

## Toxina botulínica e Odontologia: revisão integrativa

### Botulinum toxin and Dentistry: integrative review

### Toxina botulínica y Odontología: revisión integradora

Recebido: 14/08/2022 | Revisado: 22/08/2022 | Aceito: 25/08/2022 | Publicado: 02/09/2022

#### **William José Lopes de Freitas Júnior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8968-3084>  
Universidade de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [williamjuniorodontologia@gmail.com](mailto:williamjuniorodontologia@gmail.com)

#### **Ângela Maisa da Silva Marcos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5583-4649>  
Universidade de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [angelamaisa16@gmail.com](mailto:angelamaisa16@gmail.com)

#### **Andressa Rayanne Medeiros Maranhão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0572-350X>  
Universidade de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [andressaray02@gmail.com](mailto:andressaray02@gmail.com)

#### **Maria Luiza Greco de Oliveira Lira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3578-4242>  
Faculdade de Odontologia do Recife, Brasil  
E-mail: [marialuizagreco@outlook.com](mailto:marialuizagreco@outlook.com)

#### **Giovana Lordsleem de Mendonça**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7528-099X>  
Universidade de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [giovana.lordsleem@upe.br](mailto:giovana.lordsleem@upe.br)

#### **Rosana Maria Coelho Travassos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4148-1288>  
Universidade de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [rosana.travassos@upe.br](mailto:rosana.travassos@upe.br)

#### **Maria Socorro Orestes Cardoso**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9866-0899>  
Universidade de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [socorro.orestes@upe.br](mailto:socorro.orestes@upe.br)

#### **José Afonso Milhomens Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7113-356X>  
Universidade de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [afonso.milhomens@upe.br](mailto:afonso.milhomens@upe.br)

#### **Resumo**

**Introdução:** A toxina botulínica tem sua aplicação magistral no âmbito terapêutico. Produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, obteve grande destaque no setor odontológico por possuir protocolos seguros, rápidos, eficazes e replicáveis. **Objetivos:** Analisar e sintetizar informações atualizadas acerca do uso da toxina botulínica no âmbito da Odontologia. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa. Para coleta de dados foram realizadas buscas nas plataformas *PubMed*, *Scientific Eletronic Library Online* e Biblioteca Virtual em Saúde mediante a consulta dos descritores: “*Botulinum Toxins, Type A*”, “*Dental Care*” e “*Esthetics*”. Foram selecionados estudos completos em inglês, português e espanhol publicados no período de 2012 a 2022. **Resultados:** Dos 698 artigos examinados, destacaram-se 55 cuja análise permitiu identificar que o fármaco é eficaz como alternativa de tratamento em casos estéticos e funcionais/patológicos. São citados como exemplos: correção de assimetrias faciais, combate e atenuação de vários tipos de rugas e tratamento da cefaleia tensional, disfunção temporomandibular, bruxismo, hipertrofia de masseter e neuralgia de trigêmeo. **Conclusão:** Os efeitos da aplicação da toxina botulínica são transitórios. Ou seja, sua administração causa denervação química temporária. O sucesso da técnica depende intimamente, além de outras questões, da correta identificação do(s) músculo(s) envolvido(s) no problema, da inexistência de hiperatividade geral muscular na área em questão e de possíveis causas iatrogênicas. Dessa forma, a toxina mostra-se eficaz em casos onde os protocolos vigentes e as limitações da terapia de escolha são respeitados.

**Palavras-chave:** Botulínica tipo A; Cuidados odontológicos; Estética.

#### **Abstract**

**Introduction:** Botulinum toxin has an important therapeutic application. Produced by the bacterium *Clostridium botulinum*, it gained great prominence in the dental sector for having safe, fast and effective protocols. **Objectives:** To compile and synthesize updated information about the use of botulinum toxin in dentistry. **Methodology:** This is na

integrative literature review. For data collection, searches were performed on PubMed, Scientific Electronic Library Online and Virtual Health Library platforms by consulting the descriptors: “Botulinum Toxins, Type A”, “Dental Care” and “Esthetics”. Complete studies in English, Portuguese and Spanish published in the period from 2012 to 2022 were selected. *Results*: 55 articles stood out, whose analysis allowed us to identify that the drug is effective as an alternative treatment in aesthetic and functional/pathological cases. As examples, we can mention the correction of facial asymmetries, combat and attenuation of various types of wrinkles and treatment of tension headache, temporomandibular disorder, bruxism, masseter hypertrophy and trigeminal neuralgia. *Conclusion*: The effects of botulinum toxin application are not definitives. Therefore, its administration causes temporary chemical denervation. The success of the technique mainly depends on the correct identification of the muscle(s) involved in the problem, on the absence of general muscle hyperactivity in the area of administration and on possible iatrogenic causes. Thus, the toxin proves to be effective in cases where the current protocols and the limitations of the chosen therapy are respected.

**Keywords:** Botulinum toxins, type A; Dental care; Esthetics.

## Resumen

*Introducción:* La toxina botulínica tiene su magistral aplicación en el campo terapéutico. Producida por la bacteria *Clostridium botulinum*, no obtuvo gran protagonismo el sector odontológico por protocolos seguros, rápidos y eficientes. *Objetivos:* Analizar y sintetizar información actualizada sobre el uso de la toxina botulínica en Odontología. *Metodología:* Esta es una revisión integradora. Para la recolección de datos, se realizaron búsquedas en las plataformas PubMed, Scientific Electronic Library Online y Virtual Health Library consultando los descriptores: “Botulinum Toxins, Type A”, “Dental Care” y “Esthetics”. Se seleccionaron estudios completos en inglés, portugués y español publicados entre 2012 y 2022. *Resultados:* De los 698 artículos examinados, se destacaron 55, cuyo análisis permitió identificar que el fármaco es eficaz como alternativa de tratamiento en casos estéticos y funcionales/patológicos. Algunos ejemplos son: corrección de asimetrías faciales, combate y atenuación de diversos tipos de arrugas y tratamiento de cefalea tensional, trastorno temporomandibular, bruxismo hipertrofia del masetero y neuralgia del trigémino. *Conclusión:* Los efectos de la aplicación de toxina botulínica son transitorios. Es decir, su administración provoca una denervación química temporal. El éxito de la técnica depende estrechamente, entre otras cuestiones, de la correcta identificación del músculo o músculos implicados en el problema, de la ausencia de hiperactividad muscular general en la zona afectada y de posibles causas iatrogénicas. Así, la toxina demuestra ser eficaz en los casos en que se respetan los protocolos vigentes y las limitaciones de la terapia de elección.

**Palabras clave:** Toxinas botulínicas tipo A; Atención odontológica; Estética.

## 1. Introdução

Atualmente, a estética facial tem sido exigida por grande parte da população por influenciar a vida profissional, social e pessoal dos indivíduos. Em paralelo ao exposto, os materiais, técnicas e drogas terapêuticas evoluíram sobremaneira ao longo dos últimos tempos. Dessa forma, o conceito de estética aliada à função ganhou os jornais, revistas, TV e tabloides de moda com consequências comportamentais em todo o mundo (Bispo, 2019).

Com o advento da internet e das mídias sociais, as definições básicas de atratividade foram fortemente influenciadas pelo o que é popular nacional e internacionalmente. O termo belo ficou, a partir daí, associado a uma gama de feições e normas que pertencem geralmente aos influenciadores modernos: estrelas de cinema e televisão e astros pops de todos os tipos de entretenimento (Cao, 2020).

Para entender a necessidade da harmonização orofacial é preciso analisar o momento atual e o contexto em que nossa sociedade está inserida. Os pacientes desejam algo que vai além do sorriso. Bem estar, saúde, rejuvenescimento e beleza são exemplos de componentes buscados pelos cidadãos. Para que isso seja ofertado, faz-se necessário um profissional atualizado e familiarizado com terapêuticas estéticas e cosméticas, para aplicá-las e indicá-las (Cavalcanti, et al., 2017).

De antemão, pode-se concluir que os cirurgiões-dentistas (CD's) especialistas em harmonização orofacial fazem jus ao fato citado anteriormente. A Resolução CFO-198, de 29 de janeiro de 2019, traz consigo o valor legal da legitimação da atuação do profissional odontólogo nessa área, sendo fundamentada, em grande parte, pelo Artigo 6º da Lei 5081 de 24 de agosto de 1966, que Regula o Exercício da Odontologia em Território Nacional.

Estudos apontam que tratamentos modernos e promissores realçam a possibilidade da obtenção de um equilíbrio e de uma simetria facial, juntamente com resoluções de questões funcionais, como dores e disfunções mastigatórias, amenizando os

efeitos do envelhecimento e promovendo qualidade de vida. Entre eles, pode-se citar a injeção de toxina botulínica (BTX) nos pontos ideais de eleição (Awan, 2017).

Seguindo essa linha de raciocínio, a aplicação de BTX passou a ser um procedimento requisitado nos consultórios odontológicos como solução para reverter ou postergar o envelhecimento, otimizando, restituindo ou potencializando as funções orgânicas dos tecidos adjacentes à injeção (Bispo, 2019).

Apesar de sua maior fama ser no meio estético, essa substância tem sua indicação magistral no âmbito terapêutico. Seu mecanismo de ação baseia-se no bloqueio da liberação da acetilcolina, neurotransmissor que age na transferência do impulso nervoso dos neurônios para as células musculares, ocasionando, então, uma diminuição da contração muscular no(s) local(is) de aplicação (Awan, 2017).

Produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, tem obtido grande destaque no setor odontológico por apresentar um protocolo com inúmeras vantagens de segurança, devido a seus rápidos resultados e pouquíssimos efeitos colaterais (Oliveira & Valadão, 2018). Em complemento, o propósito de um artigo de revisão de literatura é criticar e resumir o tópico escolhido com o intuito de tornar mais acessível e administrável o corpo de pesquisas e publicações científicas relatadas até o momento (Gregorich, 2019). Com isto em mente, o objetivo deste estudo é reunir numerosas informações atualizadas sobre o uso das toxinas botulínicas na Odontologia, tanto para fins estéticos quanto para propósitos funcionais, servindo também como fonte de consulta sobre o conteúdo para discentes e profissionais das mais variadas áreas.

## 2. Metodologia

### Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão integrativa realizada para analisar e sintetizar informações relevantes acerca do uso da toxina botulínica na Odontologia. O objetivo do estudo é expor e dissertar sobre os resultados encontrados através do levantamento bibliográfico e coleta de dados. Outrossim, essa literatura seguiu as recomendações propostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Moher, et al., 2009). Uma questão norteadora de pesquisa foi debatida e selecionada para essa revisão: “Quais são as aplicações da toxina botulínica na Odontologia?”. Ademais, a revisão propriamente dita foi realizada no período de junho de 2021 a junho de 2022.

A condução da revisão integrativa deve seguir os mesmos princípios metodológicos rígidos preconizados no desenvolvimento de pesquisas. As etapas deste método são: 1) elaboração da pergunta da revisão; 2) busca e seleção dos estudos primários; 3) extração de dados dos artigos; 4) avaliação crítica das literaturas primárias incluídas; 5) síntese dos resultados da revisão e 6) apresentação do método (Mendes, et al., 2019).

### Método de Busca

Analisou-se estudos experimentais robustos e não experimentais, densas revisões de literaturas (com as mais variadas metodologias e objetivos) e relatos de casos sobre pacientes tratados com toxina botulínica (participantes), com intervenções odontológicas necessárias para restauração de função, estética facial e permanência da condição ideal de saúde bucal que impactam diretamente na conjuntura do indivíduo portador de defeito estético ou patologia (conceito) em ambiente odontológico, seja ele ambulatorial ou no internamento hospitalar (contexto).

As bases de dados utilizadas foram: *PubMed*, *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Tais plataformas foram selecionadas por apresentarem credibilidade altamente satisfatória no ambiente acadêmico e por disporem de estudos internacionais confiáveis. Uma busca adicional foi realizada nas referências das literaturas incluídas e todos os estudos analisados foram publicados na íntegra nos últimos dez (10) anos em inglês, português e espanhol. Apenas dois artigos que fomentam essa metodologia, por serem considerados de fundamental importância para a

abordagem, saem do parâmetro de tempo supracitado.

Os descritores autorizados pelas plataformas Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) foram combinados através do operador lógico booleano “AND” e são destrinchados a seguir:

**Quadro 1.** Descritores utilizados.

Descritor	Definição	ID
“ <i>Botulinum Toxins, Type A</i> ”	Sorotipo de toxina botulínica com especificidade para clivagem da PROTEÍNA 25 ASSOCIADA A SINAPTOSSOMA.	<ul style="list-style-type: none"><li>D019274</li></ul>
“ <i>Dental Care</i> ”	Totalidade de serviços odontológicos diagnósticos, preventivos e restauradores fornecidos de modo a satisfazer as necessidades de um paciente.	<ul style="list-style-type: none"><li>D003729</li></ul>
“ <i>Esthetics</i> ”	O ramo da filosofia que trata da natureza da beleza. Inclui beleza, experiência estética, julgamento estético, aspectos estéticos da medicina, etc.	<ul style="list-style-type: none"><li>D004954</li></ul>

Fonte: Descritores em Ciências da Saúde, DeCS (<https://decs.bvsalud.org>).

### **Critérios de inclusão e exclusão**

Por ser a mais ampla abordagem metodológica das revisões, o estudo revisional integrativo permite a inclusão de estudos experimentais e não experimentais para que se alcance um entendimento completo do fenômeno que está sendo analisado na atual pesquisa. Através de dados obtidos na literatura teórica e empírica, proporciona um vasto leque de propósitos: revisão de teorias e evidências, definição de conceitos e análise de problemas metodológicos de um tópico particular (Souza, et al., 2010).

Dessa forma, os critérios de inclusão dos estudos foram: ocorridos de acordo com dados da literatura e com intervenções realizadas pelo cirurgião-dentista, com publicação no período de 2012 a 2022, relatos de casos, série de casos e revisões de literatura nos idiomas português, inglês e espanhol. Apenas dois artigos que fomentam essa metodologia, por serem considerados de fundamental importância para a abordagem, saem do parâmetro de tempo de inclusão citado. Foram considerados critérios de exclusão: testes e/ou estudos realizados em animais, estudos que não citavam a toxina botulínica e artigos sem resultados, texto completo ou não publicadas.

### **Formação do banco de dados para a revisão integrativa**

Foi criado um banco de dados com os estudos selecionados durante a busca bibliográfica, constando os seguintes dados: citação completa do artigo, país onde foi realizado o estudo, título, nome da revista, idioma de publicação e resumo. Um gerenciador de referências de software “*Mendeley*” foi usado para coleta e remoção de artigos duplicados antes do banco ser analisado pelos autores. Não houve necessidade de apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa devido à natureza da obra.

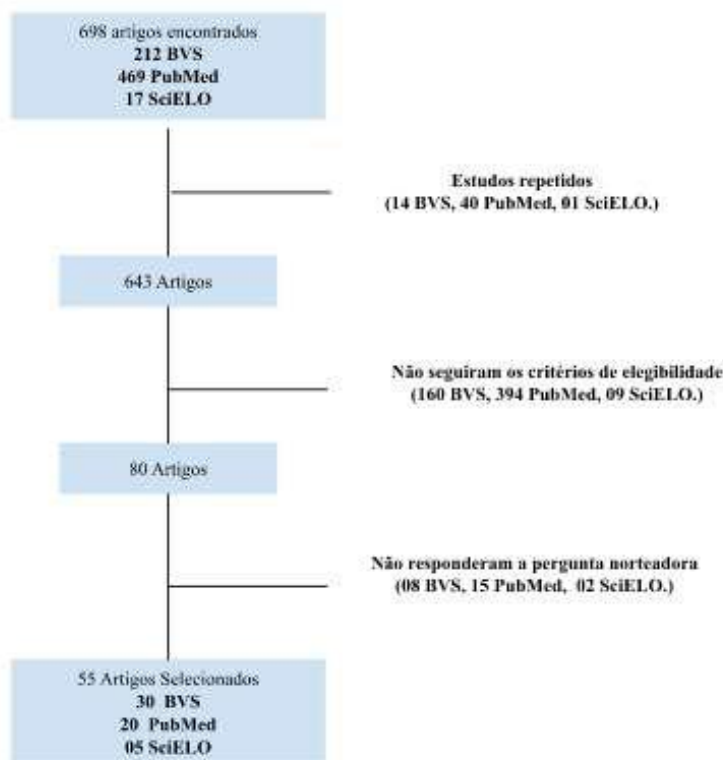
### **Seleção dos estudos**

A triagem dos estudos foi realizada em duas etapas, sendo a primeira referente à seleção dos artigos pelos títulos e, em momento posterior, os resumos. Na segunda, os textos completos dos artigos selecionados previamente foram obtidos e identificados pela leitura àqueles que respondiam aos objetivos propostos e supracitados nos critérios de inclusão, bem como responder diretamente ou indiretamente à questão norteadora.

### 3. Resultados e Discussão

A busca inicial apontou 698 artigos e após a remoção das duplicatas (n= 55), foram selecionados 643 artigos para triagem. A partir da busca na base de dados PubMed utilizando os descritores: “*Botulinum Toxins, Type A*” AND “*Dental Care*” obteve-se 15 resultados dignos de nota. Posteriormente, na mesma plataforma, foram utilizados apenas os termos: “*Botulinum Toxins, Type A*” AND “*Esthetics*”. Dessa vez, foram gerados 454 estudos. Na pesquisa em banco da BVS utilizando os descritores: “*Botulinum Toxins, Type A*” AND “*Dental Care*” foram apontadas 27 literaturas. Mais tarde, ainda nessa base, empregando os os termos “*Botulinum Toxins, Type A*” AND “*Esthetics*”, 185 artigos foram pontuados. Já no SciELO, as estratégias utilizadas nas plataformas supracitadas não geraram resultados. Porém, quando o descritor “*Botulinum Toxins, Type A*” foi empregado isoladamente, obteve-se 17 estudos. Seguindo os critérios de elegibilidade, foram incluídos 80 textos completos em nova planilha para fins organizacionais e, após leitura, 55 estudos foram compilados para compor esta revisão. O fluxograma abaixo sintetiza as informações repassadas acima.

**Figura 2.** Principais informações da amostra final.



Fonte: Autores (2022).

#### Breve histórico

Os primeiros estudos envolvendo a temática aconteceram no século XIX, após o aparecimento do botulismo. Em decorrência da negligência de medidas sanitárias no controle da produção rural de alimentos, inerente ao contexto histórico, aconteceu o chamado “envenenamento por linguiça”. Em 1811, a causa desse envenenamento foi atribuída ao “ácido prússico”, atualmente denominado ácido cianídrico ou cianeto de hidrogênio (Bachur, et al., 2009 como citado em Fernandes, et al., 2017).

