

FACULDADE SETE LAGOAS FACSETE

DÓRIS CAMARGO MARTINS DE ANDRADE

**O USO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NA HARMONIZAÇÃO
OROFACIAL: REVISÃO DE LITERATURA**

**SETE LAGOAS/MG
2022**

Dóris Camargo Martins de Andrade

**O USO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL:
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao curso de
Especialização *Lato Sensu* da Faculdade
Sete Lagoas como requisito parcial para
conclusão do Curso de Harmonização Orofacial.
Área de concentração: Harmonização Orofacial
Orientador: João de Paula Martins Júnior

SETE LAGOAS, MG

2022

Andrade, Dóris Camargo Martins de.

O uso de toxina botulínica tipo A na harmonização orofacial: revisão de literatura / Dóris Camargo Martins de Andrade. – 2022. 28 f.; il.

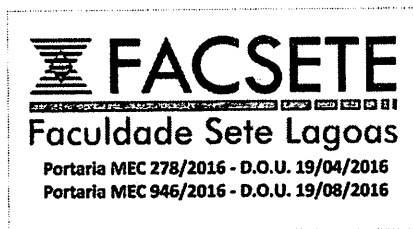
Orientador: João de Paula Martins Júnior.

Monografia (especialização) - Faculdade de Sete Lagoas, 2022.

1. Harmonização orofacial. 2. Toxina botulínica. 3. Tipo A. 4. Preenchedor facial.

I. O uso de toxina botulínica tipo A na harmonização orofacial: revisão de literatura.

II. João de Paula Martins Júnior.



Dóris Camargo Martins de Andrade

O USO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso de especialização *Lato Sensu* da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Harmonização Orofacial.

Aprovada em ___/___/2022 pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof. Dr. João de Paula Martins Júnior - Orientador

Prof^(a) Dr^(a) _____

Prof^(a) Dr^(a) _____

Sete Lagoas, ___ de _____ de 2022.

RESUMO

A odontologia moderna tem se preocupado, cada dia mais, com a saúde e bem-estar do paciente como um todo. Mais do que tratar problemas dentários isolados, existe uma preocupação em reabilitar pessoas de maneira que a face dos pacientes esteja em harmonia com o corpo e mente dos mesmos. A harmonização orofacial é uma especialidade atual na odontologia, que possibilita o equilíbrio entre a relação estética e funcional da boca com a face. Nesse mesmo âmbito, existem várias substâncias utilizadas, entre as mais difundidas, está a Toxina Botulínica que pode ser utilizada para a correção do sorriso gengival, assimetria facial com origem muscular, atenuação de linhas de expressão do rosto, bruxismo, entre outras funções. O objetivo desse estudo é apresentar uma revisão narrativa da literatura atual e discutir a importância da harmonização associada à toxina botulínica. Objetivo: Realizar uma revisão de literatura acerca da importância da toxina botulínica na Odontologia bem como discutir o papel do preenchedor relacionado nesse processo, ampliando a compreensão sobre o assunto. Materiais e Métodos: O delineamento deste estudo é uma revisão de literatura utilizando como fonte de pesquisa sites disponíveis nas seguintes bases de dados: Scielo e PubMed, publicados no período compreendido entre 2016-2021. Resultados: Dos resultados encontrados destaca-se que Toxina Botulínica é excelente aliado na estética terapêutica da Odontologia, sendo um método minimamente invasivo e reversível., não possui contra-indicações absolutas, mas o Cirurgião-Dentista deve individualizar as necessidades de cada paciente e avaliar a vantagem e desvantagem de cada paciente e conhecer o limite de uso dessas substâncias, para reduzir efeitos adversos e evitar processos éticos legais. Considerações Finais: O preenchimento facial é uma inovação que juntamente com a Odontologia, vem a colaborar para a estética e o bem-estar do indivíduo, sempre levando em conta a segurança e a saúde do paciente.

Palavras-chaves: Harmonização orofacial. Toxina botulínica. Tipo A. Preenchedor facial.

ABSTRACT

Modern dentistry has been increasingly concerned with the health and well-being of the patient as a whole. More than treating isolated dental problems, there is a concern to rehabilitate people so that the patient's face is in harmony with their body and mind. Orofacial harmonization is a current specialty in dentistry, which enables the balance between the aesthetic and functional relationship of the mouth with the face. In this same context, there are several substances used, among the most widespread is Botulinum Toxin that can be used to correct gummy smile, facial asymmetry with muscular origin, attenuation of facial expression lines, bruxism, among other functions. The aim of this study is to present a narrative review of the current literature and discuss the importance of harmonization associated with botulinum toxin. Objective: To carry out a literature review about the importance of botulinum toxin in Dentistry as well as to discuss the role of the related filler in this process, expanding the understanding of the subject. Materials and Methods: The design of this study is a literature review using as a source of research sites available in the following databases: Scielo and PubMed, published in the period between 2016-2021. Results: From the results found, it is highlighted that Botulinum Toxin is an excellent ally in the therapeutic aesthetics of Dentistry, being a minimally invasive and reversible method. the advantage and disadvantage of each patient and to know the limit of use of these substances, to reduce adverse effects and avoid ethical legal processes. Final Considerations: Facial filling is an innovation that, together with Dentistry, comes to collaborate for the aesthetics and well-being of the individual, always taking into account the safety and health of the patient.

Keywords: Orofacial harmonization. Botulinum toxin. Type A. Facial filler.

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1: Exemplos de comercialização da toxina botulínica tipo A.

Figura 2: Modelo esquemático do mecanismo de ação das neurotoxinas botulínicas (BoNT's).

Figura 3: Ação da aplicação de toxina botulínica no músculo.

Figura 4: Músculos superiores do rosto e alguns pontos de aplicação da toxina.

Figura 5: Frasco-ampola de toxina botulínica liofilizada recebendo o soro 0,9% estéril.

Quadro 1: Diluição da toxina botulínica tipo A.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 DESENVOLVIMENTO.....	10
2.1 Histórico da toxina botulínica.....	10
2.2 Mecanismo de ação da toxina botulínica.....	14
2.3 Indicações de uso da toxina botulínica e seus pontos de aplicação na face.....	17
2.4 Diluição da toxina botulínica.....	18
2.5 Contra-indicações da toxina botulínica.....	21
2.6 Discussão.....	22
3 CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS.....	26

1 INTRODUÇÃO

A Harmonização Facial é a soma de vários procedimentos estéticos que visa harmonizar os dentes com a boca e com a face, de modo estético e funcional (ROVIDA; GARBIN, 2013). É uma especialidade na odontologia que tem a finalidade de reabilitar esteticamente e funcionalmente o sistema estomatognático e estruturas orofaciais (GARBIN et al., 2019).

Atualmente, com a evolução midiática e a imposição de padrões de beleza, o culto ao "rosto perfeito" gera uma insegurança na autoestima. Diante disso, os pacientes vêm buscando harmonia facial e rejuvenescimento, além da saúde oral (PAPAZIAN et al., 2018). Segundo a Organização Mundial da Saúde, a saúde é um estado de completo bem estar físico, mental e social e não somente ausência de doenças ou enfermidades. Levando em consideração essa realidade, a Odontologia evolui progressivamente na área estética, buscando não só tratar de problemas dentários, mas também, atingir a simetria da face, disfarçar o envelhecimento, solucionar questões funcionais e propiciar qualidade de vida, corroborando o contexto ampliado de saúde (CAVALCANTI; AZEVEDO; MATHIAS, 2017).

