

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE
Pós-graduação em Odontologia

Altair de Oliveira Borges

TOXINA BOTULÍNICA: Da descoberta aos dias de hoje

Manaus
2022

Altair de Oliveira Borges

TOXINA BOTULÍNICA: Da descoberta aos dias de hoje

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Profa. Michelle Vidal de Araújo Almeida



Altair de Oliveira Borges

TOXINA BOTULÍNICA: Da descoberta aos dias de hoje

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Aprovada em 31/03/2021 pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof. Michelle Vidal de Araújo Almeida

Profa. Lucila Reiva Maia de Carvalho

Profa. Adriana Fonseca Borges

Manaus, 31 de março de 2022

DEDICATÓRIA

Dedico esta Monografia primeiramente a Deus por ter me dado saúde por mais essa prática. Dedico também a minha família que este sempre por perto. Obrigado aos professores pelo aprendizado e pelos amigos

AGRADECIMENTOS

Agradeço esta monografia a Deus e a todos os professores que passaram por nossa especialização que deixaram suas famílias para vir até a nós, agradecer ao pessoal de apoio da escola ÚNICA, que sempre se dispuseram a ajudar no que for possível para o nosso desenvolvimento pessoal, agradecer a cada colega pelo apoio, pelas brincadeiras e desculpa por todos as brincadeiras.

“Educação não transforma o mundo. Educação muda pessoas.
Pessoas transformam o mundo”

Paulo Freire.

RESUMO

Sabe-se que a parte da A Odontologia, hoje, vem tendo um campo de atuação cada vez mais abrangente, atualmente o campo estético tem ganhado mais notoriedade devido a melhoria da qualidade de vida e autoestima dos pacientes. E com isso a revisão de literatura buscou avaliar a eficácia do uso da toxina botulínica na diminuição dos sintomas e melhora da qualidade de vida dos pacientes. As injeções de toxina botulínica vêm sendo introduzidas no mercado para tratamento de hipermobilidade do lábio superior como um método simples, rápido, não invasivo e efetivo para o tratamento do sorriso gengival. A inclusão da Toxina Botulínica vem sendo uma opção de tratamento para as desordens mandibulares. O trabalho apresenta ainda um protocolo clínico de aplicação da TBX nos casos de sorriso gengival – optou-se pela exposição do protocolo de utilização da toxina botulínica da marca comercial Botox® (Allergan) – assim como suas indicações, contra-indicações e seus efeitos adversos. Conclui-se que é necessário maior nível de evidência científica para determinar se a aplicação de toxina botulínica é realmente um método seguro e eficaz como escolha para tratar casos de sorriso gengival.

Palavras chaves: Toxina Botulínica, Toxina Botulínica utilizada na Harmonização Facial, sorriso gengival, Botox

ABSTRACT

It is known that the part of Dentistry, today, has been having an increasingly comprehensive field of action, currently the aesthetic field has gained more notoriety due to the improvement of the quality of life and patients' self-esteem. And with that, the literature review sought to evaluate the effectiveness of the use of botulinum toxin in reducing symptoms and improving the quality of life of patients. Botulinum toxin injections have been introduced in the market for the treatment of upper lip hypermobility as a simple, fast, non-invasive and effective method for the treatment of gummy smile. The inclusion of Botulinum Toxin has been a treatment option for mandibular disorders. The work also presents a clinical protocol for the application of TBX in cases of gummy smile - we chose to expose the protocol for the use of botulinum toxin of the commercial brand Botox® (Allergan) - as well as its indications, contraindications and its adverse effects.. It is concluded that a higher level of scientific evidence is needed to determine whether the application of botulinum toxin is really a safe and effective method of choice to treat cases of gummy smile.

Keywords: Botulinum Toxin, Botulinum Toxin used in Facial Harmonization, gummy smile, Botox

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1 A Toxina Botulínica - Histórico	13
2.2 Taxonomia e Fisiologia do <i>Clostridium botulinum</i>	14
2.3 Mecanismos de Ação	15
2.4 Efeitos e melhoras dos sinais e sintomas com o uso da toxina botulínica	17
2.5 Indicações e contra – indicações.....	18
3. SÍNTESE DE TOXINA BOTULÍNICA.....	19
3.1 Uso terapêutico da Toxina botulínica.....	20
3.2 Diluição.....	21
3.3 Pontos de aplicação e dosagem.....	22
3.4 Efeitos colaterais e tratamento.....	22
3.5 Dados farmacológicos da Toxina Botulínica.....	24
4. BOTULISMO.....	26
4.1 Diagnóstico.....	26
4.2 Prevenção.....	28
4.3 Usos não cosméticos da Toxina Botulínica.....	29
5. MIGRÂNIA.....	29
5.1 Estrabismo.....	30
5.2 Síndrome de Hiperidrose.....	31
6. SORRISO GENGIVAL.....	31
6.1 Prevalência.....	31

6.2 Etiologia, Classificação e Formas de Tratamento.....	32
6.3 Procedimentos Estéticos.....	32
7. O FUTURO DA TOXINA BOTULINICA.....	36
8. METODOLOGIA.....	37
9. RESULTADOS E DISCURSÃO.....	37
10. CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS.....	43

1. INTRODUÇÃO

De acordo com o autor (Truong Dd, 2019) entende-se que na história da humanidade houve uma substância a sofrer uma mudança de percepção tão dramática como a toxina botulínica. E com isso ficou conhecida há séculos como um veneno mortal é agora usado num grande número de especialidades médicas como uma droga altamente potente introduzindo um princípio terapêutico completamente diferente.

Na visão (Anthony Wheeler, 2013) o autor explicou que a toxina botulínica foi a primeira proteína microbiana a ser utilizada por meio de injeção para o tratamento de doenças humanas. Onde foi produzida por diversas bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*, esta toxina tem sete tipos diferentes nomeados de A á G e é desde há muito conhecida pelos seus efeitos paralisantes sobre a musculatura voluntária humana através da inibição da liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares. Portanto haverá diferentes tipos de toxinas interferem especificamente com diferentes proteínas envolvidas no acoplamento, fixação e fusão das vesículas sinápticas e da membrana pré-sináptica. Nos estudos iniciais sobre o mecanismo de ação da toxina botulínica foram realizadas com o tipo A da toxina. Apesar de bloquear a transmissão nas sinapses colinérgicas do sistema nervoso periférico, a condução ao longo dos axónios não é afetada. A denervação química dura vários meses, e a recuperação da neurotransmissão e da atividade muscular requer surgimento de novas terminações nervosas e conexões funcionais em placas motoras.

Ainda assim entende-se que a toxina botulínica sempre vai ficar conhecida por sua utilização na medicina estética aplicada por meio de injeções intramusculares para a diminuição de sinais de envelhecimento, mas sua principal utilização é em propriedades terapêuticas.

MACEDO et al, 2012 explica que sempre haverá diversas formas de tratamento onde variam de acordo com a etiologia de cada caso, que pode variar entre: erupção passiva alterada; displasia esquelética; crescimento excessivo da maxila; hiperplasias gengivais; lábio superior curto ou hiperativo ao sorrir; ou inda uma combinação destes fatores. Às vezes será necessário a presença de um profissional esteja atento à causa do problema, pois apenas após o correto

diagnóstico acerca de qual fator etiológico está presente em cada caso é que se pode propor um plano de tratamento adequado. Grande parte das opções de tratamento envolve algum grau cirúrgico, como gengivoplastias, aumento de coroa clínica, cirurgia ortognática e ressecção óssea ou tratamento ortodôntico, que além de complexos têm alto custo.

Segundo (HWANG et al, 2019) o autor diz que a toxina botulínica é derivada da bactéria *Clostridium botulinum* onde essa bactéria vai impedir de ter uma contração muscular causando um estado transitório de paralisia, através de um mecanismo de adesão à proteína sinaptossomal (SNAP-25) e inibição da liberação de acetilcolina pré-sináptica na junção neuromuscular. Sempre haverá sete tipos de neurotoxinas botulínicas sorologicamente disponíveis, porém a toxina botulínica do tipo A é a mais frequentemente utilizada e parece ser a mais potente

Assim este estudo tem o objetivo de descrever as ações farmacológicas e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais decorrentes do uso da toxina botulínica tipo a, abordando o histórico do desenvolvimento desta toxina, assim como os aspectos taxonômicos e fisiológicos de *Clostridium botulinum*, microrganismo responsável pela sua produção, relatar os tipos de toxina botulínicos utilizados na terapêutica, as ações farmacológicas do subtipo A, suas aplicações, descrevendo os procedimentos estéticos faciais e os riscos associados a seu uso para este fim.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A Toxina Botulínica - Histórico

De acordo com os autores (BARBOSA; BARBOSA; 2017; ERBGHT; NAUMANN, 2019) o início da toxina botulínica foi no século XIX, mais precisamente em julho de 1802, nas regiões frias do sul da Alemanha, durante as guerras devastadoras causadas por Napoleão (1803-1815). Ocorreu uma privação decorrente da guerra obrigou a população daquelas regiões a ingerir alimentos contaminados e inúmeras mortes ocorreram em consequência de intoxicação por ingestão de salsichas contaminadas pelo *Clostridium botulinum*. Com isso algumas autoridades do reino de Württemberg solicitaram medidas sanitárias quanto à produção e ao preparo dos alimentos e o Duque de Württemberg, Governador Real de Stuttgart, ao sul da Alemanha, emitiu um aviso público sobre o “consumo nocivo de linguiça defumada”

Em meados do ano de 1821 onde alguns médicos fizeram experimentos aplicando o “ácido gorduroso” em diversos animais e até em si próprio, e relacionou o tal “ácido gorduroso” presente nessas salsichas deterioradas com os efeitos tóxicos do botulismo, descrevendo detalhadamente o botulismo como “veneno da salsicha”.

Segundo (BARBOSA; BARBOSA, 2017; OKAJIMA, 2013) os autores descobriram que em dezembro de 1895, o bacteriologista belga da Universidade de Ghent, Émile Pierre-Marie Van Ermengem (1851–1932), descobriu o agente etiológico, identificando o “*Bacillus botulinus*” - pois no decorrer desse tempo foi chamado de *Clostridium botulinum* - a bactéria gram-positiva que produz a toxina botulínica, e o mecanismo de ação da toxina botulínica, (do latim, *botulus*, significa salsicha).

Para os autores (DALL’MAGRO; SANTOS; VALCANAIA, 2015), onde ele observaram que em meados de 70 foi o oftalmologista Alan B. Scott passou a testar o produto cedido por Edward J. Schantz em macacos, para avaliar os efeitos na distonia muscular relacionada com o estrabismo. Sendo assim o Scott injetava pequenas quantidades de TBX em músculos hiperativos de macacos, observando melhora do estrabismo. Em 1970, Scott fundou uma companhia para dar continuidade aos estudos com a TBX, a Oculinum Inc.