Já em 1895, Emile Van Ermengem, microbiologista, correlacionou a epidemia de botulismo ocorrida em um funeral com o isolamento de uma bactéria encontrada em alimentos que foram servidos no evento, a qual foi denominada *Bacillus*

*botulinus*, posteriormente conhecida como *Clostridium botulinum*. Quando esta foi aplicada em animais de laboratórios, com fins científicos, verificou-se manifestação de sinais de paralisia (Bachur et al., 2009 como citado em Fernandes et al., 2017).

Na década de 70, o pesquisador Scott (oftalmologista da Califórnia) e sua equipe realizaram uma profunda investigação com intuito de analisar o comportamento terapêutico dessa matéria. O estudo se estabeleceu a partir dos resultados positivos obtidos nas tentativas de reparação do distúrbio que afeta o paralelismo entre os olhos em primatas antropóides. A partir daí, houve aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) do emprego da toxina botulínica para fins funcionais em humanos (Souza & Menezes, 2019). No Brasil, a permissão para injeção da substância por parte dos médicos, com os mesmos propósitos, veio em 2000 através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Silva et al., 2020).

Após observar alguns efeitos colaterais no tratamento de pacientes com blefaroespasmos, como a diminuição de rugas na glabella, a Dra. Jean Carruthers (membro do time científico de Dr. Scott) deu continuidade ao estudo da proteína catalisadora em questão para maiores evidências da sua utilização também na área estética. À vista disso, com respaldo técnico, em 2001, no Canadá, ocorreu a primeira aprovação para uso cosmético desse agente biológico (Souza & Menezes, 2019).

Apenas em 2011, no Brasil, os cirurgiões-dentistas foram conceituados e licenciados pelo Conselho Federal de Odontologia a utilizar o fármaco para ambos os cunhos, limitando-se a sua área de atuação (Silva et al., 2020). A partir daí, a substância vem sendo muito utilizada no meio odontológico (Marciano, et al., 2014).

A Resolução CFO-176 de 06 de setembro de 2016 revoga as Resoluções 112/2011, 145/2014 e 146/2014, referentes à utilização da toxina botulínica e preenchedores faciais e aprova outra em substituição.

Art. 1º. Autorizar a utilização da toxina botulínica e dos preenchedores faciais pelo cirurgião-dentista, para fins terapêuticos funcionais e/ou estéticos, desde que não extrapole sua área anatômica de atuação.

§ 1º. A área anatômica de atuação clínico-cirúrgica do cirurgião-dentista é superiormente ao osso hióide, até o limite do ponto náseo (ossos próprios de nariz) e anteriormente ao tragus, abrangendo estruturas anexas e afins.

§ 2º. Para os casos de procedimentos não cirúrgicos, de finalidade estética de harmonização facial em sua amplitude, inclui-se também o terço superior da face.

(CFO, 2016, pp. 2 e 3).

## Tipos e marcas

Existem sete (7) sorotipos diferentes conhecidos atualmente: A, B, C, D, E, F e G (Bispo, 2019; Fernandes et al., 2017; Oliveira & Valadão, 2018; Pedron, 2017; Souza & Menezes, 2019; Yeh, et al., 2018). A diferença consiste, basicamente, no tempo, no potencial de ação e na toxicidade (Pedron, 2017). Comercialmente, apenas os tipos A e B estão disponíveis, sendo o primeiro o mais utilizado (Bispo, 2019; Fernandes et al., 2017; Oliveira & Valadão, 2018). Tal fato se justifica pela maior disponibilidade do subtipo, por sua potência aumentada e, conseqüentemente, por sua maior durabilidade (Aoki, et al., 2006; Kranz et al., 2009 como citado em Lopez, et al., 2012).

No momento presente, algumas marcas comerciais de BTX-A são mais conhecidas/comuns na utilização dos profissionais, sendo elas: Botox® (Allergan, Westport, Irlanda); Dysport® (Ipsen Biopharm, Wrexham, Reino Unido); Xeomin® (Merz Pharma, Frankfurt, Alemanha) e Prosigne® (Lanzhou, China) (Yeh et al., 2018).

## Química

As neurotoxinas do *Clostridium Botulinum* são inicialmente produzidas como uma cadeia peptídica simples de 150 kDa constituída por três fragmentos de mesma massa: L, Hc e Hn. Estas porções também são chamadas de BONTOXILYSIN e são conectadas entre si através de pontes proteases-sensíveis (Sposito, 2010 como citado em Fujita & Hurtado, 2019).

Após fragmentação seletiva da cadeia, a toxina botulínica torna-se ativa (Swaminathan, 2011 como citado em Fujita & Hurtado, 2019), formando uma molécula polipeptídica composta por duas porções: uma leve (50 KDa) e uma pesada (100 KDa). Esta, tem como função transportar a toxina até a célula motora, garantindo a ligação, a internalização e a translocação da fração leve para o citoplasma celular, que, por sua vez, é responsável por desintegrar as proteínas específicas SNAP-25, inibindo a contração muscular (Bagramyan et al., 2013; Souza & Menezes, 2019). Ambas permanecem ligadas, por uma ponte dissulfídica, garantindo a atividade biológica (Cao, 2020).

Cada partícula de neurotoxina contém um átomo de zinco, com exceção da BoNT/C que possui dois átomos dessa substância. 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).

A nocividade da matéria em questão se dá, justamente, pelo efeito da atividade catalítica inerente à porção leve desta. Entretanto, há perda da lesividade se a ligação covalente simples entre as partes constituintes da molécula polipeptídica for rompida antes da internalização da toxina na célula alvo, pois a cadeia de menor massa não penetrará na membrana sináptica terminal do axônio (Colhado, et al., 2009 como citado em Fujita & Hurtado, 2019).

### **Mecanismo de ação**

De forma geral, após ser injetada via intramuscular, a toxina botulínica A liga-se aos receptores terminais presentes nos nervos motores, bloqueando a liberação de acetilcolina, importante neurotransmissor, no terminal pré-sináptico através da desativação das proteínas de fusão. Dessa forma, a acetilcolina não é lançada na fenda sináptica e, conseqüentemente, não é capaz de permitir a despolarização do terminal pós-sináptico, reprimindo, então, a contração da musculatura por denervação química temporária e inibição competitiva de forma dose-dependente (Sposito, 2009; Bachur et al., 2010 como citado em Ribeiro, et al., 2014).

Aprofundando-se, o bloqueio da acetilcolina pela toxina se dá por sua ligação irreversível aos receptores da membrana pré-sináptica da terminação nervosa motora, os quais são responsáveis pela sua endocitose. Após internalização da molécula, objeto de estudo deste trabalho, ocorre a separação dessa em duas cadeias, como citado anteriormente. A porção leve é transportada, enfim, para o hialoplasma, através da membrana da vesícula endocítica. Nele, a toxina faz a clivagem proteolítica do complexo SNARE (*Soluble NSF Attachment Receptor*), responsável pela fusão de vesículas. Ou seja, a vesícula sináptica não ancora sobre a superfície interna da membrana celular. Dessa forma, não existe fusão celular com liberação de acetilcolina. Como consequência, ocorre o desenvolvimento de paralisia flácida nas fibras do músculo afetado (Gooriah & Ahmed, 2015).

### **Duração do efeito e resposta imunológica**

É importante enfatizar que o tratamento, a resposta clínica e a duração do efeito ocorrem de forma individualizada, sendo dependentes de fatores como idade, sexo, patologia associada ou formação de anticorpos específicos (Bachur et al., 2009 como citado em Fujita & Hurtado, 2019).

Com relação aos aspectos clínicos, entendendo que quanto maior a atividade muscular, menor o tempo de duração da toxina no corpo, esta tem efeito inicial de um a sete dias após a administração. Sua máxima ação pode ocorrer entre uma e duas semanas, permanecendo de três a seis meses (Donini, et al., 2013). Em contrapartida, Chagas et al. (2018) apontam que há pouco fundamento a respeito da durabilidade no efeito relacionado à hiperatividade muscular e infere que existe a possibilidade que os resultados permaneçam estáveis por um intervalo de dois a três meses em casos de correção de sorriso gengival.

Paulo et al. (2018) resumem bem tais informações quando afirmam que, apesar de ocorrer variações entre indivíduos, a ação inicial acontece do terceiro ao décimo dia de aplicação, com visível efeito no décimo quarto e pode se prolongar por até

seis meses (Souza & Menezes, 2019). Fisiologicamente, após a aplicação, o músculo começa a sofrer paralisação em um prazo de seis horas, mas, o efeito clinicamente visível inicia-se posteriormente (Fujita & Hurtado, 2019).

Por ser uma substância estranha, o corpo pode induzir uma resposta imune de acordo com a dose e quantidade de aplicações, produzindo o chamado anticorpo neutralizante. Este ocasiona falha na ação da toxina botulínica, reduzindo ou eliminando seu benefício clínico (Lopez et al., 2012). É inteligente destacar que nem toda resposta imune irá minimizar o seu efeito, apenas aquelas que conseguem se ligar à molécula, impedindo sua ação biológica (Frevert, 2015). Assim sendo, indica-se a utilização da menor dose efetiva, com intervalo entre as administrações sendo o maior possível dentro da terapêutica proposta (Bratz & Mallet, 2015 como citado em Bispo, 2019; Rodrigues et al., 2009 como citado em Fujita & Hurtado, 2019).