A toxina é agora cada vez mais utilizada em Odontologia, devido aos seus usos terapêuticos no tratamento de certas condições bucais (PEDROZA, 2015). O Quality Commission Assurance Dental (DQAC) de Washington lançou uma declaração interpretativa efetiva 26 de julho de 2013, que afirma agora a capacidade de Cirurgiões Dentistas para usar toxina botulínica e preenchedores dérmicos quando "usado para tratar condições dentárias funcionais ou estéticas e suas consequências estéticas diretas"; da mesma forma, em Michigan conselho de Odontologia aprova o uso de toxina e preenchedores dérmicos por Cirurgiões Dentistas. A resolução CFO 112/2011 permite o uso odontológico não só da toxina botulínica, como também do ácido hialurônico (AJUZ, 2015).

No ponto atual, existem várias substâncias utilizadas na harmonização facial, entre as mais difundidas, está a Toxina Botulínica. Há sete sorotipos distintos da toxina (A, B, C, D, E, F e G). O tipo A é o mais utilizado na clínica pela sua potência nos seres humanos (LOPEZ et al., 2012). Para assegurar o seu uso estético, a administração deve ser feita em pequenas aplicações que duram cerca de seis meses. A fim de prolongar esses efeitos, faz-se necessário à

reaplicação. Sua aplicação é mais indicada por ser um método menos invasivo que a cirurgia e, desse modo diminui o tempo de recuperação (PEDRON, 2014). Em ocorrência de sobredosagem de toxina, há evidência que esta pode provocar fraqueza, cansaço, dificuldades respiratórias, disfagia, transpiração e desconforto (CALIS, et al., 2019). A diferença entre tratamento e veneno, em relação a toxina botulínica, vai depender da dosagem aplicada. A dose letal média é de 1 nanograma de toxina por quilograma de peso corporal (10-9 g/kg) e em torno de 50% da população exposta a essa dose pode ir a óbito (CAZUMBÁ et al., 2017). Os insucessos podem ser contabilizados e reduzidos à maneira que a dosagem, o local de aplicação e técnica forem cumpridas rigorosamente (BARBOSA et al., 2017).

Com a odontologia contemporânea, na era da estética e na medicação da beleza, a busca pelos procedimentos de harmonização orofacial tornou-se cada vez mais constantes e recorrentes nos consultórios. Dessa forma o preparo profissional, nos cursos de especialização em harmonização orofacial se faz imprescindível para o atendimento da demanda de forma ética e responsável (GARBIN et al., 2019).

O objetivo desse trabalho é refletir à harmonização orofacial frente ao uso da toxina botulínica. Examinar na literatura as diversas formas de aplicações e regiões que serão empregadas, avaliar o mecanismo de ação e discutir os benefícios e as contra-indicações da utilização da toxina.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Histórico da toxina botulínica

As toxinas botulínicas (TxBo) fazem parte de um grupo de peptídeos hidrofílicos que possuem alta massa molecular, baixa capacidade de difusão nos tecidos, elevada toxicidade, sendo produzidas principalmente por cepas neurotígênicas de anaeróbio e esporos e sintetizadas por bactérias do gênero *Clostridium* (*Clostridium botulinum*, *Clostridium butyrricum*, *Clostridium barati* e *Clostridium argentinensis*) (SMITH et al., 2015).

A toxina botulínica tipo A é uma neurotoxina utilizada para tratamentos de diversos campos, tais como: odontológicos, oftalmológicos e neurológicos, porém o que está em evidência é o seu uso em tratamentos estéticos. A aplicação da TBA é um procedimento não cirúrgico minimamente invasivo, estético terapêutico temporário, dose-dependente, potente e eficaz, sendo indicada para o rejuvenescimento fácil, melhora do sorriso gengival, controle da hiperhidrose, rejuvenescimento escrotal e diminuição de queloides e cicatrizes hipertróficas, com uma elevada taxa de eficácia e satisfação das pacientes, cujo seu efeito dura até 6 meses. As marcas de Botox aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) são: Botox®, Xeomin®, Prosigne®, Dysport®, Botulift®. A administração da toxina botulínica tipo A se dá por via intramuscular/intradérmica conforme protocolo técnico da área a ser tratada¹³. A duração do efeito ocorre de 6 semanas até 6 meses, atingindo os melhores resultados entre 2 a 3 meses (BRATZ, MALLET, 2016).

Do ponto de vista estrutural, a toxina botulínica é uma cadeia polipeptídica simples de 150 kDa composta por três porções, denominadas de BONTOXILYSIN, com massa de 50 kDa cada. As duas cadeias pesadas (Hc e Hn) juntas somam 100 kDa, contêm dois domínios, o de ligação e o de translocação, e são responsáveis pela adesão aos receptores extracelulares (Hc) e internalização (Hn) da toxina botulínica na célula nervosa, além de ajudar a translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurônio. Já a cadeia leve (L) é longa, pode variar entre 422 e 445 segmentos peptídicos, possui massa de 50 kDa, é responsável pela atividade metaloproteásica zinco dependente que impede a liberação dos neurotransmissores, através do bloqueio das vesículas de fusão pré-sinápticas e como resultado, desenvolve diferentes papéis no

processo de intoxicação celular e consequente bloqueio funcional (BRATZ et al., 2017).

Um estudo realizado por Scott em 1981 apresentou as características da toxina botulínica assim como sua preparação e resultados da utilização dessa toxina em músculos extraoculares de macacos e seres humanos, como modalidade terapêutica (BARBOSA et al., 2017).

A partir de então a toxina botulínica passou a ser mais conhecida por sua utilização na medicina estética e em propriedades terapêuticas (MATOS et al., 2017). Abaixo se observa um breve histórico da utilização da toxina botulínica pelo cirurgião-dentista:

- 1999 - Foi publicado o artigo "The use of botulinum toxin for the treatment temporomandibular disorder" por Freund et al. (1998), os quais concluíram que o uso da TxBo apresenta uma melhora significativa na dor, função, abertura da boca e sensibilidade causadas pela disfunção da articulação temporomandibular.
- 2000- Tan et al., chegaram à conclusão que o uso da toxina botulínica em pacientes com bruxismo grave é um tratamento seguro e eficaz se administrada por profissionais experientes.
- 2002 a 2004- Dr^a Dayse Manrique iniciou estudo sobre tratamento da sialorréia em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA) com o uso da toxina botulínica.
- 2003- é publicado no jornal de cirurgia bucomaxilofacial o artigo "Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity" por Lindern. Esse concluiu que a injeção local de toxina botulínica é eficiente no tratamento para dor facial crônica associada à hiperatividade dos músculos mastigatórios.
- 2005- Mario Polo publicou estudo o qual mostra a eficácia da toxina botulínica na correção do sorriso gengival.
- 2006- Monroy et al., descreveram no artigo "The use of botulinum toxin-a in the treatment of severe bruxism in a patient with autism: a case report" que mais pesquisas são necessárias para determinar as doses ótimas e a frequência de injeção, no entanto, a toxina botulínica tipo A parece ser um método alternativo para o controle do bruxismo na população com necessidades especiais.

- 2008- É publicado o artigo de Hermsillo et al. "Manejo odontopediátrico integral em distonia orofacial infantil: caso reporte" que em um paciente de 12 anos com paralisia cerebral discinética é usado a toxina botulínica nos músculos mastigatórios devido à retração e dificuldade na abertura mandibular bilateral. Foi concluído que a toxina botulínica em distúrbios orofaciais distônicos pode melhorar o alinhamento e abertura mandibular, evitando o desenvolvimento de complicações relacionadas à articulação temporomandibular.

