

ANÁLISE DOS FATORES DE IMUNORRESISTÊNCIA A TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EM PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

ANALYSIS OF THE FACTORS OF IMMUNORESISTANCE TO BOTULINUM TOXIN TYPE A IN AESTHETIC PROCEDURES

 <https://doi.org/10.63330/armv1n9-007>

Submetido em: 10/11/2025 e Publicado em: 13/11/2025

Daniela Moreira da Silva

Bacharel em Biomedicina

Centro Universitário IESB

E-mail: danielamoreira700@gmail.com

Tulio Nakazato da Cunha

Pós-doutor em Ciências Médicas

Universidade de Brasília – UnB; Centro Universitário IESB

E-mail: tulio.cunha@unb.br

RESUMO

Introdução: Este projeto estuda a causa e efeito acerca da utilização da toxina botulínica em procedimentos estéticos, se limitando a tratamentos de baixas doses normalmente faciais, neste estudo é abordado e evidenciado o porquê ocorre a resposta imune secundária e suas principais causas, esta resposta imunológica secundária ao uso da toxina botulínica A (TBA) causa rejeição trazendo insatisfação ao paciente que realiza o procedimento. **Metodologia:** baseia-se em artigos científicos publicados entre 2015 e 2025, abordando aspectos como conhecimento sobre a toxina botulínica tipo A, imunorresistência, não resposta secundária e proteínas complexantes. **Resultados:** Este estudo busca contribuir para o entendimento dos fatores que desencadeiam a imunorresistência e quais medidas devem ser tomadas para prevenção, e o tratamento com a TBA se perpetuar. **Conclusão:** ao final da pesquisa é enfatizado a importância do manejo correto da toxina, que deve ser realizado apenas por profissional com habilitação, pois utilizando as técnicas certas é possível contornar efeitos indesejados na clínica cotidiana com o paciente, realizando o manejo e aplicação corretos garantirá a segurança e satisfação do paciente.

Palavras-chave: Resistência a medicamentos; Toxina botulínica tipo A; Fatores imunológicos.

ABSTRACT

Introduction: This project studies the cause and effect regarding the use of botulinum toxin in aesthetic procedures, limited to low-dose treatments, usually facial ones. This study addresses and demonstrates the reasons why a secondary immune response occurs and its main causes. This secondary immunological response to the use of botulinum toxin type A (BTA) leads to rejection, resulting in patient dissatisfaction with the procedure. **Methodology:** It is based on scientific articles published between 2015 and 2025, addressing aspects such as knowledge about botulinum toxin type A, immunoresistance, secondary nonresponse, and complexing proteins. **Results:** This study seeks to contribute to the understanding of the factors that trigger immunoresistance and to identify the measures that should be taken for prevention, allowing the treatment with BTA to remain effective. **Conclusion:** At the end of the research, the importance of proper management of the toxin is emphasized, which must be performed only by a qualified professional, since, by using the correct techniques, it is possible to avoid undesirable effects in daily



clinical practice with the patient. Proper handling and application will ensure the patient's safety and satisfaction.

Keywords: Drug resistance; Botulinum toxins type A; Immunological factors.



1 INTRODUÇÃO

A pele é o órgão mais extenso do corpo humano, é designada a servir de barreira entre o organismo e o meio externo. Ela desempenha diversas funções estéticas, protetoras e sensoriais, porém com o tempo, ocorrem eventos naturais que causam o envelhecimento, que é considerado um processo de degradação progressiva dos sistemas. Na pele, esse processo gera uma série de alterações que afetam suas funções biológicas e também estéticas (Souza; Rocha, 2022). Entre essas mudanças, destaca-se o surgimento de linhas de expressão, rugas estáticas e dinâmicas, ptose facial, além de manchas e irregularidades, que causam insatisfações. Com isso diversos tratamentos estéticos surgiram no mercado ao longo dos anos com o intuito de retardar ou até mesmo minimizarem os efeitos do envelhecimento; Entre eles um dos mais procurados está a toxina botulínica tipo A (TBA) (Freitas; Oliveira, 2021).

