



A Toxina Botulínica Tipo A no Tratamento do Transtorno Depressivo Maior: Uma Revisão da Literatura

*Amanda Maura Fernandes de Oliveira¹; Karen Alessandra de Oliveira Fidelis¹;
Samyr Machado Querobino²*

Resumo: O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição psiquiátrica multifatorial, associada a alterações emocionais cognitivas e neurobiológicas que impactam significativamente a qualidade de vida dos indivíduos, configurando-se como um relevante problema de saúde pública. Considerando as limitações dos tratamentos convencionais já existentes e a presença de casos de depressão resistente, novas abordagens terapêuticas vêm sendo investigadas, dentre as quais se destaca o uso da toxina botulínica tipo A como estratégia adjuvante. O presente estudo teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, as evidências científicas sobre a eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento de TDM, bem como seus possíveis mecanismos de ação. A busca foi realizada nas bases de dados LILACS e MEDLINE/PubMed, utilizando descritores padronizados pelos DeCS e MeSH, combinados por operadores booleanos. Foram incluídos artigos publicados nos últimos vinte anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Após aplicação dos critérios de elegibilidade e conforme as recomendações do PRISMA 2020, 21 estudos compuseram a amostra final. Os resultados demonstraram redução significativa dos sintomas depressivos, principalmente após a aplicação na região glabellar, com início de resposta entre a segunda e sexta semana. Os estudos sugerem também que o mecanismo de ação está relacionado à teoria do feedback facial e à modulação de circuitos neurais envolvidos na regulação emocional. Apesar das limitações metodológicas observadas, estes achados indicam que a toxina botulínica tipo A representa uma estratégia terapêutica complementar promissora e segura no tratamento do TDM, principalmente em casos de resposta parcial aos tratamentos convencionais.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior; Toxina Botulínica Tipo A; Feedback Facial; Neurobiologia da Depressão; Tratamento Adjuvante.

¹ Centro Universitário UNA Itabira, Brasil.

² Doutorado em Neurociência e Cognição e Mestrado em Biotecnologia pela Universidade Federal do ABC (UFABC). Docente no Centro Universitário UNA Itabira, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9614-0328>. Autor correspondente. samyr.querobino@ulife.com.br.

Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Literature Review

Abstract: Major Depressive Disorder (MDD) constitutes a multifactorial psychiatric condition associated with emotional, cognitive, and neurobiological alterations that significantly impact individuals' quality of life, representing a relevant public health issue. Considering the limitations of conventional treatments currently available and the presence of treatment-resistant depression, new therapeutic approaches have been investigated, among which the use of botulinum toxin type A as an adjunctive strategy stands out. This study aimed to analyze, through an integrative literature review, the scientific evidence regarding the efficacy of botulinum toxin type A in the treatment of MDD, as well as its possible mechanisms of action. The search was carried out in the LILACS and MEDLINE/PubMed databases using descriptors standardized by DeCS and MeSH, combined with Boolean operators. Articles published in the last twenty years in Portuguese, English, and Spanish were included. After applying the eligibility criteria and following the PRISMA 2020 recommendations, 21 studies comprised the final sample. The results demonstrated a significant reduction in depressive symptoms, especially after application in the glabellar region, with response onset between the second and sixth week. The studies also suggest that the mechanism of action is related to the facial feedback theory and the modulation of neural circuits involved in emotional regulation. Despite the methodological limitations observed, these findings indicate that botulinum toxin type A represents a promising and safe complementary therapeutic strategy in the treatment of MDD, especially in cases of partial response to conventional treatments.

Keywords: Major Depressive Disorder; Botulinum Toxin Type A; Facial Feedback; Neurobiology of Depression; Adjunctive Treatment.

Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um transtorno mental complexo, caracterizado por alterações emocionais, cognitivas e comportamentais que podem influenciar negativamente à saúde, o desempenho social e ocupacional do indivíduo (American Psychiatric Association, 2022). Embora o termo depressão seja muito utilizado de forma geral para descrever estados de tristeza e sofrimento emocional, o TDM necessita de um diagnóstico clínico específico, definido por critérios estabelecidos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – Texto Revisado (DSM-5-TR) da *American Psychiatric Association*, caracterizada por sintomas persistentes que prejudica em grande escala o funcionamento do indivíduo (American Psychiatric Association, 2022).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2023), mais de 280 milhões de pessoas no mundo convivem com a depressão, representando aproximadamente cerca de 3,8% da população global, no Brasil, estimasse que ela pode atingir cerca de 15,5% da população, chegando aproximadamente 17% quando considerado o Transtorno Depressivo Maior, colocando o país entre um dos que apresentam maiores índices na América Latina (BRASIL,2022). Diante dos dados apresentados, o TDM ultrapassa a esfera de sofrimento individual, sendo assim um importante problema de saúde pública, que afeta não apenas a pessoa acometida, mas também a sociedade como um todo, precisando assim de estratégias efetivas de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado.

Do ponto de vista epidemiológico, a depressão atinge uma grande parcela da população e é considerada um importante problema de saúde pública. Além disso cerca de 5% dos adultos convivem com a depressão, sendo em maior prevalência entre as mulheres (aproximadamente 6%) em comparação aos homens (cerca de 4%) (World Health Organization, 2023).