- 2011- Durante um ano a toxina botulínica foi utilizada para tratamento de bruxismo por Redaelli que considerou a toxina botulínica um método simples de tratamento do bruxismo, sem efeitos colaterais e apreciado pelos pacientes.

- 2014- Escóssia et al., descreveram que a toxina botulínica é considerada minimamente invasiva, eficaz e que representa uma forma de tratamento temporário para minimizar o sorriso gengival.

- 2015- Pedron et al., realizaram um trabalho com uma paciente que se queixava de escape de saliva durante a fonação, vestibularização dos dentes anteriores, hipermiotonia do lábio superior e discreto sorriso gengival. A paciente foi submetida aos tratamentos periodontal e ortodôntico. Após sua conclusão, foi aplicada a toxina botulínica que promoveu a deiscência uniforme do lábio superior, reduzindo a hipermiotonia e o sorriso gengival, favorecendo o vedamento labial e minimizando a queixa do escape salivar e sorriso gengival.

- 2016- Pedron et al., publicaram um relato de caso em que afirma a utilidade da toxina botulínica na melhora do sorriso gengival, e ainda quando associada à cirurgia gengival ressectiva fornece melhores resultados.

- 2018- Chagas et al. (2018), falaram da eficácia da toxina botulínica na redução da exposição gengival excessiva causada pelos músculos elevadores do lábio superior hiperfuncional, contudo, pondera seu efeito transitório.

A utilização da toxina ocorreu na década de 90, quando foi aplicada nos pacientes com Blefaroespasm¹, a partir daí foi adotada em procedimentos estéticos, porém, apenas no ano de 2000 recebeu o consentimento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o uso na estética no Brasil, sendo que já era utilizada em outros países com a marca Botox®. Com o passar dos anos ocorreu também a aprovação para a utilização da marca Dysport® em 2003 e Prosigne® em 2005 (SANTOS, MATTOS, FULCO, 2017). A seguir, a figura 1 pontua exemplos de como esta toxina é comercializada no Brasil.

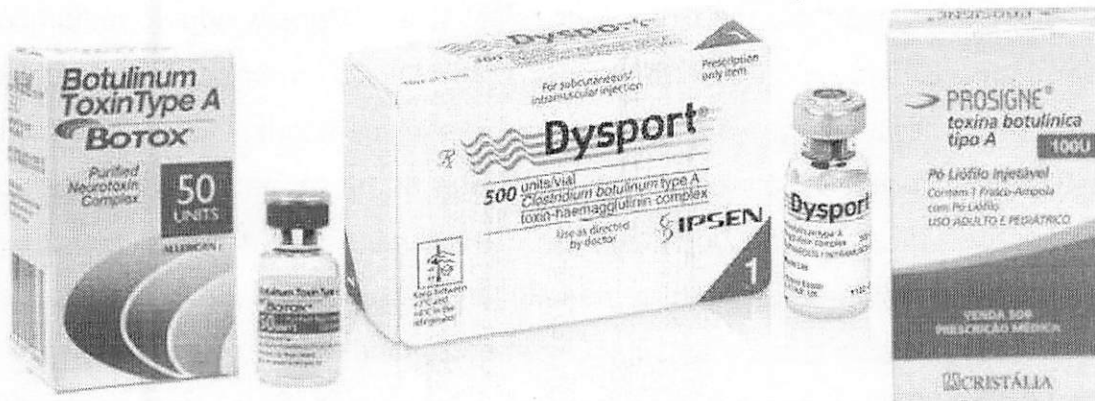


Figura 1: Exemplos de comercialização da toxina botulínica tipo A.
Fonte: blog CONTOX, disponível em: <<https://contox.com.br/5-marcas-de-toxina-botulinica-vendidas-no-brasil/>>; acesso em julho de 2022.

A eficácia da toxina botulínica só foi comprovada graças ao sucesso dos estudos de Dr. Scott, pois o Food and Drug Administration (FDA), agência reguladora ligada ao departamento de saúde do governo norte-americano, autorizou Dr. Scott administrar a toxina em seres humanos e evidenciar as mudanças que ocorreriam no corpo. Estes estudos ocorreram entre os anos de 1977 e 1978, com o resultado obtido da geração de um relaxamento dos músculos no local em que a substância foi aplicada. Os estudiosos da época observaram que ocorria uma inibição muscular, ou seja, os movimentos dos músculos ao receber a toxina eram interrompidos (MOSCONI, OLIVEIRA, 2018).

Em virtude do trágico episódio ocorrido no século XVIII, iniciaram-se vários estudos com o objetivo de encontrar a causa das mortes. Na época, o estudioso Justinus Kerner se destacou por identificar uma substância estranha presente na salsicha deteriorada, o nomeando de “ácido gorduroso”, um efeito tóxico do botulismo. A identificação do ácido tomou destaque com o surgimento da primeira teoria de tratamento para os transtornos de hiperatividade muscular, que em 1960 teve sua efetividade terapêutica comprovada por Allan Scott. Os estudos continuaram e somente em 1981, Allan confirmou que a toxina botulínica tem resultado na modalidade terapêutica nos músculos extraoculares de macacos e seres humanos. Desde então esta toxina passou a ser utilizada em procedimentos estéticos e no uso terapêutico (OLIVEIRA et al., 2020).

A descoberta da toxina botulínica ocorreu de forma casual no século XVIII durante as guerras napoleônicas no Sul da Alemanha. O contexto histórico de guerra na época contribuiu para que a população consumisse salsicha

contaminada com a bactéria *Clostridium botulinum*, ocasionando várias mortes por intoxicação alimentar (CAMPOS, AGUIAR, SIMÃO, 2021).

2.2 Mecanismo de ação da toxina botulínica

A cadeia L (leve) das toxinas botulínicas é longa variando, dependendo do tipo de neurotoxina, entre 422 e 445 segmentos peptídicos chamados "resíduos". Ela apresenta vários segmentos homólogos concentrados nas porções central e amino terminal. O seguimento mais conservado encontra-se na porção central e contém as principais ligações para as zinco-endopeptidases com atividades proteolíticas no terminal do axônio. Cada molécula de neurotoxina contém um átomo de zinco, com exceção da BoNT/C (Toxina Botulínica C) que contém dois átomos de zinco. A proporção do número de moléculas com zinco (potencialmente ativas) e sem zinco (inativas) dependerá da temperatura e do tempo de incubação da cultura de bactérias (DUARTE, 2015).

Ao injetar a BTX-A no organismo, a substância é identificada pelo sistema imunológico como um elemento estranho, o qual pode levar ao desenvolvimento de uma resposta imune contra a neurotoxina. Tal fenômeno é comum, principalmente quando se faz aplicações repetidas e constantes, o que provoca o fracasso do efeito desejado. Esta reação imunológica pode, em alguns casos, acontecer já na primeira aplicação, caracterizada como uma não resposta primária. Em geral, a ausência de resposta ao produto ocorre em situações de várias aplicações repetidas, neste caso caracterizada como uma não resposta secundária. Uma forma de se evitar tal resistência é a utilização de doses pequenas e efetivas, aumentando o máximo possível o intervalo entre uma aplicação e outra (BRATZ, MALLET, 2015).