TRUONG et al., 2013, o autor disse que o medico Scott definiu a marca registrada de B-Botox® para um tipo de neurotoxina tipo B. Quando consideraram que a toxina do tipo A era superior à do tipo B, deixaram apenas a marca Botox® para a TBX do tipo A, onde e utilizada até hoje pela Allergan. Seu nome genérico é toxina onabotulínica A, foi lançada nos EUA em 1989, e o seu uso para distonia cervical foi aprovado nos USA em 2000.

Sabe-se que a toxina botulínica sempre vai ser aprovada para ser utilizada em diferentes condições patológicas das áreas médica e odontológica e é utilizada em pelo menos 85 países, inclusive no Brasil. A Anvisa aprovou, para serem utilizados no Brasil, Botox® e Myobloc® em 2000, Dysport® em 2001, Prosigne® em 2003, Xeomin® em 2010 e Botulift® em 2013.

Como diz o autor (BARBOSA; BARBOSA, 2017) que no ano de 2014 o Conselho Federal de Odontologia aprovou o uso da toxina botulínica para procedimentos odontológicos, e vetou para uso em procedimentos não-odontológicos. Em 2016, o CFO aprovou o uso da toxina botulínica à classe odontológica, também para procedimentos estéticos, desde que dentro das áreas de atuação da Odontologia, ou seja, no campo de atuação de cabeça e pescoço.

2.2 Taxonomia e Fisiologia do *Clostridium botulinum*

De acordo com (JOHNSON, 2012) o autor diz que *Clostridium botulinum* é uma anaeróbia sendo Gram positiva, bacilo formador de esporos, onde vai fazer a produção de potentes exotoxinas neurologicamente dirigidas. Oito tipos sorológicos (A, B, C1, C2, D, E, F e G) são reconhecidos de acordo com a especificidade antigénica de cada exotoxina.

OSAKO, 2011, o autor observa que os Sorotipos A e B são as únicas formas disponível de se achar no mercado da beleza, porém algumas funções são muito semelhantes, eles são antigenicamente muito diferente o que permite que aqueles poucos que desenvolveram anticorpos para ainda beneficiar de um tratamento da neurotoxina.

Conforme descreve SETLOW, 2017, o autor define que:

A toxina botulínica A existe “*in vivo*” em forma complexa envolvida por uma camada de proteínas hemaglutinina que protegê-la de ser destruída pelo ambiente altamente ácido do suco gástrico quando ingerido.

Na visão do autor (CARTEE, 2011) ele relata que sempre será de suma importância saber que a toxina botulínica A tem efeitos diferentes quando injetado na pele e o frasco padrão de toxina botulínica A tem a concentração 200 milhões de vezes menor que a dose letal

2.3 Mecanismos de Ação

Segundo os autores (JOHNSON; MONTECUCCO, 2018; ZATTI, 2013), eles explicam que sempre a toxina botulínica (TBX) vai ser um peptídeo hidrofílico de origem biológica, com alta onde a grande massa molecular e de baixa difusibilidade nos tecidos, produzido principalmente pela bactéria anaeróbia Gram-positiva *Clostridium Botulinum* que forma esporos e que é causadora do botulismo, uma doença grave, de rápida evolução e que pode levar a óbito. De fato entende-se que sempre as baixas doses, poderá ser empregada como agente terapêutico em várias condições patológicas.

De acordo com HORIBE, 2010 o autor diz que a principal ação da toxina botulínica consiste em bloquear a liberação de acetilcolina, junto com um neurotransmissor que leva mensagens entre o cérebro e as fibras musculares onde vai ser a transferência de um cérebro para os músculos a “ordem” de movimento, que acontecerá através da contração muscular. Quando não efetuado esse comando de movimentos, esse tecido muscular repousa ou relaxa, dando um alívio na tensão dos músculos da região aplicada.

Como menciona (DALL’MAGRO; SANTOS; VALCANAIA, 2015) os autores explicam que quando essa toxina for injetada no músculo, a TBX atinge a terminação nervosa colinérgica através da associação de propriedades de dispersão e difusão, e chegando, inicia sua ação de inibir a liberação de acetilcolina. No entanto essa sequência da ação inclui: a ligação à terminação nervosa colinérgica; a internalização/translocação; a inibição da liberação (exocitose) do neurotransmissor dependente de cálcio como explica no quadro 1.

O mesmo autor (DALL’MAGRO; SANTOS; VALCANAIA, 2015) diz que o principal momento onde essa TBX-A se liga ao neurônio, através da célula neuronal, ocorre o processo de internalização da toxina botulínica no qual ela vai ser intermediada por um receptor de endocitose, que se localiza na porção amielínica da junção neuromuscular.

Conforme explica (DALL’MAGRO; SANTOS; VALCANAIA, 2015), os autores ainda explicam que a síntese ou o armazenamento de acetilcolina, até mesmo a condução dos sinais elétricos pela fibra nervosa, não são diretamente afetados pela TBX-A. Isso é sempre vai evidenciar uma paralisia nervosa induzida pela ação da toxina estimula o crescimento de “brotamentos” axiais laterais nos neurônios, na fase inicial de recuperação após o bloqueio químico, num período aproximado de dois meses. Portanto esses “brotamentos” nervosos restauram de maneira pacífica o tônus muscular.

Ligação	A cadeia pesada da TBX é responsável por sua ligação altamente específica a um receptor (acceptor) localizado na membrana pré-sináptica. Essa ligação é rápida e irreversível, estimada <i>in vitro</i> em aproximadamente 32 a 64 minutos.
Internalização	Através do mecanismo de endocitose, a TBX é envolvida pela membrana celular, que forma uma vesícula em volta dela e a transporta para o interior da célula.
Redução e translocação da ponte dissulfídica	Após a internalização, a ponte dissulfídica é quebrada por um processo ainda desconhecido. A parte terminal da cadeia pesada promove a penetração e a translocação da cadeia leve através da membrana celular para o citoplasma da terminação nervosa.
Bloqueio (atividade enzimática metaloprotease da cadeia leve)	Para que a vesícula de acetilcolina se funda à membrana pré-sináptica e seja liberada na junção neuromuscular são necessárias três proteínas de fusão (<i>SNARE proteins</i>). A cadeia leve da TBX-A provoca a clivagem enzimática de uma dessas proteínas (a proteína SNAO-25), impedindo a liberação do neurotransmissor. Esse processo é conhecido como denervação química funcional e não lesa o nervo nem altera a produção de acetilcolina, apenas a

	estrutura responsável pela transmissão do sinal nervoso através da junção neuromuscular (JNM).

Quadro 1 Sequência de Mecanismos

Fonte: DALL'MAGRO; SANTOS; VALCANAIA, 2015

Na teoria do autor HORIBE, 2000 ele diz que esse efeito nunca vai passar despercebido devido as 48 horas, sendo que, em 15 dias, observa-se a estabilidade máxima da toxina, que dura, aproximadamente, o período de 4 a 6 meses. Sendo assim essa transmissão neuromuscular e a função muscular normal restabelecem-se gradualmente.

2.4 Efeitos e melhoras dos sinais e sintomas com o uso da toxina botulínica

De acordo com o autor (ERNBERG et al., 2011), sabe-se que os grandes resultados podem ser observados em um período mínimo de 7 dias. Portanto sempre haverá um acompanhamento dos resultados pelo período de 6 meses parece ser adequado para observar a recuperação neuromuscular e a diminuição dos efeitos paralisantes e analgésicos da toxina botulínica.

DUTTON, 2016 o autor explica que:

Os efeitos clínicos aparecem entre em três dias após a administração da toxina botulínica, e os efeitos máximos ocorrem após uma ou duas semanas. Mas mesmo assim alguns resultados possam ser verificados em um curto período, é interessante um acompanhamento maior para verificar o tempo de efetividade e o comportamento de redução do efeito analgésico no paciente. A recuperação da função neuromuscular pode ocorrer de três a seis semanas após a aplicação da toxina, pelo brotamento de novas fibras a partir de nervo original, contornando a área neuromuscular bloqueada pela ação da toxina botulínica.

Para o autor OLIVEIRA et al., 2018 ele diz muitos pesquisadores fizeram pesquisas onde mostram resultados clínicos significativos que utilizaram uma dose de 30 U no músculo masseter e 20 U no músculo temporal bilateralmente. Os efeitos benéficos puderam ser observados em sete dias, no entanto, o relaxamento dos músculos durou no máximo seis meses. Ainda assim observa-se clinicamente, o uso da toxina botulínica auxilia no tratamento de dores orofaciais permanentes como coadjuvantes, aliados a tratamentos conservadores. No período em que o paciente estiver sob o efeito da toxina botulínica, é importante intensificar o processo de reabilitação muscular. E diante disto vai ter um custo do tratamento é alto e

temporário, porém pode favorecer a intervenção de técnicas para reabilitação e intensificação do tratamento.

Como destaca NIXDORF (2012) ele menciona que sempre haverá pontos de aplicação, nos músculos temporais e masseteres.

2.5 Indicações e contra – indicações

Conforme descreve os autores (CARVALHO et al., 2014; SEVILHA, et al., 2011; SHIMAOKA; ANDRADE, 2011; MAGALHÃES, 2017) eles explicam que sempre a toxina botulínica sempre será uma utilização terapêutica primeiramente estudada por Scott e seus colaboradores em 1973, em primatas. Portanto com o passar dos tempos a primeira ação de uso da toxina como agente terapêutico foi ser introduzida ao tratamento de estrabismo, no final da década de 1970. Desde então tem sido ampliado em diversos campos, abrangendo sua capacidade terapêutica no tratamento de doenças causadas pelo excesso de contração muscular, tais como bruxismo, biquismo (apertamento dental), disfunção temporo-mandibular (DTM) junto com a hiperfria do masséter, sialorréia, assimetria do sorriso, sorriso gengival, dor miofacial e mais recentemente tem sido descrita a utilização profilática para que haja uma redução da força muscular dos músculos masséter e temporal em alguns casos de implantodontia de carga imediata.

Na visão dos autores (OLIVEIRA et al., 2011; PATEL et al., 2013) eles explicam que para se ter um o sorriso gengival tem muitas características como em grande maioria, associados a sulcos nasolabiais profundos, sendo nesse também indicado o tratamento por toxina botulínica e diante disso vai encontrar forma de sorrisos gengivais com sulcos nasolabiais planos, os quais geralmente apresentam outras etiologias, não sendo essas musculares, e nestes casos a terapia com TBX estaria recomendada por algumas associações na qual a outro procedimento terapêutico, correspondente a sua etiologia. Em contraste com os tratamentos invasivos, a utilização da toxina botulínica, que já é amplamente utilizada na prevenção e correção de alterações que vão ser a causa de algumas contração muscular nos terços médio e inferior da face e pescoço, representa um método simples, rápido e eficaz para a correção temporária da estética do sorriso gengival.

