

# USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA CORREÇÃO DO SORRISO GENGIVAL

*Use of botulinal toxin in the correction of gengival smile*

Keila Silva Souza<sup>1</sup>  
Lucilia Fonseca de Menezes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduanda em Odontologia. Faculdade Independente do Nordeste - FAINOR, Vitória da Conquista, BA, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Odontologia. Faculdade Independente do Nordeste - FAINOR, Vitória da Conquista, BA, Brasil.

SOUZA, Keila Silva e MENEZES, Lucilia Fonseca de. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019.

## RESUMO

**Introdução:** A beleza do sorriso representa uma expressão primordial na harmonização da face, e está diretamente ligada à autoestima do indivíduo. A atividade do sorriso é determinada pela contração de músculos específicos, e pode apresentar diferentes níveis de exposição gengival. Quando maior que 3mm é denominado sorriso gengival e gera uma condição esteticamente desagradável. Entre as suas diversas causas, a hiperatividade muscular se destaca. **Objetivo:** apresentar uma revisão de literatura a respeito da toxina botulínica, que se tornou uma ferramenta bastante utilizada como método

Recebido em: 05/04/2019

Aceito em: 16/07/2019

complementar ou exclusivo na correção do sorriso gengival. **Método:** Para a pesquisa, foram utilizados os seguintes descritores: toxina botulínica tipo A, estética dentária e *Clostridium botulinum*, utilizando os operadores booleanos AND e OR, inclusos artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola para descrever seu histórico, mecanismo de ação, durabilidade, indicações, contraindicações e técnica de aplicação. **Conclusão:** Conclui-se que o seu emprego como método de tratamento conservador pelo cirurgião-dentista é viável desde que possua conhecimento da anatomia facial, interações entre os músculos e farmacologia da neurotoxina, garantindo assim segurança, melhoria na estética do sorriso e satisfação do paciente.

**Palavras-chave:** Toxina botulínica tipo A. *Clostridium botulinum*. Estética dentária. Sorriso

## ABSTRACT

**Introduction:** *The beauty of the smile represents a primordial expression in the harmonization of the face and is directly linked to the self-esteem of the individual. Smile activity is determined by the contraction of specific muscles and may present different levels of gingival exposure. When bigger than 3mm, it is called gingival smile, and generates an aesthetically unpleasant condition. Among its many causes, muscular hyperactivity is highlighted.* **Objective:** *The objective of this work was to present a literature review about botulinum toxin, which has become a widely used tool as a complementary or exclusive method for gingival smile correction.* **Method:** *The following descriptors were used: Botulinum toxin type A, dental aesthetics and clostridium botulinum, using Boolean operators AND and OR, including articles in Portuguese, English and Spanish to describe their history, mechanism of action, durability, indications, contraindications and application technique.* **Conclusion:** *It is concluded that its use as a method of conservative treatment by the dental surgeon is feasible if it has a thorough knowledge of facial anatomy, interactions between muscles and neurotoxin pharmacology, thus ensuring safety, improvement in smile aesthetics and patient satisfaction.*

**Key words:** *Botulinum toxin type A. Clostridium botulinum. Aesthetic dentistry. Smile.*

SOUZA, Keila Silva e MENEZES, Lucilia Fonseca de. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019.

SOUZA, Keila Silva e MENEZES, Lucilia Fonseca de. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019.

## INTRODUÇÃO

A Odontologia estética aumentou muito seu leque de procedimentos e alternativas de tratamento nos últimos anos e, apesar da beleza do sorriso ser algo subjetivo, que varia de acordo com fatores como época, região e cultura, representa uma expressão primordial na harmonização da face (PEDRON, 2016).

Para o sorriso ser classificado como estético, é ideal que haja uma boa disposição no conjunto dentogengival, 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 (DURIGON *et al.*, 2018; DÍEZ-PÉREZ *et al.*, 2016).

A formação do sorriso é composta por dois estágios: o voluntário e o espontâneo. No primeiro, ocorre elevação do lábio, causada pelo músculo elevador do lábio superior em direção ao sulco nasolabial, sendo mais bem controlado. Já no segundo, é marcado por apresentar maior contração desse mesmo músculo envolvendo também o zigomático maior e as fibras superiores do bucinador. Isso possibilita ao cirurgião-dentista uma avaliação da presença ou não de exposição do tecido gengival exagerada, conhecido como sorriso gengival (SEIXAS *et al.*, 2011; GAETA *et al.*, 2015).