### **Uso estético da toxina botulínica na área de atuação do cirurgião-dentista**

Antes de mais nada, é importante destacar que a Odontologia, em suas técnicas consagradas e de uso rotineiro, já trazia grande impacto para a harmonia do rosto. Podemos citar como exemplos o aumento e reanatomização de dentes, através de técnicas restauradoras, e a alteração do perfil facial por movimentações ortodônticas ou por cirurgias bucomaxilofaciais. Contudo, esse movimento acontecia quase que exclusivamente de dentro para fora. O intraoral modificando o extraoral. Nos dias que correm, o olhar da profissão foi ampliado, estendendo a área de atuação do serviço. Ou seja, novos ângulos de observação estão disponíveis para fornecer ainda mais ferramentas na valorização da estética facial (Cavalcanti et al., 2017).

É inevitável, para qualquer ser humano, a perda de elasticidade e do vigor da pele, em decorrência do passar dos anos, tanto pela força gravitacional, quanto pela perda de colágeno. Tal fato faz com que as pessoas busquem sempre o rejuvenescimento facial, visando feições mais jovens. Dito isso, a indústria cosmética vem servindo de suporte para tal conjuntura. O cirurgião-dentista especialista em Harmonização Orofacial tem, então, obrigação de melhorar não apenas o sorriso dos seus pacientes, mas também sua qualidade de vida relacionada aos outros aspectos (Cao, 2020).

### **Indicações cosméticas em Odontologia**

A toxina botulínica pode ser empregada no tratamento de assimetrias faciais, atenuando e/ou combatendo as seguintes rugas: Frontais; Peribucais; Glabellares; Periorbitais e Nasais. A administração localizada também permite a estabilização da ponta nasal, dos lábios caídos e da elevação das sobrancelhas (Bratz & Mallet, 2015). Ribeiro et al. (2014) afirmam que a substância age através de um eficiente mecanismo, com mínima capacidade invasiva repercutindo em reais benefícios clínicos (Fujita & Hurtado, 2019).

A partir de um estudo desenvolvido com cem pacientes tratados com o tipo A da substância num período entre dois e três anos para corrigir rugas dinâmicas da face, Sposito (2009) demonstrou que cerca de noventa e cinco por cento das pessoas submetidas à pesquisa relataram satisfação com os resultados (Fujita & Hurtado, 2019). Compreende-se então que o efeito esperado da terapêutica normalmente é alcançado.

### **Uso funcional da toxina botulínica na área de atuação do cirurgião-dentista**

Marciano et al. (2014) afirmam que o fármaco pode ser utilizado como forma de terapia em casos de: cefaleia tensional, disfunção temporomandibular, bruxismo, sorriso gengival, queilite angular, sorriso assimétrico, hipertrofia de masseter, pós-operatório de cirurgias periodontais e de implantes e sialorreia (Oliveira & Valadão, 2018). Ademais, recentemente, foi inferido que o tratamento é seguro e eficaz inclusive em casos de neuralgia do trigêmeo (Rubis & Juodzbaly, 2020).



### **Cefaleia tensional**

Cefaleia originária da contração muscular localizada na região de cabeça e pescoço, considerada muito comum e prevalente por toda a vida com grande impacto socioeconômico. Dividida pela Sociedade Internacional de Cefaleia (2018) em infrequente, episódica e crônica, a cefaleia tensional impacta negativamente a vida de muitas pessoas, variando de intensidade moderada até casos de fotofobia e de fonofobia.

O mecanismo da dor é causado por fatores locais que dão início a impulsos neurais e respostas reflexas, levando, conseqüentemente, a ativação exagerada da musculatura (Diamond & Dalessio, 1986 como citado em Freitag, 2013). O quadro pode ser influenciado por aspectos posturais que envolvem a coluna vertebral e a musculatura pericraniana, o que influencia no movimento e no posicionamento anterior da cabeça, além de contribuir para a ocorrência de uma dor mais crônica (Sohn et al, 2010 como citado em Freitag, 2013). Outrossim, estresse, depressão, ansiedade e aspectos emocionais possuem um importante papel no desenvolvimento da algia (Eskin, et al., 2013).

Normalmente, o tratamento para a cefaleia de tensão é baseado no uso de fármacos, como anestésicos e relaxantes musculares, abordagens comportamentais, fisioterapia, manejo de produtos manipulados e opióides (Freitag, 2013). Uma outra alternativa terapêutica consiste no uso da toxina botulínica, a qual apresenta resultados promissores, tendo em vista que esse produto bloqueia o caminho de sinalização dolorosa durante o episódio de cefaleia.

A intervenção com BTX-A consiste na aplicação preferencialmente nos músculos trapézio, frontal e corrugador do supercílio. Melhores resultados são obtidos com maiores doses, com mais músculos alvos e com aplicações cíclicas intercaladas. No entanto, o protocolo em cada caso segue os aspectos individuais do(a) paciente, visando prognóstico positivo e previsível (Wieckiewicz, et al., 2017).

### **Disfunção temporomandibular**

Segundo a Academia Americana de Dor Orofacial, esse transtorno pode ser classificado em dois grupos: disfunções mio gênicas e disfunções artrógenas. Estas estão relacionadas aos distúrbios que envolvem os músculos da mastigação, aquelas associam-se com a própria articulação temporomandibular e estruturas anexas (Chaurand et al., 2017 como citado em Sipahi Calis, et al., 2019). Atualmente, entre 40 e 75% da população apresenta algum sinal dessa perturbação, sendo o mais frequente a dor nos músculos envolvidos e na região pré-auricular (Huamani et al., 2017).

Vários fatores são levados em consideração para um diagnóstico assertivo. Dentre eles, pode-se citar: bruxismo durante o sono, dores no maxilar, dores de cabeça matinais, tratamento ortodôntico, hábitos pessoais, dieta e estresse. Os exames físicos e de imagens são auxiliares fundamentais no processo. Uma gama de tratamentos é sugerida atualmente, desde reeducação pessoal do paciente até terapia farmacológica e intervenções invasivas (Chaurand et al., 2017; Schwartz & Freund, 2002 como citado em Sipahi Calis et al., 2019).

Existem alguns métodos alternativos utilizados com intuito de administração do transtorno. Controle da dieta, placas oclusais, compressas quentes e fisioterapia se encaixam no grupo dos tratamentos não farmacológicos. Antiinflamatórios, analgésicos, relaxantes musculares, antidepressivos tricíclicos (para uso associado a terapia psicológica) e BTX são exemplos terapêuticos farmacológicos (Sipahi Calis et al., 2019).

Os principais objetivos do tratamento, escolhido pelo profissional para o caso específico, são aliviar os sintomas e recuperar os movimentos mandibulares. Os pilares de uma boa terapêutica de intervenção se baseiam na correta identificação do problema, bem como na intervenção nos fatores etiológicos (Sipahi Calis et al., 2019).

Um estudo foi realizado com pacientes que apresentavam dores crônicas resultantes de hiperatividade dos músculos da mastigação, movimentos parafuncionais e distúrbios de hiper mobilidade. Após a injeção da toxina botulínica tipo A, 91% das pessoas relataram melhoria considerável no quadro clínico (Von Linder, et al., 2003 como citado em Huamani et al., 2017).

Tal fato corrobora a eficácia do método para lidar com pacientes não responsivos às abordagens convencionais (Ernberg, et al., 2011 como citado em Huamani et al., 2017).

Outra investigação semelhante foi realizada com um público diagnosticado com bruxismo e dores nos músculos da mastigação. Após a injeção da toxina botulínica tipo A, os resultados também foram similares. Depois de 23 dias do procedimento, notou-se significativa melhora na execução dos movimentos mandibulares, bem como nos níveis de dor em repouso e durante a mastigação (Guarda-Nardini et al., 2008 como citado em Huamani et al., 2017).

## **Bruxismo**

O bruxismo pode ser definido como um distúrbio caracterizado pela alteração dos movimentos normais da boca, acompanhado por hábitos parafuncionais que envolvem o ranger dos dentes e contração de um ou mais grupos musculares envolvidos na mastigação. A sobrecarga causada por este distúrbio tem efeitos diretos prejudiciais ao sistema estomatognático como um todo (Alcolea & Mkhitarian, 2019).

De fato, considera-se o bruxismo como o fator de risco mais importante quando o assunto em questão é a instabilidade da ATM (Manfredini & Lobbezoo, 2010 como citado em Alcolea & Mkhitarian, 2019). Como possíveis consequências, além da citada anteriormente, para os portadores desse transtorno, podemos inferir: dores fortes nos locais que envolvem direta e indiretamente os músculos mastigatórios (dores orofaciais), mobilidade mandibular anormal, desgaste dentário e fracasso em procedimentos restauradores estéticos e funcionais (Lobbezoo, et al., 2006 como citado em Alcolea & Mkhitarian, 2019).

O estresse, a ansiedade e a depressão são problemas importantes e inerentes a uma sociedade desenvolvida. Os fatores psicológicos e as características da personalidade são frequentemente associados com a patologia em questão (Alcolea & Mkhitarian, 2019). Alguns estudos comprovam que a forma mais perigosa e grave do distúrbio é o bruxismo noturno e esse está intimamente relacionado com problemas de oclusão e transtornos psicoemocionais (Ommerborn et al., 2007 como citado em Alcolea & Mkhitarian, 2019).