DALL’MAGRO; SANTOS; VALCANAIA, 2015 menciona que:

sempre será contraindicado o uso de toxina botulínica em pacientes gestantes, lactantes, com alguma infecção ativa no local do tratamento (por exemplo: herpes, acne com pústula ou celulite), presença de queiloide, algum sangramento anormal (trombocitopenia, uso de anticoagulantes), cicatrização comprometida, imunossupressão, atrofia cutânea (por exemplo: uso de esteróides por via oral, síndromes genéticas como a de Ehlers-Danlos).

E com isso vão surgir algumas dermatoses ativas na área de tratamento, sensibilidade ou alergia aos componentes da toxina botulínica como albumina humana, lactose, succinato de sódio, etc., movimento motor grosso enfraquecido como poliomielite ou paralisia de Bell, distúrbio neuromuscular como esclerose lateral amiotrófica, miastenia grave e uma síndrome de Lambert-Eaton e miopatias, incapacidade de contrair os músculos da região do tratamento antes de tratar, cirurgia periorbital ou ocular dentro de seis meses anteriores, medicamentos que podem potencializar o efeito da toxina (aminoglicosídeos, penicilina e bloqueadores de cálcio), condição sistêmica descontrolada, profissão que necessita de expressão facial sem comprometimentos.

3. SÍNTESE DE TOXINA BOTULÍNICA

De acordo com POULAIN, 2018, o autor entende que os principais microrganismos produtores são de neurotoxinas botulínicas são diversos. Pois eles sempre vão iniciar com uma designação de *Clostridium botulinum* e responsabilizados pela síntese de sete sorotipos de toxina nomeados de A-G. Mais tarde identificados como sete cepas de *C. botulinum* A, B, C, D, E, F, e G.

Na teoria do autor POULAIN, 2018; POPOFF, 2011 ele explica que são várias as espécies do *Clostridium* diferentes do *C. botulinum*, ainda que bioquimicamente e geneticamente relacionadas, como o *C. butyricum* e *C. baratii* também produzem neurotoxinas botulínicas. O *C. butyricum* produz o sorotipo E, com uma porcentagem de 96,9% idêntico ao produzido pelo *C. botulinum* E; e o *C. baratii* produz a neurotoxina.

Segundo (AOKI, 2014; SILBERSTEIN, 2014), o autor menciona que faz parte da natureza aparecer algumas neurotoxinas botulínicas pois ela são sintetizadas como parte de um complexo molecular, variando em tamanho e composição, associado a proteínas não tóxicas do tipo hemaglutinínicas e/ou não hemaglutinínicas. No entanto esses sorotipos A, B, C1 e D hemaglutinino positivo

formam complexos de 500kDa e 300kDa. Os sorotipos E, F e D hemaglutinino negativo formam somente pequenos complexos de 300kDa.

TIGHE, 2017 diz que a parte de um tecido alvo, são o aparecimento de algumas neurotoxinas botulínicas onde ela pode bloquear a enervação colinérgica neuromuscular ou colinérgica autonômica de glândulas exócrinas e músculos lisos.

Para os mesmos autores TIGHE, 2012, D. SINHAA, 2016 eles observam que Estas cadeias são ligadas por uma ponte de dissulfureto e um segmento proteico, onde vai ser chamada de cinto, que se estende a partir da cadeia pesada e envolve a cadeia leve. Juntando essa principal toxina ativa madura consiste de três módulos: a cadeia leve Zinco-Protease N-terminal (50kDa) e a cadeia pesada que engloba o domínio N-terminal de translocação (50kDa) e o domínio C-terminal de ligação ao recetor (50kDa). Este último é composto por dois subdomínios localizados na extremidade C-terminal da cadeia pesada.

3.1 Uso terapêutico da Toxina botulínica

De acordo com (CARRUTHERTS, 2014) o autor explica que muitos conhecem a toxina botulínica sendo assim ela se torna amplamente conhecida por sua utilização cosmética em injeções intramusculares para a redução de rugas faciais, a sua principal aplicação é voltado ao uso terapêutico. Sendo assim ao ser sempre utilizada essa toxina ela vai ser purificada em procedimentos cosméticos foi aprovada pela Anvisa no Brasil em 2000 e nos EUA, pela FDA, em 2002.

Na visão de (DALL' ANTONIA et al., 2013) o autor define as aplicações de toxina botulínica como:

alternativa de tratamento da dor miofascial tem grande efetividade, devido seu mecanismo de ação, pois há um bloqueio neuroquímico que inibe a liberação de acetilcolina nos terminais nervosos, levando uma diminuição da contração muscular.

Para (UNNO et al., 2015), o autor menciona que a TBX vai sempre provoca relaxamento músculos e, como consequência, redução da dor, permitindo ao paciente realizar movimentos e exercícios necessários para a sua recuperação, durante o período de ação da toxina botulínica, e diante disto vai se tornar a obrigatoriedade de intensificar o processo de reabilitação e reequilíbrio muscular com medidas físicas pra obter uma melhor eficácia do tratamento.

Como destaca o mesmo autor Unno (2015) onde ele entende que a toxina botulínica vai ser rápido a ação miorelaxante, levando a diminuição da hiperatividade do músculo, vem sendo atualmente utilizada em diversas patologias

ou desvios do padrão, portanto para ter um sorriso alto, bruxismo severo e dores devido às disfunções temporomandibulares, auxiliando na terapia fonoaudiológica. Entretanto, seu efeito não é definitivo, durando de 3 a 6 meses. Sendo está uma etapa que querer domínio apurado da técnica e conhecimento anatômico adequado.

3.2 Diluição

Segundo MOSCONI, 2018 o autor explica que sempre a toxina botulínica é comercializada em frasco-ampola sendo de uma forma onde ela vem em pó liofilizado que contem 50, 100 e 200 unidades (U), que deve ser prioritariamente diluído em solução de soro 0,9% salina estéril, evitando a existência de conservantes no diluidor, sendo que dessa vez ela irá alterar o Ph podendo trazer ineficácia. Durante a diluição deve-se evitar a formação de bolhas, mantendo a agulha inserida formando um ângulo de 45° com a tampa e o bisel da agulha encostado no vidro do frasco-ampola e introduzindo sempre o diluindo devido ser de uma forma lenta, ao final deve-se realizar lentamente movimentos circulares por dois minutos, a fim de promover uma diluição completa, tendo em vista que a molécula da toxina é grande, e a formação de bolhas promove a quebra das partes dissulfídicas, o que torna a toxina inativa.

MOSCONI, 2018 o mesmo autor vai mostra no quadro 2 que a quantidade de diluição para cada ml e como ela vai ser levada para armazenamento em ambiente refrigerado na temperatura de 8°C por aproximadamente dois minutos, porém se a mesma for congelada perde todo o seu efeito.

DILUENTE (Cloreto de sódio injetável 0,9%)	FRASCO DE 50U	FRASCO DE 100U	FRASCO DE 200U
0,5 ml	10	20	40
1 ml	5	10	20
2 ml	2,5	5	10
2,5 ml	2	4	8
4 ml	1,25	2,5	5

Quadro 2 Quantidade de Diluição

Fonte: MOSCONI, 2018

O quadro 2 mostra as principais formas de diluição da TB, lembrando que podem variar de acordo com a necessidade de cada paciente e a estratégia para o resultado proposto. Após este procedimento o uso da toxina está liberada para aplicação no paciente.

3.3 Pontos de aplicação e dosagem

De acordo com (AHN, 2013) o autor diz que a melhor dose a ser administrada deve ser mensurada de acordo com a necessidade de cada paciente porque tem que considera os diversos fatores: diferenças étnicas, textura da pele, anatomia muscular facial, reações farmacológicas, idade e noções de beleza e expectativa do paciente.

O autor (CHAVES, 2018) vai mostrar no quadro 3 que a TB como ela será administrada em alguns dos principais músculos da mimica facial, sendo eles; frontal, próceros, orbicular da boca, depressor do ângulo da boca, levantador do lábio superior, zigomático menor, nasal, masseter.

MÚSCULO	QUANTIDADE DE PONTOS DE APLICAÇÃO	Dose máxima
Frontal	9	13,5 U
Próceros	1	4U
Nasal	5	8U
Orbicular da boca	4	2U
Depressor do ângulo da boca	1	5U
Masseter	6	60U

Quadro 3: Pontos de Aplicação

Fonte: CHAVES, 2018

3.4 Efeitos colaterais e tratamento

Conforme descreve o autor (CHAVES, 2018) ele observa que para uma grande aplicação tem que fazer uma anamnese e o cumprimento das orientações recomendadas pelo profissional ao paciente após a aplicação, podem evitar que o mesmo esteja exposto as complicações que podem ser causadas pelo uso da TBA. Onde vai explicar no quadro 4 no qual são citados os efeitos colaterais mais comuns após a aplicação da toxina botulínica, os sintomas e o tratamento.

ALCOLEA, 2011 a autora explica no quadro que as complicações decorrentes da aplicação do produto geralmente são de grau leve e transitórios, mas que podem ser fontes de frustrações e complicações para o paciente e o profissional, respectivamente.

EFEITOS COLATERAIS	SINTOMAS	TRATAMENTO
Eritema	Vermelhidão na pele e edema no local da aplicação.	Não há necessidade de abordagem terapêutica, regride de forma espontânea na primeira hora.
Equimose	Hematomas.	Não há necessidade de abordagem terapêutica, regride de forma espontânea na primeira hora.
Cefaleias e náuseas causadas pela aplicação	Dor de cabeça e enjoos.	Regridem de forma espontânea, mas podem ser tratados através de medicação caso haja muito desconforto.

Quadro 4: Tratamento e Efeitos Colaterais
Fonte: ALCOLEA, 2011

No quadro 4, sempre vão ser citadas as complicações mais comuns que podem ocorrer ao paciente quando essas técnicas não obedecidas ou a superdosagem é aplicada ao paciente.

COMPLICAÇÕES	SINTOMAS	TRATAMENTO
Ptose palpebral e de sobrancelhas	Queda de 1 a 2mm da pálpebra, dificuldade de movimento e sensação de peso.	Regride de forma espontânea entre 2 a 4 semanas.
Alteração da expressão facial ou face paralisada	Rostov parcialmente paralisado, dormência no rosto.	Regride de forma espontânea entre 2 a 4 semanas.
Fraqueza muscular intensa ou generalizada	Movimentos limitados	Regride de forma espontânea entre 2 a 4 semanas

Quadro 5 Complicações e Sintomas
Fonte: ALCOLEA, 2011

Na opinião do autor (SPOSITO, 2019), ele disse que ao surgir alguma complicações onde devido ao condicionamento inadequado do produto, erro na manipulação ou aplicação mal executada pelo profissional. Sendo que esse principal medicamento para algumas pessoas vai dar alergias do paciente devem ser informadas inicialmente ao profissional durante a anamnese, para que nenhuma reação indesejada possa ocorrer.