A erupção dental passiva alterada, o crescimento excessivo da maxila e o lábio superior curto e hiperativo ao sorrir são fatores etiológicos do sorriso gengival (FERREIRA, 2016; OLIVEIRA, 2011). Entre as formas de tratamentos, existem as cirurgias gengivais como gengivectomia e gengivoplastia, cirurgia ortognática e, em casos decorrentes de hiperatividade muscular, o reposicionamento labial, a miectomia e a toxina botulínica (BRITO *et al.*, 2016).

A partir da descoberta do cientista belga Emile Pierre Van Ermenegem, que identificou a bactéria *Clostridium botulinum* como responsável por sintetizar a toxina botulínica, houve o crescimento do interesse na sua pesquisa em favor dos seres humanos (CARRUTHERS *et al.*, 2013). A toxina é utilizada como um meio de tratamento positivo, menos invasivo, seguro (quando bem utilizado) e de rápido resultado em comparação aos métodos cirúrgicos. É considerada, portanto, como primeira escolha para tratamento do sorriso gengival provocado por hiperatividade muscular (PEDRON, 2016; PEDRON & AULESTIA-VIERA, 2016).

Desse modo, o objetivo do trabalho foi, por meio de uma revisão de literatura, abordar a toxina botulínica, que se tornou uma ferramenta bastante utilizada como método complementar ou exclusivo na correção do sorriso gengival, explicando seu histórico,

mecanismo de ação, durabilidade, indicações, contraindicações e técnica de aplicação.

## METODOLOGIA

A busca dos artigos para realizar a revisão de literatura ocorreu entre os meses de julho de 2018 e fevereiro de 2019, e se deu por meio das bases de dados *online* Publisher Medline (PubMed), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Google Acadêmico, a partir do cruzamento dos seguintes descritores: toxina botulínica tipo A, estética dentária e *Clostridium botulinum*, utilizando os operadores booleanos AND e OR. Os critérios de inclusão foram: artigos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais, nos idiomas português, inglês e espanhol, entre os anos de 2009 e 2018, disponíveis integralmente. Cartas ao editor e editoriais foram adotados como critérios de exclusão. O desenvolvimento do trabalho ocorreu a partir das publicações selecionadas e referenciadas na bibliografia.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Histórico da toxina botulínica

Em 1822, o médico Alemão Justin Kerner analisou um grupo de indivíduos que, após ingerirem salsinhas, apresentaram sintomas de paralisia progressiva dos músculos (CHEN *et al.*, 2012). Durante anos de estudos, cientistas identificaram uma bactéria anaeróbica produtora da toxina capaz de limitar a atividade da musculatura local, que foi denominada *Clostridium botulinum*, por Emile Pierre Van Ermengem e a patologia denominada botulismo (CARRUTHERS *et al.*, 2013).

O botulismo pode ocorrer através da ingestão de alimentos contaminados, feridas expostas ao ambiente, injeção ou inalação. Seu diagnóstico se dá a partir dos sintomas característicos que começam a se manifestar 24 horas após contato excessivo com a toxina, sendo eles: náuseas, xerostomia, visão dupla, diarreia e, em destaque, paralisia muscular. Em casos mais graves, ocorre a paralisia dos músculos respiratórios, levando à morte. Por ser considerada de alta

SOUZA, Keila Silva e MENEZES, Lucilia Fonseca de. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019.

SOUZA, Keila Silva e MENEZES, Lucilia Fonseca de. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019.

toxicidade, foi manuseado como arma biológica por Estados Unidos, Irã, Iraque, Síria, Coreia do Norte e União Soviética durante a segunda guerra mundial, até que fosse encerrada sua utilização de forma letal em 1972 (SPOSITO, 2009). Existem sete sorotipos da toxina botulínica (A, B, C, D, E, F e G), porém o tipo A se tornou o mais utilizado por sua disponibilidade e potência nos seres humanos (LOPEZ *et al.*, 2012).