Porém com o uso indiscriminado foi detectada uma resposta imune que causa resistência a toxina, trazendo uma não resposta secundária ao tratamento. Então um painel multidisciplinar internacional revisou minuciosamente as evidências publicadas sobre a imunorresistência à TBA e estabeleceu um consenso sobre a importância da conscientização, avaliação e manejo dos riscos associados à não resposta secundária mediada por anticorpos neutralizantes, o painel defende a seriedade que os profissionais necessitam para evitar o impacto potencial da imunogenicidade nas aplicações para que o tratamento possa perpetuar e adotem estratégias que diminuam fatores de risco (Ho *et al.*, 2022). Considerando que a terapia com TBA é utilizada de forma vitalícia, pois normalmente é feita periodicamente e se estende por toda a vida do paciente, é recomendada a utilização de fórmulas altamente puras e o uso das menores doses possíveis, em intervalos adequados, a fim de minimizar os riscos de adquirir resistência à toxina(Shinn *et al.*, 2019).

A TBA é formada através de neurotoxinas produzidas pela bactéria anaeróbica gram positiva *Clostridium botulinum*, mas o efeito que existe hoje foi um colateral, uma paralisia observada foi uma reação não esperada. E posteriormente, em 1992 foi liberada para uso no Brasil(Santos *et al.*, 2022). Existem sete sorotipos de Toxina botulínica de A até G, que se diferenciam pelos seus mecanismos celulares, e a TBA é o sorotipo de toxina botulínica mais utilizado para aplicações terapêuticas e estéticas (Menezes; Junior, 2022). As principais formulações encontradas no mercado são o Botox®, Dysport® e Xeomin®, o uso clínico de injeções de TBA pode ser prescrito para o tratamento de várias condições crônicas, além do uso estético(Field *et al.*, 2018). Segundo o internacional Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS) Brasil e EUA são os países com os maiores índices de procedimentos estéticos realizados no mundo, juntos representam 28.4% do total de procedimentos estéticos realizados (Silva, 2020).

O mecanismo de ação da (TBA) consiste em bloquear a liberação da acetilcolina nas junções neuromusculares, causando paralisação ou relaxamento temporário dos músculos. Porém, por ser uma proteína de origem bacteriana se exposta ao sistema imune em espaços muito curtos, sem respeitar o tempo



de ação e metabolização da toxina, o corpo responde de uma forma diferente à mesma proteína, sem dar tempo para a resposta imunológica se estabilizar (Fujita; Hurtado, 2018). Sistema imunológico pode reagir de forma diferente, produzindo anticorpos neutralizantes que bloqueiam sua ação antes que atinja a junção neuromuscular, impedindo uma resposta terapêutica satisfatória. Esses anticorpos podem ser classificados em neutralizantes, que se ligam à neurotoxina central e interferem em sua eficácia, e não neutralizantes, que atuam sobre regiões acessórias sem relevância clínica. Alguns, entretanto, também se ligam à cadeia leve da toxina, podendo prejudicar sua ligação às proteínas responsáveis pela contração muscular e reduzir o efeito farmacológico (Bellows; Jankovic, 2019).

Os principais fatores que influenciam a formação de anticorpos neutralizantes e não neutralizantes contra a TBA incluem a carga proteica da formulação, o uso frequente de doses excessivas, a técnica inadequada e retoques feitos antes do intervalo de segurança. É fundamental que o profissional tenha expertise na aplicação para minimizar o potencial imunogênico e evitar a não resposta secundária (NRs) (Ho *et al.*, 2022). Quando esses critérios são respeitados, a ativação de anticorpos torna-se improvável, reduzindo o risco de insatisfação do paciente. A escolha adequada da toxina é essencial, pois existem formulações mais purificadas, como a Xeomin®, com menor carga proteica. Devem ser avaliadas as vantagens e desvantagens de cada tipo no contexto da imunogenicidade, além de adotar o uso racional da dose, aplicando a menor quantidade eficaz. Também é importante orientar o paciente sobre os riscos do uso excessivo e sobre a possibilidade de recorrer a outros tratamentos durante o intervalo seguro, como bioestimuladores, laser e skincare (Kroumpouzos; Silikovich, 2025).