Algumas destas considerações encontram-se especificadas nas bulas dos produtos, embora, atualmente, estas sejam mais direcionadas às indicações médicas, com pouca referência aos procedimentos odontológicos. Os efeitos indesejáveis ao uso da TxBo geralmente são transitórios e, uma vez adotados os cuidados pré, trans e pós-operatórios, haverá maior segurança na indicação e aplicação do produto.

3.5 Dados Farmacológicos da Toxina Botulínica

Como destaca (AOKI, 2011; AOKI, 2011) sob pH ácido (MONTECUCCO, 2018), os autores explicam que a ligação com o terminal nervoso evidencia-se a internalização depois de 20 min e ela é máxima após 90 min. Portanto essa internalização é seguida de endocitose dentro de vesículas de natureza desconhecida. E muitos têm que dar um passo seguinte é chamado de redução (clivagem proteolítica) e com isso vai acontecer devido célula nervosa, sob condições de acidificação, liberando a cadeia L catalítica. Sendo assim a reponsabilidade de fazer o bloqueio vai ser a neuro exocitose, com ação sobre os neurotransmissores, através da atividade de uma endo peptidase zinco dependente específica para cada um dos 3 sítios de ligação dentro do sistema neurotóxico.

Porem entende-se que a função específica destas metaloproteases consiste em auxiliar no duplo reconhecimento dos substratos, baseado na interação com o ponto de clivagem e com o segmento não contínuo que contém a estrutura modificada comum para a VAMP, SNAP-25, e a syntaxin.

Para (AOKI, 2011; AOKI, 2011; HAMBLETON, 2012) os autores dizem que sempre vão encontrar muitos resultados pois o “tema principal” fica exposto e adota uma configuração similar para cada um dos três alvos das neurotoxinas. Ainda que as neurotoxinas específicas para a VAMP, para a SNAP-25, e para a syntaxin apresentam reação cruzada entre si, competindo pelo mesmo sítio de ligação, porém

não são capazes de induzir a clivagem, e em consequência o efeito tóxico, de um alvo que não seja o seu específico.

Na visão do autor (HAMBLETON, 2012) ele entende que muitos profissionais conhecem os seus substratos proteicos através de dois sítios que interagem com a região que inclui a cadeia peptídica a ser quebrada, e a região de ligação similar à VAMP, SNAP-25 e sintaxina. Portanto isso justifica que a reação cruzada de anticorpos e a inibição cruzada dos diferentes tipos de neurotoxinas.

Como destaca (BORODIC, 2016), o autor diz que só vai ter uma garantia do seu tratamento de toxina quando ao fato de que ela é sensível a forças mecânicas, especialmente frente ao calor (acima de 40° C) e em pH alcalino. E diante disso essa toxina vai se tornar inativa quando de formam bolhas de ar na interface ar-líquido na diluição, acusando estiramento e modificação do formato da cadeia. Com isso esse uso da toxina também pode se desnaturar na presença de nitrogênio e dióxido de carbono da atmosfera.

Isso e ao fazer estes ataque, onde essa mesma estrutura supramolecular, garantem que espécies animais não se tornem resistentes para todos os tipos de neurotoxinas. Às vezes algumas mutações vai ser formar as mutações nos locais de proteólise em ratos e galinhas as tornaram resistentes ao tétano e à toxina botulínica tipo B.

LEW, 2017 diz que sempre será de suma importância saber que vai ser:

altamente específico, é avaliá-lo de modo a modificá-lo como um agente terapêutico para o tétano e para o botulismo. Porém, para serem efetivos in vivo, estes agentes inibidores da toxina necessitariam cruzar o plasmalema. Outro fator a ser considerado, frente ao neurotropismo da cadeia Hn, é a determinação de de receptores nesta cadeia das neurotoxinas, que poderiam ser utilizados para carrear moléculas biológicas e/ou drogas para dentro das células nervosas.

O principal processo que atua bloqueando a liberação da acetilcolina ao nível do terminal pré-sináptico através da desativação das proteínas de fusão, impedindo que a acetilcolina seja lançada na fenda sináptica e assim não permitindo a despolarização do terminal pós-sináptico; em consequência a contração muscular fica bloqueada. Os principais processos tem as seguintes hipóteses:

- Bloqueio dos canais de cálcio,
- Mudanças na função mitocondrial,
- Mudanças nos poros de transmissão.

Sendo assim como diz o autor JOHNSON, 2019; COFLIED, 2014, eles observam que a demonstração de brotamentos neuronais nos sítios bloqueados parece ser indicativa do esforço natural de reinervação, que garante a reversibilidade do procedimento. Sendo assim essa grande atividade da toxina botulínica A sobre as glândulas sudoríparas parece estar ligada à regulação da produção glandular por sinapses parassimpáticas. Ela bloquearia a sinapse pós-ganglionar parassimpática das glândulas sudoríparas, reduzindo drasticamente a sua secreção.

4. BOTULISMO

De acordo com (Habib, 2014), o autor conceitua o botulismo é uma doença rara, causada pelas toxinas produzidas por espécies de *Clostridium* as quais resultam numa rápida paralisia descendente dos músculos voluntários e com isso algumas vezes leva a paralisia respiratória e insuficiência ventilatória progressivas levando à morte. Portanto alguns profissionais dão o diagnóstico precoce, com intubação e suporte ventilatório prolongado permite a recuperação completa da função em quase todos os pacientes. Na cidade de Portugal a TXB-B é a que causa casos de botulismo mais comum. E ainda existe um subgrupo III não tem casos descritos de botulismo em humanos, sendo associada apenas a casos de doença em animais e não há descrição de doença causada pelo subgrupo IV.

E com isso fica explicado que as formas de contágio mais frequentes são através da alimentação, pela ingestão de alimentos contaminados. As crianças podem ingerir esporos que germinam e libertam a toxina, e neste caso é chamado de botulismo infantil. Além destas formas de botulismo, também se pode ter a doença por infecção de feridas, menos comum, ou por causa indeterminada, que acontece no adulto mas com características semelhantes ao botulismo infantil.

4.1 Diagnóstico

Para Andreas Hauschild, 2013, Bhunia, 2018 os autores explicam que sempre vai ter um diagnóstico onde vai ser feito por sinais e sintomas que se apresentam entre 4 a 36h após o consumo da toxina no caso de botulismo alimentar (o mais comum. É raro encontrar em alguns casos onde ocorra paralisia progressiva que se pode iniciar na face, com queixas de visão dupla, a paralisia progride pelos membros.

Miia Lindström, 2016 os autores dizem que esse diagnóstico vem de algum laboratório onde vai detectar a XB baseia-se no ensaio de letalidade do rato. Pois as TXB e a bactéria (*C. botulinum*) podem ser identificadas em amostras de soro, feridas ou fezes. Sendo usado um anti-soro para identificar o tipo da toxina. Portanto o que se pode fazer e tentar uma sementeira de cultura das bactérias, onde estes microrganismos crescem anaerobiamente em pagar sangue, em meio de Robertson, ou numa cultura líquida com carne cozida na sua constituição. Com isso surgirá alguns métodos de cultura de *C. botulinum* são pouco desenvolvidos, e faltam ferramentas de isolamento e identificação mais eficientes. Nos últimos anos têm sido desenvolvidos ensaios *in vitro* sensíveis e rápidos.

Na figura 1 vai mostra que os genes da neurotoxina são ideais para a detecção e identificação do *C. botulinum*, mas não detectam a neurotoxina biologicamente ativa, não devendo ser um método usado isoladamente, mas ajudando na identificação.

- Métodos estandardizados para detecção da toxina com setas negras
- Métodos de triagem rápida com setas cinza;
- Medidas que visam a caracterização dos isolados com setas brancas

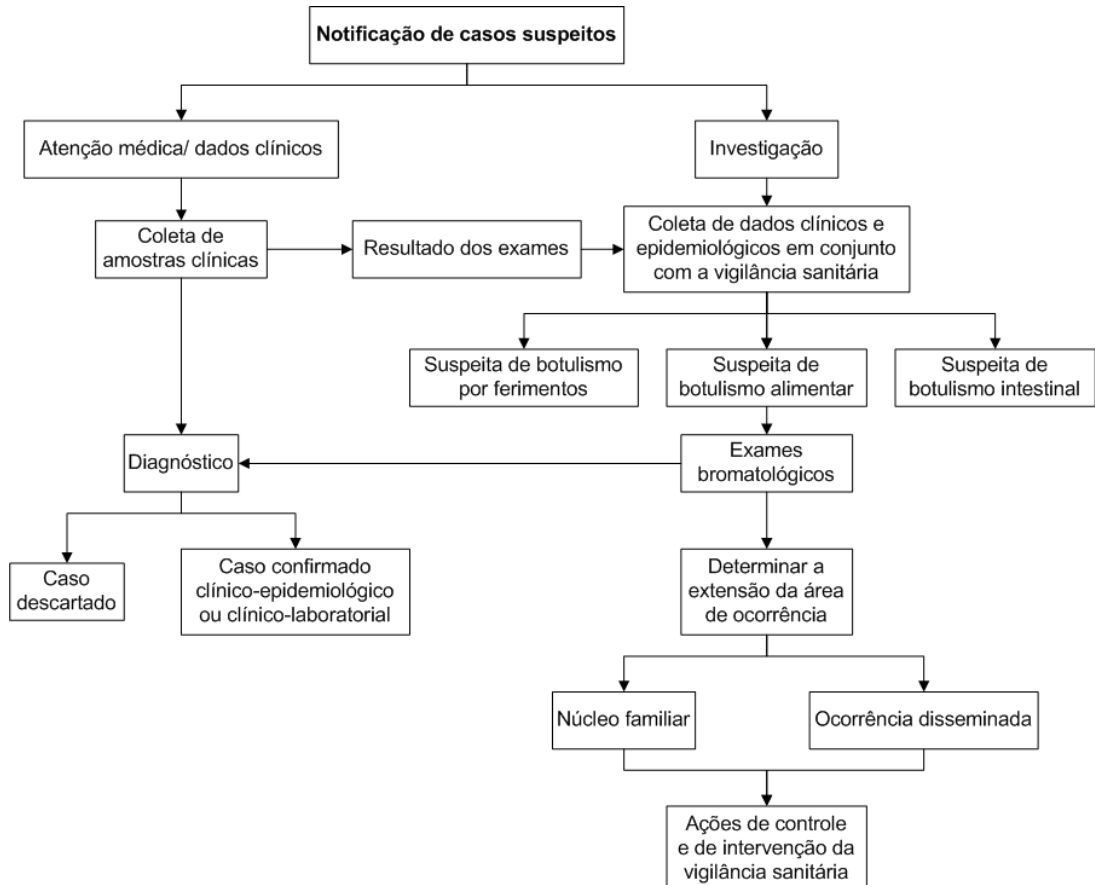


Figura 1: Genes da Neurotoxina
Fonte: Miia Lindström, 2016

4.2 Prevenção

Na visão de (Bhunia, 2018), o autor diz que as principais estratégias mais eficazes para evitar o botulismo são a correta produção de conservas e enlatados, especialmente se as conservas forem caseiras, deve ter-se o cuidado de as ferver a 85°C durante 15 minutos para eliminar a toxina já que esta é termolábil. É de suma importância saber que o consumo de mel por parte das crianças já que este pode ser fonte de esporos do *C. botulinum*.