A descoberta da toxina também despertou interesse no meio científico, e, no ano de 1970, o Dr. Alan Scott, cirurgião oftalmologista da Califórnia, iniciou experimentos com a substância, através de aplicações em macacos verificando sua eficácia no tratamento do estrabismo, distúrbio em que os olhos perdem seu alinhamento correto. A partir do sucesso dos resultados, houve aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) do emprego da toxina para fins terapêuticos, denominada primeiramente de Oculinum e posteriormente de Botox (Allergan). A Dra. Jean Carruthers, que trabalhou com o Dr. Scott, observou alguns efeitos colaterais como a diminuição de rugas na glabella durante o tratamento de pacientes com blefarospasmo, contração involuntária dos músculos palpebrais. Carruthers deu continuidade ao estudo da toxina botulínica para maiores evidências de seu uso também na área estética e, em 2001, no Canadá, ocorreu a primeira aprovação para essa finalidade. Desde então, a sua popularidade só aumenta e hoje já é usada mundialmente para diversas indicações (CARRUTHERS, 2013). No Brasil, são encontradas pelos nomes comerciais Botox (Allergan), Dysport (Ipsen), Xeomin (Merz), Prosigne (Cristália) e Botulift (Bérgamo) (SPOSITO, 2014).

## Mecanismo de ação

A contração muscular ocorre através da ação dos neurotransmissores localizados nos terminais do nervo autônomo e colinérgico, que ultrapassam a membrana celular com ajuda de proteínas específicas e percorrem até a junção neuromuscular, estimulando a movimentação do músculo (CHEN *et al.*, 2012). A toxina botulínica exerce seu principal efeito na junção neuromuscular, produzindo um bloqueio na liberação da acetilcolina, gerando uma diminuição da potência da contração muscular. Esse efeito se torna útil em casos de movimentação excessiva ou inapropriada do músculo (SENISE *et al.*, 2015). Sua atividade ocorre em duas etapas. Na primeira há uma paralisação do músculo local, e essa etapa se subdivide em quatro: ligação celular; internalização; translocação; e a proteólise de proteínas específicas do complexo SNARE. Na segunda etapa

ocorre o restabelecimento do processo normal de contração muscular. Alguns autores citam que há uma regeneração dos terminais nervosos motores e das proteínas específicas SNAP-25, enquanto outros entendem que há formação de novos receptores de acetilcolina e, por essa razão, seu efeito é considerado transitório (HWANG, 2009; PEDRON, 2017).

A molécula da toxina botulínica é sintetizada na forma de uma cadeia polipeptídica de 150 kilodaltons (kDa), composta por uma cadeia leve de 50 kDa e uma cadeia pesada de 100 kDa, que permanecem ligadas garantindo sua atividade biológica. A cadeia pesada é responsável pelo transporte da toxina até a célula motora, garantindo a ligação, a internalização e a translocação da cadeia leve para citoplasma celular, que, por sua vez, é responsável por clivar as proteínas específicas SNAP-25, inibindo a contração muscular (BAGRAMYAN *et al.*, 2013). O mecanismo de ação ocorre pelas seguintes etapas:

- a) Ligação: depois da aplicação, a toxina botulínica é transportada até os terminais nervosos motores e se liga à membrana da célula motora (GOORIAH & AHMED, 2015).
- b) Internalização: após a ligação na célula motora, a cadeia pesada faz a internalização da toxina por endocitose para o meio intracelular, local onde ocorre a ativação de sua ação (CHEN *et al.*, 2012).
- c) Translocação: uma vez no interior da célula motora, a cadeia pesada da toxina promove a translocação da cadeia leve para o citoplasma celular. Essa é a parte ativa da neurotoxina e responsável por inibir a liberação de neurotransmissores como acetilcolina, através da quebra das proteínas específicas do complexo SNARE (GOORIAH & AHMED, 2015).
- d) Proteólise de proteínas específicas do complexo SNARE: as proteínas específicas denominadas de SNAP-25 se encontram na membrana da célula nervosa e são responsáveis pelo transporte da acetilcolina até a junção neuromuscular, promovendo a contração do músculo local. Devido à quebra dessas proteínas, a acetilcolina não chega à junção neuromuscular e, desse modo, o músculo permanece paralisado (GOORIAH & AHMED, 2015).