O TDM apresenta diversas variações podendo manifestar-se em episódios únicos ou recorrentes ao longo da vida, com períodos de melhora e recaídas (American Psychiatric Association, 2022; World Health Organization, 2017). O retorno dos episódios depressivos acontece com frequência, principalmente quando o indivíduo não consegue ter acesso a um tratamento adequado e contínuo (American Psychiatric Association, 2022). Além disso, existem diversos fatores que aumentam esses casos depressivos, como histórico familiar da doença, traumas durante a vida ou presença de outros transtornos mentais associados (World Health Organization, 2017), nessas ocasiões o quadro clínico tende a se repetir, e impactar novamente na rotina, relacionamentos e na qualidade de vida do indivíduo (World Health Organization, 2017).

A depressão manifesta-se de diferentes formas, incluindo perda de interesse por atividades antes prazerosas, alterações no sono e no apetite, fadiga constante, sentimentos de inutilidade e dificuldades de concentração. Em quadros mais graves, podem ocorrer pensamentos suicidas, o que reforça a necessidade de atenção clínica para preservação da vida. Além disso, o transtorno afeta diretamente a maneira como o indivíduo se relaciona com outras pessoas e consigo mesmo, tornando o sofrimento psíquico frequentemente associado ao isolamento social e ao comprometimento da autoestima (American Psychiatric Association, 2022).

Clinicamente, os sintomas depressivos podem ser classificados em dimensões afetivas, cognitivas, somáticas e comportamentais, o que evidencia a complexidade do transtorno

(American Psychiatric Association, 2022; World Health Organization, 2017). A variabilidade na apresentação clínica também pode dificultar o diagnóstico, uma vez que alguns indivíduos apresentam predominância de sintomas físicos, como dores corporais e alterações gastrointestinais, enquanto outros manifestam principalmente alterações emocionais (World Health Organization, 2017; Malhi; Mann, 2018). Essa heterogeneidade reforça a importância de uma avaliação clínica ampla e individualizada (American Psychiatric Association, 2022).

Além disso, o TDM apresenta importante associação com diversas condições clínicas, como doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos e transtornos de ansiedade. Evidências indicam que a depressão pode contribuir para o agravamento dessas enfermidades, ao mesmo tempo em que tais condições podem intensificar a sintomatologia depressiva, configurando uma relação bidirecional. Essa interação eleva o risco de complicações clínicas, piora do prognóstico e aumento das taxas de mortalidade. Dessa forma, o impacto do TDM não se restringe à esfera da saúde mental, repercutindo de maneira significativa na saúde geral do indivíduo (Malhi; Mann, 2018; World Health Organization, 2017; American Psychiatric Association, 2022; Rugulies, 2002).

Do ponto de vista fisiopatológico, o TDM é uma condição complexa, cuja etiologia envolve múltiplos sistemas neurobiológicos e não pode ser atribuída a um único mecanismo isolado. A compreensão desses processos é fundamental para explicar a diversidade de manifestações clínicas da doença e sua repercussão sistêmica.

A desregulação dos neurotransmissores observada no TDM não é explicada por um único fator, mas resulta da interação entre diversos mecanismos biológicos interligados. A hipótese monoaminérgica, uma das mais tradicionais, propõe que alterações no funcionamento da serotonina, noradrenalina e dopamina estejam associadas ao surgimento dos sintomas depressivos (Nestler et al., 2002; Belmaker; Agam, 2008).

Evidências mais recentes, entretanto, indicam que outros fatores, como o estresse crônico, a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, processos inflamatórios e alterações na neuroplasticidade, também desempenham papel relevante nessa desregulação neurobiológica (Krishnan; Nestler, 2008; Malhi; Mann, 2018).

Estudos clínicos demonstram que pessoas com depressão apresentam redução da atividade dos sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e noradrenérgico, além de alterações em receptores e vias de sinalização, quando comparados a indivíduos que não apresentam TDM (Cowen; Browning, 2015; Dunlop; Nemeroff, 2007; Belmaker; Agam, 2008; MALHI; MANN, 2018). Essas alterações podem contribuir para sintomas como anedonia que se refere a perda

ou diminuição da capacidade de sentir prazer em atividades que antes eram consideradas agradáveis, fadiga e alterações cognitivas.

Além das monoaminas, estudos têm investigado o papel de outros sistemas neurobiológicos, como o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e os processos inflamatórios. Evidências indicam que indivíduos com depressão podem apresentar aumento de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C-reativa (PCR), sugerindo a participação de mecanismos imunológicos na fisiopatologia do transtorno (Dantzer et al., 2008; Miller; Raison, 2016). Compreender a depressão amplia a visão sobre o transtorno, permitindo uma visão sensível e ampla sobre a complexidade da condição. Assim, a depressão deixa de ser interpretada somente como um desequilíbrio químico cerebral e passa a ser reconhecido como um processo que envolve todo o organismo de maneira integrada, incluindo alterações em neurotransmissores e nas respostas inflamatórias do corpo (Krishnan; Nestler, 2008; Slavich; Irwin, 2014; Bullmore, 2018; Who, 2017). A depressão é uma condição complexa por fatores que se interligam e não apenas por uma causa única (Krishnan; Nestler, 2008; Pariante; Lightman, 2008; Miller; Raison, 2016).