Os possíveis tratamentos propostos para essa disfunção são vários. Dessa forma, pode-se citar: uso de talas oclusais, terapias medicamentosas e/ou abordagens cognitivas-comportamentais (Falisi, et al., 2014; Ommerborn et al., 2007 como citado em Alcolea & Mkhitarian, 2019). O objetivo de todos eles é limitar os efeitos negativos e destrutivos do bruxismo sobre as estruturas envolvidas biologicamente. Entretanto, deve-se considerar o uso de talas oclusais como um tratamento sintomático e não etiológico, visto que estas são especialmente projetadas com o intuito de evitar desgaste e sobrecarga dos dentes e do ligamento temporomandibular (Ommerborn et al., 2007 como citado em Alcolea & Mkhitarian, 2019). Já em relação às terapias cognitivas-comportamentais, em curto prazo, têm-se efeitos pouco significativos no combate ao bruxismo (Manfredini, et al., 2005; Ommerborn et al., 2007 como citado em Alcolea & Mkhitarian, 2019). Por fim, é válido salientar que o tratamento farmacológico do distúrbio, durante décadas, foi baseado no uso de antidepressivos tricíclicos e benzodiazepínicos, até que, recentemente, excelentes resultados foram encontrados com a injeção de toxina botulínica tipo A nos músculos hipertrofiados e/ou com contrações poderosas (Rizzatti-Barbosa, et al., 2003; Falisi et al., 2014 como citado em Alcolea & Mkhitarian, 2019).

A toxina botulínica é eficaz no alívio da dor nesses casos, pois reduz as inflamações locais e impõe aos músculos uma posição de relaxamento, durante a alimentação e em repouso, reduzindo a potência de sua contração e, conseqüentemente, ajudando o paciente de forma direta em seu caso clínico (Sipahi Calis et al., 2019).

Para o tratamento, recomenda-se a BTX-A para os seguintes músculos da mastigação: temporal, pterigoideo lateral e masseter. As doses indicadas para cada grupo muscular são:

- De 10 a 25 Unidades Internacionais (UI) para o temporal;
- De 25 a 50 Unidades Internacionais para o masseter;

- De 7,5 a 10 Unidades Internacionais para o pterigóideo lateral.

(Childers, 1999; Dressler & Brin, 2000; Pérez & Espiga, 2004 como citado em Sipahi Calis, 2019).

### **Sorriso gengival**

Para considerarmos que um sorriso seja estético, é necessário que exista uma série de fatores em conformidade e consonância, como boa disposição do conjunto dentogengival, sempre observando a quantidade de exposição gengival e a convexidade das margens gengivais em relação ao tamanho, à forma e à coloração dentária, além de apresentar simetria entre os dois lados da linha média da face (Díez-Pérez, et al., 2016).

O sorriso gengival é definido quando ocorre exposição maior que três milímetros de gengiva durante o ato de sorrir. É mais comum em mulheres, visto que os homens apresentam uma linha do sorriso mais baixa (Hwang et al., 2009; Mazzuco & Hexsel, 2010 como citado em Pedron, 2017). São fatores etiológicos do tema em questão: erupção passiva alterada, crescimento excessivo da maxila e lábio superior curto e hiperativo (Ferreira, et al., 2016). Infere-se também que o comprimento reduzido da coroa clínica pode originar o problema (Hwang et al., 2009; Mazzuco & Hexsel, 2010; Polo, 2008 como citado em Pedron, 2017).

As formas de tratamentos hoje conhecidas englobam as cirurgias gengivais e ortognáticas e, em casos que são oriundos de hiperatividade muscular, reposicionamento labial, miectomia e aplicação de BTX (Brito, et al., 2016). Ademais, afirma-se que a formação do sorriso é composta por dois estágios: o voluntário e o espontâneo. No primeiro caso, ocorre elevação do lábio superior, função está realizada pelo músculo levantador do lábio superior em direção ao sulco nasolabial, sendo bem controlado. Por outro lado, no segundo caso, a contração é mais acentuada, pois existem mais músculos envolvidos além do já citado, são eles: zigomático maior e bucinador (fibras superiores). Tal fato possibilita ao profissional uma análise ampla e detalhada para avaliação da presença ou não de exposição exagerada do tecido gengival para uma acertada decisão terapêutica (Seixas, et al., 2011; Gaeta, 2015 como citado em Souza & Menezes, 2019).

Os músculos responsáveis pela formação e manutenção do sorriso no terço inferior e médio da face são: levantador do lábio superior, levantador do lábio superior e da asa do nariz, zigomático maior e menor. Já os músculos do ângulo da boca, orbicular da boca, risório e depressor do septo nasal participam de forma menos acentuada do movimento (Pedron, 2015).

O sorriso gengival é classificado de quatro formas: anterior, posterior, misto ou assimétrico. Consequentemente, cada subtipo exige um tratamento específico, visto que apresentam diferentes origens. Na exposição anterior, o ponto de eleição para injeção da toxina botulínica é a região lateral da asa do nariz, com o intuito de causar denervação química temporária no músculo levantador do lábio superior e da asa do nariz. Já na exposição posterior, a técnica de aplicação ocorre com a primeira administração na região de maior marcação do sulco nasolabial e a segunda dois centímetros ao lado da primeira, em direção à linha do tragus, objetivando atingir ambos os feixes do músculo zigomático. No caso do sorriso gengival misto, os pontos de eleição se configuram com a união das técnicas supracitadas. Em situações de assimetria de sorriso, levando em consideração a exposição gengival, deve-se utilizar a estratégia que melhor se adapte a situação, com diferentes doses em cada lado da face, visando harmonizar os traços padrões (Pedron, 2015).

### **Sorriso assimétrico**

O sorriso é uma das formas mais influentes de expressão emocional nas relações pessoais. A estética do sorriso sujeita-se a proporção e a relação entre dentes, gengiva e vermelhão e tecidos labiais, assim como os músculos da expressão facial. Desse modo, problemas relacionados a essas estruturas desencadeiam um sorriso assimétrico. As queixas relacionadas a esse problema são geralmente direcionadas e tratadas por especialidades odontológicas com terapêuticas invasivas, a exemplo das cirurgias ortognáticas (Delpachitra, et al., 2018). Além do prejuízo estético, o sorriso assimétrico pode ocasionar

dificuldades na mastigação e acúmulo de comida no vestíbulo inferior, levando em consideração os casos de sorriso curvado (Dressler, et al., 2005 como citado em Delpachitra et al., 2018).

A toxina botulínica pode ser aplicada em casos de lábio superior fino em relação ao inferior, rugas periorais, comissuras viradas para baixo, excessiva exibição dental ou sorriso gengival. Os locais de aplicação variam de acordo com as particularidades de cada caso, no entanto, de maneira geral, destacam-se: vermelhão dos lábios, músculo orbicular da boca, músculo depressor do ângulo da boca e no ponto de convergência entre os músculos levantador do lábio superior, levantador comum do lábio superior e da asa do nariz e zigomático menor (Delpachitra et al., 2018).

Com a intenção de corrigir o tamanho do lábio superior, doses de até 2 UI são recomendadas (Carruthers & Carruthers, 2000 como citado em Delpachitra et al., 2018). Já em casos de rugas ao redor da boca, o tratamento consiste na aplicação de BTX-A cerca de 5 mm concêntricos à borda vermelha da boca. Para o sucesso da terapêutica, é crucial a identificação dos pontos de referência e a localização de cada músculo. Além disso, as doses devem ser aplicadas gradativamente, em baixos volumes, até chegar-se próximo da dose-resposta de cada paciente. Essas medidas cautelares devem ser respeitadas, haja vista que doses em excesso ou aplicadas incorretamente podem resultar em graves problemas estéticos e em complicações funcionais (Delpachitra et al., 2018).

### **Hipertrofia de masseter**

Caracterizada como expansão dos músculos da mandíbula ao redor do ângulo do osso em questão, é um quadro comumente acompanhado de dor e pode culminar em problemas estéticos. Embora apresente etiologia desconhecida, essa patologia é associada ao bruxismo crônico, hiperfunção e parafunção, estresse emocional e microtrauma (Harriman 1996; Serrat, et al., 1998; Wilson & Brown, 1990 como citado em Fedorowicz, et al., 2013). Segundo pesquisas, o aumento de volume do músculo envolvido é resultado de um mecanismo compensatório devido a falta de alguns tipos de fibras (Jin Park, 2007; Satoh, 2001 como citado em Fedorowicz et al., 2013).

Para o tratamento da dor, terapêuticas que envolvem relaxantes musculares, ajustes na mordida, emprego de tala para os dentes e cirurgia para redução muscular são frequentemente acionadas. O uso da toxina botulínica tipo A é uma outra alternativa, mostrando-se promissora (Fedorowicz et al., 2013).

O modo de ação dessa toxina se baseia na perda da função muscular, decorrente da interrupção do mecanismo do neurotransmissor, o que causa a diminuição da massa muscular (Fedorowicz et al., 2013). De acordo com a divisão do masseter em 6 partes, a aplicação deve ser feita de forma triangular na metade inferior por meio de três pontos equidistantes 2 cm entre si. Esse protocolo leva em consideração a difusão do produto em uma área de 3 cm ao redor do local da punção. Em média, 50 UI são aplicadas, sendo 25 UI para cada lado da face. Doses na metade superior foram alertadas como possíveis responsáveis por iatrogenias nos ductos e no estroma da glândula parótida (Kim et al., 2010 como citado em Bispo, 2019).