SOUZA, Keila Silva e MENEZES, Lucilia Fonseca de. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019.

SOUZA, Keila Silva e MENEZES, Lucilia Fonseca de. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019.

## Durabilidade

As limitações quanto à durabilidade do efeito da toxina botulínica devem ser explicadas para os pacientes, pois características como a região de interesse do tratamento, intervalo entre as aplicações e hiperatividade muscular intensa, podem diminuir seu efeito, necessitando de uma nova intervenção em menos tempo (SENISE *et al.*, 2015). Apesar de ocorrer variações entre os indivíduos, sua ação inicial ocorre do terceiro ao décimo dia de aplicação, com efeito visível no décimo quarto dia e pode se prolongar por até seis meses, quando há um restabelecimento da atividade muscular normal (PAULO *et al.*, 2018). Estudos mostram que há pouco fundamento a respeito da durabilidade no efeito da toxina botulínica relacionado à hiperatividade muscular. É possível que os resultados permaneçam estáveis por um período de dois a três meses (CHAGAS *et al.*, 2018)

Por ser uma substância estranha, o corpo pode induzir uma resposta imune de acordo com a dose e quantidade de aplicações (antes do tempo apropriado), produzindo o chamado anticorpo neutralizante, que permite uma falha na ação da toxina botulínica, reduzindo ou eliminando seu benefício clínico (LOPEZ *et al.*, 2012). Nem toda resposta imune irá minimizar o efeito da toxina, apenas aquelas que conseguem se ligar à molécula da toxina, neutralizando sua ação biológica (COHEN & SCUDERI, 2017). Para diminuir o risco do aparecimento desse anticorpo contra a toxina, é recomendado um período mínimo de três meses entre as aplicações (TRUONG *et al.*, 2013). Estudos sobre a toxina botulínica declaram que seu efeito em curto prazo no organismo humano é reconhecido, porém é necessário que se desenvolva mais estudos para comprovarem seu comportamento em longo prazo (SILVA *et al.*, 2017).

## Indicações e contraindicações

A autorização para introdução de um determinado medicamento no mercado é feita através de uma avaliação técnico-científica, para garantir a segurança, a eficácia e a qualidade do produto. Deste modo, o termo *off-label* corresponde à utilização do medicamento fora do âmbito das indicações aprovadas na bula. Essa prática não é proibida no Brasil, desde que haja responsabilidade do profissional, autorização do paciente, e que apresentem estudos comprovando ser benéfica e segura para o tratamento (PEREIRA, 2014; PEREIRA & RAU, 2013).

A toxina botulínica apresenta indicações e contraindicações em sua bula. É indicado o BOTOX (Allergan, São Paulo, Brasil) para tratamento de estrabismo e blefaroespasma associado a distonia, distonia cervical, espasmo hemifacial, espasticidade muscular, linhas faciais hiperkinéticas, hiperidrose focal palmar e axilar, bexiga hiperativa neurogênica e migrânea crônica. O DYSPORT (Ipsen, São Paulo, Brasil) é indicado para distonia cervical/torcicolo espasmódico, blefaroespasma espasmo hemifacial, hiperidrose axilar e palmar em adultos, linhas faciais hiperfuncionais, espasticidade de membros superiores ou inferiores em pacientes adultos pós-AVC, deformidade em pé equino espástico, em pacientes adultos com espasticidade pós-AVC, deformidade em pé equino dinâmico, em pacientes pediátricos com paralisia cerebral (idade superior a dois anos). O PROSIGNE (Cristália, São Paulo, Brasil) é indicado para estrabismo, blefaroespasma, espasmo hemifacial, torcicolo espasmódico, distonia cervical, espasticidade, paralisia cerebral, reabilitação muscular, rugas de expressão da testa, glabella, ao redor dos olhos, boca e platisma e hiperidrose em adultos. O XEOMIN (Merz, São Paulo, Brasil) é indicado para blefaroespasma, distonia cervical em adultos, espasticidade dos membros superiores em adultos, linhas faciais hiperkinéticas. E por fim o BOTULIFT (Bérgamo, São Paulo, Brasil) é indicado para blefaroespasma, espasmo hemifacial, deformidade do pé equino devido à espasticidade em pacientes pediátricos com paralisia cerebral e linhas faciais (SPOSITO, 2014). Os cirurgiões-dentistas também utilizam a toxina para tratamento de bruxismo, hipertrofia do masseter, disfunções temporomandibulares, sialorréia, sorriso assimétrico, sorriso gengival, dor orofacial, queilite angular e pós-operatório de cirurgias periodontais (MARCIANO *et al.*, 2014).

