

A importância da conscientização sobre o uso da toxina botulínica tanto na atuação terapêutica, como na harmonização orofacial para cirurgiões dentistas

The importance of awareness about the use of botulinum toxin in both therapeutic action and orofacial harmonization for dental surgeons

Recebido: 11/11/2022 | Revisado: 15/11/2022 | Aceitado: 16/11/2022 | Publicado: 20/11/2022

Mariana Leticia Solidade Ramos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9203-4595>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: leticia.mlramos@outlook.com

Lilian de Araujo Curvelo Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9697-1711>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: lilica2085@hotmail.com

Bruna Thais Siqueira Silva Bastos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1593-8256>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: brunasiqueira.bastos@outlook.com

Matheus Gabriel Oestmann Gebara

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4644-6396>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: matheusoestmann@hotmail.com

Manoel Barbosa da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4283-4743>

Universidade Brasil, Brasil

Harmony Instituto, Brasil

E-mail: Manoelb.silva@terra.com.br

Denis Honorato Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9365-465X>

Universidade Brasil, Brasil

Faculdade Santa Marcelina, Brasil

Harmony Instituto, Brasil

E-mail: d_hto@hotmail.com

Resumo

Um dos principais fatores que levam a procurar pela toxina botulínica (TB) é a estética, porém sabe-se que ela tem a finalidade de também ser utilizada para o tratamento de pacientes com disfunção temporomandibular e bruxismo, porém, ainda pouco abordado os malefícios e riscos que esta toxina em excesso pode acometer ao corpo humano. Nosso objetivo é promover a conscientização sobre as múltiplas aplicações da TB na região de face e seus malefícios e riscos à saúde. Deste modo, para composição desta revisão da literatura narrativa, foram realizadas buscas entre abril a setembro, por material científico relacionado a importância da conscientização sobre o uso da TB na odontologia, por meio de bases de dados como: Pubmed e Google Acadêmico, com os indexadores da Biblioteca virtual da Saúde e LILACS, bem como, bulas dos fabricantes de toxinas. Para os fatores de inclusão, foram selecionados artigos com texto disponível na íntegra que tivessem relação com o tema proposto, escritos em português ou inglês, em consulta às bases metodológicas especificamente em áreas da saúde humana de ambos os sexos que não houvesse classificação entre idades. Preconizamos trabalhos publicados nos últimos 5 anos, visto que há uma vasta literatura atual sobre o assunto a ponto de nos permitir o uso especificamente de fontes mais atuais, e por compreender melhor os efeitos atuais do uso das TB. Consideramos que a TB do tipo A, um recurso terapêutico eficaz e seguro, e sua utilização é coerente na abordagem terapêutica de diferentes doenças e aplicações estéticas fundamentado em evidências clínicas. Desde que tomadas as devidas precauções, apresentam alto impacto em tratamentos e reabilitação, contudo, faz se necessário que os Cirurgiões dentistas tenham conhecimento profundo sobre as técnicas de aplicação e possíveis reações adversas que podem ocorrer após a aplicação para assim atuarem corretamente em suas intervenções ou mesmo evitá-las.

Palavras-chave: Toxina botulínica; Disfunção temporomandibular; Harmonização orofacial; Conscientização; Ensino.

Abstract

One of the main factors that lead people to seek botulinum toxin (BT) is aesthetics, but it is known that it is also used to treat patients with temporomandibular dysfunction and bruxism, however, the harm and risks that this toxin in excess can do to the human body are still little addressed. Our goal is to promote awareness about the multiple applications of BT in the facial region and its health hazards and risks. Thus, to compose this review of narrative literature, searches were conducted between April and September for scientific material related to the importance of awareness about the use of BT in dentistry, through databases such as Pubmed and Google Scholar, with the indexers of the Virtual Health Library and LILACS, as well as leaflets of the toxin manufacturers. For the inclusion factors, we selected articles with the full text available that were related to the proposed theme, written in Portuguese or English, in consultation with the methodological bases, specifically in areas of human health of both sexes, with no classification between ages. We preferred studies published in the last 5 years, since there is a vast current literature on the subject that allows us to use more current sources, and to better understand the current effects of the use of BT. We consider type A BT an effective and safe therapeutic resource, and its use is coherent in the therapeutic approach of different diseases and aesthetic applications based on clinical evidence. However, it is necessary that dental surgeons have a deep knowledge about the application techniques and possible adverse reactions that may occur after the application, in order to act correctly in their interventions or even avoid them.

Keywords: Botulinum toxin; Temporomandibular dysfunction; Orofacial harmonization; Awareness; Teaching.

1. Introdução

O tratamento com a Toxina Botulínica (T.B), tem se tornado cada vez mais popular, seja para estética ou para lesões com agravamento de músculos e tendões, porém o que pouco se encontra na literatura é como o uso prolongado deste material pode apresentar efeitos controversos ao esperado futuramente. Se torna de extrema importância que os profissionais saibam manusear o material e como reconhecer os primeiros sintomas de problemas referente a toxina. Para este artigo utilizamos tabelas apresentadas por material dos fabricantes das T.B, comparações de diferentes autores quanto a seus pontos e estudos. (Sundaram et al. 2015; Ramos, et al. 2022)

A T.B não é de uso restrito para a estética, outras indicações são tratamento para disfunções temporomandibular, distonias (situação a qual há contração involuntária do músculo), sialorreia (salivação excessiva), hiperidrose (suor excessivo), enxaquecas crônicas, bruxismo e entre outros quadros. Visto que o mercado atual apresenta diferentes tipos de marcas comerciais, cada qual com suas características únicas, o cuidado e atenção do profissional para com as informações vide bulas são cruciais para o desenvolvimento da confiança e segurança entre profissional e paciente, uma vez que nestes produtos sempre se encontram indicativos de possíveis efeitos colaterais de momento imediato e futuro de suas aplicações. Por mais que possuam diversas marcas, todas servem ao mesmo propósito, mudando apenas o modo de conservação, fabricante, validade do produto e forma farmacêutica. (Witmanowski & Býochowiak 2019; Ramos, et al. 2022)

Além de seus benefícios, a T.B também apresenta efeitos colaterais como cefaleia, reações alérgicas, hipersensibilidade, reações quanto ao local da injeção, ptose em regiões como a sobrelanceira e pálpebra, assimetria nas sobrelanceiras pós injeção e disfagia, porém estes são apenas alguns exemplos de efeitos colaterais derivados da T.B, no decorrer deste artigo alguns destes temas serão mais bem abordados a fim de esclarecer e exemplificar meio para que sejam evitados. (Sethi, Singh, DeBouille & Rahman, 2021; Ramos, et al. 2022)

Uma vez que T.B. é aplicada o efeito pode regredir através da radiofrequência, que utiliza do calor para acelerar a absorção da substância no organismo. Este procedimento vem atingindo muitas pessoas com o intuito de prevenir o envelhecimento, celulites, flacidez, cicatrizes e gorduras localizadas. Estas técnicas quando combinadas podem produzir bons resultados seja para assegurar o processo estético ou então contribuir a combater efeitos colaterais. (Fonseca, Alves & Hasse 2018; Ramos, et al. 2022)

2. Metodologia

Este artigo, fez valer-se do ambiente virtual para pesquisa, onde diversas informações relevantes pudessem contribuir com os argumentos e afirmações da pesquisa, deve-se ressaltar a utilização consciente da internet, sempre nos atentando aos ambientes virtuais em que se possa garantir a segurança da informação e confiabilidade dos dados. Conforme Gil (2017, p.59), como qualquer outra modalidade de pesquisa, [ela] desenvolve-se ao longo de uma série de etapas, depende de muitos valores, tais como a natureza do problema, o nível de conhecimento que o pesquisador dispõe sobre o assunto, o grau de precisão que se pretende conferir a pesquisa etc.