Considerando a natureza multifatorial da fisiopatologia do TDM, as alterações biológicas associadas à doença também se refletem no funcionamento das redes cerebrais responsáveis pela regulação emocional. Além das disfunções neuroquímicas, a depressão envolve mudanças em circuitos neurais relacionados ao processamento das emoções e à resposta ao estresse. Regiões como o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo apresentam funcionamento alterado em indivíduos com depressão, interferindo na percepção emocional, na memória e na interpretação de estímulos negativos. Dessa forma, o transtorno pode ser compreendido como um desequilíbrio em redes cerebrais que regulam emoções e processos cognitivos, contribuindo para a persistência dos sintomas (Drevets, 2000; Sheline, 2003; Mayberg, 1997; Price; Drevets, 2012).

Adicionalmente, alterações na conectividade funcional entre essas regiões cerebrais têm sido observadas em exames de neuroimagem, especialmente em redes relacionadas ao controle emocional e à autorregulação cognitiva. A diminuição da atividade do córtex pré-frontal associada à hiperatividade da amígdala, por exemplo, pode contribuir para maior reatividade emocional negativa e dificuldade de regulação do humor (Mayberg, 1997; Drevets, 2000; Price; Drevets, 2012).

Diante das alterações observadas nos circuitos cerebrais envolvidos na regulação das emoções, torna-se relevante analisar como essas emoções se manifestam no corpo,

especialmente por meio da expressão facial. A expressão das emoções pelo rosto não apenas reflete o estado emocional interno do indivíduo, mas também pode influenciar a forma como o cérebro sustenta e interpreta essas experiências emocionais. Nesse contexto, destaca-se a hipótese de uma comunicação bidirecional entre a musculatura facial e o sistema nervoso central, segundo a qual sinais aferentes provenientes dos músculos faciais são capazes de modular circuitos neurais relacionados ao humor, ampliando as possibilidades de abordagens terapêuticas inovadoras (Collier et al., 2022).

Neste contexto, diversos estudos têm investigado o uso da toxina botulínica como um adjuvante no tratamento do TDM, uma vez que a toxina, quando aplicada, pode levar à paralisia do músculo e romper com os padrões repetitivos de expressão muscular que reforçam os circuitos neurais envolvidos na depressão (Finzi; Wasserman, 2006; Wollmer et al., 2012; Finzi; Rosenthal, 2014; Collier et al., 2022).

Inicialmente, seu uso foi consolidado no tratamento de condições neurológicas e musculares, como distonias, blefaroespasmos e estrabismo (Dressler; Saberi, 2005; Jankovic, 2004). Com o avanço das pesquisas, passou a ser aplicada também em casos de espasticidade, enxaqueca crônica e dores musculares persistentes (Aoki, 2005; Dressler; Hallett, 2006). Na área estética, seu uso é amplamente difundido por reduzir rugas dinâmicas, principalmente na região glabellar, associada a expressões faciais de tensão e preocupação (Carruthers; Carruthers, 2003; Dayan; Aronowitz, 2017).

O uso da toxina botulínica como adjuvante no tratamento do TDM tem sido proposto com base na teoria do feedback facial. De acordo com essa teoria, a manutenção de expressões faciais negativas frequentes, como franzir a testa ou contrair a região glabellar, pode estar relacionada à persistência de estados emocionais disfuncionais, como tristeza persistente, ansiedade, irritabilidade, tensão emocional e sentimentos de desesperança. Em pessoas com depressão, essa repetição de expressões pode reforçar os padrões neurais ligados ao sofrimento emocional. Dessa forma, a musculatura facial pode atuar como mecanismo de retroalimentação positiva, ou seja, contribuindo assim para uma recorrência do transtorno (Niedenthal, 2007; Finzi; Rosenthal, 2017).

Esse padrão de ativação pode contribuir para a manutenção de uma perspectiva negativa, no qual a pessoa passa a perceber situações neutras ou até de uma forma pessimista, como se o cérebro ficasse sempre inclinado a enxergar o lado negativo das experiências, o que resulta em manter o ciclo de sofrimento emocional (Beevers et al., 2009; Joormann; Gotlib, 2006; Niedenthal, 2007).

A partir dessa teoria, o uso da toxina botulínica em músculos da face é considerado como uma estratégia complementar no tratamento da depressão. Assim, surgiu a hipótese de que a toxina botulínica, pode contribuir para a modificação dos circuitos emocionais, podendo ser uma alternativa terapêutica adicional do TDM, com efeitos que ultrapassam a dimensão estética (Finzi; Rosenthal, 2021).

Investigar o uso da toxina botulínica no tratamento da depressão é relevante porque traz uma proposta diferente e interdisciplinar, que aproxima áreas como psiquiatria, neurologia, estética e neurociência. Essa visão amplia a compreensão de que o TDM não envolve apenas os transtornos psicológicos, mas também aspectos corporais que podem influenciar diretamente o humor e o funcionamento cerebral, além de afetarem também aspectos sociais (Krishnan; Nestler, 2008; Pariante; Lightman, 2008; Drevets; Price; Furey, 2008). No contexto clínico, esse tema ganha ainda mais importância diante dos casos de depressão resistente ao tratamento já existentes, em que muitos pacientes não apresentam melhora significativa com antidepressivos ou com a psicoterapia. Nesses casos, alternativas complementares que possam potencializar o tratamento convencional surgem como possibilidades importantes para melhorar a qualidade de vida e reduzir os impactos funcionais desse transtorno (Rush et al., 2006; Al-Harbi, 2012; Finzi; Rosenthal, 2014; Wollmer et al., 2012).