Este trabalho tem como objetivo analisar os fatores imunológicos envolvidos no desenvolvimento de resistência à toxina botulínica tipo A, focando na formação de anticorpos neutralizantes, buscou compreender seus impactos clínicos, para isso foi necessário identificar as principais ocorrências que desencadeiam o surgimento dos anticorpos neutralizantes contra a toxina botulínica tipo A, como também avaliou quais os principais fatores de risco associados à imunorresistência como doses, intervalos de aplicação, formulação do produto, e por fim propôs estratégias preventivas para lidar com a resistência imunológica, incluindo o uso de formulações mais puras, protocolos diferenciados e monitoramento clínico (Bellows; Jankovic, 2019).

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada entre março e outubro de 2025. A coleta de dados foi realizada nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Periódicos CAPES, cujo objetivo foi identificar e analisar os principais fatores imunológicos associados à resistência à toxina botulínica tipo A, especialmente no contexto de procedimentos estéticos.



Como critérios de inclusão, foram considerados artigos completos disponíveis gratuitamente, publicados nos idiomas português e inglês, que abordassem conhecimentos acerca da toxina botulínica tipo A e da resistência imunológica à toxina botulínica tipo A. Foram incluídos apenas trabalhos publicados nos últimos 10 anos.

Os critérios de exclusão compreenderam artigos duplicados ou com acesso restrito, estudos com foco em outras toxinas (tipos B, E, entre outras), aplicações exclusivamente veterinárias ou terapêuticas, e publicações não científicas (resenhas, editoriais, cartas). Além disso, durante a etapa de leitura integral, foram excluídos artigos que apresentaram fuga ao tema proposto, ou seja, publicações que, embora mencionassem a toxina botulínica tipo A, não abordavam aspectos relacionados à resistência imunológica, formação de anticorpos neutralizantes, falha terapêutica ou estratégias de prevenção, tratando de aplicações distintas, como odontologia ou áreas neurológicas. Também foram excluídos artigos redundantes ou duplicados, que apresentavam conteúdo semelhante ou idêntico a estudos já incluídos na amostra, mantendo-se apenas a versão mais completa e atualizada de cada pesquisa.

Os estudos selecionados foram organizados em uma quadro-síntese, contendo informações sobre autor/ano, objetivo, população/amostra e principais conclusões, permitindo a comparação crítica dos achados. Para padronização e maior precisão da busca, os descritores utilizados foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Drug resistance" AND "Botulinum toxins, type A" AND "Immunological factors".

Por não envolver contato direto com seres humanos, esta pesquisa não necessitou de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme a Resolução CNS nº 674/2022, atendendo aos princípios éticos e científicos exigidos em revisões bibliográficas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da busca estruturada nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Periódicos CAPES, foram identificados inicialmente 430 estudos (PubMed: 11; ScienceDirect: 214; Periódicos CAPES: 205). Após a exclusão de duplicatas e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, foram selecionados 11 artigos que compuseram o corpus final de análise, apresentado na Tabela 1 conforme a base de dados de origem. Entre os artigos selecionados, foram analisados fatores imunológicos, moleculares e clínicos relacionados à resistência à toxina botulínica tipo A, incluindo formação de anticorpos neutralizantes (AN), falha terapêutica secundária (NRs) e estratégias de prevenção da imunogenicidade. Os estudos contemplaram diferentes formulações comerciais de TBA, bem como aspectos comparativos entre preparações purificadas e não purificadas, mecanismos imunológicos envolvidos e condutas clínicas recomendadas para minimizar o risco de resistência.



Os detalhes dos artigos analisados incluídos após leitura de título e leitura integral, está apresentado na Tabela 1.