A contraindicação do BOTOX é para indivíduos que apresentam alergia aos componentes da fórmula, processo infeccioso no local da injeção, tratamento concomitante aminoglicosídeo ou estreptomicina devido interação medicamentosa que potencializa sua ação, distúrbios generalizados da atividade muscular, distúrbios do sangramento e uso de anticoagulantes, injeção intramuscular, gravidez e lactação, apesar de não existir evidências que comprovem seu efeito nocivo ao feto. O DYSPORT, além das mesmas contra-indicações, também não é indicado para pacientes alérgicos a lactose. O PROSIGNE é contraindicado para aqueles que possuem história de reação anafilática, alergia aos componentes da fórmula, doenças cardíacas, hepáticas, pulmonares, tuberculose ativa, mulheres grávidas e crianças com idade inferior a 12 anos de idade. O XEOMIN e o BOTULIFT apresentam todas as contraindicações do PROSIGNE (SPOSITO, 2014). Além disso, há contraindicação em casos de distúrbios neuromuscu-

SOUZA, Keila Silva e MENEZES, Lucilia Fonseca de. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019.

SOUZA, Keila Silva e MENEZES, Lucilia Fonseca de. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019.

lares como miastenia grave, esclerose amiotrófica lateral, miopatias e síndrome de Lambert Eaton, pois já há uma inibição na liberação da acetilcolina da placa motora (MARCIANO *et al.*, 2014).

## Músculos relacionados com o sorriso gengival

Os músculos encontrados no terço médio e inferior da face, responsáveis pela formação do sorriso são: levantador do lábio superior, levantador do lábio superior e da asa do nariz, zigomático maior e menor. Os músculos do ângulo da boca, orbicular da boca, risório e depressor do septo nasal participam menos, sendo esse último o que apresenta menor atividade (PEDRON, 2014; DINKER *et al.*, 2014).

O músculo levantador do lábio superior tem origem na região infraorbitária, inserção no lábio superior e apresenta função na elevação do sorriso. O levantador do lábio superior e da asa do nariz tem origem no processo frontal da maxila e inserção na asa do nariz e lábio superior, apresenta função tanto na elevação do sorriso quanto na dilatação da área da narina. O músculo zigomático menor tem origem no corpo do osso zigomático e inserção no lábio superior, apresenta função no tracionamento superior posterior labial. O músculo zigomático maior tem origem no processo temporal do osso zigomático e inserção no ângulo da boca, apresenta função no tracionamento superior posterior do ângulo da boca (TAMURA, 2010).

A hiperatividade dos músculos da face relacionados com o sorriso pode causar uma exposição gengival exagerada, gerando uma condição esteticamente desagradável (PEDRON & SILVA, 2017). A utilização da toxina botulínica tem se tornado uma ferramenta útil, apresentando resultados satisfatórios nesses casos. No entanto, é essencial uma avaliação do paciente antes do tratamento, uma vez que a anatomia muscular facial varia entre os indivíduos (DALL’MAGRO *et al.*, 2015).

## Técnica de aplicação

A toxina obtida a partir da bactéria *Clostridium botulinum* é apresentada em um frasco na forma liofilizada em albumina humana, sendo necessária diluição em soro fisiológico estéril 0,9% para posterior aplicação (SENISE *et al.*, 2015). A técnica de aplicação da toxina botulínica é de fácil execução quando realizada por um profissional capacitado, sendo fundamental o conhecimento sobre o mecanismo de ação da toxina e detalhes na anatomia dos músculos

faciais, garantindo resultados satisfatórios e a segurança do paciente (MILLER & CLARKSON, 2016).