Para (Barbieri, 2012), ela diz que a sequenciação dos genes que codificam a TXB identificou subtipos que possuem uma variação de aminoácidos primários superior a 32% entre os diferentes serotipos de TXB. Com isso essa diversidade antigénica entre as várias variantes tem dificultado os esforços para produzir uma vacina e a terapia adequada que funcione em todos os serotipos da toxina. E diante de alguns conhecimentos baseados na estrutura e nos epítomos imunodominantes das variantes antigénicas distintas para o desenvolvimento da vacina está a ajudar na descoberta de vacinas que incluam os vários subtipos da toxina na tentativa de

obtenção de uma “Pan-vacina”. Nenhuma das vacinas contra o botulismo estão comercializadas em Portugal, e não fazem parte do plano de saúde.

4.3 Usos Não Cosméticos da Toxina Botulínica

Na visão (CHARLES, 2014), o autor descreve que nos dias atuais a toxina botulínica tipo A tem sido usada para o tratamento de uma variedade de desordens caracterizadas por contração inapropriada e involuntária de vários músculos estriados e lisos. Sendo assim essa toxina vem sempre aprovada devido ao FDA para o tratamento de blefaroespasma (contração involuntária dos músculos do olho), estrabismo, distonias cervicais (desordem neuromuscular envolvendo a cabeça e o pescoço) e recentemente para o tratamento das linhas glabulares e hiperidrose axilar primária severa. E ainda tem os usos da toxina botulínica tipo A que são amplamente conhecidos, mas não aprovados pela FDA, incluem desordens espásticas associadas com injúria ou doença do sistema nervoso central tais como: trauma, derrame, esclerose múltipla, paralisia cerebral e distonias focais afetando os membros, a face, a mandíbula e as cordas vocais. O tratamento e a prevenção das dores de cabeça crônica e dores músculo esqueléticas estão emergindo com o uso dessa toxina.

5. MIGRÂNIA

Segundo (SILBERSTEIN et al., 2010), o autor conceitua Migrânea com uma pequena dor de cabeça severa que está associada com náusea, vômito e sensibilidade ao som e a luz nos picos de ataque. E ainda vai existir Pacientes com surtos frequentes ou migrânea refratária, devem ser considerados para o tratamento profilático. E diante de uma terapia preventiva é recomendada em uma das seguintes situações: como: dores de cabeça frequentes; migrânias recorrentes que interferem com a rotina diária; falha, contraindicações de aumento da dose ou efeitos adversos com as terapias em uso e algum custo excessivo das terapias; preferência do paciente e a presença de condição incomum, como a migrânea hemiplégica, migrânea basilar ou com áurea prolongada.

Para o autor BURSTEIN et al., 2010 ele têm como caracteriza a toxina botulínica tipo A está em intensiva investigação clínica para o Tratamento de migrânea e outros tipos de dores de cabeça. Porém em alguns Estudos têm apontado para um efeito antinociceptivo da toxina botulínica que está separada de sua

atividade neuromuscular. Pois ainda assim ela vai ser mediada pelo bloqueio enzimático da liberação de neurotransmissores. Entende-se também que a mediada pelo bloqueio enzimático da liberação de neurotransmissores. E ainda assim vai ter uma relacionadas com a etiologia da migrânea. E as vezes ainda vai ter a redução na atividade sensorial aferente vindo dos músculos pericraniais e cervicais, e uma inibição da sensibilização periférica e central trigeminal, pode ser o mecanismo potencial pelo qual a toxina botulínica exerce seus efeitos terapêuticos na migrânea, dores de cabeça tensionais e outras desordens primárias nesses tipos de dores.

O autor (DUTTON & FOWLER (2017) descreve as dose e os locais de aplicação ainda não foram especificados, os pontos principais incluem a glabella (músculo prócero e corrugador), os músculos frontais, temporais e occipitais e ainda indicam a aplicação de 50 a 100U nos músculos frontais, no mínimo 2 cm acima da sobrancelha para prevenir ptose, aplicações de 30 a 40U nos músculos temporais de cada lado e se necessária faz-se a aplicação de 20U nos músculos occipitais.

5.1 Estrabismo

KOWAL et al., 2017 o autor conceitua estrabismo como:

um termo geral usado em casos de desalinhamento dos eixos visuais (desvio dos olhos) associado a um desequilíbrio dos músculos de extraoculares, ocorrendo entre 2 a 4 % da população.

De acordo com o autor (TENGRISORN, 2012) entende-se que a injeção de toxina botulínica tipo A no tratamento de esotropia em crianças pode ser uma alternativa ao procedimento cirúrgico de estrabismo mas isso só pode acontecer em alguns paciente entre de 11 pacientes (72,7%) tiveram uma resposta favorável ao tratamento.

Na visão de CRONEMBERGER et al. (2016) o autor destaca que a eficácia da toxina botulínica no tratamento de estrabismo horizontal em crianças com paralisia cerebral, observaram que uso da toxina botulínica pode ser considerado como boa alternativa de tratamento em crianças com diagnóstico de paralisia cerebral e esotropia.

5.2 Síndrome de Hiperidrose

Segundo (KREYDEN & SCHEIDEGGER, 2014), os autores explicam que o conceito de Hiperidrose pode ser definida como uma produção excessiva de suor

devido a uma determinada quantidade que acontece no corpo e com isso torna-se necessário entender que temperatura corporal ao normal, com uma distinção entre as formas primárias e secundárias. A forma primária idiopática ou essencial da hiperidrose envolve hiperidrose focal, principalmente das palmas das mãos, solado dos pés, axila e face. Sendo assim sempre vai ser inerente e usualmente aparece na adolescência, em decorrência principalmente de fatores emocionais. A hiperidrose secundária é causada por doença e induz a produção de suor generalizada. O surgimento ocorre devido algumas causas que incluem infecção crônica, neoplasia e várias disfunções endócrinas, pode ser também sinal de várias desordens neurológicas e efeitos colaterais de drogas

GLOGAU, 2014, diz que a quantidade de droga usada nas palmas das mãos depende da área de superfície total, mas a dose média é de 120U de Botox® por palma. Transpiração na testa e face pode ser tratada pela injeção de 2 a 4 U de Botox® a cada 2cm ao longo da linha anterior do couro cabeludo de um lado ao outro, outra aplicação 2cm abaixo dessa linha e uma terceira aplicação sobre uma linha horizontal no terço inferior da testa.

Como destaca o autor (DUTTON & FOWLER, 2017), ele menciona que o surgimento de uma Síndrome de Frey será a transpiração facial gustatória se dá pela regeneração aberrante de fibras secreto motoras parassimpáticas do nervo facial para as glândulas sudoríparas após remoção da parótida, infecção ou trauma. Após o estímulo gustatório, os sinais clínicos incluem transpiração patológica periauricular, e também rubor envolvendo os vasos da pele Sendo assim o paciente vai ter que fazer um tratamento com toxina botulínica os nervos pós-simpáticos pós-ganglionares para as glândulas sudoríparas são atingidos nas áreas afetadas. Tipicamente, 0,5 a 0,8U/cm² são injetados intradermicamente em 10 a 25 locais distintos.

6. SORISSO GENGIVAL

Segundo o autor (MAZZUCO; HEXSEL, 2010), ele explica o que é esse sorriso é a principal expressão facial de felicidade, prazer e bom humor é o sorriso. Portanto este sorriso vai fazer a representação de um aspecto importantíssimo para a socialização. E assim o sorriso em si e a estética do sorriso, são influenciados por três componentes: dentes, gengiva e lábios. Um sorriso atraente depende de uma proporção e arranjo corretos destes três elementos. Pois com isso esses lábio

superior deve expor três milímetros de gengiva e a linha gengival deve seguir o contorno do lábio superior. A exposição de mais de três milímetros de gengiva durante o sorriso é conhecida como “sorriso gengival”.

O autor Tjan (2014) menciona que diante de uma análise na parte da estética onde teve um estudo com 454 fotografias, destas 207 eram de homens e 247 eram de mulheres, todos entre 20 e 30 anos. E assim apareceram fotos apresentavam os rostos inteiros com sorrisos abertos (mostrando os dentes) que foram divididos em três categorias: sorriso alto (quando revela o comprimento cervico-incisal do dente e uma faixa contígua de gengiva); sorriso médio (quando revela entre 75% a 100% dos dentes superiores anteriores e apenas gengiva interproximal); sorriso baixo (aquele que apresenta menos de 75% dos dentes anteriores).

E essa pesquisa ocorreu com 48 pessoas (10,57%) portadoras de sorriso alto, 313 (68,94%) sorriso médio e 93 (20,48%) apresentando sorriso baixo. Isto é vai haver alguma diferença entre homens e mulheres, no tipo do sorriso, foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Linhas baixas de sorriso foram predominantemente uma característica masculina (2,5:1), enquanto que linhas altas de sorriso foram predominantemente uma característica do sexo feminino (2:1). E portanto vão encontrar muitos resultados finais no qual vai mostrar que o sorriso considerado esteticamente mais agradável - sorriso médio - evidencia todo o comprimento dos dentes superiores anteriores e a curva dos dentes segue a curvatura interior do lábio inferior, já a curva dos incisivos superiores toca ligeiramente o lábio inferior e exhibe os seis dentes anteriores superiores e os pré-molares. Essa consideração das características pode ser útil para melhorar a estética de tratamentos restauradores.

6.1 Prevalência

Como destaca o autores (DAYAKAR; GUPTA; SHIVANANDA, 2014) eles mencionam que o sorriso gengival é uma preocupação estética que afeta uma grande parcela da população, com uma prevalência estimada variando entre 10,5% e 29%. E nos dias atuais o sorriso gengival tem recebido uma ênfase crescente na literatura odontológica e várias opções de tratamento estão agora disponíveis para sua correção.

No entanto essa condição tende a regredir gradualmente com o aumento da idade devido ao aparecimento de flacidez nos lábios superiores e inferiores, o que

levará à diminuição da exposição dos incisivos superiores e, inversamente, o aumento da exposição dos incisivos inferiores.

