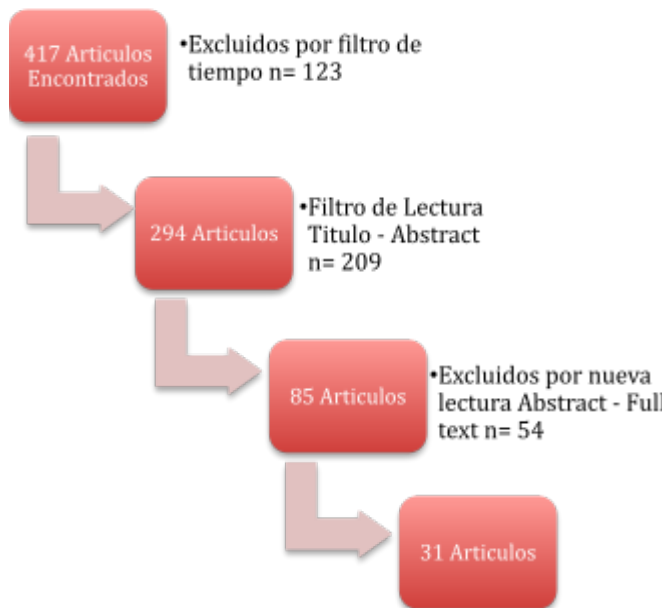


FIGURA 4
TECNICAS MAS UTILIZADAS EN LOS TRES TERCIOS DE LA FACE.



(FIGURA 3 - Selección de Artículos)

Tercio superior

GLABELA

En el 2015 Goo yu et al. publicaron un meta análisis donde se estudiaron 1474 sujetos tratados con BoNT-A en la región de la glabella, y comprobaron el significativo resultado efectivo sobre los pacientes tratados con placebo y con pocas o raras complicaciones.

Ballard TNS et al. en el 2019 un estudio de tipo clínico sobre 50 pacientes demostró que más del 50% de los pacientes tuvieron relajación significativa de las arrugas estáticas de esta región.

El tratamiento de las líneas glabellares con BoNTA es exitoso y predecible, se pide a los pacientes que frunzan el ceño antes de la inyección mientras se palpa el cuerpo muscular más grande de los músculos procerus y corrugadores. Se recomienda una inyección de cinco puntos, con un punto en el procerus y dos puntos en cada corrugador que deben estar a 0,5 -1 cm de los bordes orbitarios superiores e internos a las líneas pupilares medias, eso para que no conduzca a una ptosis local de la palpebra.^{11,12,13,29}

Se nota una reducción parcial del complejo glabellar al tercer día después de la aplicación de la TBA,

llegando a reducción máxima de la tonía muscular dos semanas después de la aplicación con reducción de las líneas dinámicas del entrecejo un mes después del tratamiento.^{1,25,28,29}

FRONTAL

B Ascher et al. 2010 describe que la inyección de BoNT-A en la frente es segura y eficaz para debilitar las arrugas horizontales y como describe demuestra Ballard 2019 aproximadamente el 40% de los pacientes tratados en su estudio mejoraron significativamente el grado de las arrugas estáticas de la frente.

El músculo frontal es un músculo delgado y grande que se adhiere estrechamente a la piel, su contracción levanta las cejas y el párpado superior, provocando la formación de arrugas horizontales en la frente. Para realizar una buena técnica se debe dejar movilidad en las áreas por encima de la ceja manteniendo la proyección normal de las mismas y algo de movimiento mímico.

El procedimiento correcto es elegir cinco o siete lugares de inyección con una distribución triangular en mujeres y recto en los hombres, en una posición no inferior a la mitad entre la línea del cabello y la ceja, el último punto va en el borde distal de las cejas para que esa pueda proyectarse y generar un resultado natural.^{11,14,15}

ÁREA PERIORBITAL

Ascher et al. en un estudio doble ciego placebo controlado con 218 pacientes demostró la seguridad y efectividad con bajas dosis de la toxina botulínica en esta región. Las patas de gallo son arrugas orbitales laterales dinámicas que aparecen al sonreír y arrugas estáticas en esta región causadas por el fotoenvejecimiento que deja la piel laxa (Aunque el tratamiento con BoNT-A es eficaz para reducir las líneas hipercinéticas, el no es adecuado para tratar las arrugas estáticas causadas por el fotoenvejecimiento o los hábitos de sueño).^{11,16}

Son tres los sitios de inyección laterales (en un ángulo de 20 a 30 ° con la piel) en cada ojo son suficientes para relajar la parte del músculo orbicular de los ojos que es responsable por las arrugas periorbitarias.¹⁶ Al elegir el sitio de inyección superior justo debajo de la ceja, se puede lograr un estiramiento estéticamente agradable de la parte lateral de la ceja como un efecto adicional beneficioso de este tratamiento.^{11,17}