Tabela 1- Artigos selecionados nas bases de dados

TÍTULO	AUTOR	ANO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
AbobotulinumtoxinA (Dysport®), OnabotulinumtoxinA (Botox®), and IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) Neurotoxin Content and Potential Implications for Duration of Response in Patients	Field et al.	2018	Avaliar a quantidade e a atividade da cadeia leve da TBA em três produtos comerciais: Dysport®, Botox® e Xeomin®.	Concluiu-se que quantidades maiores de neurotoxina ativa no Dysport comparadas a Botox e Xeomin. Isso pode prolongar o bloqueio da liberação de neurotransmissores e resultar em maior duração de ação clinicamente relevante.
Aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação	Fujita et al.	2019	Abordar prevalência e etiologia da NRs; investigar imunogenicidade das formulações da TBA e desenvolvimento de anticorpos neutralizantes	A não resposta à TBA está ganhando importância nos tratamentos estéticos. Considerar imunogenicidade é essencial; prevenção da NRs é crucial, dado a falta de dados sobre tratamentos eficazes.
Contemporary Review and Case Report of Botulinum Resistance in Facial Synkinesis	Shinn et al.	2019	Investigar a não resposta à incobotulínica A, buscando compreender sua prevalência e possíveis causas, se ocorreu por ser uma toxina com proteínas complexantes.	Falha no tratamento com a toxina incobotulínica A composta com proteínas complexantes, quando estava livre dessas proteínas. Apoia a hipótese de que a resistência imunomediada é direcionada para as proteínas complexantes, e não para a toxina.
Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment	Bellows et al.	2019	Discutir mecanismos e prevalência da formação de anticorpos na terapia com TBA, incluindo diferentes formulações, e métodos para detectá-los.	A TBA é segura e eficaz. Estratégias como usar formulações com carga proteica mínima, evitar adjuvantes, manter intervalos seguros entre injeções e administrar a menor dose efetiva ajudam a mitigar imunoresistência.
Toxina botulínica: vantagens e intercorrências na odontologia	Silva et al.	2020	Descrever vantagens e intercorrências da TBA na medicina e odontologia com finalidades terapêuticas e estéticas.	Benefícios da TBA superam intercorrências; uso seguro, reversível e pouco invasivo.
Uso da toxina botulínica na estética facial: benefícios e complicações	Freitas et al.	2021	Elucidar cuidados na aplicação da TBA para minimizar complicações.	TBA é eficaz e segura para estética se aplicada por profissionais qualificados. Uso incorreto pode causar dor, assimetrias, queda das pálpebras; importância da técnica e cuidados antes/depois da aplicação.
Emerging Trends in Botulinum Neurotoxin A Resistance: An International Multidisciplinary Review and Consensus	Ho et al.	2022	Revisar tendências e causas da resistência à TBA, reunindo consenso internacional.	Resistência à TBA pode aumentar com uso frequente e altas doses. Recomenda-se produtos de menor imunogenicidade, evitar aplicações próximas e planejar tratamento para manter eficácia a longo prazo.



Uso da toxina botulínica tipo A na estética e terapêutica: aplicabilidade, fisiopatologia e efeitos adversos decorrentes desta substância	Souza et al.	2022	Explicar como a TBA atua no organismo, suas indicações clínicas e estéticas, e cuidados/complicações possíveis.	Tratamento deve ser seguro, realizado por profissionais capacitados, com conhecimento em farmacologia, anatomia e fisiologia, reduzindo riscos e proporcionando melhor qualidade de vida.
O uso terapêutico da toxina botulínica	Santos et al.	2022	Analizar eficácia da TBA em procedimentos de saúde, auxiliando na qualidade de vida e mudanças estéticas pelo envelhecimento.	TBA deve ser utilizada com precaução; eficaz no rejuvenescimento facial e outros aspectos, apesar de possíveis efeitos adversos.
Toxina botulínica tipo A: ação farmacológica e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais	Menezes et al.	2022	Analizar ação farmacológica e riscos da TBA nos procedimentos estéticos faciais.	TBA é eficaz clínica e esteticamente; aplicação deve ser adequada e dosada corretamente para evitar complicações, contribuindo para melhoria da autoimagem e qualidade de vida.
Exploring Nonresponse to Botulinum Toxin in Aesthetics: Narrative Review of Key Trigger Factors and Effective Management Strategies	Kroumpouzos et al.	2025	Abordar questões não respondidas sobre a prevalência e etiologia da não resposta secundária; investigar a imunogenicidade das formulações de TBA, focando no desenvolvimento de anticorpos neutralizantes.	A não resposta à TBA está ganhando importância nos tratamentos estéticos. Considerar o potencial de imunogenicidade é essencial ao selecionar a formulação de TBA. A prevenção da NRs é crucial devido à falta de dados sólidos sobre tratamentos eficazes.