Durante o sorriso ocorre elevação de um grupo muscular específico, que apresenta localização e função distintas. O sorriso gengival pode ser classificado como anterior, posterior, misto ou assimétrico. O tratamento para cada um deles ocorre de uma maneira específica. Para o sorriso com exposição anterior, a técnica de aplicação da toxina é feita na região lateral da asa do nariz, atingindo o músculo elevador do lábio superior e a asa do nariz. Para o sorriso com exposição posterior, a técnica de aplicação ocorre com primeira administração em região de maior marcação do sulco nasolabial, e a segunda 2cm ao lado da primeira, em sentido à linha tragus, atingindo músculo zigomático maior e menor. No sorriso misto, a forma de aplicação é a união das duas técnicas citadas anteriormente. Na assimetria do sorriso, utiliza-se a técnica que se encaixa melhor, a depender do nível de exposição gengival, com doses diferentes entre os lados da face (PEDRON, 2014).

Quando o sorriso gengival é classificado de acordo com sua gravidade (de leve a moderado), são usados três locais de aplicação da toxina botulínica, sendo eles, região do músculo elevador do lábio superior e da asa do nariz nos lados direito e esquerdo e o músculo depressor do septo nasal. Quando ele é classificado como grave, são indicados mais dois locais complementares na aplicação para que se obtenha melhor resultado, que são os da região do músculo elevador do lábio superior e do músculo zigomático (MAIO et al., 2017).

## CONCLUSÃO

A Odontologia atual utiliza a toxina botulínica para correção do sorriso gengival causado pela hiperatividade muscular e tem mostrado excelentes resultados através da sua técnica rápida, segura e menos invasiva. Mesmo apresentando efeito temporário, vem despertando grande interesse por parte do público em geral, já que permite uma ampla variedade de tratamento tanto estético quanto funcional, usada mundialmente em finalidades médicas e odontológicas. O cirurgião-dentista deve dominar a anatomia facial, estar capacitado para as aplicações nos músculos-alvo e atuar somente em sua respectiva área de competência, promovendo segurança, conforto e satisfação aos pacientes. Entretanto, como o efeito da toxina não é algo definitivo e precisa ser reaplicada no período correto, é necessário que haja mais estudos para comprovar seu efeito ao organismo humano em longo prazo.

SOUZA, Keila Silva e MENEZES, Lucilia Fonseca de. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019.

SOUZA, Keila Silva e MENEZES, Lucilia Fonseca de. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019.

## REFERÊNCIAS

BAGRAMYAN, K.; KAPLAN, B.E.; CHENG, L.W.; STROTMEIER, J.; RUMMEL, A.; KALKUM, M. Substrates and Controls for the Quantitative Detection of Active Botulinum Neurotoxin in Protease-Containing Samples. *Analytical Chemistry*, Champaign-Urbana, v. 85, n. 11, p. 5569-5576, 2013.

BRITO, E.C.D.; ALVES, W.A.; SOUSA, J.N.L.; RODRIGUES, R.Q.F.; SOUZA, M.M.L. Gengivectomia/gengivoplastia associada à toxina botulínica para correção de sorriso gengival. *Revista periodontia*, Taubaté, v.26, n. 3, p.50-56, 2016.

CARRUTHERS, J.; KANE, M.A.C.; FLYNN, T.C.; HUANG, P.; KIM, S.D.; SOLISH, N.; KAEUPER, G. The Convergence of Medicine and Neurotoxins: A Focus on Botulinum Toxin Type A and Its Application in Aesthetic Medicine—A Global, Evidence-Based Botulinum Toxin Consensus Education Initiative. *Dermatologic Surgery*, New York, v. 39, p. 493–509, 2013.

CHAGAS, T.F.; ALMEIDA, N.V.; LISBOA, C.O.; FERREIRA, D.M.T.P.; MATTOS, C.T.; MUCHA, J.N. Duration of effectiveness of Botulinum toxin type A in excessive gingival display: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Oral Research*, São Paulo, v. 32, n. 30, p.1-11, 2018.

CHEN, Z.P.; JR, J.G.M.; RODRIGUEZ, R.L.; SHUKLA, A.W.; TAPIA-NÚÑEZ, J.; OKUN, M.S. Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. *Journal Toxins*, Lausanne, v. 4, n. 11, p. 1196-1222, 2012.