Tercio Medio

BUNNY LINES

Las arrugas nasales en abanico (también conocidas como líneas de conejo) ocurren como resultado de la contracción de la porción transversal del músculo nasal y del músculo orbicular medial inferior. Estos pueden tratarse con una sola inyección en la línea media en la parte alta del dorso nasal o 2 inyecciones en la cara lateral de la pared nasal por encima del surco nasofacial. Los puntos de inyección se mantienen en el alto de la nariz y superficial con el fin de evitar la ptosis del labio superior.13,22

Tercio Inferior

El uso de BoNT-A para áreas inferiores de la cara requiere más habilidad y dosis más bajas que la cara superior debido a la posibilidad de efectos adversos en la boca.

SONRISA GINGIVAL

Es aquella sonrisa que enseña mucho las encías superiores; es llamada también sonrisa perruna o de caballo y es producida por músculos hiperfuncionales que elevan el labio superior.16,18 Una elección excelente a tener en cuenta es la infiltración de TBA en el inicio del surco nasogeniano sobre la fosita piriforme; debe ser profunda, por encima de periostio, pues si la aguja apunta lateralmente o en dirección hacia abajo, puede ocurrir la difusión de la toxina hacia el elevador del labio superior o al orbicular de los labios haciendo con que los labios puedan verse descolgados de modo antiestético. Esto proporciona una relajación vertical del labio superior pero mantiene la capacidad de sonreír y hacer pucheros. La relajación recaerá gradualmente y será necesario un nuevo tratamiento después de aproximadamente 6 meses.16,19,22

ÁREA PERIORAL

Las arrugas de la región perioral son signos notorios de envejecimiento que habitualmente se acompañan de pérdida importante del óvalo facial, generando una imagen triste y fatigada empeorando el aspecto estético del individuo, también llega a ser un factor de riesgo para patologías como la Queilitis angular. El músculo implicado en la formación de estas arrugas es el depresor del ángulo de la boca (depresor anguli oris).16,17 Se administra la inyección en pequeñas cantidades, por ejemplo, 1 a 3 U por punto, dentro de los 5 mm del borde de los labios, al menos a 1,5

cm de las comisuras de la boca, son inyecciones intramusculares superficiales que se administran perpendicularmente a la piel en un máximo de 6 puntos alrededor del labio; 2 a 4 puntos en el labio superior, 2 puntos en el labio inferior. Se han informado eventos adversos relacionados con el tratamiento en dosis altas, en que según el trabajo publicado por Kane M. 75.0% de los pacientes tratados con esta dosis (15U) cursaron con efectos adversos como disartria, inversión de la comisura labial entre otros, pero fue menos prevalente 26,3% en los pacientes inyectados con una dosis más baja (10U).16,21,22

MENTO

El tratamiento con BoNT-A en el músculo mentoniano está indicado en el menton que presentan múltiples agujeros, debido la contracción del músculo mentalis, debido la pérdida regional de colágeno y grasa subcutánea, pueden ser dinámicos, en personas más jóvenes cuando se ponen a hablar, o estáticos en los más ancianos.13,24,23 Esto se ha tratado con éxito con 2 puntos de inyecciones profundas en el músculo mentalis, cerca del hueso mandibular (5 mm lateral a la línea media que cubre la zona del borde mandibular) para evitar la asimetría. Para prevenir los efectos adversos los médicos deben evitar inyectar demasiado lateralmente en el músculo depresor del ángulo de la boca o demasiado arriba en el músculo orbicular de la boca, ya que esto puede provocar incompetencia oral y caída de la comisura labial.16,23,24

DISCUSIÓN

En los últimos años se han publicado una gran cantidad de estudios sobre el efecto de la toxina botulínica tipo A en la estética, que se ha mostrado como un excelente medio auxiliar en el tratamiento de desórdenes médicos estéticos.

Con más de 30 años de uso en el tratamiento estético y terapéutico facial la toxina botulínica no pierde lugar en el ranking de los más utilizados en el mundo. El impacto positivo en las marcas del envejecimiento cutáneo de forma rápida y localizada dan a esta técnica su poder comercial en los consultorios cosméticos. Gracias a la variedad de puntos en la facie que pueden experimentar un efecto beneficioso y seguro como describe Cavallini M. 2019 tras la revisión de estudios de tipo clínicos sobre 8.787 individuos la alta respuesta efectiva y con bajas complicaciones es que cada día se suman al mundo de la estética más profesionales médicos.