6.2 Etiologia, Classificação e Formas de Tratamento

Conforme destaca os autores (DAYAKAR; GUPTA; MACEDO et al., 2012; SHIVANANDA, 2014; SILBERBERG et al, 2019) ele explicam que são várias as causas do sorriso gengival incluem: excesso vertical da maxila; extrusão dento-alveolar anterior; erupção passiva alterada; lábio superior curto ou hiperativo; ou combinações destes. Pois isso é somente diagnóstico do fator etiológico presente em cada caso, é que se pode propor um plano de tratamento adequado.

Segundo Mazzuco e Hexsel (2010) os autores fizeram a classificação do sorriso gengival em 4 tipos baseado no grupo muscular envolvido: 1 sorriso gengival anterior, quando mais de 3mm de gengiva é exposta entre os caninos e o músculo envolvido é o elevador do lábio superior; 2 sorriso gengival posterior, quando mais que 3mm de gengiva é exposta posteriormente aos caninos, onde a exposição normal é menor que 3mm e envolve os músculos zigomáticos; 3 sorriso gengival misto, quando a exposição excessiva de gengiva ocorre tanto em anterior como posterior, e envolve ação combinada de dois ou mais músculos anteriores; 4- sorriso gengival assimétrico, quando a exposição gengival é mais aparente na gengiva anterior ou posterior e é causada pela contração assimétrica do músculo elevador do lábio superior ou dos músculos zigomáticos.

GARBER; SALAMA, 2016, os autores menciona a seguinte parte deste tratamento:

A extrusão dento-alveolar dos incisivos superiores leva a margem gengival para uma posição mais coronal e causa a exposição excessiva de gengiva, sendo esta condição, possivelmente, associada ao desgaste dos dentes da região anterior, ou associado a uma sobremordida. E diante disto esse tratamento para estes casos inclui a intrusão ortodôntica dos dentes envolvidos, para mover a margem gengival apicalmente, e a correção cirúrgica periodontal com ou sem terapia reparadora adjuvante.

Na opinião de TJAN et al, 2014, o autor diz que a extensão do procedimento corretivo periodontal vai se tornar uma exposição onde a gengiva vai aparecer com muito excesso e depende da quantidade de exibição gengival do paciente durante o sorriso e o repouso. Sabe-se que a maioria das pessoas (cerca de 80%) expõe os dentes superiores do segundo pré-molar a segundo pré-molar ao sorrir, portanto o procedimento cirúrgico deve ser realizado entre os primeiros molares para conseguir um sorriso harmonioso e contornos gengivais corretos.

Para JASPERS et al, 2011, o autor diz que o sorriso gengival sempre é causado por músculos labiais hiperfuncionais tratados por cirurgia maxilar apresenta, geralmente, e diante de alguns resultados menos satisfatórios que o tratamento com toxina botulínica. Por ser um problema muitas vezes transitório - já que diminui com o avançar da idade devido à perda de tonicidade muscular - o tratamento do sorriso gengival com injeções de toxina botulínica pode ser extremamente satisfatório.

6.3 Procedimentos Estéticos

Para (HAMJIAN, 2014), o autor diz que a aplicação da toxina botulínica em estética sempre vai ser início a partir da observação clínica, no qual esses pacientes tratados ao nível da face, para diferentes condições disfônicas, tinham em consequência para uma atenuação das linhas de expressão. O primeiro trabalho publicado neste sentido data de 1992 escrito por Carruthers e colaboradores descreve o tratamento das linhas glabellares.

KLEIN, 2010, diz que as principais assimetrias faciais podem ocorrer naturalmente por utilização assimétrica de alguns músculos da face e de fato são sempre induzidas por doenças como a paralisia facial, anteriormente descrita ou, ainda, pela condução equivocada de tratamentos estéticos com ou sem a utilização da toxina botulínica. E com isso o aparecimento dessa linha de coelho onde resultam da contração do músculo nasal, devendo ser aplicada a toxina botulínica, de forma a reduzir estas linhas e a tensão muscular.

BRANDT, 2018 o autor vai descrever que:

As rugas de expressão, hipercinéticas, são mais facilmente notadas no um terço superior da face, onde os tratamentos cirúrgicos são bastante invasivos e com resultados menos exuberantes. E portanto aparecera o terço superior da face tem sido alvo de tratamento com Toxina botulínica A e este tem sido relatado como de grande sucesso em inúmeros estudos científicos

Isto é vai aparecer também os terço médio e inferior da face tem seus músculos envolvidos especialmente com a função da boca, porém por suas características anatômicas, possuem funções bastante específicas ora funcionando como agonistas, ora como antagonistas e quase sempre como fixadores e sinergistas em um movimento conjunto e complexo, que influencia diretamente a função desta área da face.

De acordo com (HUANG, 2010) o autor destaca que os músculos superficiais da face estão envolvidos com a porção superficial do sistema musculo aponeurotico

superficial. Ainda assim a abordagem desta região é complexa e requer uma avaliação criteriosa por parte do médico, com um diagnóstico preciso e técnica de aplicação adequada. O terço inferior da face refere-se especialmente aos músculos ao redor da boca. Estes músculos têm ações funcionais como: mastigação, deglutição e articulação de sons; e ação nas expressões da face como: o sorriso, o “biquinho” e a expressão de birra ou descontentamento. E vai ligar o conjunto dos músculos responsáveis pela elevação do lábio superior e pelo sorriso, é também responsável por movimentos que irão favorecer o aparecimento do sulco nasogeniano nos seus estágios iniciais, quando ainda não existe ptose de pele ou aumento significativo da gordura malar.

A autora ZACHERY, 2014, diz que a correção das rugas de expressão não representa somente uma questão estética ou de vaidade, mas de melhora da autoestima. Pois haverá Muitas pessoas, por terem expressões carregadas sofrem com discriminação, intolerância e isolamento social. Para estas pessoas o tratamento não representa beleza, mas uma porta para a integração social. Alguns indivíduos, que procuram tratamento estético, sofrem com a vergonha da sua aparência e com o seu conseqüente isolamento. Outros ainda veem nos tratamentos estéticos a possibilidade de aparentarem jovialidade, compatível com o seu estado de saúde e com suas necessidades profissionais, em um mundo onde não só a capacidade, mas a aparência e a idade contam muito.

A mesma autora ZACHERY, 2014 menciona que as assimetrias, especialmente aquelas provocadas por sequelas de paralisias ou por traumas faciais são em muitos casos irreversíveis. Por serem muito incapacitantes, tanto do ponto de vista funcional como do ponto de vista estético, podem precipitar ou agravar quadros emocionais. E ainda assim essa correção destas condições através do reequilíbrio da musculatura, adaptando músculos agonistas, antagonistas, fixadores ou mesmo sinergistas de determinados movimentos, terá como conseqüência uma melhora da função e das condições estéticas. Mais uma vez é indispensável dizer o que isto pode representar, em termos de qualidade de vida, para uma pessoa acometida por esta condição patológica.

Sendo assim essa área da face mais fácil de tratar com a toxina botulínica é a “testa”. O músculo frontal é repetidamente contraído ao longo do tempo, o que conduz ao enrugamento das áreas de pele que cobrem a estrutura em questão. Os músculos encurtam durante a contração, pelo que a pele sobrejacente, que perde

elasticidade ao longo do tempo, é dobrada (perpendicularmente ao eixo de contração muscular), resultando em rugas horizontais, já que as fibras do frontal são orientadas verticalmente, resultando no encurtamento da pele da “testa” e na elevação das sobrancelhas.

7. O FUTURO DA TOXINA BOTULINICA

De acordo com o autor (Ranoux, 2011) ele explica que alguns pesquisadores falam sobre futuro a toxina que causava a doença poderia ser utilizada para fins terapêuticos. Como diz o pesquisador Dr. Alan Scott ele ficou muito grato em relação à sua ideia visionária, merece a maior parte dos créditos por todo o trabalho no uso clínico da BoNT-A. Pois com isso O início do conceito do uso clínico da BoNT-A, seguida de estudos em animais e humanos e a sua visão em relação às futuras implicações do seu trabalho, foram cruciais para o desenvolvimento desta nova forma de terapia, que tem sido de grande valor na vida de milhares de pessoas.

Segundo os autores (Foley, Finlaysone Travlos, 2012) (Qerama, Fugslang-Frederiksene Jensen, 2010) eles mencionam que onde descreveram os resultados positivos do uso da toxina em pacientes que apresentavam síndrome do desfiladeiro torácico. Esta síndrome consiste num grupo de diferentes sintomas (alguns dolorosos) devido à compressão do plexo braquial (nervos que passam do pescoço para o braço, e/ou a artéria subclávia e veia subclávia (vasos sanguíneos) que passam entre o tórax e a extremidade superior. Pois diante desse grande efeito anti-nociceptivo da BoNT-A surge através de um ou mais destes três mecanismos: bloqueio neuromuscular, causando relaxamento; inibição da dor através da modulação da libertação do gene relacionado com a calcitonina e substância P; e/ou um efeito na microcirculação vascular. Os estudos recentes com a BoNT-A têm revelado bons resultados no alívio dos sintomas em pacientes com este síndrome.

O autor Pickett e Perrow, 2011 diz que a BoNT-A têm propriedades estruturais bem caracterizadas e únicas, adequadas para a engenharia para o uso terapêutico. Com isso alguns estudos alterou-se a ligação, a catálise, a duração de ação da toxina, de forma a obter um melhor efeito terapêutico. As SNARE que também estão envolvidas em processos de secreção, onde os pacientes não sejam um alvo de interesse, já que, a sua inativação pela BoNT-A tem sido estudada na diabetes, distúrbios respiratórios, processos inflamatórios e no cancro. A engenharia genética está a revelar os verdadeiros potenciais da BoNT-A.

Muitas novas competências para a BoNT-A estão a ser estudadas e muitas delas com resultados favoráveis e promissores. Outros estudos estão mais concentrados na otimização de doses, na modificação da toxina ou uso de outro subtipo de toxina para melhorar resultados terapêuticos conforme relata (Mezaki, 2011). De qualquer forma, as características únicas da BoNT-A permitem a sua aplicação em variadas áreas terapêuticas, sendo que muitas das suas valias ainda estarão por descobrir.

8. METODOLOGIA

Este trabalho sua metodologia dá-se por pesquisa bibliográfica, buscando na este tema, nas bases de dados PubMed/Medline e Scopus, que possibilitou a localização e a compilação das publicações.

Essa pesquisa foi realizada por meios de artigos científicos, pesquisados no período de Março de 2020 até Outubro de 2021, encontrados a partir das bases de dados como: pub med, med line e scielo, utilizando as palavras chaves: Os artigos selecionados têm como objetivo mostrar maiores conhecimentos sobre o tema da pesquisa e serão incluídos artigo que mostram revisão de literatura sobre a toxina botulínica no tratamento das disfunções mandibulares.