Deste modo, para composição desta revisão da literatura narrativa, foram realizadas buscas entre abril a setembro, por material científico relacionado a importância da conscientização sobre o uso da TB na odontologia, por meio de bases de dados como: Pubmed e Google Acadêmico, com os indexadores da Biblioteca virtual da Saúde e LILACS, bem como, bulas dos fabricantes de toxinas. Para os fatores de inclusão, foram selecionados artigos com texto disponível na íntegra que tivessem relação com o tema proposto, escritos em português ou inglês, em consulta às bases metodológicas especificamente em áreas da saúde humana de ambos os sexos que não houvesse classificação entre idades. Preconizamos trabalhos publicados nos últimos 5 anos, visto que há uma vasta literatura atual sobre o assunto a ponto de nos permitir o uso especificamente de fontes mais atuais, e por compreender melhor os efeitos atuais do uso das T.B.

Em uma primeira busca na plataforma Pubmed foram utilizadas as palavras revisão, TB excessiva e perigos do botox, foram encontrados 71 artigos. Foram aplicados filtros de busca para artigos dos últimos 5 anos resultando em 15 artigos entre eles textos gratuitos, textos completos e separados aqueles que se enquadravam conforme a necessidade deste artigo. Já em outro momento foi realizada a busca na plataforma com as palavras-chave: toxina botulínica, migrânea, revisão, sialorreia. Após a leitura inicial dos resumos mais específicos, 20 artigos foram selecionados para leitura na íntegra e compor o corpo estrutural dessa revisão sistemática. Foram utilizados como item de exclusão artigos que não pertencesse a uma base de dados de saúde e que não envolvesse animais e sim espécie humana. Buscando-se apontar de forma clara e objetiva os principais tópicos relevantes para o estudo da pesquisa, foram selecionadas as seguintes palavras-chaves: Toxina Botulínica; Excesso de dosagem; Perigos da Toxina Botulínica; Complicações/Riscos, toxina botulínica, migrânea, revisão, sialorreia. Considera-se a problemática de nossos estudos para materializar a respectiva pesquisa científica, com as indagações apropriadas e afirmações que melhor representa o entendimento sobre o assunto, sempre amparados por autores renomados e ideologias variadas.

3. Revisão de Literatura

A TB é uma proteína/neurotoxina derivada da bactéria *Clostridium botulinum*, age inibindo a liberação de acetilcolina na terminação do nervo, sem esta substância não há a contração muscular e assim uma paralisia em grande escala ocorre sendo conhecida como botulismo, tem duração de 3 a 6 meses (há contradições), alguns fatores interferem neste período de permanência do produto como por exemplo a exposição ao sol, rotina e medicações. Embora de não tanto conhecimento há a resposta imune do corpo para o material que pode resultar em alterações quanto a eficácia do material, algumas pessoas podem apresentar a não resposta primária que é a não evolução da área após a primeira aplicação enquanto outras demonstram a não resposta secundária (conhecida como efeito vacina), que se trata da melhora dos sintomas após a primeira aplicação, mas não as seguintes junto ao tratamento complementar. (Bellows & Jankovic, 2019)

De 1817 a 2002 ano qual *Food and Drug Administration* (FDA) liberou a TB para usos estéticos, entre os 7 tipos de soro o A é o mais utilizado para a função, ao longo dos anos o material foi introduzido para os mais diversos tipos de tratamento como por exemplo estrabismo, distonias segmentares, tremores, enxaqueca crônica, hiperidrose, diferentes tipos de espasmos e entre outras doenças. No mercado brasileiro podem ser encontradas diferentes marcas cada qual com as suas propriedades

individuais que resultam em durabilidade e compostos diferentes, são elas: Botox®: Allergan; Botulift®: Bergamo; Xeomin®: Merz-biolab®; Prosigne®: Cristália; Dysport®: Ispen-Galderma e Nabota®: Rennova, as quais se apresentam com mais informações e propriedades no quadro a seguir, entre essas a mais popular é a primeira

Quadro 1 – Principais marcas comercializadas no Brasil.

| CARACTERÍSTICAS | TOXINA BOTULÍNCA TIPO A | | | | | | |
|--------------------|--|--|---|--|--|--|---|
| Nome comercial | Botox | Xeomin | Prosigne | Dysport | Botulift | Botulim | Nabota |
| Substância ativa | Completo de TXB-A | TXB-A sem completo | TXB-A | Completo de TXB-A | TXB-A | TXB-A | TXB-A |
| Laboratório | Allergan | Merz | Lanzhou | Azzalure | Medytox | Hugel | Daewoong Pharmaceutical |
| Indicações | Rigidez muscular; suor excessivo; enxaqueca crônica e linhas faciais | Espasmo das pálpebras, pescoço torcido; tensão muscular aumentada / rigidez muscular incontrolável; tensão muscular aumentada / rigidez muscular incontrolável); | Estrabismo, blefarospasmos, espasmo hemifacial, torcicolo espasmódico, distonia cervical, espasticidade, paralisia cerebral, reabilitação muscular, linhas faciais e hiperidrose em adultos | Blefarospasmo, distonia cervical, espasmo de um dos lados da face, torcicolo espasmódico, espasticidade muscular, linhas faciais e hiperidrose em adultos. | Blefarospasmos, Espasmo hemifacial, Contraturas musculares relacionadas à paralisia cerebral (pediátrica), Linhas faciais, Espasticidade após acidente vascular cerebral | Blefarospasmos, Linhas faciais, espasticidade, Pé equino | Linhas faciais, Espasticidade após acidente vascular cerebral |
| Forma Farmacêutica | Pó congelado | Pó Liofilizado | Pó Liofilizado | Pó Liofilizado | Pó Liofilizado | Pó Liofilizado | Pó Liofilizado |
| Unidade | 50/100/200 U | 50/100 U | 50/100 U | 300/500 U | 50/100/150/200U | 50/100/200 U | 100 U |
| Validade | 3 anos | 3/4 anos | 2 anos | 2 anos | 2 anos | 2 anos | 3 anos |
| Mecanismo de ação | SNAP-25 | SNAP-25 | SNAP-25 | SNAP-25 | SNAP-25 | SNAP-25 | SNAP-25 |

Fonte: Bula das respectivas de toxinas.

