

Mecanismos de ação e indicações da Toxina Botulínica

Mechanisms of action and indication of Botulinum Toxin

Mecanismos de acción e indicaciones de la TXB

Recebido: 05/06/2023 | Revisado: 11/06/2023 | Aceitado: 12/06/2023 | Publicado: 16/06/2023

Manoel Lesser Francisco Filho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0328-3240>
Faculdade de Odontologia da APCD, Brasil
E-mail: manoel.lessner@gmail.com

Roberto Teruo Suguihara

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-2427>
Faculdade de Odontologia da APCD, Brasil
E-mail: rtsugui@gmail.com

Daniella Pilon Muknicka

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6791-7719>
Universidade Santo Amaro, Brasil
E-mail: muknicka@icloud.com

Resumo

A toxina botulínica (TXB) desempenha um papel crucial na harmonização orofacial, proporcionando benefícios estéticos e terapêuticos diversos. O tratamento de rugas e linhas faciais é uma das principais aplicações, já que a TXB relaxa os músculos responsáveis por essas rugas, resultando em uma aparência rejuvenescida. Além disso, a TXB é utilizada no tratamento de condições como bruxismo e disfunções da articulação temporomandibular, reduzindo a hiperatividade muscular e aliviando a dor associada. Os mecanismos de ação da TXB envolvem a inibição da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos. A toxina se liga aos receptores pré-sinápticos, impedindo a fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana celular e reduzindo a sua liberação. Isso resulta em uma diminuição da contração muscular, evitando a hiperatividade indesejada. Além disso, a TXB também pode reduzir a atividade das glândulas sudoríparas, sendo utilizada no tratamento da hiperidrose. É importante ressaltar que a ação da TXB é temporária, pois o organismo é capaz de regenerar os terminais nervosos e restaurar a função muscular ao longo do tempo. Portanto, a administração da TXB deve ser realizada por profissionais capacitados, levando em consideração a dose adequada, a técnica correta de aplicação e a avaliação individualizada de cada paciente. Reaplicações periódicas são necessárias para manter os resultados desejados. Dessa forma, o objetivo desse trabalho é realizar uma revisão narrativa da literatura que aborde os mecanismos de ação da TXB e sua relevância para os cirurgiões-dentistas especialistas em harmonização orofacial.

Palavras-chave: Toxinas Botulínicas Tipo A; Face; Relaxamento muscular.

Abstract

Botulinum toxin plays a crucial role in orofacial harmonization, providing diverse aesthetic and therapeutic benefits. The treatment of wrinkles and facial lines is one of the main applications, as botulinum toxin relaxes the muscles responsible for these wrinkles, resulting in a rejuvenated appearance. In addition, botulinum toxin is used in the treatment of conditions such as bruxism and temporomandibular joint disorders, reducing muscle hyperactivity and relieving associated pain. The mechanisms of action of botulinum toxin involve the inhibition of acetylcholine release in nerve terminals. The toxin binds to presynaptic receptors, preventing the fusion of acetylcholine vesicles with the cell membrane and reducing its release. This results in a decrease in muscle contraction, preventing unwanted hyperactivity. In addition, botulinum toxin can also reduce the activity of the sweat glands, being used in the treatment of hyperhidrosis. It is important to note that the action of botulinum toxin is temporary, as the body is able to regenerate nerve endings and restore muscle function over time. Therefore, the administration of botulinum toxin must be carried out by trained professionals, taking into account the adequate dose, the correct application technique and the individualized evaluation of each patient. Periodic reapplications are necessary to maintain the desired results. Thus, the objective of this work is to carry out a narrative review of the literature that addresses the mechanisms of action of botulinum toxin and its relevance for dentists specializing in orofacial harmonization.

Keywords: Botulinum Toxins, Type A; Face; Muscle relaxation.