9. RESULTADOS E DISCURSÃO

Sabe-se que nos dias atuais a sociedade determina que a beleza esteja ligada diretamente com a juventude, induzindo as pessoas a buscarem métodos mais econômicos e menos invasivos, um tratamento onde não vão precisar enfrentar um tratamento cirúrgico. Ainda assim essa busca por rejuvenescimento, melhorias estéticas faciais fizeram com que a utilização da toxina botulínica tipo A, principalmente, crescesse ainda mais no mercado.

De acordo com o autor Hoque (2019), ele explica que uso odontológico da toxina botulínica (TB) ela sempre vai está relacionada com uma terapia na cefaleia tensional, disfunção temporomandibular (DTM), dor orofacial, bruxismo, sorriso gengival, sorriso assimétrico, queilite angular, hipertrofia do masseter, e um pós operatório de cirurgias periodontais e implantes, em pacientes braquicéfalos, onde a força muscular dificulta o tratamento ortodôntico, e também na sialorreia..

Os autores (INDRA et al, 2011); (POLO, 2015); (CARVALHO; SHIMAOKA; ANDRADE, 2013), mencionaram que devido a um crescimento grande das

propriedades terapêuticas da toxina botulínica e suas aplicações clínicas têm-se provado satisfatórias sempre em alguns números vai ser de uma maneira na qual difusão de seu uso em diferentes patologias e problemas estéticos e funcionais em diversas especialidades. Por ser uma técnica minimamente invasiva e com resultados alcançados em poucos dias após a aplicação, com grandes resultados na parte odontológica, complementando ou até mesmo substituindo tratamentos que teriam indicações cirúrgicas.

Bastistello (2015) o autor diz que a desordens ou disfunção temporomandibular (DTM) abrange problemas clínico em algumas articulações devido musculatura e em outras regiões da oroface. E assim com a descrição um grupo de condições patológicas que afetam a articulação temporomandibular (ATM), suas estruturas associadas e suas funções.

Segundo o autor (SILVA NETO et al., 2019), ele destaca que a BTA sempre vai ser aplicada na musculatura dirige-se para as terminações nervosas, ocasionando o bloqueio dos canais de cálcio, coibindo a liberação de acetilcolina e para não ocorrer nenhuma consequência desse mecanismo promovendo o relaxamento ou paralisia do musculo alvo de forma transitória. Ainda assim seu efeito dura aproximadamente de três a quatro meses, variando conforme cada indivíduo.

Na opinião dos autores Mazzuco, Hexsel (2010), Jaspers et al (2011) e Sandler et al (2017) entende-se que quando a causa do sorriso gengival é puramente hiperfunção da musculatura perioral vão ocorrer algumas cirurgias corretivas, além de invasivas e de alto custo, não apresentam um resultado significativo e satisfatório, onde vão representar uma recidiva, Ainda assim vão levar em consideração que o uso paliativo da toxina botulínica, como o mais fortemente indicado em todos os casos. Assim sendo, a recidiva esperada e já programada nos tratamentos com a toxina botulínica parece ser mais uma vantagem em função de seu caráter não definitivo do que uma desvantagem pela necessidade da reaplicação.

Para (MOSCONI, 2018) o autor diz que sempre o profissional vai ter fazer uma anamnese no paciente para o início do tratamento, logo na primeira consulta o paciente deve relatar suas queixas e a existência previa de algum comprometimento sistêmico, bem como a utilização de algum tipo de medicamento e qual a finalidade do mesmo. Pois cada paciente recebe uma dose que será aplicada é mensurada de acordo com a necessidade que o paciente apresentar, de acordo com a avaliação profissional.

Segundo o (Conselho Federal de Odontologia CFO) ele explica que o uso da toxina botulínica, como todo novo medicamento, passou por diversas fases entre os estudos laboratoriais e clínicos até a sua regulamentação legal. Hoje, cirurgiões-dentistas assim como outros profissionais da saúde, podem fazer uso terapêutico da toxina em seus pacientes, desde que se mantenham dentro de sua respectiva área de competência. E com isso sempre haverá uma pretensão que vai regulamentou, através da Resolução 146/2014, o uso da toxina botulínica pelos cirurgiões-dentistas.

Para o autor (SILVA NETO et al., 2019), ele destaca que a TB possui propriedades altamente imunológicas, com isso ocorre o desenvolvimento e a principal formação de anticorpos. Portanto se esse profissional não aplicar doses elevadas na administração ou ocorrer aplicações com frequência sem respeitar os intervalos de tempo, ocorrerá a diminuição da função da toxina com o passar do tempo.

O autor Bastistello (2015) disse que para os pacientes que não respondem a esses tratamentos convencionais, a toxina botulínica sempre será usada como terapia. Pois ela promove o relaxamento dos músculos associados a mastigação, diminuindo a dor e possibilitando a função. Portanto a toxina botulínica nada mais e que uma catalisadora e um relaxante muscular específico para os músculos mastigatórios, por isso foi introduzida como método terapêutico e ainda assim inúmeras modalidades terapêuticas vem sendo utilizada no alívio dos sintomas do bruxismo, como medicamentos, placas oclusais e terapias comportamentais, porém nenhuma terapêutica foi relatada sendo totalmente eficiente.

Como menciona o autor (SENISE IR, et al., 2015) ele explica que uso da TBA não oferecer riscos de um modo geral, convém ressaltar que mulheres grávidas ou amamentando e pessoas alérgicas ao produto não devem fazer uso deste tipo de tratamento. Outros casos em que a toxina botulínica não deve ser usada são: neuropatia muscular, desordem muscular como: esclerose lateral amiotrófica, síndrome de Lambert Eaton, Distrofia Muscular, Esclerose Múltipla e quem faz uso de bloqueadores de canais de cálcio e amino glicosídeos.

BOLAYIR (2017), o autor afirma que a eficácia da toxina botulínica está relacionada com a localização da aplicação e dosagem. Nos trabalhos realizados que demonstraram a eficácia da toxina para o tratamento das desordens mandibulares, os músculos aplicados foram masseter e temporal. E diante de alguns os estudos apresentaram que a aplicação da toxina botulínica apenas no músculo

masseter, podendo sugerir que talvez não seja necessário à aplicação no temporal. E sabe que a toxina botulínica pode ser aplicada em até três pontos, preferencialmente, nos músculos elevadores da mandíbula, sendo os músculos masseter e temporal os mais escolhidos. Outra aplicação bastante comum é nos pontos de gatilhos, e há também relatos de aplicação nos músculos pterigoideo lateral, pterigoideo medial, platisma e digástrico.

Conforme explica os autores Ernenerg (2012) e Oliveira (2018) que haverá grandes resultados onde são observados em um período mínimo de 7 dias. O acompanhamento dos resultados pelo período de 6 meses parece ser adequado para observar a recuperação neuromuscular e a diminuição dos efeitos paralisantes e analgésicos da toxina botulínica. No entanto afirma-se que para avaliar o efeito de um tratamento é o acompanhamento longitudinal desde o pré-tratamento. Porém, há relatos de avaliação apenas pré-aplicação da toxina botulínica ou pós-aplicação imediata ou após 12 meses da aplicação e, na grande maioria dos estudos, avaliou-se apenas o pós-tratamento, que varia de 8 a 12 meses.

10 CONCLUSÃO

Esta pesquisa foi muito importante para minha vida profissional fez com que aprendesse a verdadeira história sobre a TB, e com isso foi descrito as ações farmacológicas e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais decorrentes do uso da toxina botulínica tipo A, desta forma podemos concluir que História desta substância iniciou-se com a sua descoberta de um físico alemão, Justinus Kerner no ano de 1822.

Dentre todos os sorotipos os tipos A e B são as únicas formas disponíveis no mercado e, ao mesmo tempo em que têm funções muito semelhantes, eles são antígenicamente muito diferente o que permite que aqueles poucos que desenvolveram anticorpos para ainda beneficiar de um tratamento através da neurotoxina. Quanto a sua síntese, na natureza, as neurotoxinas botulínicas são sintetizadas como parte de um complexo molecular, variando em tamanho e composição, associado a proteínas não tóxicas do tipo hemaglutinínicas e/ou não hemaglutinínicas.

Entende-se também sobre as aplicações a toxina botulínica A está aprovada pela para o tratamento de blefaroespasmos (contração involuntária dos músculos do olho), estrabismo, distonias cervicais (desordem neuromuscular envolvendo a cabeça e o pescoço) e recentemente para o tratamento das linhas glabulares e hiperidrose axilar primária severa. Com isso explicou se a melhor forma de tratamento e a prevenção das dores de cabeça crônica e dores músculo esqueléticas estão emergindo com o uso dessa toxina.

Durante esses tratamentos podem, algumas vezes, ocorrer falhas terapêuticas, pois a toxina botulínica tipo A é uma proteína imunogênica que pode levar à formação de anticorpos circulantes neutralizantes do tipo imunoglobulina G. Aproximadamente um terço das falhas terapêuticas estão relacionadas à presença destes anticorpos. Quando são verificados anticorpos circulantes contra a toxina botulínica tipo A, pode-se fazer uso dos sorotipos de toxina botulínica menos potentes, como os tipos B ou F, pois investigações recentes mostraram que não existem reações cruzadas entre elas.

Enfim sempre será importante saber sobre todas as diversidades da TB que a toxina botulínica tipo A possui, sozinha ou como procedimento auxiliar, utilidade relevante no tratamento das marcas de expressão resultantes do envelhecimento, bem como aplicações terapêuticas de grande relevância. Apresenta eficácia clínica,

embora aplicações repetidas possam levar à redução destes efeitos por imunização em alguns casos. E diante disto sabe-se que todo medicamento novo, os estudos sobre a toxina botulínica tipo A devem ser continuados devido à carência de informações sobre os efeitos colaterais a longo prazo, já que seu uso para fins estéticos e também terapêuticos tem-se intensificado nos últimos tempos.

REFERÊNCIAS

AHN, Bong Kyun et al. Recomendações de consenso sobre o uso estético da toxina botulínica tipo A em asiáticos. **Cirurgia Dermatológica**, v. 39, n. 12, pág. 1843-1860, 2013.

ALCHORNE, M. M. A. Anatomia, Histologia e Fisiologia da Pele In: Horibe EK. **Estética Clínica & Cirúrgica**. Revinter, Rio de Janeiro, 2000.

ALCOLEA LÓPEZ, JM Atualização sobre aplicações da toxina botulínica em estética facial. **Cirurgia Plástica Ibero-Latinoamericana**, v. 37, n. 1, pág. 81-90, 2011.

ALMEIDA, Ana Rita Ramos Martins Rua. **Toxina botulínica na reabilitação de sorrisos gengivais**. 2018. Tese de Doutorado.

ALVES, Vanessa Feitosa et al. CAPÍTULO 1 CORREÇÃO ESTÉTICA DE ASSIMETRIA DE MARGEM GENGIVAL: UM CASO CLÍNICO. **Roseanne da Cunha Uchôa**, p. 7.