No quadro a seguir apresentam-se as marcas de TB que são utilizadas entre os profissionais habitualmente.

Quadro 2 - Marcas comerciais comumente utilizadas.

| CARACTERÍSTICAS | TOXINA BOTULÍNICA TIPO A | | | |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|
| Nome comercial | Botox | Dysport | Xeomin | Prosigne |
| Laboratório | Allergan | Azzalure | Merz | Lanzhou |
| Substância ativa | Completo de TXB-A | Completo de TXB-A | TXB-A sem completo | TXB-A |
| Peso molecular | 900 kDa | 900 kDa | 1500 kDa | 900 kDa |
| Mecanismo de ação | SNAP-25 | SNAP-25 | SNAP-25 | SNAP-25 |
| Indicações | Linhas faciais/ hiperidrose | Linhas faciais/ hiperidrose | Linhas faciais | Linhas faciais/ hiperidrose |
| Unidade | 50/100/200 U | 300/500 U | 50/100 U | 50/100 U |
| Forma Farmacêutica | Pó congelado | Pó Liofilizado | Pó Liofilizado | Pó Liofilizado |
| Validade | 3 anos | 2 anos | 3 a 4 anos | 2 anos |

Fonte: Adaptada de Ayres e Sandoval, (2016).

A Toxinas botulínicas tipo A: Comercializada pela Allergan Brazil (2022) produtos farmacêuticos Ltda. (Figura 1). Disponível em frascos de 50U, 100U ou 200U, sempre na forma congelada a vácuo. Seu princípio ativo é o Botox®, sua substância contém propriedades que relaxam a contração muscular, dependendo o uso clínico do produto, a ação da TB melhora a contração muscular, suavizando as rugas de expressão, redução de suor, correção dos desvios de olhar entre muitos procedimentos citados a frente.

Vale ressaltar que uso do tratamento da TB, e seus resultados não são permanentes, o efeito terapêutico ou estético depende de paciente para paciente em um tempo estimativo de 3 a 6 meses em média, passando o tempo estimado a única medida uma nova ação é uma nova aplicação. (Bula Allergan produtos Farmacêuticos Ltda /2022)

Figura 1 – Botox® - Allergan.



Fonte: Lab. Allergan/ Contox (2019).

Toxina botulínica Dysport ®: Produzida pela Ipsen Buephar é aprovado em 69 países e já existe a 25 anos de experiência clínica em todo o mundo. (Figura 2). Fornecido em frasco de vidro de 3ml estéril e descartável. Frascos contêm de 300U ou 500U.

Figura 2 – Toxina Botulínica – Dysport®.



Fonte: Lab. Dysport/ Contox (2019).

O mecanismo de ação da T.B, atua no organismo causando a paralisia neuromuscular flácida transitória, e causa a inibição nos terminais nervosos motores da liberação exocitótica da acetilcolina, e assim causa a diminuição da contração muscular. Assim a T.B não se liga as fibras nervosas dos troncos nervosos ou da região pós-sinápticas, e a T.B se liga ao terminal da placa motora. As pesquisas mostram que há evidências de que a cadeia pesada seja responsável por esta ligação. Que acontece no nível dos receptores específicos existentes nas membranas da terminação nervosa. Sendo que a cadeia pesada é considerada neurotrópica, e seletiva para as terminações nervosas colinérgicas. A T.B é internalizada por processo de endocitose para o endossoma e passa para o citossoma através do processo em que aparece envolvido com um sensor de pH (potencial hidrogeniônico) 5,5 que assim ajuda na mudança da configuração da molécula. A sequência de ação da T.B, difusa, neurotropismo, ligação, internalização e Toxicidade intracelular, que tem grande afinidade entre a toxina aos receptores da parede intracelular do terminal pré-sináptico. (Bula Ipsen innovation for patients Care, 2021).

Assim, pós o processo de internalização da T.B a cadeia leve da molécula se tem a liberação no citoplasma da terminação nervosa. Estando no citoplasma da célula a cadeia leve faz a quebra das proteínas a difusão, impedindo a liberação da acetilcolina para a fenda sináptica. Indo de forma seletiva e gradual Devido aos novos receptores, tendo contato sináptico oxônio terminal forma indo ao restabelecimento do tratamento transmissão neuromuscular, voltando de forma gradualmente a contração muscular. Dessa forma se obtém contração química muscular, de maneira seletiva nos receptores amenizando seja qual for o tratamento a ser utilizado a TB com o seu uso temporário depende do de paciente para paciente e o tempo de 4 a 6 meses. (Revista Brasileira Militar de Ciências artigo Hermínio Maurício da Rocha, 2020)

Xeomin ® é uma T.B tipo A comercializada pela Biolab Sanus Farmacêutica Ltda (Figura 3), que se apresenta como pó líofilo para solução injetável em frasco ampola com 100 unidades. Cartucho com 1 frasco ampola, administrada por via intramuscular em pessoas acima de 18. Cada frasco ampola contém: T.B tipo A (150 kDa), desempenha complexos proteicos de 100 unidades. Excipientes: sacarose e albumina humana. (Bula Xeomin®, 2021)

Figura 3 - XEOMIN® frascos de 100 U.



Fonte: Lab. Dysport/ Contox (2019).

A T.B A impossibilita a transmissão colinérgica na ligação neuromuscular pela inibição da liberação de acetilcolina. As terminações nervosas da junção neuromuscular não mais replicam aos impulsos nervosos e a liberação de neurotransmissores é bloqueada (deservação química). A recuperação da transmissão do impulso é restabelecida pela formação de novas terminações nervosas e da placa motora terminal (Bula Xeomin®, 2021).

O mecanismo de ação da T.B A desempenha sua funcionalidade na terminação nervosa colinérgica é capaz de ser descrito por um método de três passos contínuos que contém os seguintes passos: 1. Conexão nas terminações nervosas colinérgicas. 2. Entrada ou intromissão no terminal nervoso. 3. Inibição do desbloqueio da acetilcolina pela intoxicação intracelular no interior da terminação nervosa. A cadeia pesada da T.B A se associa com um excelente aumento do conjunto e conexão aos receptores somente encontrados nos terminais colinérgicos. Após a internalização da neurotoxina, a cadeia leve rompe especificamente uma proteína alvo (SNAP 25), que é fundamental para a liberação da acetilcolina. A reabilitação após a aplicação habitualmente ocorre dentro de 3-4 meses, quando os terminais nervosos se reconstituem e se reconectam com a placa motora. (Bula Xeomin®, 2021)