### **Pós-operatório de cirurgias periodontais e implantes**

A cirurgia periodontal (gengivoplastia, miectomia e gengivectomia) é aconselhada em casos não estéticos, como o sorriso gengival, onde ocorre exposição de tecido maior que 3 mm, conforme citado anteriormente. Em associação ao processo cirúrgico, a BTX-A é aplicada em pontos demarcados, atuando na redução da contratatura muscular, diminuindo a exposição gengival (Pedron, 2015). Tendo em vista que aplicações de toxina botulínica operam no enfraquecimento dos músculos, o seu uso na cicatrização de feridas pós-operatórias é de grande destaque. O processo de cura pode ser facilitado através da inibição dos movimentos musculares indesejados próximos ao local da cirurgia, mantendo as estruturas lesadas em repouso (Charles, 2008 como citado em Al Ahmary et al., 2020).

Com a finalidade estética e/ou funcional, os implantes osteointegrados, por exemplo, são essenciais na reabilitação

dos espaços protéticos (Donini et al., 2013). A diminuição do período de tratamento e a facilidade do procedimento nos últimos tempos levou a realização, em vários casos, de apenas um estágio cirúrgico com carga imediata (Cunha, 2004 como citado em Donini et al., 2013). Entretanto, pela falta do ligamento periodontal, problemas biomecânicos na oclusão podem ser desencadeados (Misch, 2006 como citado em Donini et al., 2013). Assim, a proteína é empregada em pontos predeterminados dos músculos da mastigação, objetivando redução do tônus muscular (Donini et al., 2013).

Em implantodontia, assim como em cirurgias periodontais, a BTX-A atua no relaxamento da musculatura adjacente ao procedimento. A terapêutica consiste na prevenção do estresse devido a força excessiva ou a hábitos parafuncionais que possam causar falhas em processos ideais de cicatrização (Ihde & Konstantinovic, 2007 como citado em Al Ahmary et al., 2020).

### **Sialorreia ou Ptialismo**

Sialorreia ou hipersalivação caracteriza-se pela produção de saliva em excesso, sendo um sintoma característico de patologias degenerativas, como a doença de Parkinson (Ney & Joseph, 2007 como citado em Fujita & Hurtado, 2019). Quando a capacidade de transporte da saliva para a boca é excedida, ocorre estase, aspiração e até mesmo dificuldades na mastigação e articulação (Manrique, 2005 como citado em Oliveira, et al., 2016). Além de afetar 70% das pessoas que apresentam algum tipo de déficit no desenvolvimento neuropsicomotor, o distúrbio também prejudica psicologicamente os pacientes acometidos (Oliveira & Valadão, 2018).

O tratamento convencional consiste na utilização de drogas colinérgicas, as quais podem desencadear retenção urinária e cefaleia (Pieh & Gottlob, 2000 como citado em Oliveira et al., 2016). Para pacientes com a doença em estágios iniciais, a remoção de uma das glândulas salivares é uma abordagem promissora, porém submete o doente aos riscos anestésicos (Oliveira et al., 2016). A utilização da toxina botulínica nesse quadro é eficiente nas glândulas parótidas e submandibulares, com bons resultados entre o segundo e o terceiro mês de terapêutica (Costa & Ferreira, 2008 como citado em Oliveira & Valadão, 2018). A técnica se respalda no efeito inibitório, causado pela toxina, nos receptores colinérgicos presentes nas células das glândulas salivares supracitadas (Ellies, et al., 2000 como citado em Al Ahmary et al., 2020).

### **Neuralgia do trigêmeo (NT)**

Pode ser considerado um dos distúrbios mais dolorosos, se apresentando como dores recorrentes, unilaterais, breves (até 2 minutos), mas intensas, semelhantes a choques elétricos nas áreas que englobam o percurso do nervo trigêmeo. Desenvolve-se, em alguns casos, sem causa aparente, porém pode ser resultado de outra patologia diagnosticada concomitantemente. A Classificação Internacional de Cefaleias considera a Neuralgia de Trigêmeo como clássica, secundária e idiopática (Rubis & Juodzbaly, 2020).

O quadro é mais comum em indivíduos com idade superior a 50 anos e aparece associado principalmente ao sexo feminino, numa proporção de dois para um em relação ao sexo masculino. A dor normalmente está associada à compressão do nervo trigêmeo e existe a possibilidade dos portadores da algia passarem meses ou anos sem o incômodo, mas com o passar dos anos, os intervalos entre os eventos dolorosos diminuem (Mitchell, et al., 2014; NATIONAL HEALTH SERVICES [SD] como citado em Rubis & Juodzbaly, 2020).

Um dos tratamentos medicamentosos da NT é realizado por especialistas na área e objetiva amenizar a sintomatologia da doença. Utiliza-se, então, fármacos anticonvulsivantes capazes de abrandar hiperexcitações neuronais como a carbamazepina, droga que bloqueia os canais de sódio e cálcio, antagoniza o glutamato e se apresenta como potencializadora GABAérgica. Portanto, seu uso acarreta repouso neuronal, inibindo descargas repetitivas. Resultados positivos podem ser encontrados em 60% a 80% dos pacientes que seguiram essa terapêutica, porém, a xerostomia, provinda do uso do

medicamento, aumenta a incidência de cárie e doenças periodontais (Góes & Fernandes, 2008 como citado em Nishimori, et al., 2015).

A toxina botulínica pode ser considerada aliada em um tratamento alternativo e concomitante. Em 2014, Li et al. realizaram uma pesquisa, com 14 meses de acompanhamento e 88 pacientes portadores de NT que haviam recebido injeções de toxina botulínica tipo A. Dentro de um mês, pôde-se considerar o tratamento eficaz para 81 dessas pessoas e em dois meses para 100% dos participantes.

Uma teoria proposta é que a BTX-A alivia a dor atuando em pontos de gatilhos musculares (TrPs), ou seja, a aplicação da toxina deve acontecer em locais próximos aos centros dolorosos da face. Em contrapartida, foi analisado que apenas 72% dos pacientes que contêm a NT possuem os pontos citados anteriormente. Pode-se concluir, portanto, que a terapêutica alternativa é eficaz para cerca de 70% dos portadores do distúrbio (Gordon, et al., 2016).

Segundo Nahai et al. (2013) vários especialistas iniciam o tratamento com 15 a 20 UI de BTX-A e aumentam a quantidade de acordo com a massa muscular e o sexo do paciente. Entretanto, Zhang et al. (2014) afirmam que não existe diferença clínica perceptível entre as doses variantes de 25 e 75 UI. Em mais um estudo sobre o tema, Shehata, et al., (2013) mostram que bons resultados também são alcançados com doses que marcam 100 UI. À vista disso, fica claro que o tratamento com a neurotoxina é eficaz em grande parte dos casos e a variação de doses não influencia tanto no resultado final planejado, porém mais estudos sobre o tema são necessários.

### **Toxina botulínica**

Bispo (2019); Cao (2020); Fernandes et al. (2017); Huamani et al. (2017); Li e Tang (2019); Oliveira e Valadão (2018); Silva et al. (2020) e Yeh et al. (2018) afirmam que a toxina botulínica é um agente biológico, proteína catalisadora, formado a partir de uma bactéria anaeróbica Gram positiva, a *Clostridium botulinum*.

De acordo com o citado nesta pesquisa, enfatiza-se que os frutos da injeção de toxina botulínica são temporários e/ou transitórios. Segundo Pedron (2017) e Souza e Menezes (2019) alguns autores explicam o fato afirmando que há regeneração dos terminais nervosos motores e das proteínas específicas SNAP-25, enquanto outros afirmam que existe formação de novos receptores de acetilcolina.

É importante frisar que a ciência está em constante movimento e a Odontologia precisa e deve seguir a mesma direção. Ir além do sorriso significa adentrar no rumo da evidência, da comprovação da eficácia, da ética e do sucesso. Cavalcanti et al. (2017) enfatizam que ter noção e consciência da necessidade de domínio, estudo e apropriação do assunto é fundamental para que as técnicas sejam utilizadas em sua plenitude e tragam resultados confiáveis.

Algumas evidências sugerem que o efeito analgésico da BTX é muitas vezes mais importante que seu êxito no controle motor, visto que o alívio da dor pode ser relatado em síndromes que não estão necessariamente relacionados ao espasmo muscular (Cui, et al., 2002; Guyer, 1999 como citado em Huamani et al., 2017).

Torna-se importante salientar que o sucesso da técnica depende intimamente da correta identificação do(s) músculo(s) mastigatório(s) dolorido(s), da inexistência de hiperatividade geral muscular na área em questão e de possíveis causas artrogênicas. Sipahi Calis et al. (2019) ressaltam que a resistência, por parte do paciente, aos tratamentos conservadores (alguns dos quais citados anteriormente) por um período mínimo de três meses também deve ser ressaltada como ponto chave para uma tomada de decisão coerente em relação à toxina botulínica.

### **Conservação e diluição**

A toxina botulínica é apresentada em frasco/ampola contendo toxina em pó liofilizada. Portanto, para aplicação, faz-se necessário diluição em soro fisiológico estéril sem conservantes 0,9% (Senise, et al., 2015). Um frasco padrão de 100 UI de

Botox® contém apenas 4,8 ng de BTX-A e por conta disso é enviado em gelo seco como frasco de vidro vazio contendo uma fina película de precipitado no interior (Miller & Clarkson, 2016).

*Prior to injection, reconstitute each vacuum-dried vial of BOTOX with only sterile, preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection USP. Draw up the proper amount of diluent in the appropriate size syringe and slowly inject the diluent into the vial. Discard the vial if a vacuum does not pull the diluent into the vial. Gently mix BOTOX with the saline by rotating the vial. Record the date and time of reconstitution on the space on the label. BOTOX should be administered within 24 hours after reconstitution. During this time period, reconstituted BOTOX should be stored in a refrigerator (2° to 8°C).*

(BOTOX®, 2017, p. 4).