AOKI, KR; GUYER, B. Toxina botulínica tipo A e outros sorotipos de toxina botulínica: uma revisão comparativa das ações bioquímicas e farmacológicas. **Revista Europeia de Neurologia**, v. 8, p. 21-29, 2011.

ASSUMPÇÃO, Florence Irigaray de. Uso de toxina botulínica em sorriso gengival: revisão de literatura. 2018.

BARBOSA, Célia Marisa Rizzatti; DE ALBERGARIA BARBOSA, José Ricardo. **Toxina botulínica em odontologia**. Elsevier Brasil, 2017.

BORODIC, Gary et al. Terapia com toxina botulínica, resistência imunológica e problemas com materiais disponíveis. **Neurologia**, v. 46, n. 1, pág. 26-29, 2016.

CARTEE, Todd V.; MONHEIT, Gary D. Uma visão geral das toxinas botulínicas: passado, presente e futuro. **Clínicas em cirurgia plástica**, v. 38, n. 3, pág. 409-426, 2011.

COLHADO, Orlando Carlos Gomes; BOEING, Marcelo; ORTEGA, Luciano Bornia. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 59, p. 366-381, 2019.

COSTA, Amanda Marinho Chaves et al. Harmonização orofacial frente ao uso da toxina botulínica Harmonização orofacial frente ao uso de toxina botulínica. **Revista Brasileira de Saúde**, v. 4, n. 3, pág. 12864-12872, 2021.

DALL'ANTONIA, M. et al. Dor miofascial dos músculos da mastigação e toxina botulínica. **Rev Dor**. 2013; 14 (1): 52-7.

DA SILVA, Alan Alves et al. Indicações para fins terapêuticos da toxina botulínica do tipo A no uso odontológico: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 58, p. e4348-e4348, 2020.

DA SILVA BOURSCHEID, Luiz Felipe et al. APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA NA ODONTOLOGIA PARA CORREÇÃO DO SORRISO GENGIVAL. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 2, p. 02, 2021.

DE AQUINO, José Milton et al. O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: Uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 32, p. e1269-e1269, 2019.

DE CARVALHO, Andreza Vitória Calabrez; GAGLIANI, Luiz Henrique. Toxina: tratamento de botulínicas. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 11, n. 22, pág. 63-76, 2014.

DE LIMA, Pâmela Natacha et al. Toxina botulínica como alternativa no tratamento da terapia facial de Bell: revisão de literatura **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, v. 6, n. 12, pág. 95667-95681, 2020.

DE MELLO SPOSITO, Maria Matilde. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. **Acta fisiátrica**, v. 16, n. 1, pág. 25-37, 2019.

DE ODONTOLOGIA, Conselho Federal et al. Conselho Federal de Odontologia. 2015.

DE PAULO, Elton Vicente; DE OLIVEIRA, Renata Cristina Gobbi. Avaliação e sugestão de protocolo estético para aplicação de toxina botulínica do tipo A em pacientes adultos. **Uningá Journal**, v. 55, n. 4, p. 158-167, 2018.

DUTTON, Jonathan J.; FOWLER, Amy M. Toxina botulínica em oftalmologia. **Inquérito de oftalmologia**, v. 52, n. 1, pág. 13-31, 2017.

ELEOPRA, Roberto et al. Uso clínico de toxinas botulínicas não A: toxina botulínica tipo C e toxina botulínica tipo F. **Pesquisa de neurotoxicidade**, v. 9, n. 2, pág. 127-131, 2016.

ERNBERG, Malin et al. Eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento da dor persistente da DTM miofascial: um estudo multicêntrico randomizado, controlado e duplo-cego. **Dor**, v. 152, n. 9, pág. 1988-1996, 2011.

ESPÍNDOLA, Laís Christina Pontes et al. Etiologia e diagnóstico do sorriso gengival–Revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 17, p. e223101724798-e223101724798, 2021.

FIDELIS, Lara Menezes et al. USO DA TOXINA BOTULÍNICA EM SORRISO GENGIVAL:: REVISÃO DE LITERATURA. **Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza**, v. 1, 2021.

FIGUEIREDO, Mariana dos Santos. USO DA TOXINA BOTULÍNICA COMO AUXILIAR NO TRATAMENTO DE DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR E BRUXISMO: REVISÃO DE LITERATURA. **Odontologia-Tubarão**, 2020.

FORTUNA, Rafael et al. Alterações nas propriedades contráteis dos músculos que recebem injeções repetidas de toxina botulínica (Botox). **Revista de biomecânica**, v. 44, n. 1, pág. 39-44, 2011.

HAMBLETON, Peter et al. Antitoxinas e tratamento com toxina botulínica. **BMJ: British Medical Journal** , v. 304, n. 6832, pág. 959, 2012.

HOLCMAN, Eliana AA. USO DE ÁCIDO HIALURÔNICO NA HARMONIZAÇÃO DO SORRISO GENGIVAL–RELATO DE CASO CLÍNICO. 2020.

JOHNSON, Eric A.; MONTEUCCO, Cesare. Botulismo. **Manual de neurologia clínica** , v. 91, p. 333-368, 2018.

KIM, Christine C. et al. Prevendo a resposta da enxaqueca a injeções de toxina botulínica tipo A. **Arquivos de dermatologia** , v. 146, n. 2, pág. 159-163, 2010.

KROKEN, Abby R. et al. Entrada de subtipos de neurotoxina botulínica A1 e A2 em neurônios. **Infecção e Imunidade** , v. 85, n. 1, pág. e00795-16, 2017.

LACORDIA, Marta Halfeld Ferrari Alves; JANUÁRIO, Flávia Sotto-Maior; PEREIRA, Júlio César Costa. Estrabismo após toxina botulínica para fins estéticos. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 70, p. 179-181, 2011.

LEW, Mark F. et al. Toxina botulínica tipo B: um estudo duplo-cego, controlado por placebo, de segurança e eficácia na distonia cervical. **Neurologia** , v. 49, n. 3, pág. 701-707, 2017.

LEWIS, Steven B. et al. Colonização enterohemorrágica por Escherichia coli do epitélio colônico humano in vitro e ex vivo. **Infecção e imunidade** , v. 83, n. 3, pág. 942-949, 2015.

MAGRO, Alessandra Kuhn Dall et al. Tratamento do sorriso gengival com toxina botulínica tipo A: relato de caso. **Revista da Faculdade de Odontologia-UPF** , v. 20, n. 1, 2015.

MARQUES, Joana Raquel Santos. **A Toxina Botulínica: O seu uso clínico** . 2014. Tese de Doutorado. [sn].

MIGUEL, Laís Soares. Correção do sorriso gengival associado à toxina botulínica. 2019.

MOSCONI, Pablo Mandelli; DE OLIVEIRA, Renata Cristina Gobbi. Estudo da Toxina Botulínica e sua diluição. **Uningá Journal**, v. 55, n. S3, p. 84-95, 2018.

NETO, Arcelino Farias et al. Aplicação da toxina botulínica tipo A na correção do sorriso gengival.

NETO, PEDRO GONÇALVES DA SILVA GUERRA. Toxina Botulínica tipo A: Ações farmacológicas e riscos de uso nos procedimentos estéticos faciais.

NIXDORF, Donald R.; HEO, Giseon; MAJOR, Paul W. Ensaio controlado randomizado de toxina botulínica A para dor orofacial miogênica crônica. **Dor** , v. 99, n. 3, pág. 465-473, 2012.

NUNES, Joana Martinha Miranda. **Aplicação da toxina botulínica na correção do sorriso gengival**. 2018. Tese de Doutorado.

OSAKO, Masahiro; KELTNER, John L. Toxina botulínica A (Oculinum®) em oftalmologia. **Inquérito de oftalmologia** , v. 36, n. 1, pág. 28-46, 2011.

PAPAZIAN, Marta Fernandes et al. Principais aspectos dos preenchedores faciais. **Revista Faipe**, v. 8, n. 1, p. 101-116, 2018.

PEDRON, Irineu Gregnanin. Utilização da toxina botulínica tipo A associada à cirurgia gengival ressectiva: relato de caso. **Braz J Periodontol**, v. 24, n. 3, p. 35-39, 2014.

PINTO, Diana Couto. **A toxina botulínica: passado, presente e futuro** . 2014. Tese de Doutorado. [sn].

REIS, Caique Coelho. Uso da toxina botulínica tipo a no tratamento do sorriso gengival: revisão de literatura. 2018.

RIBEIRO¹, Danielle Lopes; MESQUITA, Gabriela Campos. TOXINA BOTULÍNICA APLICADA NA ODONTOLOGIA PARA TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR.

ROCHA NETO, Antonino Izidro. Harmonização facial e o uso da toxina botulínica tipo A: uma revisão de literatura. 2020.

SANTOS, Tayane Miranda dos. O uso terapêutico da toxina botulínica na odontologia: revisão de literatura. **Odontologia-Tubarão**, 2017.

SCOTT, Alan B. Desenvolvimento da terapia com toxina botulínica. **Clínicas dermatológicas** , v. 22, n. 2, pág. 131-133, 2004.

SILBERSTEIN, Stephen et al. Toxina botulínica tipo A como tratamento preventivo da enxaqueca. **Dor de cabeça: The Journal of Head and Face Pain** , v. 40, n. 6, pág. 445-450, 2000.

SILVA, Jéssica Alves da et al. Análise do efeito da toxina botulínica na atividade elétrica do músculo masseter através de exame eletromiográfico. 2018.

SOMBRIO, Bárbara et al. Toxina botulínica no tratamento do sorriso gengival. **Odontologia-Tubarão**, 2017.

SOUZA, Soraya LG et al. Recursos fisioterapêuticos utilizados no tratamento do envelhecimento facial. **Revista Fafibe On Line**, v. 1, n. 3, p. 1-12, 2007.

TORRES-CAPETILLO, Evelyn Guadalupe et al. Uso clínico da Toxina Botulínica para a correção da Sorriso Gengival: Investigação clínica Uso clínico da Toxina Botulínica para a correção do Sorriso Gengival: Pesquisa clínica. **Investigação clínica** , v. 2, n. 5, pág. 11-15, 2018.

TRUNG, Daniel et al. (Ed.). **Manual de terapia com toxina botulínica** . Cambridge University Press, 2014.

UNNO, Eduardo Keiichi; SAKATA, Rioko Kimiko; ISSY, Adriana Machado. Estudo comparativo entre toxina botulínica e bupivacaína para infiltração de pontos-gatilho em síndrome miofascial crônica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 55, p. 250-255, 2015.

ZATTI, Cassio Adriano. BOTULISMO: CONHECENDO OS CASOS BRASILEIROS NOTIFICADOS ENTRE 2007 A 2013. **Revista Contexto & Saúde**, v. 13, n. 24-25, p. 21-26, 2013.