El tratamiento del tercio superior sigue siendo el más buscado por los pacientes, dado el cambio principal por la respuesta alta y efectiva de una sola sesión de infiltración de BoNT-A. En esta región el principal músculo relajado es el frontal, seguido por el grupo muscular de la glabella y por último el orbicular de los ojos que forman las famosas patas de gallo, todos con excelentes resultados en arrugas estáticas y dinámicas de acuerdo a los trabajos. 1,25,28,29

La Glabella cuando es tratada sin los conocimientos técnicos y anatómicos necesarios puede ocasionar el efecto adverso que más impacto negativo en la estética tiene, la ptosis palpebral temporaria. Sugerimos la necesidad de más investigaciones clínicas con el objetivo de determinar los puntos correctos de esta zona. 12,13,29

Ya en el tratamiento del tercio medio y el inferior la toxina no es el tratamiento gold standard como verificamos en los distintos trabajos, dado a que siempre se aconseja la asociación con los rellenos de ácido hialurónico o estimuladores de colágeno. Siendo estas 2 regiones las más pobres en estudios clínicos, creemos que se hace necesaria la investigación clínica y controlada del tratamiento con BoNT-A para el tercio medio e inferior de la facie, con el objetivo de validar o invalidar la utilización.

El promedio del inicio de la relajación es de 48 horas y se extiende por 10 días hasta la total relajación, y es cuando el paciente debe volver al consultorio para el seguimiento. La duración de la parálisis flácida generada es de aproximadamente de 100 a 120 días.13,16,21,22

Sugerimos la investigación de la seguridad y efectividad clínica y controlada de las nuevas toxinas disponibles en otros países y que no están autorizadas en Argentina, a fin de que en el futuro existan más opciones y acceso amplio a toda la población.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores de este trabajo declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Small R. (2014). Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *American family physician*, 90(3), 168–175.
2. Scott, A. B., & Collins, C. C. (1973). Division of labor in human extraocular muscle. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill. : 1960), 90(4), 319–322.

3. BOTOX® (onabotulinumtoxinA) Prescribing Information, February 2014
4. <https://doi.org/10.1097/00002508-200211001-00013>Dressler, D., Saberi, F. A., & Barbosa, E. R. (2005). Botulinum toxin: mechanisms of action. *Archivos de neuro-psiquiatria*, 63(1), 180–185. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x200500100035>
5. Schwartz, M., & Freund, B. (2002). Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *The Clinical journal of pain*, 18(6 Suppl), S198–S203.
6. Nassif, Paul S., Kokoska, Mimi S. (1999). Advances in Facial Contouring and implants. *Facial Plastic Surg. Clin. North Am.* Vol. 7, No. 1. Pág. 1- 15.
7. Juri. J. (1986); "Concepto de Belleza". *Texto de Cirugía Plástica, Reconst. y Estética por Coiffman F.*, Tomo 1, Ed. Revolucionaria, Cuba., pág. 28.
8. APA Kane, Michael A. C. M.D. (2003). *The Effect of Botulinum Toxin Injections on the Nasolabial Fold, Plastic and Reconstructive Surgery*, Volume 112 - Issue 5 - p 66S-72S doi: 10.1097/01.PRS.0000082195.44980.10
9. Chacón Martínez, H., Castro Govea, Y., Pérez Porras, S., Vázquez Costilla, O., González Cárdenas, H.R., & Mendoza Adam, G.. (2011). Simplificando el tratamiento quirúrgico de la sonrisa gingival. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 37(1), 43-49.
10. Casado Sánchez, C., Martínez Méndez, J.R., Álvarez García-Peñuela, S., Bonastre Juliá, J., Clascá Cabré, F., & Casado Pérez, C.. (2011). Disección anatómica de la musculatura mímica facial: revisión iconográfica de apoyo a los tratamientos complementarios en rejuvenecimiento facial. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 37(1), 91-96.
11. Ascher, B., Talarico, S., Cassuto, D., Escobar, S., Hexsel, D., Jaén, P., Monheit, G. D., Rzany, B., & Viel, M. (2010). International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A (Speywood Unit)--Part I: Upper facial wrinkles. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 24(11), 1278–1284. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03631.x>
12. Dessy, L. A., Fallico, N., Mazzocchi, M., & Scuderi, N. (2011). Botulinum toxin for glabellar lines: a review of the efficacy and safety of currently available products. *American journal of clinical dermatology*, 12(6), 377–388.