Todos os estudos reunidos apontam para as mesmas conclusões e fatores desencadeantes acerca da imunorresistência. Em seu estudo, Bellows e Jankovic (2019) afirmam que o tratamento com a TBA é reconhecido como seguro e eficaz para várias condições. Já Souza e Rocha (2022) destacam que o tratamento deve ser realizado com segurança e por profissionais capacitados na área da saúde e estética, com conhecimento amplo em farmacologia, anatomia e fisiologia, proporcionando menores riscos de complicações e melhores resultados estéticos e funcionais.

Field et al. (2019) compararam diferentes formulações da toxina e observaram que há quantidades distintas de neurotoxina ativa em cada produto, o que pode interferir na duração dos efeitos clínicos. Em seguida, Shinn et al. (2018) analisaram casos de não resposta à incobotulínica A e sugeriram que a resistência imunomediada pode estar relacionada às proteínas complexantes, e não à toxina em si.

Fujita et al. (2019) reforçam que a imunogenicidade das formulações deve ser cuidadosamente considerada, pois o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes pode reduzir a eficácia terapêutica e estética. De forma complementar, Ho et al. (2022) reuniram um consenso internacional que alerta sobre o aumento da resistência com o uso frequente e doses elevadas, recomendando o uso de produtos com menor imunogenicidade e intervalos seguros entre aplicações.



No campo da prática clínica, Freitas e Oliveira (2021) reforçam que a toxina botulínica tipo A é eficaz e segura, desde que aplicada corretamente, ressaltando a importância da técnica e da capacitação profissional. Menezes e Junior (2022) acrescentam que o uso adequado da TBA promove não apenas benefícios estéticos, mas também melhora na autoestima e qualidade de vida. Silva et al. (2022) e Santos et al. (2022) destacam ainda as vantagens do uso terapêutico e estético da toxina, considerando seus efeitos reversíveis e pouco invasivos.

Por fim, Kroumpouzos e Silikovich (2024) ressaltam que a não resposta secundária à TBA vem ganhando importância nos tratamentos estéticos, sendo essencial considerar o potencial imunogênico das formulações e adotar estratégias preventivas, já que ainda há escassez de dados robustos sobre tratamentos eficazes diante dessa condição.

4 CONCLUSÃO

Ao fim deste estudo concluímos que a toxina botulínica tipo A permanece como um dos recursos terapêuticos e estéticos mais eficazes e seguros disponíveis, com ampla aplicabilidade na medicina e na estética facial. Entretanto, a literatura contemporânea demonstra crescente atenção à imunorresistência que engloba, a resistência secundaria e formação de anticorpos neutralizantes, pois estes fatores comprometem a resposta clínica ao tratamento. Os artigos estudados indicam que fatores como altas doses cumulativas, intervalos reduzidos entre aplicações e o uso de formulações com alta carga proteica ou adjuvantes aumentam o risco de imunorresistência. Em contrapartida, o uso de produtos com menor carga proteica, menor potencial imunogênico e respeito ao intervalo mínimo entre aplicações são estratégias eficazes para prevenção dessa resposta adversa. Foi observado que muitos casos de “falha terapêutica” não são necessariamente imunológicos, mas relacionados a erros técnicos, armazenamento inadequado, ou diferenças farmacológicas entre formulações, o que reforça a importância da formação profissional qualificada e do conhecimento aprofundado sobre a toxina e seus mecanismos de ação. Assim, conclui-se que a resistência à toxina botulínica tipo A, embora rara, é uma realidade clínica crescente e multifatorial. O manejo adequado exige avaliação criteriosa, diagnóstico diferencial preciso e planejamento terapêutico individualizado. A conscientização dos profissionais sobre a imunogenicidade e a escolha racional do produto são fundamentais para manter a eficácia a longo prazo e garantir segurança e previsibilidade nos resultados estéticos e terapêuticos.