É indicado para tratamento sintomático do blefarospasmo e da distonia cervical com parte rotacional predominante (torcicolo espasmódico) em adultos e espasticidade dos membros superiores em adultos. XEOMIN® também está atribuído a melhorar temporariamente a aparência das linhas faciais hiperdinâmicas é contraindicado para pessoas que tem hipersensibilidade a substância ativa T.B A ou a algum dos demais componentes de XEOMIN®, distúrbio generalizado da atividade muscular (como: miastenia grave, síndrome Lambert-Eaton), quando há presença de infecção ou inflamação no local proposto da aplicação; grupos que são restritos, gestantes lactantes e menores de 18 anos. (Bula Xeomin®, 2021)

O armazenamento do produto deve ser em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Desde que o frasco ampola esteja hermético, a validade é 36 meses a partir da data de fabricação. Depois do preparo, conservar a 2-8°C por até 24 horas (Merz Farmacêutica Comercial Ltda, 2021)

Prosigne® é uma T.B tipo A, fabricada pela Lanzhou Biotechnique Development Co., Ltda, que se apresenta como pó liofilizado injetável contendo embalagens 1frascos-ampolas contém 50U ou 100 U (Figura 4) de toxina de Clostridium botulinum A, 5mg de gelatina, 25 mg de dextrana e 25 mg de sacarose. Fluidificar com solução salina normal antes do procedimento. O produto branco liofilizado se modifica em uma solução incolor ou amarela transparente depois da reconstituição. Uma unidade (U) de Prosigne® corresponde a 1 DL50 da T.B A quando injetada intraperitonealmente. (Bula Prosigne®, 2017).

Figura 4 -Prosigne® 100 u.



Fonte: Lab. Dysport/ Contox (2019).

Prosigne® promove uma paralisação temporária dos músculos, impede a repetição dos movimentos promotores das rugas e linhas de expressão. Essa paralisação momentânea impede que o músculo se contraia. A T.B também é usada para o tratamento de determinados fatores do músculo ocular causada por distúrbios nervosos. (Bula Prosigne®, 2017)

No início do tratamento a blefaroespasm (fechamento recorrente involuntário da pálpebra que são ocasionado por contrações dos músculos orbiculares dos olhos), o efeito inicial das injeções é reparado em 3 dias, alcançando um pico na primeira e segunda semanas após o tratamento. No tratamento do estrabismo, as doses iniciais caracteristicamente produzem paralisia dos músculos injetados começando no primeiro ou segundo dias após a injeção, e aumentando a intensidade durante a primeira semana. Duração do tratamento de blefaroespasm, dura aproximadamente três meses. No tratamento do estrabismo, a paralisia dura de duas a seis semanas e diminui em duas a seis semanas adicionais. No tratamento das linhas hiperkinéticas (rugos de expressão), o início de ação começa nas primeiras vinte quatro horas com duração média aproximada de três a seis meses, variando de paciente para paciente. (Bula Prosigne®, 2017).

O Prosigne® é aconselhado no tratamento da sintomatologia de doenças como: estrabismo, blefaroespasm, espasm hemifacial, torcicolo espasmódico, distonia cervical, espasticidade, paralisia cerebral, reabilitação muscular e linhas faciais hiperkinéticas. É contraindicado para pessoas que possuem histórico de reações anafiláticas, distúrbios do sangramento, hipersensibilidade, uso em menores de 2 anos de idade, lactantes, mulheres grávidas (sem orientação médica ou do cirurgião-dentista), pacientes que possui câncer, paciente idosos, caso houver presença de infecção no local da injeção, paciente que possui diabete tomar cuidado, pois há presença de sacarose. (Bula Prosigne®, 2017)

Armazenamento do produto deve ser refrigerado em geladeira, em temperatura entre 2 e 8°C, protegido da luz. A solução que foi preparada para o uso deve ficar na mesma temperatura, porém não deve ser utilizada após 4 horas. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, produto. (Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., 2017)

Abordaremos algumas das diversas indicações de tratamento com a TB, são elas: Blefaroespasm ou “espasm da pálpebra”; Migrânea ou enxaqueca; Sialorreia ou salivação excessiva; Queloides e cicatrizes hipertróficas. (Wabbels, Jost e Roggenkämper 2011; Austin, Koo & Jagdeo 2018; Mimeh, Fenech Magrin, Myers & Ghanem 2019; Barbero et al. 2016; Ramos, et al. 2022)

Blefaroespasm ou “espasm da pálpebra”, trata-se de um fechamento involuntário da pálpebra de etiologia desconhecida podendo ser de diferentes níveis de gravidade, interferindo em tarefas comuns como a leitura, direção de veículos, trabalhar ou até em alguns casos mais severos possa até ocorrer cegueira total ou parcial do indivíduo. De acordo com um estudo realizado por Wabbels (2011), utilizando a TB do tipo A, fora observada uma melhora significativa do quadro em vários aspectos da doença desde a força do fechamento das pálpebras até a intensidade dos espasmos, porém a toxina age apenas como agente terapêutico e com tempo de eficácia de aproximadamente 3 meses. Foi relatado também que pacientes tratados com a toxina tipo A voltaram a sentir dores e desconfortos antes que o efeito de contração muscular na região do músculo orbicular em questão tratado estivesse de fato ao fim, sendo assim o alívio da dor não é de fato conectado ao efeito de contração da toxina.

Migrânea ou enxaqueca é uma evolução clínica do quadro de cefaleia, dor de cabeça. “A enxaqueca é o resultado de processos complexos que envolvem o tronco cerebral e levam a inflamação do local da vascularização craniana” (Silberstein, 2001). Ainda não se sabe como a toxina age no quadro de migrânea, porém crê-se que o mecanismo se dá devido a inibição da liberação de neurotransmissão dos neurônios nociceptivos motores e sensoriais da fibra muscular, com isso reduz os sintomas de dor da região, foram realizados estudos de modo profilático á migrânea e nestes foi relatada a presença de efeitos adversos como dor no pescoço em 4,3% dos casos, no local da injeção em 2,1% dos casos, ptose da pálpebra 1,9% dos casos e fraqueza muscular em apenas 1,6% dos casos. Ficou comprovado mediante ao estudo realizado por Mimeh (2019) a eficácia da ação da toxina em casos crônicos de maneira profilática, diminuindo a frequência dos quadros e a dor. (Mimeh, Fenech Magrin, Myers, & Ghanem 2019)

Sialorreia ou salivacão excessiva está relacionada a diferentes distúrbios neurológicos que acabam resultando em alterações nos reflexos de deglutição e na produção excessiva de saliva. As atuais opções terapêuticas são o uso de anticolinérgicos utilizados como terapêutica medicamentosa, porém tais drogas tem muitos efeitos colaterais indesejáveis como constipação, retenção urinária, cansaço, irritabilidade e sonolência; operação cirúrgica para que ocorra a deservação das glândulas ou então a remoção das mesmas, podendo também ser realizada a junção ou troca das mesmas; o método em ascensão é a injeção da T.B tipo A aplicada na região de glândulas parótidas agindo sobre as terminações nervosas colinérgicas, tendo como resultado a proteólise (degradação de proteínas pelo lisossomo e a degradação de proteínas pelos proteossomos com participação do adenosina trifosfato - ATP) da *Synaptosomal-Associated Protein, 25kDa - SNAP-25* (proteína sinaptossômica associada, implicada na fusão da vesícula sináptica com a membrana pré-sináptica) resultando em deservação química local e perda da atividade neuronal no Órgão alvo. (Barbero et al. 2016)