Estudos farmacocinéticos sobre a neurotoxina botulínica são escassos, principalmente pela dificuldade de detectar suas concentrações plasmáticas após administração de doses terapêuticas. Após injeções locais em tecidos como o músculo, derme ou tecido subcutâneo, a neurotoxina botulínica tipo A se liga à membrana neuronal e entra nos neurônios, enquanto a fração não ligada provavelmente é diluída na circulação linfática e levada para longe dos locais de injeção, sendo incapaz de afetar terminações neuronais mais distantes devido às baixíssimas concentrações. A neurotoxina botulínica é formada por uma cadeia pesada (100 kDa), responsável principalmente pela sua internalização no

terminal nervoso, e uma cadeia leve (50 kDa), que possui atividade catalítica. Uma vez que a neurotoxina botulínica é injetada em um tecido, sua cadeia pesada liga-se à glicoproteínas de vesícula, e através dessa ligação vai ocorrer a endocitose da neurotoxina para o terminal nervoso motor. Essa especificidade ao local de ligação garante alta seletividade da neurotoxina botulínica para as sinapses colinérgicas. Depois de internalizada, o pH ácido da vesícula sináptica favorece a liberação da cadeia leve para o citosol, onde ela irá interferir com o processo de exocitose de Acetilcolina (ACh). A cadeia leve da neurotoxina botulínica atua como uma protease, interrompendo a exocitose de ACh através da clivagem de três proteínas diferentes do complexo de fusão sináptica. As proteínas alvo variam entre os sorotipos de neurotoxina botulínica. Os sorotipos de neurotoxina botulínica A e E clivam SNAP-25, enquanto que os sorotipos B, D F e G clivam a VAMP, tendo como alvo diferentes peptídeos. Já o sorotipo C pode clivar tanto a Sintaxina quanto a SNAP25 (PIRAZZINI et al., 2017).

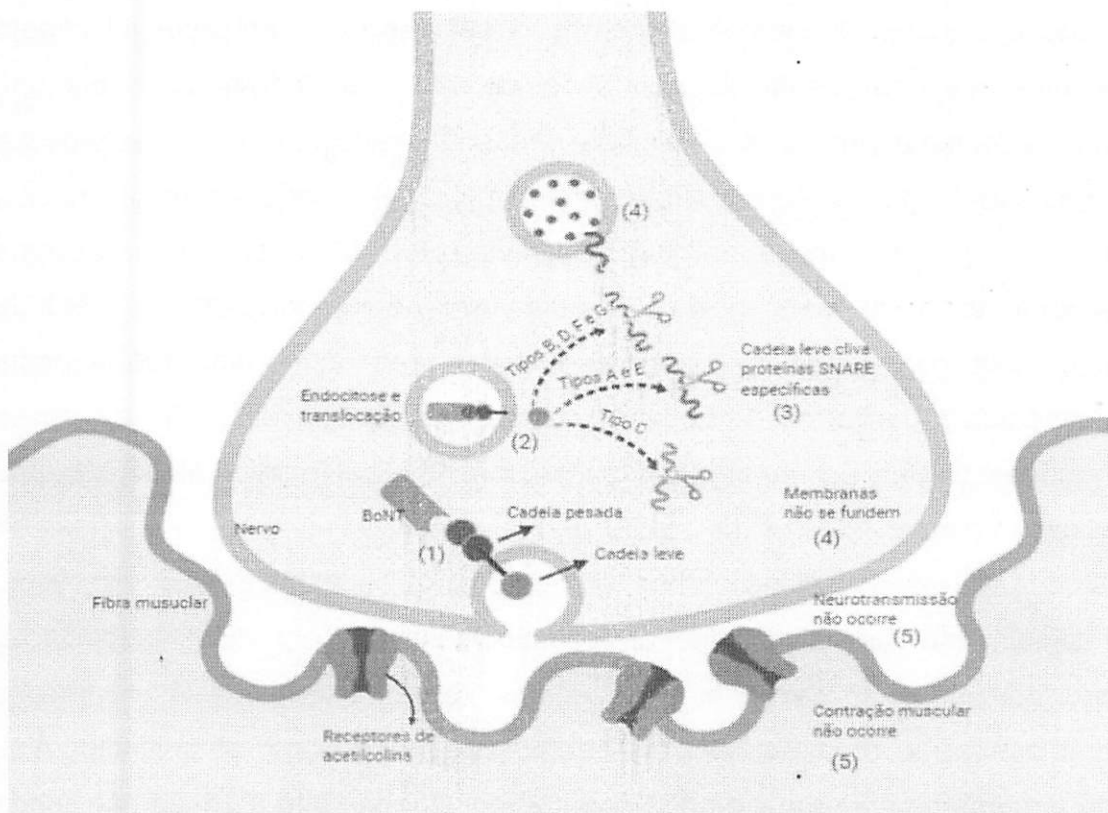


Figura 2: Modelo esquemático do mecanismo de ação das neurotoxinas botulínicas (BoNT's).

NOTA: A toxina botulínica (BoNT) é internalizada (1) através da interação da cadeia pesada com proteínas de vesícula da terminação colinérgica. Na figura está representada a sinapse entre o terminal nervoso de um neurônio motor e um músculo estriado esquelético. Na junção neuromuscular (JNM), a acetilcolina (ACh) é liberada e

se liga ao receptor colinérgico nicotínico, o que resulta na despolarização da membrana plasmática muscular, levando ao influxo de íons cálcio e à contração muscular. Uma vez que a neurotoxina botulínica é injetada no tecido, sua cadeia pesada liga-se a proteínas de membrana de vesícula e corre sua endocitose para o terminal nervoso motor. Depois de internalizada, o pH ácido da vesícula sináptica favorece a translocação da cadeia leve para o citosol (2). No citosol, a cadeia leve cliva proteínas do complexo SNARE (3) (proteínas que participam da fusão da vesícula sináptica com a membrana pré-sináptica, ocasionando exocitose de ACh). As proteínas alvo variam de acordo com os sorotipos de neurotoxina botulínica. Os sorotipos de neurotoxina botulínica A e E clivam SNAP-25, enquanto que os sorotipos B, D F e G clivam a VAMP, e o sorotipo C pode clivar tanto a Sintaxina quanto a SNAP-25. Com a clivagem das proteínas SNARE, as membranas da vesícula de ACh e da terminação não se fundem (4), e a neurotransmissão e a contração muscular não ocorrem (5).

Fonte: Pirazzini et al. (2017).

O mecanismo de ação da toxina botulínica é desencadeado por diversas etapas através das terminações nervosas periféricas. Sabe-se que a transmissão nervosa na célula ocorre a partir da liberação dos neurotransmissores, incluindo a acetilcolina. A toxina vai atuar inibindo a liberação desse neurotransmissor na junção neuromuscular esquelética, dessa forma, irá provocar uma paralisação local nos músculos entre o segundo e o quinto dia após a administração da toxina, alcançando a eficácia completa por volta de dez a quinze dias (WANDERLEY, PERSAUD, LIMA, 2021). A figura 3 mostra como ocorre a ação da toxina botulínica no músculo, explicitando a via de aplicação e bloqueio do neurotransmissor.