Resumen

La TXB juega un papel crucial en la armonización orofacial, aportando diversos beneficios estéticos y terapéuticos. El tratamiento de las arrugas y líneas faciales es una de las principales aplicaciones, ya que la TXB relaja los músculos

responsables de estas arrugas, dando como resultado un aspecto rejuvenecido. Además, la TXB se utiliza en el tratamiento de afecciones como el bruxismo y los trastornos de la articulación temporomandibular, reduciendo la hiperactividad muscular y aliviando el dolor asociado. Los mecanismos de acción de la TXB implican la inhibición de la liberación de acetilcolina en las terminales nerviosas. La toxina se une a los receptores presinápticos, impidiendo la fusión de las vesículas de acetilcolina con la membrana celular y reduciendo su liberación. Esto se traduce en una disminución de la contracción muscular, previniendo la hiperactividad no deseada. Además, la TXB también puede reducir la actividad de las glándulas sudoríparas, siendo utilizada en el tratamiento de la hiperhidrosis. Es importante señalar que la acción de la TXB es temporal, ya que el organismo es capaz de regenerar las terminaciones nerviosas y restaurar la función muscular con el tiempo. Por tanto, la administración de la TXB debe ser realizada por profesionales capacitados, teniendo en cuenta la dosis adecuada, la técnica de aplicación correcta y la evaluación individualizada de cada paciente. Las reaplicaciones periódicas son necesarias para mantener los resultados deseados. Así, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión narrativa de la literatura que aborda los mecanismos de acción de la TXB y su relevancia para los odontólogos especialistas en armonización orofacial.

Palabras clave: Toxinas Botulínicas Tipo A; Cara; Relajación muscular.

1. Introdução

A toxina botulínica (TXB) desempenha um papel fundamental na prática da harmonização orofacial, oferecendo uma ampla gama de benefícios estéticos e terapêuticos. Uma das principais aplicações da TXB na harmonização orofacial é o tratamento de rugas e linhas faciais. Ao relaxar os músculos responsáveis pelas rugas de expressão, a TXB suaviza as linhas e proporciona uma aparência mais jovem e revitalizada (Dressler, 2016).

Além disso, a TXB é amplamente utilizada para tratar condições como o bruxismo e disfunções da articulação temporomandibular (ATM). Ao bloquear a liberação de acetilcolina nos terminais nervosos, a TXB reduz a hiperatividade muscular, aliviando a dor e o desconforto associados a essas condições. Isso resulta em uma melhoria significativa na função da mandíbula e na qualidade de vida dos pacientes (Serrera-Figallo et al., 2020).

Outro aspecto importante do papel da TXB na harmonização orofacial é a correção do sorriso gengival. Quando o sorriso revela uma quantidade excessiva de gengiva, pode afetar a estética facial e a confiança do indivíduo. A aplicação cuidadosa da TXB nos músculos responsáveis pelo levantamento do lábio superior pode reduzir a exposição excessiva da gengiva, resultando em um sorriso mais equilibrado e harmonioso (Polo et al., 2022).

A TXB exerce seu efeito por meio da inibição da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos. Quando administrada em doses adequadas, a TXB se liga seletivamente aos receptores pré-sinápticos, impedindo a fusão das vesículas contendo acetilcolina com a membrana celular. Isso resulta em uma diminuição da liberação de acetilcolina, o neurotransmissor responsável pela contração muscular (Dressler, Saberi & Barbosa, 2005).

Ao bloquear a liberação de acetilcolina, a TXB impede a contração muscular excessiva e indesejada. Isso é particularmente eficaz no tratamento de condições como espasmos musculares, distonias e hiperatividade muscular. Além disso, a TXB também é capaz de reduzir a atividade de glândulas sudoríparas, sendo utilizada no tratamento da hiperidrose (excesso de suor) em algumas regiões do corpo (Tinastepe, Küçük & Oral, 2015).