- <https://doi.org/10.2165/11592100-000000000-00000>
13. De Boule, K., Fagien, S., Sommer, B., & Glogau, R. (2010). Treating glabellar lines with botulinum toxin type A-hemagglutinin complex: a review of the science, the clinical data, and patient satisfaction. *Clinical interventions in aging*, 5, 101–118. <https://doi.org/10.2147/cia.s9338>
 14. Qaqish C. (2016). Botulinum Toxin Use in the Upper Face. *Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 24(2), 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.cxom.2016.05.006>
 15. Rzany, B., Fratila, A. A., Fischer, T. C., Hilton, S., Pavicic, T., Rothhaar, A., Sattler, G., Sommer, B., & Pickett, A. (2013). Recommendations for the best possible use of botulinum neurotoxin type a (Speywood units) for aesthetic applications. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 12(1), 80–84
 16. Alcolea López, J.M., & Trelles, A.M.. (2011). Actualización sobre aplicaciones en estética de la toxina botulínica en el tercio inferior de la cara. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 37(2), 179-190. <https://dx.doi.org/10.4321/S0376-78922011000200013>
 17. Jaspers, G. W., Pijpe, J., & Jansma, J. (2011). The use of botulinum toxin type A in cosmetic facial procedures. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 40(2), 127–133.
 18. Araujo, J. P., Cruz, J., Oliveira, J. X., & Canto, A. M. (2018). Botulinum Toxin Type-A as an alternative treatment for gummy smile: a case report. *Dermatology online journal*, 24(7), 13030/qt75f0h8kz.
 19. Gregnanin Pedron, I., & Aulestia-Viera, P. V. (2017). La toxina botulínica como adyuvante en el tratamiento de la sonrisa gingival. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, 10(2), 87-89.
 20. Galadari, H., Galadari, I., Smit, R., Prygova, I., & Redaelli, A. (2021). Use of AbobotulinumtoxinA for Cosmetic Treatments in the Neck, and Middle and Lower Areas of the Face: A Systematic Review. *Toxins*, 13(2), 169. <https://doi.org/10.3390/toxins13020169>
 21. Rzany, B., Fratila, A. A., Fischer, T. C., Hilton, S., Pavicic, T., Rothhaar, A., Sattler, G., Sommer, B., & Pickett, A. (2013). Recommendations for the best possible use of botulinum neurotoxin type a (Speywood units) for aesthetic applications. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 12(1), 80–84.
 22. APA Kane, Michael A. C. M.D. The Effect of Botulinum Toxin Injections on the Nasolabial Fold, *Plastic and Reconstructive Surgery: October 2003 - Volume 112 - Issue 5 - p 665-725*
 23. de Sanctis Pecora, C., & Shitara, D. (2021). Botulinum Toxin Type A to Improve Facial Symmetry in Facial Palsy: A Practical Guideline and Clinical Experience. *Toxins*, 13(2), 159. <https://doi.org/10.3390/toxins13020159>
 24. Hsu, A. K., & Frankel, A. S. (2017). Modification of Chin Projection and Aesthetics With OnabotulinumtoxinA Injection. *JAMA facial plastic surgery*, 19(6), 522–527. <https://doi.org/10.1001/jamafacial.2017.0606>
 25. Cohen, J. L., & Scuderi, N. (2017). Safety and Patient Satisfaction of AbobotulinumtoxinA for Aesthetic Use: A Systematic Review. *Aesthetic surgery journal*, 37(suppl_1), S32–S44. <https://doi.org/10.1093/asj/sjx010>
 26. Monheit, G. D., & Pickett, A. (2017). AbobotulinumtoxinA: A 25-Year History. *Aesthetic surgery journal*, 37(suppl_1), S4–S11. <https://doi.org/10.1093/asj/sjw284>
 27. Schlessinger, J., Gilbert, E., Cohen, J. L., & Kaufman, J. (2017). New Uses of AbobotulinumtoxinA in Aesthetics. *Aesthetic surgery journal*, 37(suppl_1), S45–S58. <https://doi.org/10.1093/asj/sjx005>
 28. Kim, J. E., Song, E. J., Choi, G. S., Lew, B. L., Sim, W. Y., & Kang, H. (2015). The efficacy and safety of liquid-type botulinum toxin type A for the management of moderate to severe glabellar frown lines. *Plastic and reconstructive surgery*, 135(3), 732–741. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001032>
 29. Frampton, J. E., & Easthope, S. E. (2003). Botulinum toxin A (Botox Cosmetic): a review of its use in the treatment of glabellar frown lines. *American journal of clinical dermatology*, 4(10), 709–725. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304100-00005>
 30. Pickett, A., Dodd, S., & Rzany, B. (2008). Confusion about diffusion and the art of misinterpreting data when comparing different botulinum toxins used in aesthetic applications. *Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser*

Dermatology, 10(3), 181–183.
<https://doi.org/10.1080/14764170802094282>

31. Rzany, B., Fratila, A. A., Fischer, T. C., Hilton, S., Pavicic, T., Rothhaar, A., Sattler, G., Sommer, B., & Pickett, A. (2013). Recommendations for the best possible use of botulinum neurotoxin type a (Speywood units) for aesthetic applications. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 12(1), 80–84.