Queloides e cicatrizes hipertróficas, ambas são formações benignas que ocorrem após uma lesão na epiderme que gera início ao processo de cicatrização, porém durante este processo ocorre uma propagação em excesso de fibroblastos (células que fazem a síntese de colágeno, elastina, glicoproteínas e proteoglicanos que por sua vez são componentes fibrilares da matriz extracelular do tecido conjuntivo) conjunta a uma excessiva deposição de colágeno, tem pretensão por pessoas de raças negra e asiática. Tais condições afetam diretamente ao bem-estar físico e psicológico dos pacientes acometidos por se tratar de condições estéticas, porém após pesquisas realizadas pelo autor foi identificado que a TB tipo A (BoNT-A) tem serventia para prevenção e tratamento de tais quadros reduzindo a fibrose da pele e modulando a deposição de colágeno, porém há escassez de evidências sobre o mecanismo específico de ação da toxina. (Austin, E., Koo & Jagde, 2018)

Alguns dos tratamentos aos quais a se enquadra como principal elemento de ação. São: Excesso gengival; Tratamento para disfunções temporomandibular; Preenchimentos. Tem se como base para um sorriso considerado cosmético a exposição de apenas 2 mm de gengiva passando dessa margem pode ser considerado um sorriso gengival sendo então considerado pouco estético, sua etiologia pode variar de erupção dental tardia, excesso maxilar vertical ou hiperatividade dos músculos elevadores do lábio superior, também pode ser dividida por quadro dentário, ósseo, muscular e gengival. (Oliveira, Molina & Molina, 2011). Embora haja tratamentos opcionais como ortodôntico, ressecção óssea, gengivoplastia, cirurgias musculares e outros, o tratamento com a TB se apresenta como diferencial e menos invasivo, o primeiro relato ocorreu em 2005 onde houve resultados promissores, porém deve se ressaltar que o tratamento não é permanente devido ao tempo de permanência da Toxina de 6 meses no máximo. (Nasr, Jabbour, Sidaoui, Haber & Kechichian, 2015)

Antes de injetada a toxina nos músculos, devem ser realizadas análises sendo a primeira delas quanto a classificação do nível gengival (porém há controversas quanto ao nível do score, apesar de ter como limite para que seja estabelecida a condição de sorriso gengival a exposição acima de 2 mm de tecido) sendo considerados o sorriso natural, forçado e a condição de saúde do periodonto. A segunda análise é referente a idade e sexo do paciente uma vez que as mulheres têm maior predileção a exibir a gengiva que os homens e que idosos onde há alterações dos tecidos como maior exposição dos dentes inferiores e alongamento do comprimento e elevação do lábio superior. Após então segue-se para a análise gengival propriamente dita avaliando a altura e largura da coroa clínica, então para finalizar é feita a análise da estrutura óssea através de Cefalometria (exame que busca estudar as dimensões do crânio e da face, permitindo medições lineares e angulares). (Oliveira, Molina & Molina, 2011)

É a partir do musculo levantador do lábio superior, levantador alar nasal, do zigomático menor e maior que obtemos a elevação dos lábios durante o sorriso, logo estes são o alvo da toxina para o tratamento do excesso gengival e as dosagens para exposições severas e moderadas deve ser de 2,5 unidades por 0,1cc injetadas no máximo em 4 locais, variando apenas os locais de aplicação para os que apresentam de 3 a 5 mm e mais de 5mm de exposição gengival não sendo indicado o uso da toxina para quadros de menor exposição. (Nasr, Jabbour, Sidaoui, Haber & Kechichian, 2015)

De acordo com Mazzuco e Hexsel (2010) que realizaram um método de individualização do tratamento de SG (sorriso gengival) baseado em regiões Anterior, posterior, misto e assimétrico injetando a toxina em seus respectivos músculos, houve melhora média inferior de 61,06% e 71,93% nos grupos posterior e assimétrico quando não injetada a toxina no músculo elevador do lábio superior alaeque nasi (LLSAN) e no grupo muscular. Quanto ao anterior e o misto a porcentagem é de 96% e 90,1%, apontando que o músculo LLSAN não seria crucial para o tratamento. (Nasr, Jabbour, Sidaoui, Haber & Kechichian, 2015)

Diversos locais de aplicação em um mesmo lado não resultam em melhora efetiva, Sucupira e Abramovitz (2012), realizaram um estudo injetando a toxina em apenas um ponto lateral a narina procurando alcançar o LLSAN resultando em 84% de melhora podendo ser comparado aos 85% em aplicações de 3 áreas, porém ambos se demonstram inferiores a aplicação em 2 pontos que resultam em 98% de melhora vindos do estudo de Pollo publicado em 2005. Ele aconselha que a dose e o local da toxina sejam considerados e adaptados de acordo com a gravidade da exposição gengival, quando esta exposição for inferior a 7mm aplicar em um local, já quando exceder 7, 27 mm que sejam aplicados em dois pontos de injeção. (Nasr, Jabbour, Sidaoui, Haber & Kechichian, 2015)

Disfunção Temporomandibular refere-se a um compilado de problemas clínicos com a articulação temporomandibular, músculos mastigatórios e estruturas associadas, entre diversas opções de tratamentos terapêuticos como a cirurgia e fisioterapia há a TB que com sua ação de paralisia local promove a tranquilização da área uma vez que um fator etiológico desta doença é a hiperatividade do músculo, a toxina gera a redução da dor e diminuição dos músculos hiperativos gerando melhora na abertura da boca e sensibilidade a palpação, paralisando os músculos afetados, mas permitindo que haja força nos músculos adjacentes para a mastigação. (Reis et al. 2020)

Seguindo os corretos procedimentos de aplicação da toxina e respeitando os fatores anatômicos são observados diversos benefícios sendo esses como o tratamento de rejuvenescimento e harmonização facial com o uso das toxinas botulínicas, trazendo uma eficácia na produção de altas taxas de melhoras das rugas com início rápido e uma longa duração de ação. Outros benefícios como o tratamento de cicatrizes hipertróficas, rejuvenescimento da área do pescoço, melhora de um sorriso gengival, hipertrofia do músculo masseter entre outros procedimentos a serem utilizados a TB. Sendo assim de uso utilizados de forma correta e consciente traz benefícios ao paciente tendo uma melhora nas expressões ou sendo de forma terapêutica no alívio de dor ou algum desconforto por um determinado tempo estimado por conta seja ele pelo organismo da pessoa ou põe base em estudos período estimados de 3 a 6 meses. (Gouveia, Ferreira, & Rocha Sobrinho, 2020)