REFERÊNCIAS

BELLOWS, Steven; JANKOVIC, Joseph. Immunogenicity associated with botulinum toxin treatment. *Toxins*, v. 11, n. 9, p. 491, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31454941/>. Acesso em: 21 out. 2025.

FIELD, Małgorzata et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport®), OnabotulinumtoxinA (Botox®), and IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) neurotoxin content and potential implications for duration of response in patients. *Toxins*, v. 10, n. 12, p. 535, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30551641/>. Acesso em: 21 out. 2025.

FREITAS, Hannae Coelho Damasceno; DE OLIVEIRA, Kelly Terra Pinheiro. Uso da toxina botulínica na estética facial: benefícios e complicações. *Medicus*, v. 3, n. 1, p. 14-19, 2021. Disponível em: <https://www.periodicos.capes.gov.br/index.php/acervo/buscador.html?task=detalhes&source=all&id=W3191418060>. Acesso em: 21 out. 2025.

FUJITA, Rita Lilian Rodrigues; HURTADO, Carola Catalina Navarro. Aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. *Saber Científico (1982-792X)*, v. 8, n. 1, p. 120-133, 2019. Disponível em: <https://www.periodicos.capes.gov.br/index.php/acervo/buscador.html?task=detalhes&id=W2957353285>. Acesso em: 21 out. 2025.

HO, Wilson WS et al. Emerging trends in botulinum neurotoxin a resistance: An international multidisciplinary review and consensus. *Plastic and Reconstructive Surgery–Global Open*, v. 10, n. 6, p. e4407, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35747253/>. Acesso em: 21 out. 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35747253/>. Acesso em: 21 out. 2025.

KROUMPOUZOS, George; SILIKOVICH, Fernando. Exploring Nonresponse to Botulinum Toxin in Aesthetics: Narrative Review of Key Trigger Factors and Effective Management Strategies. *JMIR dermatology*, v. 8, p. e69960, 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/org/science/article/pii/S2562095925000169>. Acesso em: 21 out 2025.

MENEZES, Carla Gurgel; JUNIOR, Omero Martins Rodrigues. Toxina botulínica tipo A: ação farmacológica e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 14, p. e239111436232-e239111436232, 2022. Disponível em: <https://www.periodicos.capes.gov.br/index.php/acervo/buscador.html?task=detalhes&source=all&id=W4307096630>. Acesso em: 21 out. 2025.

SANTOS, Stephanie Sophia Rodrigues et al. O uso terapêutico da toxina botulínica. *Saúde Coletiva (Barueri)*, v. 12, n. 72, p. 9362--9371, 2022. Disponível em: <https://www.periodicos.capes.gov.br/index.php/acervo/buscador.html?task=detalhes&source=all&id=W4205315396>. Acesso em: 21 out. 2025.

SHINN, Justin R. et al. Contemporary review and case report of botulinum resistance in facial synkinesis. *The Laryngoscope*, v. 129, n. 10, p. 2269-2273, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/lary.27709>. Acesso em: 21 out. 2025.

SILVA, Juliana Paim. Toxina botulínica: vantagens e intercorrências na odontologia. *Journal of Multidisciplinary Dentistry*, v. 10, n. 3, p. 44-9, 2020. <https://www.periodicos.capes.gov.br/index.php/acervo/buscador.html?task=detalhes&source=all&id=W4294842587>. Acesso em: 21 out. 2025.



DE SOUZA, Alinne Nunes; ROCHA, Geusa Alves. Uso da toxina botulínica tipo a na estética e terapêutica: aplicabilidade, fisiopatologia e efeitos adversos decorrentes desta substância. Medicus, v. 4, n. 1, p. 22-34, 2022. <https://www.periodicos.capes.gov.br/index.php/acervo/buscador.html?task=detalhes&source=all&id=W4322579164>. Acesso em: 21 out. 2025.