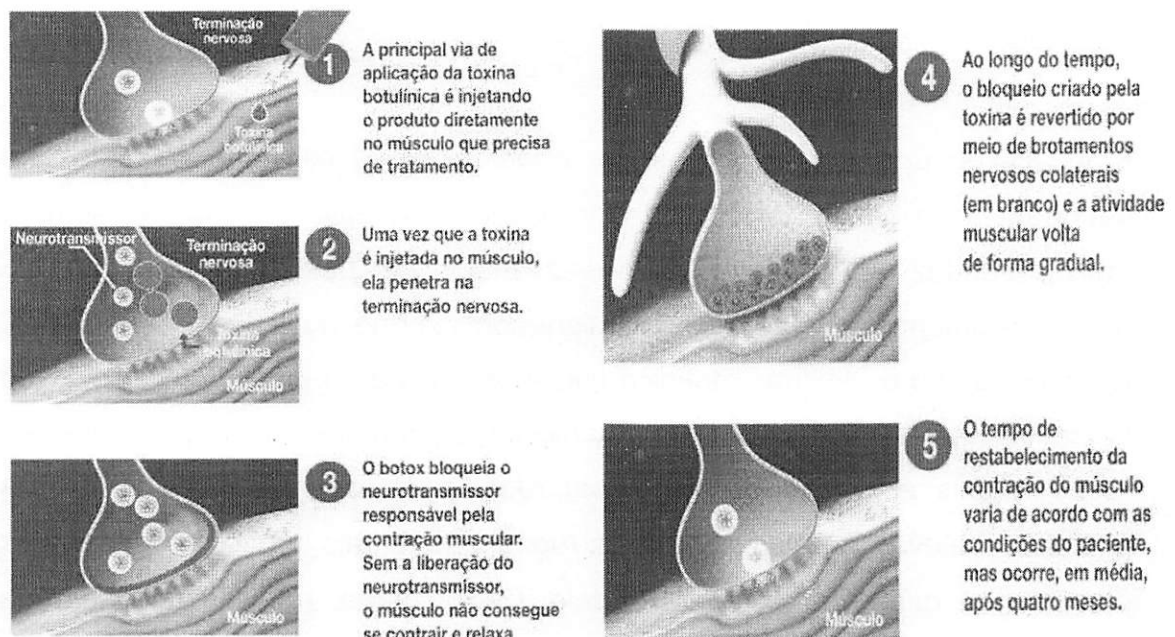


Figura 3: Ação da aplicação de toxina botulínica no músculo.

Fonte: Reabilitacao.net, disponível em: <<https://reabilitacao.net/como-age-a-toxinabotulinica/>> ; Acesso em julho de 2022.

2.3 Indicações de uso da toxina botulínica e seus pontos de aplicação na face

Os locais de aplicação da toxina botulínica A no rosto são vastos, pois pode ser aplicada em vários músculos para tratamento estético, como por exemplo nos músculos zigomático maior e o menor, corrugador do supercílio, frontal, levantador do lábio superior e da asa do nariz, orbicular do olho, músculo nasal, prócero, bucinador, levantador do lábio, orbicular dos lábios, músculo mentoniano, levantador do ângulo da boca, depressor do ângulo da boca, depressor do lábio inferior e músculo risório (SALLES et al., 2015). Na figura 4, podemos ver os músculos superiores do rosto e os pontos de cor preta representa os locais comuns de aplicação da toxina botulínica tipo A.

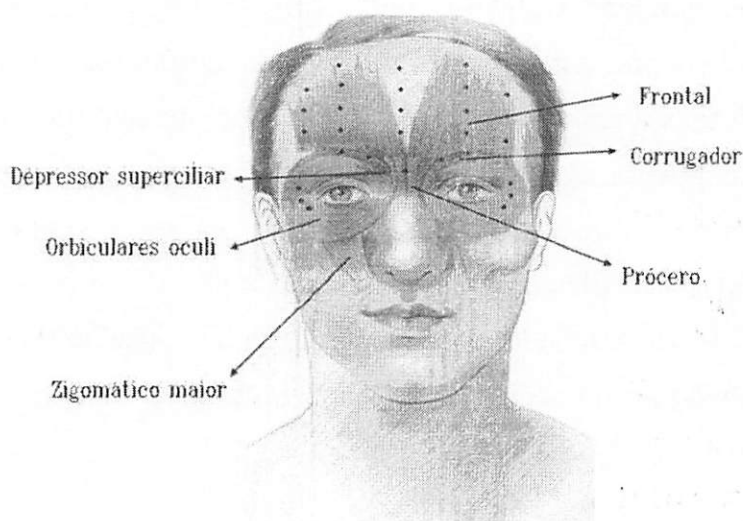


Figura 4: Músculos superiores do rosto e alguns pontos de aplicação da toxina.
Fonte: Wanderley, Persaud, Lima, 2021.

É inevitável, para qualquer pessoa, a perda da elasticidade da pele, em decorrência do passar dos anos. Com isso, o interesse em parecer sempre jovem, conduz um número cada vez maior de pessoas à busca pelo rejuvenescimento facial, que tem encontrado suporte na indústria cosmética. Contudo, o uso da toxina botulínica tipo A vem sendo o principal aliado nesse processo, que empregada no tratamento de assimetrias faciais pode atenuar rugas frontais, estabilizar a ponta nasal, rugas peribucais, lábios caídos, rugas glabulares, elevação de sobrancelhas, rugas periorbitais, rugas nasais, bandas plásticas e rugas encontradas no colo. Dessa forma, a utilização da toxina botulínica tipo A nas tentativas de combater os efeitos do envelhecimento tem se tornado, o procedimento cosmético não cirúrgico que tem liderança mundial,

com uma elevada taxa de eficácia e satisfação das pacientes (BRATZ, MALLET, 2015).

O desejo de se alcançar um padrão de beleza, um bem-estar com a aparência física e alta autoestima, têm despertado nas pessoas a vontade de buscarem, com uma maior frequência, métodos menos complicados e menos invasivos do que as tradicionais cirurgias plásticas. Nessa perspectiva, a toxina botulínica tipo A tornou-se, nos dias atuais, uma relevante técnica que pode evitar o recurso aos meios cirúrgicos. Com tratamentos cada vez mais eficazes de distonias faciais feitos com toxinas, na qual, estas podem bloquear a liberação da acetilcolina (Ach) na junção neuromuscular e nas sinapses colinérgicas periféricas, provocando assim a paralisia muscular (SOUZA, CAVALCANTI, 2016).

A toxina botulínica tipo A é o medicamento injetável mais utilizado na prática de harmonização facial, porém estudos comprovam que o seu uso não se limita apenas à área da estética. A sua utilização também inclui no tratamento de várias patologias, assim é prescrita nas diversas especialidades, como na dermatologia, neurologia, cirurgia plástica, oftalmologia, fisioterapia etc. Na área de fisioterapia é bastante utilizada no tratamento de espasticidades, sequela de paralisia facial e principalmente no espasmo lombar. Na oftalmologia a sua utilização é para a correção de estrabismo, blefarospasmo, espasmo hemifacial, nistagmo adquirido, oscilopsia e fasciculação ocular benigna. Na neurologia é aplicada nas distonias cervicais, faciais, dor de cabeça tensional e até para tremores (FUJITA, HURTADO, 2019).

Os principais músculos que são submetidos a aplicação da TBA são os seguintes: músculo frontal, corrugador do supercílio, orbicular do olho, prócero, músculo nasal, levantador do lábio superior e da asa do nariz, levantador do lábio, zigomático menor, zigomático maior, levantador do ângulo da boca, bucinador, risório, orbicular dos lábios, depressor do ângulo da boca, depressor do lábio inferior e músculo mentoniano (OLIVEIRA, 2019).

2.4 Diluição da toxina botulínica

As toxinas botulínicas do tipo A e B, por possuírem propriedades importantes, são manipuladas em laboratórios para uso terapêutico e estético. Sendo mais utilizada a do tipo A por ter características favoráveis, como cristalizar em uma

forma estável, ser exotoxina, ter um fácil processo de cultura e conservação. Ademais, é diluída em uma solução salina, para que atravesse a operação de purificação quando ligada à proteína albumina humana, sendo liofilizada e após isso liberada para seu uso (PAPAZIAN et al., 2018).