Como já citado, o pilar para o tratamento por meio da toxina é a paralisia da musculatura adjacente, proveniente desta ação existem efeitos adversos comuns como a ptose, assimetrias, lesões no local da injeção. A ptose trata-se da queda do tecido atingido, podendo ser identificada em diferentes áreas. Podendo estar acompanhada de assimetrias, como por exemplo ptose associada a assimetria labial isto pode ocorrer devido ao erro no momento da inserção da toxina em região abaixo da margem superior do arco zigomático ou ao lado nasal, os quais possuem proximidade com os músculos elevadores do lábio superior, resultando em assimetria e ptose do lábio além de prejudicar ações básicas como comer e falar, o excesso de toxina nesta região pode gerar também a incapacidade de tocar os lábios impedindo a pronúncia de letras, sons diferentes e ingestão de líquidos. O mesmo pode ocorrer em regiões de sobrancelhas e pálpebras superiores, no segundo caso devido a injeção do produto dentro ou ao redor da área de glabella (região acima das sobrancelhas) em razão da transição da TB injetada por meio do septo orbital resultando em enfraquecimento do músculo elevador da pálpebra superior. (Kassir et al. 2020) Deve-se esperar por um período de 10 semanas até que toda a toxina seja dissolvida e então de acordo com Sethi, Singh, DeBouille e Rahman (2021) foi indicado o uso de pralnidina colírio para o tratamento para a reversão do caso de ptose. (Sethi, Singh, DeBouille & Rahman, 2021)

Comumente vistas, as reações adversas quanto ao local da injeção não são graves ou permanentes sendo elas eritemas (mácula vermelha sob a pele), hematomas (devido ao trauma ocorre determinado acúmulo de sangue fora dos vasos sanguíneos, podendo se apresentar em diferentes colorações), dor e equimose (diferente do hematoma, a equimose ocorre quando apenas os

vasos superficiais da pele são atingidos resultando apenas em uma mancha sob a pele sem dor ou lesões maiores). Para evitar que ocorra a dor por conta da injeção recomenda-se o uso de uma agulha de pequena dimensão, cânulas rombas próprias para aplicações em locais mais delicados com tecido frágil, uso de anestésicos antes da injeção propriamente dita, já para os hematomas, eritemas e equimose propõe-se que seja reduzido o uso de medicamentos que possam afinar o sangue pelo menos uma semana antes do procedimento. (Kassir et al. 2020)

Uma técnica que se faz inovadora quando associada a aplicação da TB é a radiofrequência, embora seja muito utilizado em outros ramos da estética contra sinais de envelhecimento em regiões como rosto, pescoço e outras, também age estimulando a perda de gordura e celulites, esse procedimento utiliza de uma baixa frequência elétrica a qual gera calor e estimulação sanguínea, muscular através da contração das fibras elásticas da região na qual for direcionada, tal procedimento se realizado no mesmo local o qual feita aplicação da TB resulta na regressão dos efeitos da toxina. (Fonseca, Alves & Hasse, 2018).

4. Discussão

Diferentes efeitos adversos os quais podem ser evitados com o devido conhecimento e cautela quanto a quantidade e indicações para a TB. Atualmente não se faz incomum encontrar profissionais que atuam apenas a favor do seu paciente sem que seja levado em consideração os parâmetros de técnica, segurança, respeito a anatomia individual que cada pessoa possui, vale refletir sobre o quanto pode-se ir sem que a ética seja colocada de lado por conta de lucro ou divulgação, por muito observados neste artigo os diferentes usos da toxina e suas indicações para seus casos singulares e como existem diferentes técnicas para a realização de cada procedimento, atentando-se sempre as discussões de diferentes autores pode-se sempre observar que chegam em pontos em comum quanto ao manuseio correto da TB afim de que sejam evitados tais efeitos. (Carvalho, Shimaok & Andrade, 2017).

O quadro seguinte é uma readaptação da tabela encontrada no artigo *Botulinum Toxin for the Treatment of Excessive Gingival Display: A Systematic Review* (Nasr et al., 2015).

Quadro 3 - Resumo das Técnicas de Injeção de Toxina Botulínica e Resultados no Tratamento da Exposição Gingival Excessiva

| Estudo, Ano | Projeto de estudo | Técnica de injeção (Músculo) | Número de Pacientes | Produto e Preparação | Unidades por Lateral (IU) | Pré-injeção Gingival Exposição (mm) | Pós-injeção Gingival Exposição (mm) | Melhoria Porcentagem (%) | Curto prazo Desfavoráveis Eventos (Número de Pacientes) | Tratamento Longevidade (semanas) |
|-------------|-------------------|--|---------------------|---|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|---|----------------------------------|
| Polo, 2008 | Prospectivo | 2 pontos de injeção: pontos sobrepostos de LLSAN e LLS e o LLS e Zmi (LLSAN, LLS, Zmi) | 30 | Botox (onabotulinumtoxinA) reconstituído para 2,5 UI/0,1 mL | 5 | 5.2 | 0,09 em 2 semanas | 98 em 2 semanas | Dor no local da injeção (8), espasmos no local da injeção (4), dor de cabeça (1), tontura (1) | > 24 |
| | | 1 ponto de injeção no sulco nasolabial, 1 cm lateral e abaixo da asa nasal (LLSAN) | 3 | Botox (onabotulinumtoxinA) reconstituído para 2,5 UI/0,1 mL | 2,5 ou 5 | NS | NS | 96 em 20-30 dias | Nenhum | 12-20 |

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|----------------------------------|---|----|---|-----------------------------|------|-------------------|---------------------|---|-------|
| Mazzuco e Hessel, 2010 | GS anterior prospectiv | GS posterior: 2 pontos de injeção: (1) sulco nasolabial, no ponto de maior contração lateral durante o sorriso (2) 2 cm lateral ao primeiro ponto, ao nível do tragus (ZM, Zmi) | 7 | Botox (onabotulinumtoxina) reconstituído para 2,5 UI/0,1 ml | 5 | NS | NS | 61,06 em 20-30 dias | Sorriso levemente assimétrico “sorriso triste” devido à hiperatividade e dos músculos depressores do ângulo da boca | 12-20 |
| | | GS anterior e posterior misto: pontos de injeção anterior e posterior (LLSAN, ZM, Zmi) | 3 | Botox (onabotulinumtoxina) reconstituído para 2,5 UI/0,1 ml | 6,25 ou 7,5 | NS | NS | 90,1 em 20-30 dias | Nenhum | 12-20 |
| | | SG assimétrico : pontos posteriores de injeção no lado de maior exposição gengival e apenas o ponto mais baixo no lado contralateral 1 (ZM, Zmi) | 3 | Botox (onabotulinumtoxina) reconstituído para 2,5 UI/0,1 ml | 5 de um lado e 2,5 do outro | NS | NS | 71,93 em 20-30 dias | Nenhum | 12-20 |
| Sucupira e Abramovitz, 2012 | Prospectivo | 1 ponto de injeção 3 a 5 mm lateral à narina (LLSAN) | 52 | Botox (onabotulinumtoxina) reconstituído para 3,1 UI/0,1 ml | 2 | 3,62 | 0,58 em 2 semanas | 84 em 2 semanas | Nenhum | > 12 |
| Suber et al., 2014 | 3 pontos de injeção prospectivos | (1) 2 mm lateral ao sulco alar-facial (2) 2 mm lateral à primeira injeção (3) 2 mm inferior e entre os 2 primeiros locais (LLSAN, LLS) | 14 | Botox (onabotulinumtoxina) reconstituído para 2 UI/ 0,1 ml | 4-6 | 4,89 | 0,75 em 2 semanas | 85 em 2 semanas | Nenhum | 12 |

Fonte: *Botulinum Toxin for the Treatment of Excessive Gingival Display: A Systematic Review* (2015).