Por fim, vale ressaltar que a ação da TXB é temporária, uma vez que o organismo é capaz de regenerar os terminais nervosos e restaurar a função muscular. Isso faz com que o efeito da TXB seja temporário e necessite de reaplicações periódicas para manter os resultados desejados. É importante que a administração da TXB seja realizada por profissionais capacitados, levando em consideração a dose adequada, a técnica correta de aplicação e a avaliação individualizada de cada paciente (Kattimani et al., 2019).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão narrativa da literatura que aborde os mecanismos de ação da TXB e sua relevância para os cirurgiões-dentistas especialistas em harmonização orofacial. O objetivo é fornecer uma visão abrangente dos mecanismos subjacentes ao efeito da TXB, destacando sua importância para a prática da harmonização orofacial. Espera-se que esse estudo contribua para o aprofundamento do conhecimento dos cirurgiões-dentistas especialistas,

permitindo uma correta indicação da terapia com TXB, com base em evidências científicas sólidas e uma compreensão aprofundada dos mecanismos envolvidos.

2. Metodologia

Essa pesquisa trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de acordo com as especificações de Rother, 2007. A coleta de dados ocorreu nas bases PubMed, LILACS e Scielo, indicando no campo de pesquisa os seguintes descritores: “Toxina Botulínica”, “Mecanismo de Ação” e “Harmonização”.

Para a pesquisa avançada, correlacionando os termos, os operadores booleanos <and> e <or> foram utilizados. Não houve restrição para o tipo de literatura a ser inserido nas referências. A análise para seleção dos artigos foi do tipo qualitativa, integrando toda e qualquer metodologia de pesquisa.

3. Resultados e Discussão

A TXB é uma substância neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. Seu histórico remonta ao século XIX, quando foi identificada como a causa da doença botulismo, caracterizada por paralisia muscular grave. No entanto, com o avanço da ciência, descobriu-se que a TXB pode ser utilizada de forma terapêutica e estética, com aplicações diversas (Choudhury et al., 2021).

A bactéria *Clostridium botulinum* é o agente causador do botulismo, uma doença rara e grave que pode ser transmitida por alimentos contaminados. Essa bactéria anaeróbia é encontrada em solos e sedimentos em todo o mundo e produz uma toxina extremamente potente, conhecida como TXB. O *Clostridium botulinum* pode se multiplicar e produzir a toxina em condições de baixo teor de oxigênio, como alimentos enlatados mal processados ou armazenados inadequadamente. O botulismo é uma doença neurológica grave causada pela ingestão da TXB. Essa toxina atua bloqueando a liberação do neurotransmissor acetilcolina nas junções neuromusculares, levando a uma paralisia muscular flácida. O botulismo pode ser potencialmente fatal, pois a paralisia pode afetar os músculos respiratórios, causando dificuldade respiratória (Smith TJ, Hill KK, Raphael, 2015).

Uma pesquisa publicada por Pernu et al. (2020), descreveu que a bactéria representa uma séria preocupação em relação à segurança alimentar, devido à sua capacidade de produzir uma neurotoxina extremamente potente e esporos resistentes. A segurança desses produtos (salsichas) depende principalmente do tratamento térmico adequado e do armazenamento refrigerado. Neste estudo, foi constatada uma prevalência geral alta (32%) de *C. botulinum* em 74 amostras de salsichas vegetarianas provenientes de sete produtores diferentes. Concluiu-se que as salsichas vegetarianas embaladas a vácuo frequentemente contêm esporos de *C. botulinum* e podem representar um alto risco de crescimento bacteriano e produção de toxinas. Portanto, é essencial armazená-las a temperaturas abaixo de 3°C e garantir que sejam completamente reaquecidas antes do consumo.

Especialmente em se tratar da especialidade, a área de harmonização orofacial no Brasil tem ganhado destaque. Trata-se de uma especialidade da Odontologia que envolve procedimentos estéticos e terapêuticos para promover a harmonia facial, especialmente na região da face, boca e pescoço. Essa área abrange diversos tratamentos, como aplicação de TXB, preenchimento facial, bichectomia, entre outros, com o objetivo de melhorar a estética facial e a autoestima dos pacientes. Quanto à sua regulamentação no Brasil, houve um marco importante em 2019, quando o Conselho Federal de Odontologia (CFO) reconheceu oficialmente essa especialidade. A Resolução CFO 198/2019 estabelece que apenas cirurgiões-dentistas devidamente habilitados podem realizar os procedimentos. Além disso, o profissional deve possuir especialização na área e estar inscrito no Conselho Regional de Odontologia (CRO) de sua região (CFO, 2019).