Segundo Mosconi, Oliveira (2018), a administração da solução salina não apresenta conservantes pelo fato de ocorrer modificação no pH da solução. Dessa forma, a toxina não será muito eficaz. É importante salientar que não há quantidade específica para diluição, pois irá depender da avaliação do profissional farmacêutico sob o paciente, já que o tratamento é individualizado e a quantidade para o uso difere em cada caso. A toxina botulínica é adquirida e armazenada em frasco-ampola que contem 100 unidades (U) de toxina na forma de pó liofilizado. Quando se faz a aplicação, deve-se diluir em solução salina 0,9% estéril sem conservantes. O procedimento para se diluir/reconstituir a toxina botulínica não é muito complexo. Porém, necessita de muito cuidado na execução da diluição, para que não forme bolhas no momento da introdução do soro, pois as moléculas da toxina são grandes e se as bolhas se formarem, as moléculas quebram e a toxina se tornará inativa, quebrando as pontes dissulfídicas, tanto a leve, quanto à pesada. Pelo fato de a toxina ser comercializada em pó, é necessário a sua diluição. O melhor diluidor da toxina é o soro 0,9% salina estéril. A utilização de solução salina que contem conservantes pode não ser tão eficaz quanto deveria pelo fato de o pH da solução ser alterado com o uso de tal diluidor. A diluição do produto pode ser em qualquer quantidade, ficando a critério do profissional injetor o quanto quer diluir. Porém, a dose que será aplicada é mensurada de acordo com a necessidade que o paciente apresentar, de acordo com a avaliação do profissional. No quadro 1 vemos alguns exemplos de diluição feita do Botox® com volume de 0,1 mL sendo reconstituída a 0,9% de solução salina.



Figura 5: Frasco-ampola de toxina botulínica liofilizada recebendo o soro 0,9% estéril.
Fonte: Workshop (2017).

Diluíente adicionado (cloreto de sódio 0,9 %)	Dose Resultante (U. 0,1 mL)		
	Frasco de 50 U	Frasco de 100 U	Frasco de 200 U
0,5 mL	10,0 U	20,0 U	40,0 U
1,0 mL	5,0 U	10,0 U	20,0 U
2,0 mL	2,5 U	5,0 U	10,0 U
4,0 mL	1,25 U	2,5 U	5,0 U
8,0 mL	-	1,25 U	2,5 U

Quadro 1: Diluição da toxina botulínica tipo A.
Fonte: BOTOX, 2019.

Os profissionais seguem o protocolo para uso terapêutico e estético de forma distinta para cada situação. As normas a serem seguidas em procedimentos terapêuticos vão exigir maiores quantidades em pó da toxina diluída em pouca quantidade de soro, o que evita que algum músculo secundário receba toxina. Nas normas dos procedimentos estéticos há exigência de uma quantidade mediana de soro, entre 1 mL e 2 mL, e uma menor quantidade da toxina. No entanto, vale salientar que o profissional capacitado saberá a quantidade exata da substância avaliando as características clínicas do paciente e a sua faixa etária. Mas é necessário de pelo menos duas aplicações por ano para garantir a eficácia e a segurança (BISPO, 2019).

A toxina do tipo A é vendida em pó, desta forma o profissional deve efetuar sua diluição em uma solução salina 0,9% esterilizada e livre de conservantes para ser administrada. Esse processo não é difícil, mas é necessário ter cuidados

especiais na fase de diluição, pois o conteúdo não deve apresentar bolhas ao injetar no soro por causa do risco de tornar a toxina inativa, já que elas são grandes e a formação de bolhas fragmenta as moléculas devido à quebra das pontes de dissulfídicas (CRUZ et al., 2020).

2.5 Contra-indicações da toxina botulínica

Interações medicamentosas podem interferir na transmissão neuromuscular. Deve-se evitar a aplicação de toxina botulínica tipo A quando medicamentos como aminoglicosídeos, quinidina, lincosamidas, ciclosporinas, sulfato de magnésio, D-penicilamina e aminoquinolonas forem consumidos (BRATZ, MALLET, 2015).

O conhecimento prático de como funciona a toxina botulínica do tipo A facilita o entendimento acerca das contraindicações, efeitos colaterais e até o tratamento para lidar de maneira correta em situações adversas (KATTIMANI et al., 2019). A administração desta toxina é bem tolerada, mas ela não pode ser utilizada em pacientes que apresentam algumas condições, como:

- ✓ Alergia a albumina ou proteínas do ovo;
- ✓ Gravidez (a toxina pode atravessar a barreira placentária);
- ✓ Lactação (a toxina pode ser eliminada pelo leite materno);
- ✓ Doenças neuromusculares (como por exemplo, miastenia gravis);
- ✓ Infecções nos locais da administração;
- ✓ Utilização de medicamentos que potencializam o efeito da toxina, como por exemplo os antibióticos aminoglicosídeos e o sulfato de magnésio.

Os efeitos adversos decorrentes da utilização de procedimentos com a toxina botulínica A podem ser classificados quanto a administração inadequada do produto ou local e forma de aplicação no paciente. Dentre eles podemos citar a ptose palpebral e de sobrancelhas, diplopia, alteração da expressão facial, assimetria, fraqueza muscular intensa ou generalizada. O tratamento desses efeitos consiste apenas no uso de colírio, para o caso do olho seco na diplopia, e laser terapia para desfazer o efeito da assimetria. Quanto a efeitos provocados pela forma da aplicação podemos ter eritema, equimose, cefaleias e náuseas. Porém, todos estes fatores regridem de forma espontânea, em cerca de 2 a 3 dias, e não há necessidade de intervenções terapêuticas, ocasionando apenas

um desconforto passageiro. Além de ser de frequência muito baixa (BARBOSA, BRITO, 2020).

2.6 Discussão

Em 2017, Pimentel et al., objetivando discutir alguns dos aspectos ainda não totalmente elucidados desse agente potencialmente útil, com foco nas pesquisas atuais em odontologia, encontraram que a toxina pode ter sua origem, categorizadas como fitotoxinas, micotoxinas, ou zootoxinas, que incluem venenos e toxinas bacterianas, e sendo assim, qualquer toxina pode ser prejudicial ou benéfica, dessa maneira, a toxina botulínica parece exercer um papel essencial no manejo de vários distúrbios orofaciais e suas indicações têm se propagado rapidamente. De outro modo, em 2020, Aguiar afirmou que o efeito colateral das substâncias locais em suas pesquisas fora significativo, e defende a não realização do uso da BTX rotineiramente, porém indica a manutenção da modalidade regular da toxina em último caso, a menos que o tratamento falhe ou apresente alguma contra-indicação.

No caso da toxina botulínica alguns efeitos adversos e complicações também podem ser produzidos. A maioria destas adversidades como em outros tratamentos de preenchimento facial são consideradas leves e transitórias, mas causam preocupação e desconforto ao paciente (SPOSITO, 2016), merecendo destaque para os traumas localizados em regiões onde se aplica qualquer substância na pele, no caso da aplicação da TB os mais comuns são eritema, dor e equimose (SANTOS, 2016). Barbosa (2017), acreditou ser conveniente o profissional deliberar de forma clara, todas as situações, condições e determinações envolvidas no uso da toxina botulínica. Isso proporcionará proteção, transparência, confiabilidade e organização na aplicação do tratamento, bem como definirá as responsabilidades tanto do profissional quanto do paciente.