Para melhor interpretação desta discussão, foi realizada análise do conteúdo dos seguintes artigos: *Botulinum Toxin for the Treatment of Excessive Gingival Display: A Systematic Review* (Nasr, Jabbour, Sidaoui, Haber & Kechichian, 2015) e A

Review of Complications Due to the Use of Botulinum Toxin A for Cosmetic Indications (Sethi, Singh, DeBoulle & Rahman, 2021).

As técnicas de aplicação da toxina variam, no caso do uso da toxina para o SG durante o estudo realizado por Nasr, Jabbour, Sidaoui, Haber e Kechichian (2015) como pode se observar no quadro acima, a qual foi refeita afim de melhorar a visualização e compreensão, a variação dos pontos de aplicação pouco interfere no resultado final de duração da TB estando sempre entre 12 a 20 semanas, porém observa-se que o único autor que apresenta um prazo maior que 24 semanas e resultados superiores aos demais autores é Pollo, o qual realiza a técnica de 2 pontos de injeção em sobreposição do músculo elevador do lábio superior e da asa do nariz (LLSAN) e elevador do lábio superior (LLS) e o LLS e zigomático menor (Zmi), para tal estudo 30 pacientes foram submetidos ao procedimento e era possível observar que pré injeção havia 5,2 mm de exposição gengival os quais foram reduzidos a 0,09 mm em um período de 2 semanas, sendo assim foi demonstrado um resultado superior de 98% de eficácia. Porém observa-se que este é o único autor que apresenta tais efeitos desfavoráveis nos pacientes como dor no local de aplicação em 8%, espasmos no local da injeção em 4%, dores de cabeça e tontura em 1%. (Nasr, Jabbour, Sidaoui, Haber & Kechichian, 2015)

De acordo o artigo do autor Sethi, Singh, DeBoulle e Rahman (2021) foram feitas comparações dos quadros de complicações pós a aplicação da própria T.B e casos de apenas placebos, selecionamos alguns autores para tal análise. Zang (2019) analisa a aplicação da T.B tipo A em pessoas de 32 a 50 anos, e os resultados apresentados foram uma ligeira rigidez na face de 34,2% e uma leve contusão de 3,8%. Porém Boule (2020) avaliou a mesma faixa etária de pessoas, porém apresentou diferentes resultados os quais selecionamos a cefaleia em 11,4% dos casos, nasofaringite 8,3%, local de injeção com hematomas de 7,4. (Sethi, Singh, DeBoulle & Rahman, 2021)

Já Brandt (2009) com o uso de aplicações da TB e aplicações de placebo respectivamente, em pessoas de idade entre 19 a 75 anos, demonstrou que também houveram casos de cefaleia em 10% dos pacientes nos casos da aplicação da toxina em comparação ao placebo foram 8%, ptose de 3% e 0% para o placebo, blefaroespasmos 1% e 4% para os casos de placebo, e nasofaringite de 11% para ambas aplicações. Comparados os autores que fizeram a aplicação TB com os que fizeram uso do placebo e toxina, não se pode afirmar que tais complicações são derivadas apenas da toxina, pois cefaleia foi notada em ambos os estudos. A duração da toxina é comprometida devido alguns fatores como a movimentação da área aplicada, expressões faciais, exercícios físicos e exposição ao sol. O procedimento da radiofrequência embora se apresente como benéfico em procedimentos estéticos pode se tornar prejudicial para os resultados da TB, devido ao calor derivado do processo. (Sethi, Singh, DeBoulle & Rahman, 2021)

5. Considerações Finais

A TB do tipo A, um recurso terapêutico eficaz e seguro, e sua utilização é coerente na abordagem terapêutica de diferentes doenças e aplicações estéticas fundamentado em evidências clínicas. Desde que tomadas as devidas precauções, apresentam alto impacto em tratamentos e reabilitação, contudo, faz-se necessário que os Cirurgiões dentistas tenham conhecimento profundo sobre as técnicas de aplicação e possíveis reações adversas que podem ocorrer após a aplicação para assim atuarem corretamente em suas intervenções ou mesmo evitá-las. Deve possuir domínio da anatomia em região de cabeça e pescoço (área de atuação odontológica) e entender os limites das mesmas, evitando assim o uso desnecessário de material. Profissionais que possuem o entendimento entre o artificial e harmônico conseguem executar um procedimento seguro e satisfatório para si mesmo e principalmente para o seu paciente sem colocar em risco a saúde do mesmo e sua integridade ética profissional, quando bem avaliado o caso e seguidas as corretas indicações é certo que resultados excelentes são obtidos, mas

ainda assim, ressaltamos a importância e necessidade de futuros trabalhos sobre esta temática, ser mais bem explorada, investigada e aplicada, sobretudo por entender que interações fisiológicas podem trazer novos olhares sobre o uso de toxinas.

Torna-se de interesse a âmbito de pesquisas futuras e maiores informações mais artigos sobre a TB em meio odontológico com suas consequências, diferentes funcionalidades, técnicas recentes e estudos de casos quanto a aplicações incorretas.