Sendo assim, a investigação do tema pode contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, considerando não apenas os aspectos neuroquímicos, mas também os fatores comportamentais e sociais envolvidos na depressão. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é analisar, com base na literatura científica, o uso da toxina botulínica como estratégia terapêutica complementar no tratamento do TDM por meio de uma revisão integrativa da literatura, buscando compreender seus mecanismos de ação, evidências de eficácia e possíveis implicações clínicas.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre o uso da toxina botulínica tipo A como estratégia terapêutica adjuvante no tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM). A escolha desse delineamento justifica-se por permitir a inclusão de estudos com diferentes abordagens metodológicas, favorecendo uma compreensão ampla e multidisciplinar do fenômeno investigado.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Scopus, LILACS, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados descritores padronizados a partir do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH), incluindo: Transtorno Depressivo Maior, Toxina Botulínica Tipo A, Feedback Facial, Neurobiologia da Depressão e Tratamento Adjuvante, bem como suas correspondentes em inglês. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, de modo a ampliar e refinar os resultados.

Foram incluídos artigos originais disponíveis na íntegra, publicados nos últimos vinte anos, nos idiomas português, inglês ou espanhol, que abordassem diretamente a relação entre toxina botulínica tipo A e sintomas depressivos. Excluíram-se estudos duplicados, resumos, editoriais, cartas, dissertações, teses, trabalhos de opinião, estudos realizados exclusivamente em modelos animais ou in vitro, bem como aqueles que abordassem apenas o uso estético da toxina botulínica ou não apresentassem dados relacionados ao TDM.

O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020). Inicialmente, foram identificados 155 registros; após a remoção de duplicatas e aplicação dos critérios de elegibilidade, 21 estudos foram incluídos na análise final.

A extração dos dados foi realizada de forma sistematizada, contemplando informações sobre autor, ano de publicação, tipo de estudo, população analisada, protocolo de aplicação da toxina botulínica tipo A e principais desfechos relacionados aos sintomas depressivos. A análise dos dados ocorreu de maneira descritiva e comparativa, permitindo identificar convergências, divergências e evidências quanto à eficácia da toxina botulínica como intervenção adjuvante no TDM, bem como possíveis fatores de interferência, como o uso concomitante de antidepressivos ou outras terapias.

Resultados e Discussões

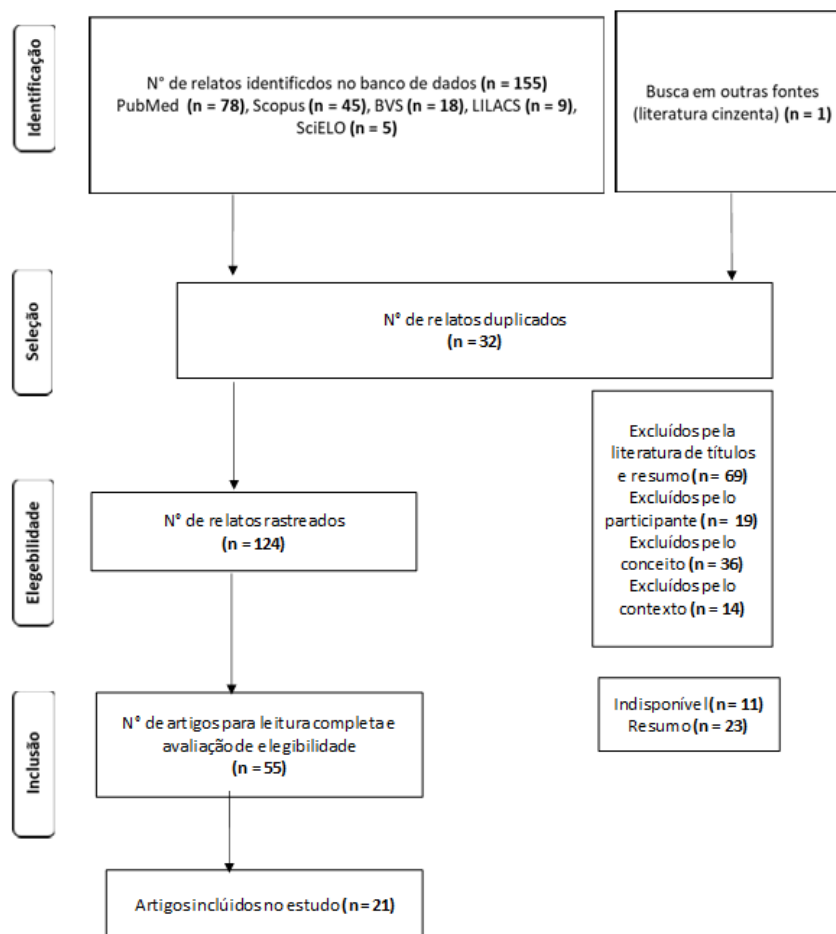
O TDM é uma condição multifatorial, associada a alterações emocionais, cognitivas e neurobiológicas, que impactam diretamente na qualidade de vida das pessoas. Além dos mecanismos relacionados a neurotransmissores, evidências recentes apontam a participação de processos inflamatórios, disfunções do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e alterações nos circuitos de regulação emocional (Krishnan; Nestler, 2008; Miller; Raison, 2016; American Psychiatric Association, 2022; World Health Organization, 2017)