Em adição, em 2020, Sanjeev et al., afirmaram que o cirurgião-dentista pode garantir que o tratamento esteja dentro do seu desígnio de prática, juntamente com seu treinamento apropriado para controle e tratamento com os potenciais efeitos adversos da toxina botulínica. Assim como Moreira et al., em 2019, que concluíram que o cirurgião dentista deve ter domínio científico para obter o reconhecimento dos fundamentos de uma análise facial, este reconhecerá uma

deformidade que não poderá receber indicação terapêutica com procedimentos de harmonização facial não cirúrgicos. No entanto, este se sentirá mais seguro e apresentará capacidade de encaminhar caso sendo a indicação para fins de correções cirúrgicas, de modo que este tenha um melhor prognóstico e previsibilidade de tratamentos.

Os estudos de Ferreira, Machado (2017), realizado com 48 pacientes tratadas para rugas frontais, mostra que não há diferença significativa na duração dos efeitos da toxina com os hábitos do paciente (usar protetor solar, consumir bebida alcoólica, tabagismo). De forma geral, de acordo com Reis et al. (2020), a toxina inicia seus efeitos entre 3 a 10 dias da aplicação, permanecendo no músculo por questão de meses, proporcionando uma fraqueza muscular.

Senise et al. (2015), dividiram o mecanismo de ação da toxina botulínica em 2 fases, onde na fase 1 a comunicação neuromuscular é bloqueada e na fase 2 essa comunicação é restaurada. Entretanto, Chaves, Paula (2018), relataram que esse processo acontece em 3 fases, onde na 1 a toxina se liga com os receptores de proteínas, na 2 fase a substância internaliza a célula nervosa por endocitose, fazendo a ligação neural e a 3 fase é conhecida como a fase de bloqueio, ocorrendo a inibição da liberação do neurotransmissor acetilcolina.

Os efeitos clínicos normalmente ocorrem em um período de 1 a 7 dias após a administração da toxina, sendo comumente notados entre 1 a 3 dias (PAPAZIAN et al., 2018). É necessário o controle de pequenas aplicações que podem durar 6 meses, sendo prescrita sua reaplicação afim de que os efeitos permaneçam (NETO et al., 2019). As importantes vantagens são a praticidade técnica, a alta tolerabilidade pelo paciente, o pequeno índice de complicações e o efeito natural e praticamente imediato, tendo como desvantagem a manutenção do resultado por um curto espaço de tempo (SENISE et al., 2015).

Na Odontologia a neurotoxina pode ser usada de forma terapêutica e para fins estéticos. Sua aplicação ameniza problemas como o bruxismo, disfunções, dores na articulação temporomandibular, hipertrofia do músculo masseter, cefaleias, redução salivar em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA) (CAZUMBÁ et al., 2017; GARBIN et al., 2019). Na estética, ela melhora aspectos como, assimetria de sorriso, exposição gengival, linhas hipercinéticas, conhecidas como rugas, proporcionando rejuvenescimento facial, aumentam o volume interdental, reduzindo assim os black spaces periodontais e harmoniza

a face de um modo geral (PAPAZIAN et al., 2018; CHAVES, PAULA, 2018; CAVALCANTI, AZEVEDO, MATHIAS, 2017). Os principais músculos para aplicação da Toxina botulínica com finalidade nestes procedimentos citados são: frontal, corrugadores, orbiculares da lateral do olho e das pálpebras, prócero, orbicular da boca, levantador do ângulo da boca, levantador do lábio superior, nasal, zigomático menor e maior, depressor do ângulo da boca, risório, bucinador, depressor do septo nasal e mentoniano.

Há uma série de particularidades que são consideradas contra-indicações na aplicação da toxina botulínica. Senise et al. (2015); Pedron (2014); Cazumbá et al. (2017), concordaram que não é aconselhável o uso em gestantes; lactantes; pessoas com alergia à própria toxina, a albumina, lactose ou solução salina; pacientes com problemas neuromusculares e neurodegenerativas como, neuropatia muscular, esclerose lateral amiotrófica (ELA), síndrome de Lambert Eaton, Distrofia Muscular, miastenia gravis, doença de Charcot; quem faz uso de aminoglicosídeos e bloqueadores de canais de cálcio.

Em relação aos efeitos colaterais da toxina os principais relatos encontrados na literatura são: dor, causada pela perfuração da agulha no local, edema, eritema, cefaleias e náuseas leves, geralmente esses efeitos são transitórios e não precisam de intervenção. No entanto, em casos de erros de dosagem, pontos anatômicos incorretos e o não seguimento do protocolo clínico se torna perigoso, pois, pode ocasionar problemas como paralisia do músculo alvo, além de ocasionar assimetria facial com a complicação mais receada que é a ptose da sobrancelha e da pálpebra ou a elevação de uma sobrancelha. Por esse motivo é importante que o profissional disponha de um amplo conhecimento em relação à posologia, precisão da técnica e localização da aplicação (CHAVES, PAULA, 2018; SENISE et al., 2015; PAPAZIAN et al., 2018; GARBIN et al., 2019).

3 CONCLUSÃO

O preenchimento facial é uma inovação que juntamente com a Odontologia, vem a colaborar para a estética e o bem-estar do indivíduo, sempre levando em conta a segurança e a saúde do paciente. Pode-se concluir que a utilização da toxina botulínica do tipo A na técnica de harmonização facial, proporciona resultados satisfatórios aos pacientes. A toxina previne e reduz o surgimento de rugas, trata cicatrizes, sorriso gengival e assimetrias faciais, sendo que seus resultados aparecem em poucos dias. Os efeitos adversos relatados na literatura informam que o mais frequente é a ptose palpebral e de sobrancelhas, mas em geral todos regridem espontaneamente em poucos dias. O cirurgião-dentista precise estar ciente e capacitado de sua ação segura sobre as diversas estruturas anátomo-funcionais envolvidas, sabendo qual a melhora a forma de diluição da toxina e qual a dose ideal para cada região a ser aplicada dentro de cada protocolo.

REFERÊNCIAS

- AJUZ, C. Usos terapêuticos da toxina botulínica tipo A. Rev. Bras Med. v.58 n.10 p.766- 73, 2015.
- BARBOSA, Célia Marisa Rizzatti; BARBOSA, José Ricardo de Albergaria. Toxina Botulínica em Odontologia. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
- BARBOSA, C. M. R. Toxina botulínica em odontologia. São Paulo: Elsevier, 2017.
- BARBOSA, D. B. M.; BRITO, A. S. A utilização da toxina botulínica tipo a para alcançar a estética facial. Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa. v. 36, n. 70, p. 75-86, jul. 2020.
- BISPO, L. B. A toxina botulínica como alternativa do arsenal terapêutico na odontologia. Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo. v. 31, n. 1, p. 74-87, jan./mar. 2019.
- BRATZ, P.D.E.; MALLET, E.K.V. Toxina Botulínica Tipo A: abordagens em saúde. Revista Saúde Integrada, v.8, n3,15-16, 2015. Disponível em: <http://local.cnecsan.edu.br/revista/index.php/saude/article/view/232>.
- CALIS, Aylin Sipahi; COLAKOGLU, Zafer; GUNBAY, Sevtap. The use of botulinum toxin-a in the treatment of muscular temporomandibular joint disorders. Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery, v. 120, p. 322-325, set. 2019.
- CAMPOS, J. R.; AGUIAR, K. S. G.; SIMÃO, L. C. A harmonização orofacial no tratamento do bruxismo com a utilização de toxina botulínica. Revista Cathedral. v. 3, n. 3, p. 19-27. 2021.
- CAVALCANTI, Andrea Nóbrega; AZEVEDO, Juliana Felippi; MATHIAS, Paula. Harmonização Orofacial: a odontologia além do sorriso. Revista Bahiana de Odontologia, Bahia, p. 35-36, jun. 2017.
- CAZUMBÁ, Fernanda de Brito et al. Uso de Toxina Botulínica em Odontologia. Revista Fluminense de Odontologia, n. 47, jan./jun. 2017.
- CHAVES, Camila Tássia Maciel; PAULA, Fernanda Ramos de. A utilização da toxina botulínica tipo a no rejuvenescimento facial. Anais do Simpósio, São Paulo, v. 14, p. 245-251, 2018.
- CRUZ, A. I.; LIMA, J. M. C. S. R.; ARAÚJO, L. F.; SILVA, M. S.; LIMA, P. C. C. S. R.; FERREIRA, R. V. V. L. O uso de toxina botulínica em gestantes e lactantes: revisão de literatura. Research, Society and Development. v. 9, n. 11, p. 1-15. 2020.