Na área da harmonização orofacial, a TXB tem sido amplamente utilizada para tratar condições como bruxismo, sorriso gengival e assimetrias faciais. O bruxismo, caracterizado pelo ranger ou apertar dos dentes, pode ser amenizado com a aplicação da TXB nos músculos responsáveis pela mastigação, aliviando a tensão muscular e reduzindo o desgaste dos dentes (Dressler et al., 2005). Outra indicação comum é o tratamento do sorriso gengival, em que a pessoa expõe uma quantidade excessiva de gengiva ao sorrir. Nesses casos, a aplicação de TXB nos músculos elevadores do lábio superior pode ajudar a reduzir a exposição gengival, resultando em um sorriso mais harmônico.

Uma pesquisa realizada por Cengiz et al. (2020), foi conduzida para investigar a eficácia da TXB aplicada em diferentes músculos de pacientes com exposição gengival excessiva e avaliar o retorno ao valor basal de exposição gengival. Os resultados indicaram que a quantidade média de gengiva visível no grupo 1 foi de 4,92 mm no início do tratamento e 1,92 mm no 15º dia. No grupo 2, a quantidade média de gengiva visível foi de 4,58 mm no início do tratamento e 2,16 mm no 15º dia. Em ambos os grupos de tratamento, foi determinado que as medições no sexto mês não retornaram aos seus valores iniciais. A diminuição na aparência gengival no grupo 1 foi maior do que no grupo 2. Em ambos os grupos, observou-se que o aumento da satisfação dos pacientes foi alto, concluindo que para a correção do sorriso gengival, a injeção de TXB é considerada um método alternativo por ser eficaz e conservador e apresentar alta satisfação do paciente.

Além disso, a TXB pode ser utilizada para corrigir assimetrias faciais, como a assimetria do sorriso, por exemplo. Ao relaxar seletivamente os músculos faciais, é possível ajustar a altura dos lábios e o posicionamento da comissura labial, proporcionando um sorriso mais simétrico e equilibrado (Duruel et al., 2019). Uma revisão sistemática publicada por Cooper et al. (2017), discutiu que a assimetria facial tem forte correlação com domínios subjetivos, como prejuízo na interação social e percepção de autoimagem e aparência. As injeções de TXB representam uma técnica minimamente invasiva que é útil para restaurar a simetria facial em repouso e durante o movimento na paralisia facial crônica e potencialmente aguda. A TXB em combinação com fisioterapia pode ser particularmente útil. Atualmente, há escassez de dados; áreas para pesquisas adicionais são sugeridas. Um forte corpo de evidências pode permitir que o tratamento com TXB seja padronizado nacionalmente e recomendado no tratamento da paralisia facial.

Na odontologia, a TXB também tem seu papel. Ela pode ser empregada no tratamento do bruxismo, como já mencionado, e também na terapia da dor orofacial, como a cefaleia tensional. Através da redução da atividade muscular excessiva, a TXB auxilia no alívio da dor e no restabelecimento do bem-estar do paciente. Fernández-Núñez et al. (2019), em sua revisão sistemática concluíram que as infiltrações com TXB são um tratamento seguro e eficaz para pacientes com bruxismo, por isso seu uso se justifica na prática clínica diária, principalmente em pacientes diagnosticados com bruxismo severo.