COHEN, J.L.; SCUDERI, N. Safety and Patient Satisfaction of Abo-botulinumtoxinA for Aesthetic Use: A Systematic Review. *Aesthetic Surgery Journal*, Oxford, v. 37, n. 1, p.32-44, 2017.

DALL’MAGRO, A. K.; SANTOS, R.; DALL’MAGRO, E.; FIOR, B.; MATIELLO, C.N.; CARLI, J.P. Aplicações da toxina botulínica em odontologia. *SALUSVITA*, Bauru, v. 34, n.2, p.371-382, 2015.

DÍEZ-PÉREZ, R.; COSTA-BERENGUER, X.; BASCONES MARTÍNEZ, A. Cirugía plástica periodontal en dientes del sector anterior. *Avances em periodontia*, Madrid, v. 28, n. 3, p.147-154, 2016.

DINKER, S.; ANITHA, A.; SORAKE, A.; KUMAR, K. Management of gummy smile with Botulinum Toxin Type-A: A case report. *Journal of International Oral Health*, Mumbai, v. 6, n. 1, p. 111-115, 2014.

DURIGON, M.; ALESSI, B.P.; NEVES, M.; TRENTIN, M.S. Perception of dentists, dental students, and patients on dentogingival aesthetics. **Revista de Odontologia da UNESP**, São Paulo, v. 47, n. 2, p. 92-97, 2018.

FERREIRA, C.E.A.; BRANDÃO, R. C. B.; MARTINELLI, C.B.; PIGNATON, T. B. Improving gingival smile by means of guided bone regeneration principles. **Dental Press Journal of Orthodontics**, Maringá, v. 21, n. 3; p. 116-125, 2016.

GAETA, Vitória Basílio. **Sorriso gengival: complementação do tratamento conjugado Ortopedia Funcional e Ortodontia pela associação terapêutica entre toxina botulínica e cirurgia gengival ressectiva**. 2015. 19-27 p. Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Odontologia - Universidade Metodista de São Paulo, São Paulo, 2015.

GOORIAH, R.; AHMED, F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a critical appraisal. **Ther Clin Risk Manag**, Albany, v. 11, p. 1003-1013, 2015.

HWANG, W. S.; HUR, M. S.; HU, K. S.; SONG, W. C.; KOH, K. S.; BAIK, H. S.; KIM, S. T.; KIM, H. J.; LEE, K. J. Surface Anatomy of the Lip Elevator Muscles for the Treatment of Gummy Smile Using Botulinum Toxin. **The Angle Orthodontist**, Appletown, v. 79, n. 1, p.70-77, 2009.

LÓPEZ, A. H.; AROESTY, S. V.; ZOLEZZI, A. M. Lo que debe saber un cirujano general sobre el uso de toxina botulínica serotipo A. **Asociación Mexicana de Cirugía General A.C**, Mexico, D.C, v. 34, n. 1, p. 58-64, 2012.

MAIO, M.; WU, W.T.L.; GOODMAN, G.J.; MONHEIT, G. Facial Assessment and Injection Guide for Botulinum Toxin and Injectable Hyaluronic Acid Fillers: Focus on the Lower Face. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Philadelphia, v. 140, n. 3, p.393-404, 2017.

MARCIANO, A.; AGUIAR, U.; VIEIRA, P.G.M.; MAGALHÃES, S.R. Toxina botulínica e sua aplicação na odontologia. **Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde**, Betim, v. 4, n. 1, p.65-75, 2014.

MILLER, J.; CLARKSON, E. Botulinum toxin type A review and its role in the dental Office. **Dental Clinics of North America**, Philadelphia, v. 60, n. 2, p. 509-521, 2016.

OLIVEIRA, M. T.; MOLINA, G.O.; MOLINA, R.O. Sorriso gengival, quando a toxina botulínica pode ser utilizada. **Revista Odontológica de Araçatuba**, Araçatuba, v. 32, n.2, p.58-61, 2011.

SOUZA, Keila Silva e MENEZES, Lucilia Fonseca de. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. **SALUSVITA**, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019.

SOUZA, Keila Silva e MENEZES, Lucilia Fonseca de. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019.