Nesse contexto, a toxina botulínica tipo A tem sido alvo de grande investigação como estratégia terapêutica complementar, baseada principalmente na hipótese do feedback facial, que propõe que a inibição da musculatura responsável por expressões negativas, como franzir a testa, pode reduzir a retroalimentação de sinais emocionais negativos para o sistema nervoso central (Finzi; Rosenthal, 2014; Wollmer et al., 2012; Lewis; Bowler, 2009; Niedenthal, 2007).

Assim, a presente revisão integrativa, buscou analisar de forma crítica os estudos que avaliaram o uso da toxina botulínica tipo A no tratamento do TDM, com o objetivo de compreender seus efeitos clínicos, e possíveis mecanismos de ação como intervenção adjuvante.

A busca nas bases de dados resultou um total de 155 estudos inicialmente identificados. Após a remoção de estudos duplicados e aplicação dos critérios de elegibilidade, 21 estudos foram incluídos na análise final. O processo de identificação, tiragem e seleção dos artigos foi conforme as recomendações do PRISMA conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Identificação, tiragem e seleção dos artigos foi conforme as recomendações do PRISMA.



Fonte: Dados do estudo.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre toxina botulínica tipo A e TDM.

Autor/Ano	Título do artigo
Finzi; Wasserman (2006)	<i>Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series</i>
Lewis; Bowler (2009)	<i>Botulinum toxin cosmetic therapy correlates with a more positive mood</i>
Hennenlotter et al. (2009)	<i>The link between facial feedback and neural activity within central emotion circuits</i>
Wollmer et al. (2012)	<i>Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial</i>
Hexsel et al. (2013)	<i>Evaluation of mood improvement following botulinum toxin treatment</i>
Finzi; Rosenthal (2014)	<i>Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i>
Kruger et al. (2014)	<i>Facial feedback effects of botulinum toxin treatment on depressive symptoms: a randomized clinical trial</i>
Magid et al. (2015)	<i>Treatment of major depressive disorder with botulinum toxin A: a randomized controlled trial</i>
Parsaik et al. (2016)	<i>Role of botulinum toxin in the management of depression: a systematic review and meta-analysis</i>
Alam et al. (2017)	<i>Botulinum toxin A for the treatment of depression: a randomized controlled trial</i>
Zamanian et al. (2017)	<i>Botulinum toxin type A as an adjunctive therapy in major depressive disorder</i>
Finzi (2018)	<i>The face of depression: how botulinum toxin may influence mood</i>
Chugh et al. (2018)	<i>Efficacy of botulinum toxin type A in major depressive disorder: a prospective study</i>
Dayan et al. (2019)	<i>Botulinum toxin for depression: a systematic review of the evidence</i>
Coles et al. (2019)	<i>Botulinum toxin treatment of the glabellar region and major depression: a randomized controlled trial</i>
Kleine-Borgmann et al. (2019)	<i>Effects of botulinum toxin treatment on amygdala activation and connectivity</i>
Zunt et al. (2020)	<i>Observational study of botulinum toxin type A in depressive symptoms</i>
Brin et al. (2020)	<i>OnabotulinumtoxinA for the treatment of major depressive disorder: a phase II randomized clinical trial</i>

Zhang et al. (2021)	<i>Botulinum toxin type A versus sertraline in major depressive disorder: a comparative study</i>
Feng et al. (2024)	<i>High-dose botulinum toxin type A for major depressive disorder: clinical outcomes and safety profile</i>
Shu et al. (2024)	<i>Comparative efficacy of 50 U versus 100 U botulinum toxin type A in major depressive disorder: randomized controlled trial</i>

Fonte: Dados do estudo, 2026.

Os achados desta revisão indicam que a aplicação da toxina botulínica tipo A está associada à redução clinicamente relevante dos sintomas depressivos, particularmente em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM). De forma consistente, tanto estudo clássicos quanto investigações mais recentes demonstraram melhora significativa em relação a depressão após a aplicação da toxina, reforçando o interesse crescente por essa abordagem como intervenção complementar aos tratamentos convencionais (Finzi; Rosenthal, 2014; Wollmer et al., 2012; Brin et al., 2020; Zhang et al., 2021; Parsaik et al., 2016). Ainda que os desenhos metodológicos e protocolos terapêuticos variem entre estudos, observa-se um efeito antidepressivo clínico significativo.

Apesar da consistência dos efeitos positivos, observa-se heterogeneidade entre os estudos quanto ao desenho metodológico, critérios diagnósticos, instrumentos de avaliação e protocolos terapêuticos, o que limite generalizar os resultados. A maioria dos ensaios aplicou a toxina como terapia adjuvante, com poucos estudos comparando diretamente com antidepressivos ou psicoterapias padrão, dificultando a avaliação relativa de eficácia (Wollmer et al. 2012; Finzi; Rosenthal, 2014).