Essa toxina possui um mecanismo de ação específico que a torna amplamente utilizada em diversas áreas da medicina. O primeiro mecanismo de ação da TXB é a inibição da liberação do neurotransmissor acetilcolina nas junções neuromusculares (Dressler et al., 2005). A toxina age impedindo a fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica, o que impede a liberação do neurotransmissor. Como resultado, ocorre o relaxamento muscular localizado, uma vez que a acetilcolina é responsável por transmitir o sinal nervoso para a contração muscular (Dressler et al., 2005). Além do relaxamento muscular, a TXB também possui um efeito analgésico. Acredita-se que esse efeito seja resultado da redução da liberação de substâncias inflamatórias, como o glutamato, que estão envolvidas na percepção da dor. Portanto, além de sua utilização estética para redução de rugas, a TXB também é utilizada no tratamento de condições dolorosas, como enxaqueca crônica e espasmos musculares (Choi et al., 2019).

Uma pesquisa publicada por Becker, 2020, discutiu que a TXB tipo A tem sido utilizada no tratamento da enxaqueca crônica há mais de dez anos e tem se mostrado uma opção bem tolerada para a terapia preventiva dessa condição. Pesquisas em andamento estão gradualmente revelando o mecanismo de ação da toxina na prevenção da enxaqueca. Devido ao fato de o seu

mecanismo de ação ser bastante diferente dos novos anticorpos monoclonais direcionados ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) ou ao seu receptor, é improvável que seja substituída por essas novas opções terapêuticas em grande medida. Ambas provavelmente permanecerão como ferramentas importantes tanto para os pacientes com enxaqueca crônica quanto para os médicos que os tratam. Esta revisão resume a evolução do uso da TXB no tratamento de cefaleias nas últimas décadas, destacando seu papel na prevenção da enxaqueca crônica e de outras dores de cabeça.

A TXB também atua no sistema nervoso autônomo, inibindo a liberação de neurotransmissores responsáveis pela transmissão de sinais nervosos para glândulas sudoríparas. Isso resulta na redução da sudorese excessiva em áreas tratadas com a toxina, como axilas, palmas das mãos e plantas dos pés. Esse efeito é utilizado no tratamento da hiperidrose, condição caracterizada por uma produção excessiva de suor (Nawrocki & Cha, 2020). Uma revisão sistemática publicada por Obed et al., 2021, concluiu que no caso de hiperidrose axilar focal, o uso da TXB demonstra uma redução significativa na produção de suor e oferece resultados superiores em relação à gravidade da doença e à qualidade de vida, conforme avaliado. No entanto, é importante observar que a qualidade da evidência disponível é moderada de maneira geral, e os estudos incluídos até o momento têm focado principalmente em períodos de testes de curto prazo. Portanto, há a necessidade de mais estudos que comparem a eficácia da BTX com os tratamentos de primeira linha para a hiperidrose, a fim de fornecer uma compreensão mais abrangente do seu potencial terapêutico.

O sistema nervoso autônomo é uma parte essencial do sistema nervoso responsável por regular as funções automáticas do organismo, sem a necessidade de intervenção consciente. É responsável por controlar uma ampla gama de processos internos, como a frequência cardíaca, a pressão arterial, a respiração, a digestão, a sudorese e a regulação da temperatura corporal. O sistema nervoso autônomo é dividido em duas partes principais: o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático. O sistema nervoso simpático é ativado em situações de estresse, emergência ou excitação. Ele prepara o corpo para a ação, aumentando a frequência cardíaca, dilatando os brônquios, liberando glicose no sangue, redirecionando o fluxo sanguíneo para os músculos e aumentando o estado de alerta. Por outro lado, o sistema nervoso parassimpático é ativado em momentos de repouso, relaxamento e digestão. Ele desacelera a frequência cardíaca, estimula a atividade gastrointestinal, promove a contração da bexiga e ajuda na conservação de energia (Gibbons, 2019).

Outro mecanismo de ação da TXB está relacionado ao seu efeito sobre as glândulas salivares. Quando administrada em quantidades adequadas, a toxina pode reduzir a produção de saliva, sendo útil no tratamento de condições como sialorreia (excesso de salivagem) em pacientes com distúrbios neurológicos ou que passaram por tratamentos de radioterapia (Ture et al., 2021).