PEDRON, I. G. Cuidados no planejamento para a aplicação da toxina botulínica em sorriso gengival. **Revista Universidade Cidade de São Paulo**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 250-256, 2014.

\_\_\_\_\_. Utilização da toxina botulínica tipo A associado à cirurgia gengival ressectiva: relato de caso. **Revista periodontia**, Belo Horizonte, v. 24, n. 3, p. 35-39, 2014.

\_\_\_\_\_. A utilização da toxina botulínica em Odontologia. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**, São Paulo, v. 68, n.3, p. 244, 2014.

\_\_\_\_\_. Aplicação da toxina botulínica associada à cirurgia gengival ressectiva no manejo do sorriso gengival. **Revista da Faculdade de Odontologia**, Passo Fundo, v. 20, n. 2, p.243-247, 2015.

\_\_\_\_\_. Harmonização da Estética Dentogengivofacial. **Clínica – International Journal of Brazilian Dentistry**, São José, SC, v. 12, n. 2, p. 150-155, 2016.

\_\_\_\_\_. Aplicación de toxina botulínica tipo A para el manejo de la sonrisa gingival. **Revista Del Ateneo Argentino de Odontología**, Buenos Aires, v. 6, n.1, p. 21-24, 2017.

PEDRON, I. G.; SILVA, L.P.N. Aplicação da toxina botulínica associada à cirurgia gengival ressectiva na estética dentogengivofacial. **Revista Odontológica do Brasil-Central**, Goiânia, v.26, n. 77, p.57-60, 2017.

PEDRON, I. G.; AULESTIA-VIERA, P. V. La toxina botulínica como adyuvante em el tratamiento de la sonrisa gingival. **Revista Clinica de Periodoncia, implantología y rehabilitación oral**, Santiago, v.10, n. 2; p. 87-89, 2017.

PEREIRA, M. S. **A prática off label e os riscos associados à terapia medicamentosa sem orientação médica**. 2013. 1-21 p. Trabalho de Conclusão de Curso - Especialização em Vigilância Sanitária, Instituto de Farmácia/Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2013.

PEREIRA, P. A. C. F. **O uso off-label de medicamentos – as fronteiras entre evidência, inovação e regulação**. 2014. 1-116 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2014.

SEIXAS, M. R.; COSTA-PINTO, R. A.; ARAÚJO, T.M. Checklist dos aspectos estéticos a serem considerados no diagnóstico e tratamento do sorriso gengival. **Dental Press Journal of Orthodontics**, Maringá, v. 16, n. 2, p. 131-57, 2011.

SENISE, I. R.; MARSON, F. C.; PROGIANTE, P. S.; SILVA, C. O. O uso de toxina botulínica como alternativa para tratamento do sorriso gengival causado pela hiperatividade do lábio superior. **Revista UNINGÁ Review**, Maringá, v. 23, n. 3, p. 104-110, 2015.

SILVA, B. L.; PAULIN, R. F.; MISSON, L. B.; OLIVEIRA, J. M. L.; MARANHÃO, C. O uso da toxina botulínica na odontologia. **Revista Ciências e Odontologia**, Brasília, v.1, n.1, p.5-9, 2017.

SPOSITO, M. M. M. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. **ACTA FISIATR**, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 25-37, 2009.

SPOSITO, M. M. M. Toxinas botulínicas: conceito, diferenciação e indicações maduras. **Allergan**. p.1-8, 2014.

TAMURA, B. M. Anatomia da face aplicada aos preenchedores e à toxina botulínica - Parte II. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, Rio de Janeiro, v.2, n. 4, p. 291-303, 2010.

TRUONG, D. D.; GOLLOMP, S. M.; JANKOVIC, J.; LEWITT, P. A.; MARX, M.; HANSCHMANN, A.; FERNANDEZ, H. H.; XEOMIN, U. S.; BLEPHAROSPASM STUDY GROUP. Sustained efficacy and safety of repeated in cobotulinum toxinA (Xeomin) injections in blepharospasm. **Journal of Neural Transmission**, Viena, v. 120, n.9, p.1345-1353, 2013.

SOUZA, Keila Silva e MENEZES, Lucilia Fonseca de. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. **SALUSVITA**, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019.