A análise detalhada dos estudos evidencia que os efeitos terapêuticos estão associados à modulação da mímica facial negativa, conforme a teoria do feedback facial, além de possíveis influências sobre os circuitos neurais envolvidos na regulação emocional. Ademais, na maioria dos ensaios analisados, a toxina botulínica foi empregada como terapia adjuvante ao tratamento antidepressivo, contribuindo para a potencialização dos resultados clínicos (Lewis; Bowler, 2009; Hennenlotter et al., 2009; Kleine-Borgmann et al., 2019).

No que se refere aos protocolos de aplicação, a maior parte dos ensaios concentrou a administração da toxina na região glabellar, especialmente nos músculos corrugador do supercílio e prócero, com doses predominantemente entre 29 U e 50 U. Finzi e Rosenthal (2014)

avaliaram 74 pacientes com depressão moderada a grave, aplicando 29 U de toxina na região glabellar, e observaram redução significativa dos sintomas em comparação ao grupo placebo, inclusive em pacientes que faziam uso contínuo de antidepressivos. De forma semelhante, Wollmer et al. (2012), em um estudo com 30 participantes, relataram melhora significativa seis semanas após a aplicação de 29 U, mesmo sem tratamento antidepressivo, sugerindo que o efeito terapêutico da toxina pode ocorrer independentemente de outras intervenções farmacológicas.

Outros estudos reforçam esses achados. Zamanian et al. (2017), em 28 pacientes, observaram redução dos escores de depressão pelo Inventário de Depressão de Beck, confirmando a eficácia como terapia adjuvante. Chugh et al. (2018), com 42 participantes, registraram uma redução aproximada de 27% dos sintomas depressivos após a aplicação de 42 U, associada a alta taxa de resposta clínica. Já Brin et al. (2020), em um ensaio de fase 2 com 255 participantes, compararam doses de 30 U e 50 U, identificando melhor resposta clínica na dose de 30 U, sugerindo que doses moderadas podem ser mais eficazes que doses mais elevadas. No entanto, estudos mais recentes, como Feng et al. (2024) e Shu et al. (2024), utilizaram doses superiores (50–100 U) e observaram redução significativa de sintomas depressivos e ansiosos, indicando que a toxina mantém eficácia também em protocolos de doses mais altas.

De modo geral, os estudos analisados demonstram taxas de resposta clínica entre 50% e 60%, com início da melhora dos sintomas geralmente observado entre a segunda e a sexta semana após a aplicação. Os eventos adversos relatados foram mínimos e transitórios, reforçando o perfil de segurança da técnica.

Embora os resultados sejam promissores, é necessário considerar o potencial efeito placebo, particularmente relevante em intervenções estéticas. Estudos sugerem que alterações na aparência facial podem influenciar o humor por mecanismos psicológicos e sociais, reforçando a necessidade de ensaios mais rigorosos com cegamento adequado e grupos controle ativos para isolar o efeito específico da toxina (Dayan et al., 2019; Parsaik et al., 2016).

Além disso, a evidência apresenta limitações importantes: amostras relativamente pequenas, predomínio de participantes do sexo feminino, curto tempo, falta de padronização de dose e número limitado de estudos multicêntricos. Esses fatores restringem os resultados para a população geral e destacam a necessidade de investigação adicional com protocolos mais robustos.

Quando considerados em conjunto, os estudos apresentam resultados consistentes quanto à eficácia da aplicação glabellar da toxina botulínica tipo A na redução dos sintomas

depressivos, apesar das variações metodológicas relacionadas às doses, tamanhos amostrais e instrumentos de avaliação utilizados. Nenhum dos estudos incluídos evidenciou ausência total de efeito terapêutico, o que fortalece a hipótese do feedback facial como um mecanismo relevante na modulação emocional.

Dessa forma, os achados desta revisão indicam que a toxina botulínica tipo A representa uma estratégia terapêutica promissora, segura e eficaz como intervenção complementar no tratamento do Transtorno Depressivo Maior, especialmente em pacientes que apresentam resposta parcial aos tratamentos convencionais.

Conclusão

Os estudos analisados evidenciaram que a toxina botulínica tipo A pode ser considerada uma opção promissora e segura como complemento no tratamento do Transtorno Depressivo Maior, ajudando a reduzir os sintomas de forma consistente. A modulação da expressão facial tem um papel essencial na regulação emocional, e a toxina pode trazer benefícios mesmo para pacientes que não respondem completamente aos tratamentos tradicionais.

Ainda assim, é preciso cautela: as pesquisas até agora têm limitações, como amostras reduzidas, protocolos diferentes e acompanhamento curto. Estudos futuros mais robustos e bem planejados podem confirmar esses resultados, definir protocolos mais claros e entender melhor como a toxina atua no cérebro e no humor.

Em resumo, a toxina botulínica tipo A surge como uma alternativa complementar interessante, abrindo caminhos para novas estratégias no cuidado de pacientes com depressão.