Referências

- Althawadi, N., Ujam, A., & Visavadia, B. (2022). Botox hidden dangers. *British dental journal*, 232(4), 192–193.
- Aoki K. R. (2003). Pharmacology and immunology of botulinum toxin type A. *Clinics in dermatology*, 21(6), 476–480.
- Austin, E., Koo, E., & Jagdeo, J. (2018). The Cellular Response of Keloids and Hypertrophic Scars to Botulinum Toxin A: A Comprehensive Literature Review. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 44(2), 149–157.
- Barbero, P., Busso, M., Artusi, C. A., De Mercanti, S., Tinivella, M., Veltri, A., Durelli, L., & Clerico, M. (2016). Ultrasound-guided Botulinum Toxin-A Injections: A Method of Treating Sialorrhea. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (117), 54606.
- Bellows, S., & Jankovic, J. (2019). Immunogenicity associated with botulinum toxin treatment. *Toxins*, 11(9), 491.
- Contox. <https://www.contox.com.br/5-marcas-de-toxina-botulinica-vendidas-no-brasil/>
- Lab. Allergan-brazil. (2022). Bula Botox. https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allerganbrazil/allerganbrazil/media/allergan-brazil/botox_bula_profissional.pdf
- Lab. Bergamo. (2022). Bula Botulift. https://bula.gratis/laboratorio_quimico_farmaceutico_bergamo ltda/1/botulift/profissional
- Lab. Blau Farmacêutica (2022). Bula Botulim. https://www.blau.com.br/storage/app/media/Bulas%20Novas%202019/Botulim_Bula_Paciente_2019_2.pdf
- Lab. Ispen Biopharm. Bula Dysport. <https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/7392/dysport.htm>
- Lab. Daewoong Pharmaceuticals. Bula Nabota. https://bula.gratis/moksha_8_brasil_distribuidora_e_representacao_de_medicamentos ltda/1/nabota/profissional
- Lab. Cristalia. Bula Prosigne. https://www.cristalia.com.br/arquivos_medicamentos/148/Prosigne_Bula_Profissional.pdf
- Lab. Merz Aesthetics. Bula Xeomin. https://bula.gratis/merz_farmaceutica_comercial ltda/1/xeomin/profissional
- Camargo, C. P., Xia, J., Costa, C. S., Gemperli, R., Tatini, M. D., Bulsara, M. K., & Riera, R. (2021). Botulinum toxin type A for facial wrinkles. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7(7), CD011301.
- Carvalho R, Shimaoka A, Andrade A. (2017). O uso da Toxina Botulínica na Odontologia. *Revista Ciências e Odontologia*, volume (1), páginas 5-9.
- Chagas, T. F., Almeida, N. V., Lisboa, C. O., Ferreira, D., Mattos, C. T., & Mucha, J. N. (2018). Duration of effectiveness of Botulinum toxin type A in excessive gingival display: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian oral research*, 32, e30.
- de Matos, M. B., Valle, L. S. E. M. B., Mota, A. R., & Naves, R. C. (2017). O uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival-revisão de literatura. *Braz J Periodontol-September*, 27(03), 29-36.
- Dorizas, A., Krueger, N., & Sadick, N. S. (2014). Aesthetic uses of the botulinum toxin. *Dermatologic clinics*, 32(1), 23–36.
- Dressler D. (2008). Botulinum toxin drugs: future developments. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 115(4), 575–577.
- Emara, A. S., Faramawey, M. I., Hassaan, M. A., & Hakam, M. M. (2013). Botulinum toxin injection for management of temporomandibular joint clicking. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 42(6), 759–764.
- Fonseca, E., Alves, J., & Hasse, R. (2018). O uso da radiofrequência no tratamento de rejuvenescimento facial. *Revista Estética em Movimento*, 1.
- Gouveia, B. N., Ferreira, L. de L. P., & Rocha Sobrinho, H. M. (2020). O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos. *REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS*, 6(16).
- Kassir, M., Gupta, M., Galadari, H., Kroumpouzou, G., Katsambas, A., Lotti, T., Vojvodic, A., Grabbe, S., Juchems, E., & Goldust, M. (2020). Complications of botulinum toxin and fillers: A narrative review. *Journal of cosmetic dermatology*, 19(3), 570–573.
- Kenney, C., & Jankovic, J. (2008). Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 115(4), 585–591.
- Khenioui, H., Houvenagel, E., Catanzariti, J. F., Guyot, M. A., Agnani, O., & Donze, C. (2016). Usefulness of intra-articular botulinum toxin injections. A systematic review. *Joint bone spine*, 83(2), 149–154.
- la Fleur, P., & Adams, A. (2020). Botulinum Toxin for Temporomandibular Disorders: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*.

- Malgorzata, P., Piotr, C., & Edward, K. (2017). The Mechanism of the Beneficial Effect of Botulinum Toxin Type a Used in the Treatment of Temporomandibular Joints Dysfunction. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 17(5), 445–450.
- Mimeh, H., Fenech Magrin, A. M., Myers, S., & Ghanem, A. M. (2019). A Critical Review of Botulinum Toxin Type A in the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine in Adults. *Aesthetic surgery journal*, 39(8), 898–907.
- Nasr, M. W., Jabbour, S. F., Sidaoui, J. A., Haber, R. N., & Kechichian, E. G. (2016). Botulinum Toxin for the Treatment of Excessive Gingival Display: A Systematic Review. *Aesthetic surgery journal*, 36(1), 82–88.
- Nepal, M. R., & Jeong, T. C. (2020). Alternative Methods for Testing Botulinum Toxin: Current Status and Future Perspectives. *Biomolecules & therapeutics*, 28(4), 302–310.
- Oliveira, M. T. D., Molina, G. O., & Molina, R. O. (2011). Sorriso gengival, quando a toxina botulínica pode ser utilizada. *Rev. Odontol. Araçatuba (Impr.)*, 58-61.
- Park, J., & Park, H. J. (2017). Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins*, 9(9), 260
- Polo M. (2005). Botulinum toxin type A in the treatment of excessive gingival display. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 127(2), 214–261.
- Reis, A. L. M., Braga, G. P., Segantini, L. H. C., Braga, R. P., de Castro Oliveira, U., de Lima, R. F., ... & da Silva, D. B. (2020, October). A Toxina Botulínica no tratamento de DTM muscular. In *Congresso Interdisciplinar-ISSN: 2595-7732 (Vol. 5, No. 1, pp. 1-5)*.
- Sethi, N., Singh, S., DeBouille, K., & Rahman, E. (2021). A Review of Complications Due to the Use of Botulinum Toxin A for Cosmetic Indications. *Aesthetic plastic surgery*, 45(3), 1210–1220.
- Silberstein S. D. (2001). Review of botulinum toxin type A and its clinical applications in migraine headache. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2(10), 1649–1654.
- Sundaram, H., Signorini, M., Liew, S., Trindade de Almeida, A. R., Wu, Y., Vieira Braz, A., Fagien, S., Goodman, G. J., Monheit, G., Raspaldo, H., & Global Aesthetics Consensus Group (2016). Global Aesthetics Consensus: Botulinum Toxin Type A--Evidence-Based Review, Emerging Concepts, and Consensus Recommendations for Aesthetic Use, Including Updates on Complications. *Plastic and reconstructive surgery*, 137(3), 518e–529e.
- Wabbels, B., Jost, W. H., & Roggenkämper, P. (2011). Difficulties with differentiating botulinum toxin treatment effects in essential blepharospasm. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 118(6), 925–943.
- Witmanowski, H., & Błochowiak, K. (2020). The whole truth about botulinum toxin - a review. *Postepy dermatologii i alergologii*, 37(6), 853–861.
- Wheeler A. H. (1997). Therapeutic uses of botulinum toxin. *American family physician*, 55(2), 541–548.
- Zengiski, A., Basso, I. B., Cavalcante-Leão, B. L., Stechman-Neto, J., Santos, R. S., Guariza-Filho, O., Zeigelboim, B. S., Taveira, K., & de Araujo, C. M. (2022). Effect and longevity of botulinum toxin in the treatment of gummy smile: a meta-analysis and meta-regression. *Clinical oral investigations*, 26(1), 109–117.