### **Contraindicações**

A maioria dos autores concorda quanto ao tópico. Dessa forma, Pedron (2015) compila bem as contraindicações da toxina botulínica. São elas: gestação, lactação, hipersensibilidade (alergia) ao fármaco, lactose e albumina, doenças musculares e degenerativas (miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton, esclerose lateral amiotrófica e doença de Charcot-Marie-Tooth) e uso simultâneo de antibiótico aminoglicosídeo, pois potencializa o efeito da BTX.

Entretanto, em um estudo recente, Li e Tang (2019) afirmam que não existem evidências de complicações maternas ou fetais em pacientes gestantes tratadas com até 100 UI da toxina. Os autores inferem, inclusive, que doses controladas da substância são úteis para o tratamento de algumas patologias e alívio de sintomas em qualquer estágio da gravidez.

Bratz e Mallet (2015) acrescentam à lista de ressalvas pessoas que apresentam problemas psiquiátricos e transtornos emocionais. Já em relação ao uso de medicamentos, os autores enfatizam ainda, através de uma citação de Maio e Oliveira (2011) ciclosporinas, penicilamina, quinidina, sulfato de magnésio, lincosamidas e aminoquinolinas.

Souza e Menezes (2019) afirmam que também existem restrições de aplicação em casos de processos infecciosos no local de eleição, bem como algumas doenças cardíacas, hepáticas, pulmonares, tuberculose ativa e crianças com idades inferiores a 12 anos de idade.

### **Efeitos adversos**

Apesar do uso da BTX-A ser considerado seguro, existem algumas possíveis complicações que são válidas de citação. Em 2004, Sposito afirmou que a maioria dessas adversidades são consideradas leves e transitórias, mas causam preocupação e desconforto ao paciente (Fujita & Hurtado, 2019).

As complicações mais comuns são: edema, eritema, dor, cefaleia, náusea, equimose, hematoma, ptose palpebral, ptose do lábio superior (Maio, 2011; Sorensen & Urman, 2015; Sposito, 2004 como citado em Fujita & Hurtado, 2019), vômito, disfagia, prurido (Fernandes et al., 2017), ausência de controle da salivação e fraqueza muscular localizada ou geral por disseminação hematogênica da toxina ou pelo seu rápido transporte retrógrado para as células do corno anterior da espinha após 4 dias da injeção intramuscular (Amantéa, et al., 2003 como citado em Fernandes et al., 2017).

É importante salientar que esses sintomas são bem raros, quase nulos e, em sua maioria, regredem naturalmente após poucos dias. Ademais, normalmente estão relacionados com a frequência e quantidade de dose injetada, bem como má administração do fármaco e, assim como a maioria dos efeitos das substâncias atuais, variam de pessoa para pessoa (Amantéa et al., 2003 como citado em Fernandes et al., 2017; Silva, 2020). Nos poucos casos em que o efeito indesejado persiste por um tempo realmente muito inconveniente, o cirurgião-dentista necessita tratar o(s) sintoma(s) aderindo à terapêutica paralela, levando em consideração os fatos e incômodos do paciente em questão.

#### Dose letal média (DL50)

A dose letal média é caracterizada pela quantidade de toxina capaz de levar à morte 50% da população a ela exposta. A DL50 da TXB por inalação é de um a três nanogramas por quilograma corporal (Horowitz, 2005 como citado em Padda & Tadi, 2020). Dessa maneira, vai depender da dosagem para identificá-la como veneno ou não (Bachur et al., 2009 como citado em Fernandes et al., 2017). Os sintomas aparecem de doze horas a três dias após a intoxicação e incluem dificuldade para engolir, fala lenta, visão dupla e paralisia flácida descendente (Arnon, 2001; Dhaked, 2010 como citado em Padda & Tadi, 2020).

#### 4. Considerações Finais

Conclui-se que a toxina botulínica:

- É um agente biológico, proteína catalisadora, formado a partir de uma bactéria anaeróbica Gram positiva, a *Clostridium botulinum*. As marcas comerciais mais comuns encontradas atualmente são: Botox®, Dysport®, Xeomin® e Prosigne®.
- Tem seu mecanismo de ação obtido através do bloqueio da liberação da acetilcolina, causando denervação química temporária nos locais de aplicação. Isso resulta em paralisia flácida nas fibras do músculo afetado e redução importante da contração muscular.
- Tem efeito máximo de até 6 meses no corpo humano e, por ser uma substância estranha, pode provocar a síntese de anticorpos neutralizantes. Estes podem ocasionar falha na ação, diminuindo ou aniquilando o benefício clínico.
- Na Odontologia é indicada para procedimentos estéticos e funcionais, como: correção de assimetrias faciais, combate e atenuação de vários tipos de rugas e tratamento da cefaleia tensional, disfunção temporomandibular, bruxismo, hipertrofia de masseter e neuralgia de trigêmeo.
- Tem como contraindicações mais citadas: gestação, lactação, hipersensibilidade ao fármaco, lactose e albumina, doenças musculares e degenerativas e uso simultâneo de antibiótico aminoglicosídeo.
- Pode ser utilizada amplamente pelos cirurgiões-dentistas capacitados segundo as Resoluções CFO-176 de setembro de 2016 e CFO-198 de janeiro de 2019.

Sugere-se para futuros estudos de revisão que os idiomas de publicação sejam ampliados, uma vez que os continentes ainda apresentam certo nível de divergências entre os dados obtidos. Isso se deve a pluralidade cultural dos locais, diferença fisiológica das populações e manifestações imunológicas paralelas à genética.

#### Referências

- Al Ahmary, A. W., Alqhtani, S. M., Alshahrani, B. A., Alkaram, W. A., Alhadad, B. S., & Elmarakby, A. M. (2020). Clinical Applications of Botulinum Toxin in Oral and Maxillofacial Surgery: Clinical Applications of Botulinum Toxin in Oral and Maxillofacial Surgery. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 8(F), 260–271. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.4587>.
- Alcolea, J. M., & Mkhitarian, L. (2019). Tratamiento del bruxismo con toxina botulínica tipo A. Estudio clínico prospectivo. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 45(4), 435-448. <https://dx.doi.org/10.4321/s0376-78922019000400013>.
- Awan K. H. (2017). The therapeutic usage of botulinum toxin (Botox) in non-cosmetic head and neck conditions - An evidence based review. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 25(1), 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.04.024>.
- Bagramyan, K., Kaplan, B. E., Cheng, L. W., Strotmeier, J., Rummel, A., & Kalkum, M. (2013). Substrates and controls for the quantitative detection of active botulinum neurotoxin in protease-containing samples. *Analytical chemistry*, 85(11), 5569–5576. <https://doi.org/10.1021/ac4008418>.
- Bispo, L. B. A toxina botulínica como alternativa do arsenal terapêutico na odontologia. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*, 31(1), 74-87. <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/nrh2e>.
- Botox (onabotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular, intradetrusor, or intradermal use: pó líofilo injetável. [Bula]. Irvine, CA: Allergan, Inc; 2017.