Referências

ALAM, Murad *et al.* Botulinum toxin A for the treatment of depression: a randomized controlled trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, New York, v. 76, n. 2, p. 321–325, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.016>. Acesso em: 23 fev. 2026.

AL-HARBI, Khalid S. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. **Patient Preference and Adherence**, Auckland, v. 6, p. 369–388, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/PPA.S29704>. Acesso em: 17 fev. 2026.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR**. 5. ed. texto revisado. Porto Alegre: Artmed, 2022.

AOKI, K. Richard. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. **NeuroToxicology**, New York, v. 26, n. 5, p. 785–793, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2005.01.017>. Acesso em: 17 fev. 2026.

BEEVERS, Christopher G. *et al.* Depression and attention bias: mechanisms and treatment implications. **Clinical Psychology Review**, New York, v. 29, n. 3, p. 227–239, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.01.005>. Acesso em: 23 fev. 2026.

BELMAKER, Robert H.; AGAM, Galila. Major depressive disorder. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 358, n. 1, p. 55–68, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra073328>. Acesso em: 23 fev. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde mental no Brasil: dados epidemiológicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude>. Acesso em: 23 fev. 2026.

BRIN, Mitchell F. *et al.* OnabotulinumtoxinA for the treatment of major depressive disorder: a phase II randomized clinical trial. **Journal of Psychiatric Research**, Oxford, v. 128, p. 1–8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.05.008>. Acesso em: 22 fev. 2026.

BULLMORE, Edward. **The inflamed mind: a radical new approach to depression**. London: Picador, 2018.

CARRUTHERS, Alastair; CARRUTHERS, Jean. Botulinum toxin type A for glabellar frown lines: a review. **Dermatologic Surgery**, Malden, v. 29, n. 5, p. 543–548, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2003.29147.x>. Acesso em: 19 fev. 2026.

CHUGH, S. *et al.* Efficacy of botulinum toxin type A in major depressive disorder: a prospective study. **Indian Journal of Psychiatry**, New Delhi, v. 60, n. 4, p. 472–476, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_256_17. Acesso em: 22 fev. 2026.

COLES, Nicole A. *et al.* Botulinum toxin treatment of the glabellar region and major depression: a randomized controlled trial. **Scientific Reports**, London, v. 9, n. 1, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39354-x>. Acesso em: 19 fev. 2026.

COLLIER, Joel *et al.* Facial feedback and the treatment of depression: a systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Oxford, v. 132, p. 1083–1094, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.044>. Acesso em: 19 fev. 2026.

COWEN, Philip J.; BROWNING, Michael. What has serotonin to do with depression? **World Psychiatry**, Geneva, v. 14, n. 2, p. 158–160, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/wps.20229>. Acesso em: 22 fev. 2026.

DANTZER, Robert *et al.* From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature Reviews Neuroscience**, London, v. 9, n. 1, p. 46–56, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn2297>. Acesso em: 23 fev. 2026.

DAYAN, Steven H.; ARONOWITZ, Jeffrey. Botulinum toxin for the treatment of glabellar lines. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, New York, v. 10, n. 8, p. 37–42, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5605215/>. Acesso em: 23 fev. 2026.

DAYAN, Steven H. *et al.* Botulinum toxin for depression: a systematic review of the evidence. **Aesthetic Surgery Journal**, Oxford, v. 39, n. 5, p. 497–507, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/asj/sjy140>. Acesso em: 23 fev. 2026.

DRESSLER, Dirk; SABERI, Fereshte. Botulinum toxin: mechanisms of action. **European Neurology**, Basel, v. 53, n. 1, p. 3–9, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000083259>. Acesso em: 23 fev. 2026.

DREVETS, Wayne C. Neuroimaging studies of mood disorders. **Biological Psychiatry**, New York, v. 48, n. 8, p. 813–829, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01020-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01020-9). Acesso em: 23 fev. 2026.

DUNLOP, Boadie W.; NEMEROFF, Charles B. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. **Archives of General Psychiatry**, Chicago, v. 64, n. 3, p. 327–337, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.327>. Acesso em: 23 fev. 2026.

FENG, X. *et al.* High-dose botulinum toxin type A for major depressive disorder: clinical outcomes and safety profile. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdam, v. 350, p. 210–218, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.077>. Acesso em: 23 fev. 2026.

FINZI, Eric. The face of depression: how botulinum toxin may influence mood. **Dermatologic Surgery**, Malden, v. 44, n. 1, p. 1–6, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001252>. Acesso em: 23 fev. 2026.

FINZI, Eric; ROSENTHAL, Norman E. Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Psychiatric Research**, Oxford, v. 52, p. 1–6, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.11.006>. Acesso em: 23 fev. 2026.

FINZI, Eric; ROSENTHAL, Norman E. Emotional proprioception: treatment of depression with afferent facial feedback. **Journal of Psychiatric Research**, Oxford, v. 80, p. 93–96, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.06.009>. Acesso em: 23 fev. 2026.

FINZI, Eric; ROSENTHAL, Norman E. Botulinum toxin treatment of depression: a review. **Current Treatment Options in Psychiatry**, New York, v. 8, p. 1–10, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40501-021-00237-7>. Acesso em: 23 fev. 2026.