Uma revisão sistemática publicada por Vashishta et al. (2013), discutiu que a análise incluiu oito estudos com um total de 181 pacientes (83 no grupo placebo e 98 no grupo ativo). Os resultados indicaram que a TXB tem um efeito significativo na redução da gravidade da salivagem em pacientes com sialorreia em comparação com o grupo controle placebo, utilizando modelos de efeitos aleatórios. Esse efeito foi observado tanto na população adulta quanto na população pediátrica. Além disso, tanto a TXB tipo A quanto a tipo B apresentaram efeitos semelhantes. É importante destacar que doses de TXB acima de 50 U mostraram efeitos mais pronunciados em comparação com doses menores ou iguais a 50 U. Os autores concluíram que a TXB é uma terapia clinicamente eficaz que melhora a gravidade da sialorreia em pacientes com sialorreia. Estudos futuros precisarão avaliar melhor a técnica e examinar as dosagens necessárias para alcançar os resultados ideais.

Por fim, a TXB também pode atuar sobre as fibras nervosas sensoriais, reduzindo a liberação de substâncias inflamatórias e modulando a sensibilidade cutânea. Esse efeito pode ser benéfico no tratamento de dores crônicas, como a neuralgia do trigêmeo. Além disso, a toxina também pode ter um efeito positivo no processo de cicatrização de feridas, por meio de sua ação anti-inflamatória localizada (Matak et al., 2019). Uma pesquisa publicada por Kaya e Ataoglu (2021), concluiu que de acordo com os resultados, a TXB em baixa dose pode ser considerada uma alternativa de tratamento em

pacientes que não podem usar placa oclusal por vários motivos, modulando a inflamação e diminuindo a dor na articulação temporomandibular.

4. Considerações Finais

Em conclusão, os mecanismos de ação da TXB são complexos e abrangentes, tendo um papel crucial na prática da harmonização orofacial. A compreensão aprofundada desses mecanismos por parte do cirurgião-dentista especialista em harmonização orofacial é fundamental para garantir a correta indicação da terapia aos pacientes. A TXB atua inibindo a liberação de acetilcolina nos terminais nervosos, bloqueando assim a contração muscular. Essa propriedade proporciona diversos benefícios estéticos e terapêuticos, como o tratamento de rugas faciais, bruxismo, sorriso gengival e disfunções da articulação temporomandibular. O cirurgião-dentista especialista em harmonização orofacial deve possuir uma compreensão detalhada da estrutura e função dos músculos faciais, bem como das técnicas de aplicação corretas. A correta indicação da terapia com TXB é essencial para evitar complicações indesejadas e garantir resultados estéticos naturais e harmônicos.

Sugere-se que futuros trabalhos na área da harmonização orofacial e aplicação da TXB se concentrem em aspectos como a investigação de novas técnicas de aplicação e dosagens, a fim de aprimorar os resultados e minimizar os possíveis efeitos colaterais. Além disso, seria interessante aprofundar os estudos sobre a interação da TXB com outros procedimentos estéticos faciais, buscando combinações sinérgicas que potencializem os benefícios e a longevidade dos resultados. Outra área promissora para pesquisas futuras seria a investigação dos efeitos da TXB em pacientes com condições orofaciais específicas, como pacientes com paralisia facial ou assimetrias faciais, visando desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas. Essas direções de pesquisa podem contribuir significativamente para a evolução da prática da harmonização orofacial e para a obtenção de resultados cada vez mais satisfatórios para os pacientes.