- Bratz, P. D. E., & Mallet, E. K. V. Toxina botulínica tipo a: abordagens em saúde. (2015). *Revista Saúde Integrada*, 8(15-16), 1-11. <https://silo.tips/download/toxina-botulinica-tipo-a-abordagens-em-saude>.
- Brito, E. C. D de, Alves, W. de A., Sousa, J. N. L. de, Rodrigues, R. de Q. F., & Souza, M. M. L. de. (2016). Gengivectomia/gengivoplastia associada à toxina botulínica para correção de sorriso gengival. *Brazilian Journal of Periodontology*, 26(3), 50-56. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-837018>.
- Cao, P. T. (2020). The Use of Botulinum Toxin and Dermal Fillers to Enhance Patients' Perceived Attractiveness: Implications for the Future of Aesthetic Dentistry. *Dental clinics of North America*, 64(4), 659–668. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2020.06.003>.
- Cavalcanti, A. N., Azevedo, J. F., & Mathias, P. (2017). Harmonização Orofacial: a Odontologia além do sorriso. *Journal of Dentistry & Public Health*, 8(2), 35–36. <https://doi.org/10.17267/2596-3368dentistry.v8i2.1454>.
- Chagas, T. F., Almeida, N. V., Lisboa, C. O., Ferreira, D., Mattos, C. T., & Mucha, J. N. (2018). Duration of effectiveness of Botulinum toxin type A in excessive gingival display: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian oral research*, 32, 1-13. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0030>.
- Conselho Federal de Odontologia (CFO). (2019). *Resolução 198, de 29 de janeiro de 2019*. Reconhece a Harmonização Orofacial como especialidade odontológica, e dá outras providências. Brasília, DF: Conselho Federal de Odontologia.
- Conselho Federal de Odontologia (CFO). (2016). *Resolução CFO-176, de 06 de setembro de 2016*. Revoga as Resoluções CFO-112/2011, 145/2014 e 146/2014, referentes à utilização da toxina botulínica e preenchedores faciais, e aprova outra em substituição. Brasília, DF: Conselho Federal de Odontologia.
- Delpachitra, S. N., Sklavos, A. W., & Dastaran, M. (2018). Clinical uses of botulinum toxin A in smile aesthetic modification. *British dental journal*, 225(6), 502–506. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.755>.
- Díez-Pérez, R., Costa-Berenguer, X., & Bascones Martínez, A. (2016). Cirugía plástica periodontal en dientes del sector anterior. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 28(3), 147-154. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-65852016000300005&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852016000300005&lng=es&tlng=es).
- Donini, D. E., Tuler, F. W., & Amaral, A. M. (2013). Uso da Toxina Botulínica tipo A em pacientes com bruxismo reabilitados com prótese do tipo protocolo em carga imediata. *Jornal Ilapeo*, 7(1), 39-45.
- Duarte, M. J. S. (2015). *Toxina Botulínica para além da cosmética*. Dissertação de mestrado, Faculdade de Ciências e Tecnologia do Algarve – UAIG, Faro, Portugal.
- Eskin, M., Akyol, A., Çelik, E. Y., & Gültekin, B. K. (2013). Social problem-solving, perceived stress, depression and life-satisfaction in patients suffering from tension type and migraine headaches. *Scandinavian journal of psychology*, 54(4), 337–343. <https://doi.org/10.1111/sjop.12056>.
- Fedorowicz, Z., van Zuuren, E. J., & Schoones, J. (2013). Botulinum toxin for masseter hypertrophy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(9), 1-16. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007510.pub3>.
- Fernandes, G. V. O, Cazumbá, F. de B., Sá, R. C., Kahil, M. T. A. C., & Kahil, M. V. (2017). Uso de toxina botulínica em odontologia. *Revista Fluminense de Odontologia*, 1(47), 1-8. <https://doi.org/10.22409/ijosd.v1i47.355>.
- Ferreira, C. E. de A., Brandão, R. C. B., Martinelli, C. B. M., & Pignaton, T. B. (2016). Improving gingival smile by means of guided bone regeneration principles. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 21(3), 116-125. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.21.3.116-125.sar>.
- Freitag, F. (2013). Managing and treating tension-type headache. *The Medical clinics of North America*, 97(2), 281–292. <https://doi.org/10.1016/j.mena.2012.12.003>.
- Frevert, J. (2015). Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products. *Drugs in R&D*, 15(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s40268-014-0077-1>.
- Fujita, R. L. R., & Hurtado, C. C. N. (2019). Aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. *Revista Saber Científico*, 8(1), 120-133. <http://periodicos.saolucas.edu.br/index.php/resc/article/view/1269>.
- Gooriah, R., & Ahmed, F. (2015). OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a critical appraisal. *Therapeutics and clinical risk management*, 11, 1003–1013. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S76964>.
- Gordon, D., Finkelstein, I., Freund, B., & Dhawan, P. Botulinum Toxin Type-A in Pain Management. *Practical Pain Management*, 8(8). <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/interventional/injections/botulinum-toxin-type-pain-management>.
- Gregorich, E. (2019). How to write a review paper. *Crops, Soils, Agronomy News*, 64(1), 16-18. <https://doi.org/10.2134/csa2019.64.0115>.
- Headache Classification Committee Of The International Headache Society. (2018). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
- Huamani, M. A. U., Moreira, L. A., Araújo, N. S., Napimoga, M. H., Junqueira, J. L. C., & Miranda, M. E. (2017). Use of botulinum toxin type a in temporomandibular disorder. *RGO, Revista Gaúcha de Odontologia*, 65(2), 151-155. <https://doi.org/10.1590/1981-863720170002000093144>.
- Lei n. 5.081, de 24 de agosto de 1966. (1966). Regula o Exercício da Odontologia. Brasília, DF: Presidência da República.
- Li, S., Lian, Y. J., Chen, Y., Zhang, H. F., Ma, Y. Q., He, C. H., Wu, C. J., Xie, N. C., Zheng, Y. K., & Zhang, Y. (2014). Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up. *The Journal of Headache and Pain*, 15(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186%2F1129-2377-15-43>.
- Li, W., & Tang, M. (2020). Application of botulinum toxin in pregnancy and its impact on female reproductive health. *Expert opinion on drug safety*, 19(1), 83–91. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1707803>.

- Lopez, A. H., Aroesty, S. V., & Zolezzi, A. M. (2012). Lo que debe saber un cirujano general sobre el uso de toxina botulínica serotipo A. *Cirujano general*, 34(1), 58-64. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-00992012000100009&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-00992012000100009&lng=es&tlng=es).
- Marciano, A., Aguiar, U., Vieira, P. G. M., & Magalhães, S. R. (2014). Toxina botulínica e sua aplicação na odontologia. *Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde*, 4(1), 65-75, 2014. <http://periodicos.unincor.br/index.php/iniciacaocientifica/article/view/1554>.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, C. M. (2019). Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 28, 1-13. <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>.
- Miller, J., & Clarkson, E. (2016). Botulinum Toxin Type A: Review and Its Role in the Dental Office. *Dental clinics of North America*, 60(2), 509-521. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2015.11.007>.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *The BMJ*, 339(7716), 1-8, <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>.
- Nahai, F., Lorenc, Z. P., Kenkel, J. M., Fagien, S., Hirmand, H., Nestor, M. S., Sclafani, A. P., Sykes, J. M., & Waldorf, H. A. (2013). A Review of OnabotulinumtoxinA (Botox). *Aesthetic Surgery Journal*, 33(1) (supl.), 9S-12S. <https://doi.org/10.1177/1090820X12474632>.
- Nishimori, L. E., Foroni, C. R., Rauch, F. Z., Silva, C. O., & Corrêa, G. de O. (2015). Nevralgia Do Nervo Trigêmeo: Diagnóstico E Tratamento. *Uningá Review*, 22(2), 26-32. <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1628/1239>.
- Oliveira, A. F. F., Silva, G. A. M., & Almeida, D. M. X. (2016). Application of botulinum toxin to treat sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis patients: a literature review. *Einstein (São Paulo)*, 14(3), 431-434. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016RB3594>.
- Oliveira, M. D., & Valadão, I. F. (2018). A utilização da toxina botulínica em odontologia. *Ciência Atual-Revista Científica Multidisciplinar do Centro Universitário São José*, 9(1), 2-10. <https://revista.saojose.br/index.php/cafsj/article/view/288>.
- Padda, I. S., & Tadi, P. (2020). Botulinum Toxin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557387/>.
- Pedron, I. G. (2015). Aplicação da toxina botulínica associada à cirurgia gengival ressectiva no manejo do sorriso gengival. *Revista Da Faculdade De Odontologia - UPF*, 20(2), 243-247. <https://doi.org/10.5335/rfo.v20i2.4543>.
- Pedron, I. G. (2017). Aplicación de toxina botulínica tipo A para el manejo de la sonrisa gingival. *Revista del Ateneo Argentino de Odontologia*, 56(1), 21-24. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-869403>.
- Ribeiro, I. N. de S., Santos, A. C. de O., Gonçalves, V. M., & Cruz, E. F. da. (2014). O uso da toxina botulínica tipo "a" nas rugas dinâmicas do terço superior da face. *Revista da Universidade Ibirapuera*, 7(7), 31-37. <https://www.ibirapuera.br/seer/index.php/rev/article/view/13>.
- Rubis, A., & Juodzbalys, G. (2020). The Use of Botulinum Toxin A in the Management of Trigeminal Neuralgia: a Systematic Literature Review. *Journal of oral & maxillofacial research*, 11(2), 1-14. <https://doi.org/10.5037/jomr.2020.11202>.
- Senise, I. R., Marson, F. C., Progiante, P. S., & Silva, C. D. O. (2015). O uso de toxina botulinica como alternativa para o tratamento do sorriso gengival causado pela hiperatividade do lábio superior. *Revista Uningá Review*, 23(3), 104-110. <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1646>.
- Shehata, H. S., El-Tamawy, M. S., Shalaby, N. M., & Ramzy, G. (2013). Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia?. *The journal of headache and pain*, 14(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186%2F1129-2377-14-92>.
- Silva, A. A., Nepomuceno, D. G. F., Bomfim, L. M., Silva, L. A. M., Cunha, M. S. da, Albuquerque, S. C. de, Rocha, W. G., Lima, M. de O., Duque, A. F. C., & Tenório, J. F. N. (2020). Indicações para fins terapêuticos da toxina botulínica de tipo A no uso odontológico: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 58(58) (supl.), 1-10, <https://doi.org/10.25248/reas.e4348.2020>.
- Sipahi Calis, A., Colakoglu, Z., & Gunbay, S. (2019). The use of botulinum toxin-a in the treatment of muscular temporomandibular joint disorders. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*, 120(4), 322-325. <https://doi.org/10.1016/j.jomas.2019.02.015>.
- Souza, K. S., & Menezes, L. F. de. (2019). Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. *SALUSVITA*, 38(3), 767-780. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1052113>.
- Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8(1), 102-106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.
- Wieckiewicz, M., Grychowska, N., Zietek, M., Wieckiewicz, G., & Smardz, J. (2017). Evidence to Use Botulinum Toxin Injections in Tension-Type Headache Management: A Systematic Review. *Toxins*, 9(11), 1-8. <https://doi.org/10.3390/toxins9110370>.
- Yeh, Y. T., Peng, J. H., & Peng, H. P. (2018). Literature review of the adverse events associated with botulinum toxin injection for the masseter muscle hypertrophy. *Journal of cosmetic dermatology*, 17(5), 675-687. <https://doi.org/10.1111/jocd.12721>.
- Zhang, H., Lian, Y., Ma, Y., Chen, Y., He, C., Xie, N., & Wu, C. (2014). Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The journal of headache and pain*, 15(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-65>.