FINZI, Eric; WASSERMAN, Eric. Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series. **Dermatologic Surgery**, Malden, v. 32, n. 5, p. 645–650, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32136.x>. Acesso em: 20 fev. 2026.

HENNENLOTTER, Andreas *et al.* The link between facial feedback and neural activity within central emotion circuits. **Human Brain Mapping**, Hoboken, v. 30, n. 2, p. 537–545, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hbm.20525>. Acesso em: 23 fev. 2026.

HEXSEL, Doris *et al.* Evaluation of mood improvement following botulinum toxin treatment. **Dermatologic Surgery**, Malden, v. 39, n. 6, p. 888–896, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dsu.12155>. Acesso em: 23 fev. 2026.

JANKOVIC, Joseph. Botulinum toxin in clinical practice. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, London, v. 75, n. 7, p. 951–957, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.034702>. Acesso em: 23 fev. 2026.

JOORMANN, Jutta; GOTLIB, Ian H. Is this happiness I see? Biases in the identification of emotional facial expressions in depression. **Journal of Abnormal Psychology**, Washington, v. 115, n. 4, p. 705–714, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/0021-843X.115.4.705>. Acesso em: 23 fev. 2026.

KLEINE-BORGMANN, Jessica *et al.* Effects of botulinum toxin treatment on amygdala activation and connectivity. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdam, v. 253, p. 172–180, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.059>. Acesso em: 23 fev. 2026.

KRISHNAN, V.; NESTLER, Eric J. The molecular neurobiology of depression. **Nature**, London, v. 455, p. 894–902, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature07455>. Acesso em: 23 fev. 2026.

KRUGER, Tillmann H. C. *et al.* Facial feedback effects of botulinum toxin treatment on depressive symptoms: a randomized clinical trial. **Journal of Psychiatric Research**, Oxford, v. 55, p. 81–87, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.04.006>. Acesso em: 23 fev. 2026.

LEWIS, Michael B.; BOWLER, Philip J. Botulinum toxin cosmetic therapy correlates with a more positive mood. **Journal of Cosmetic Dermatology**, Oxford, v. 8, n. 1, p. 24–26, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2009.00419.x>. Acesso em: 23 fev. 2026.

MAGID, M. *et al.* Treatment of major depressive disorder with botulinum toxin A: a randomized controlled trial. **Journal of Clinical Psychiatry**, Arlington, v. 76, n. 6, p. 837–842, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09230>. Acesso em: 23 fev. 2026.

MALHI, Gin S.; MANN, John J. Depression. **The Lancet**, London, v. 392, n. 10161, p. 2299–2312, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2). Acesso em: 23 fev. 2026.

MAYBERG, Helen S. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, Washington, v. 9, n. 3, p. 471–481, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/jnp.9.3.471>. Acesso em: 23 fev. 2026.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto – Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>. Acesso em: 17 fev. 2026.

MILLER, Andrew H.; RAISON, Charles L. The role of inflammation in depression. **JAMA Psychiatry**, Chicago, v. 73, n. 11, p. 1111–1112, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1990>. Acesso em: 23 fev. 2026.

NIEDENTHAL, Paula M. Embodying emotion. **Science**, Washington, v. 316, n. 5827, p. 1002–1005, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1136930>. Acesso em: 23 fev. 2026.

PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, London, v. 372, n. 71, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>. Acesso em: 23 fev. 2026.

PARSAIK, Ashish K. *et al.* Role of botulinum toxin in the management of depression: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Psychiatric Research**, Oxford, v. 76, p. 1–6, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.01.012>. Acesso em: 23 fev. 2026.

PRICE, Joseph L.; DREVETS, Wayne C. Neural circuits underlying mood disorders. **Trends in Cognitive Sciences**, Oxford, v. 16, n. 1, p. 61–71, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.003>. Acesso em: 23 fev. 2026.

SHU, Y. *et al.* Comparative efficacy of 50 U versus 100 U botulinum toxin type A in major depressive disorder: randomized controlled trial. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdam, v. 355, p. 112–120, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.03.111>. Acesso em: 23 fev. 2026.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Acesso em: 17 fev. 2026.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, Oxford, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>. Acesso em: 23 fev. 2026.

WOLLMER, M. Axel *et al.* Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. **Journal of Psychiatric Research**, Oxford, v. 46, n. 5, p. 574–581, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.01.027>. Acesso em: 23 fev. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and other common mental disorders: global health estimates**. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications>. Acesso em: 23 fev. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression**. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 23 fev. 2026.

ZAMANIAN, E. *et al.* Botulinum toxin type A as an adjunctive therapy in major depressive disorder. **Iranian Journal of Psychiatry**, Tehran, v. 12, n. 4, p. 280–286, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749413/>. Acesso em: 23 fev. 2026.

ZHANG, L. *et al.* Botulinum toxin type A versus sertraline in major depressive disorder: a comparative study. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdam, v. 295, p. 456–463, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.053>. Acesso em: 23 fev. 2026.

ZUNT, S. *et al.* Observational study of botulinum toxin type A in depressive symptoms. **Clinical Neuropharmacology**, Philadelphia, v. 43, n. 2, p. 45–52, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000382>. Acesso em: 23 fev. 2026.



Recebido: 24/02/2026; Aceito: 14/03/2026; Publicado: 31/05/2026