Referências

- Becker W. J. (2020). Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. *Toxins*, 12(12), 803.
- Cengiz, A. F., Goymen, M., & Akcali, C. (2020). Efficacy of botulinum toxin for treating a gummy smile. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 158(1), 50–58.
- Choi, J. E., Werbel, T., Wang, Z., Wu, C. C., Yaksh, T. L., & Di Nardo, A. (2019). Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. *Journal of dermatological science*, 93(1), 58–64.
- Choudhury, S., Baker, M. R., Chatterjee, S., & Kumar, H. (2021). Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. *Toxins*, 13(1), 58.
- Conselho Federal de Odontologia (CFO). (2019). Resolução CFO-198, de 29 de janeiro de 2019 Reconhece a Harmonização Orofacial como especialidade odontológica, e dá outras providências.
- Cooper, L., Lui, M., & Nduka, C. (2017). Botulinum toxin treatment for facial palsy: A systematic review. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery, JPRAS*, 70(6), 833–841.
- Dressler D. (2016). Botulinum toxin drugs: brief history and outlook. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria: 1996), 123(3), 277–279.
- Dressler, D., Saberi, F. A., & Barbosa, E. R. (2005). Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 63(1), 180–185.
- Duruel, O., Ataman-Duruel, E. T., Berker, E., & Tözüm, T. F. (2019). Treatment of Various Types of Gummy Smile With Botulinum Toxin-A. *The Journal of craniofacial surgery*, 30(3), 876–878.
- Fernández-Núñez, T., Amghar-Maach, S., & Gay-Escoda, C. (2019). Efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism: Systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 24(4), e416–e424.
- Gibbons C. H. (2019). Basics of autonomic nervous system function. *Handbook of clinical neurology*, 160, 407–418.
- Kattimani V, Tiwari RVC, Gufran K, Wasan B, Shilpa PH, Khader AA. Botulinum Toxin Application in Facial Esthetics and Recent Treatment Indications (2013-2018). *J Int Soc Prev Community Dent*. 2019;9(2):99-105.

- Kaya, D. I., & Ataoglu, H. (2021). Botulinum toxin treatment of temporomandibular joint pain in patients with bruxism: A prospective and randomized clinical study. *Nigerian journal of clinical practice*, 24(3), 412–417.
- Matak, I., Bölcskei, K., Bach-Rojecky, L., & Helyes, Z. (2019). Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. *Toxins*, 11(8), 459.
- Nawrocki, S., & Cha, J. (2020). Botulinum toxin: Pharmacology and injectable administration for the treatment of primary hyperhidrosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(4), 969–979.
- Obed, D., Salim, M., Bingoel, A. S., Hofmann, T. R., Vogt, P. M., & Krezdom, N. (2021). Botulinum Toxin Versus Placebo: A Meta-Analysis of Treatment and Quality-of-life Outcomes for Hyperhidrosis. *Aesthetic plastic surgery*, 45(4), 1783–1791.
- Pernu, N., Keto-Timonen, R., Lindström, M., & Korkeala, H. (2020). High prevalence of Clostridium botulinum in vegetarian sausages. *Food microbiology*, 91, 103512.
- Polo M. (2022). Botulinum Toxin and Smile Design. *Dental clinics of North America*, 66(3), 419–429.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm*, 20(2).
- Serrera-Figallo, M. A., Ruiz-de-León-Hernández, G., Torres-Lagares, D., Castro-Araya, A., Torres-Ferreros, O., Hernández-Pacheco, E., & Gutierrez-Perez, J. L. (2020). Use of Botulinum Toxin in Orofacial Clinical Practice. *Toxins*, 12(2), 112.
- Smith, T. J., Hill, K. K., & Raphael, B. H. (2015). Historical and current perspectives on Clostridium botulinum diversity. *Research in microbiology*, 166(4), 290–302.
- Tinastepe, N., Küçük, B. B., & Oral, K. (2015). Botulinum toxin for the treatment of bruxism. *Cranio : the journal of craniomandibular practice*, 33(4), 291–298.
- Ture, E., Yazar, A., Dunder, M. A., Bakdik, S., Akin, F., & Pekcan, S. (2021). Treatment of sialorrhea with botulinum toxin A injection in children. *Nigerian journal of clinical practice*, 24(6), 847–852.
- Vashishta, R., Nguyen, S. A., White, D. R., & Gillespie, M. B. (2013). Botulinum toxin for the treatment of sialorrhea: a meta-analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 148(2), 191–196.