CAVALCANTI, Andrea Nóbrega; AZEVEDO, Juliana Felippi; MATHIAS, Paula. Harmonização Orofacial: a odontologia além do sorriso. Revista Bahiana de Odontologia, Bahia, p. 35-36, jun. 2017.

CAZUMBÁ, Fernanda de Brito et al. Uso de Toxina Botulínica em Odontologia. Revista Fluminense de Odontologia, n. 47, jan./jun. 2017.

DUARTE, M.J. da S. Toxina Botulínica para além da cosmética. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências e Tecnologia do Algarve – UAlg. FARO/Portugal, 2015. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/7804/1/fim.pdf>.

FERREIRA, L. O.; MACHADO, D. C. Incobotulinumtoxina a diluída em solução de gluconato de zinco para rugas faciais: ensaio clínico randomizado de um medicamento cada dia mais interdisciplinar. Revista Sodebras. v. 12, n. 17, p. 13-18. 2017.

FUJITA, R. L. R.; HURTADO, C. C. N. Aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. Saber Científico. v. 8, n. 1, p. 120-133, jan./jun. 2019.

GARBIN, Artenio Jose Isper et al. Harmonização Orofacial e suas implicações na Odontologia. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR, Araçatuba, v. 27, n. 2, p. 116-122, jun. 2019.

KATTIMANI, V.; TIWARI, R. V. C.; GUFAN, K.; WASAN, B.; SHILPA, P. H. Botulinum toxin application in facial esthetics and recent treatment indications (2013- 2018). Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry. v. 9, n. 2, p. 99. 2019.

LOPEZ, Adriana Hernandez; AROESTY, Sofia Valanci; ZOLEZZI, Adrián Murillo. Lo que debe saber un cirujano general sobre el uso de toxina botulínica serotipo A. SciELO Analytics, México, v. 34, n. 1, p. 58-64, jan./mar. 2012.

MATOS, B. M.; VALLE, L. S. M. B.; MOTA, A. R.; NAVES, R. C. O uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival- revisão de literatura. Braz J Periodontol - September 2017.

MOREIRA, D. C., et al. Application of botulinum toxin type a in gummy smile - case report. RGO, Rev Gaúch Odontol. v.97, n. 41, p. 18-24, 2019.

MOSCONI, P. M.; OLIVEIRA, R. C. G. Estudo da toxina botulínica e sua diluição. Revista Uningá. v. 55, n. S3, p. 84-95, out./dez. 2018.

NETO, José Milton de Aquino e Silva et al. Protocolos de Aplicação de Toxina para Sorriso Gengival: uma revisão de literatura. Revista Eletrônica Acervo Saúde, Maceió, v. 28, p. 1-7, set. 2019.

OLIVEIRA G. Toxina Botulínica e suas complicações: uma revisão de literatura. Int Repositório institucional. 2019:1–41. [Acesso em 2022 julho 27]. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/201604>.

OLIVEIRA, C. C. A.; FERNANDES, E. C.; MEDEIROS, K. D. O.; MAIA, M. C. B.; SEABRA, E. J. G.; SANTO, P. C. Toxina botulínica: contexto histórico, molecular e de aplicação prática na área da saúde. Revista Brasileira de Educação e Saúde. v. 10, n. 2, p. 1-10, abr. 2020.

PAPAZIAN, Marta Fernandes et al. Principais aspectos dos preenchedores faciais. Revista FAIPE, Cuiabá, v. 8, n. 1, p. 101-116, jan./jun. 2018.

PEDRON, Irineu Gregnanin. Cuidados no planejamento para a aplicação da Toxina Botulínica em Sorriso Gengival. Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 250-256, set./dez. 2014.

PEDROSA, R. J. A odontologia e a toxina botulínica – Perspectiva ético legal e clínica, 1ª. ed., 2015.

PIMENTEL, M. et al. Indicações Terapêuticas da toxina botulinica tipo A na odontologia: bruxismo e sorriso gengival. Rev. Univale. v.10, n.7, 2017.

PIRAZZINI, M.; ROSSETTO, O; MONTECUCCO, C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. Pharmacol Rev., v.69(2), 200-235, abr. 2017.

REIS, L. C.; LUZ, D. U.; SILVA, A. B. A.; FERNANDES, F. R.; ASSIS, I. B. Desvendando o uso da toxina botulínica na estética e em enfermidades. Revista Saúde em Foco. p. 413-437. 2020.

SALLES, A. G.; TEIXEIRA, N. H.; MATTOS, F. T. B.; COSTA, M. P.; GEMPERLI, R. Protocolo de aplicação bilateral de toxina botulínica tipo a para evitar assimetria no tratamento de espasmo hemifacial. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica. v. 30, n. 2, p. 228-234. 2015.

SANJEEV, S., et al. Applications of botulinum toxin in dentistry: A comprehensive review National Journal of Maxillofacial Surgery.v. 6, n. 2, p. 152-159, 2015.

SANTOS, T. J. Aplicação da toxina Botulínica em Dermatologia e estética e suas complicações: Revisão da Literatura. 2016. Monografia (Especialização em Dermatologia) – Núcleo Alfenas, 2016.

SANTOS, C. S.; MATTOS, R. M.; FULCO, T. O. Toxina botulínica tipo a e suas complicações na estética facial. Episteme Transversalis. v. 6, n. 2, p. 73-84, ago. 2017.

SENISE, et al. O uso de toxina botulínica como alternativa para o tratamento do sorriso gengival causado pela hiperatividade do lábio superior. Revista UNINGÁ Review, Maringá, v. 23, n. 3, p. 104-110, jul./set. 2015.

SMITH, T. J.; HILL, K. K.; RAPHAEL, B. H. Historical and current perspectives on Clostridium botulinum diversity. Res Microbiol 166:290–302, 2015.

SOUZA, O.A de; CAVALCANTI, D. da S.P. Toxina Botulínica Tipo A: aplicação e particularidades no tratamento da espasticidade, do estrabismo, do blefaroespasma e de rugas faciais. SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde. v.3, n. 01: Agosto-Dezembro 2016. Disponível em:
<http://revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/233>.

SPOSITO, M. M. M. Toxina botulínica tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico. Acta Fisiátrica, v. 11, n..7-. p. 39- 44, 2016.

WANDERLEY, J. F. S.; PERSAUD, V. F.; LIMA, C. M. Toxina botulínica e sua relevância na estética orofacial: revisão de literatura. Revista Cathedral. v. 3, n. 3, p. 69-82. 2021.