



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**SORRISO E FACE EM HARMONIA: USO DE TOXINA
BOTULÍNICA E PREENCHEDORES DÉRMICOS COMO
COMPLEMENTO DOS TRATAMENTOS REABILITADORES NA
MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
IGOR DIAS COSTA
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**SORRISO E FACE EM HARMONIA: USO DE TOXINA
BOTULÍNICA E PREENCHEDORES DÉRMICOS COMO
COMPLEMENTO DOS TRATAMENTOS REABILITADORES NA
MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
IGOR DIAS COSTA
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor José Alexandre Reis

Setembro de 2022

AGRADECIMENTOS

Agradecimento sincero ao meu orientador, Prof. Doutor José Alexandre Reis, pela disponibilidade de tempo, cordialidade, profissionalismo, apoio e confiança para a elaboração e concretização desse trabalho.

Agradeço a minha esposa, aos meus amigos e colegas de turma, por todo o incentivo e encorajamento recebido.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família.

Ao meu pai, cirurgião-dentista, que, indiretamente e diretamente, influenciou-me no início dessa jornada acadêmica que agora se encerra e dá-se início a um novo ciclo.

A minha esposa que sempre me apoiou e incentivou incondicionalmente nessa nova etapa da minha vida.

Resumo

Muitos doentes têm dúvidas em relação ao resultado estético de um tratamento reabilitador e questionam ao médico dentista se irão parecer mais bonitos. Esta é uma interrogação difícil de responder, pois o resultado estético não depende apenas dos dentes. Outros elementos devem ser levados em consideração, tal como o posicionamento labial que tem influência na harmonia da face (Braz & de Paula Eduardo, 2020; Ren et al., 2021). Diversos parâmetros estéticos retratam dentes e gengiva num aspeto estático. Contudo, o sorriso é dinâmico e envolve lábios e músculos que atuam em conjunto. O tratamento com injetáveis, tais como a toxina botulínica e preenchedores dérmicos, são procedimentos que auxiliam o médico dentista a orquestrar uma reabilitação estética, que vai além dos tecidos dentários e periodontais (Cengiz et al., 2020; Chan et al., 2017; Ficho et al., 2021).

O objetivo da dissertação é realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso e aplicação de toxina botulínica e preenchedores dérmicos como complemento dos tratamentos reabilitadores na medicina dentária, tais como: redução/correção de sorriso gengival ou assimétricos e preenchimento de papila interdentária para a correção dos triângulos negros.

Este estudo será caracterizado por uma busca bibliográfica nas bases de dados online: PubMed/Medline, Lilacs, Science Direct, B-on, limitando-se a busca ao período de 2016 a 2022. Como critérios de inclusão será adotado artigos escritos em inglês, espanhol e português, o título e o abstract do artigo, assim como o desenvolvimento e a conclusão do artigo.

Palavras-Chave: toxina botulínica, ácido hialurónico, sorriso gengival, triângulos negros

Abstract

Many patients have doubts about the aesthetic result of a rehabilitation treatment and ask the dentist if they will look more beautiful. This is a difficult question to answer, as the aesthetic result does not depend only on the teeth. Other elements must be taken into account, such as lip positioning that influence facial harmony (Braz & de Paula Eduardo, 2020; Ren et al., 2021). Several aesthetic parameters portray teeth and gingiva in a static appearance. However, the smile is dynamic and involves lips and muscles that work together. Treatment with injectables, such as botulinum toxin and dermal fillers, are procedures that help the dentist to orchestrate an aesthetic rehabilitation that goes beyond dental and periodontal tissues (Cengiz et al., 2020; Chan et al., 2017; Ficho et al., 2021).

The objective of the dissertation is to carry out a literature review on the use and application of botulinum toxin and dermal fillers as a complement to rehabilitative treatments in dentistry, such as: reduction/correction of gingival or asymmetric smiles and filling of the interdental papilla for the correction of triangles black.

This study will be characterized by a bibliographic search in the online databases: PubMed/Medline, Lilacs, Science Direct, B-on, limiting the search to the period from 2016 to 2022. As inclusion criteria, articles written in English will be adopted, Spanish and Portuguese, the title and abstract of the article, as well as the development and conclusion of the article.

Keywords: botulinum toxin, hyaluronic acid, gummy smile, black triangles

ÍNDICE GERAL

INTRODUÇÃO.....	13
DESENVOLVIMENTO.....	15
1 DEMANDAS ESTÉTICAS	15
1.1 Sorriso e Face	17
1.2 Planeamento estético do sorriso	19
1.3 Análise Facial	21
2 TOXINA BOTULÍNICA	23
2.1 Mecanismo de ação e Imunogenicidade.....	24
2.2 Indicações Clínicas.....	26
2.3 Contraindicações	27
3 ÁCIDO HIALURÓNICO.....	29
3.1 Propriedades gerais e reológicas	30
3.2 Processo de Reticulação	31
3.3 Indicações Clínicas.....	33
3.4 Intercorrências	35
4 TOXINA BOTULÍNICA E O SORRISO GENGIVAL	37
4.1 Classificação e Etiologia do sorriso gengival.....	37
4.2 Opções de tratamento	38
4.3 Terapia com toxina botulínica, dose e ponto de injeção	39
4.4 Critérios de decisão para utilização de toxina	43
5 ACIDO HIALURÓNICO E TRIÂNGULOS NEGROS.....	45
5.1 Etiologia e diagnóstico dos triângulos negros	45
5.2 Opções de tratamento	47
5.3 Terapia com ácido hialurónico	49
5.4 Critérios de decisão para utilização de AH	53

CONCLUSÃO.....	55
BIBLIOGRAFIA	57
ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Características básicas do sorriso	19
Figura 2 - Características adicionais do sorriso	20
Figura 3 - Curva de referência vertical.....	21
Figura 4 - Botox®.....	23
Figura 5 - Dysport®	23
Figura 6 - Xeomin®	23
Figura 7 - Unidade Monomérica de ácido hialurônico.....	30
Figura 8 - Cadeias de AH	32
Figura 9 - Reticulação com éter diglicídico de 1,4-butanodiol (BDDE).....	33
Figura 10 - Yonsei point.....	39
Figura 11- Representação da exibição gengival e pontos de referência.....	40
Figura 12 - Ponto de Injeção.....	41
Figura 13 - Normal	46
Figura 14 - Classe I.....	46
Figura 15 - Classe II.	46
Figura 16 - Classe III.	46
Figura 17 - Presença de Triângulo negro entre o dente 11 e 12.	49
Figura 18 - Ponto de aplicação do AH.	49
Figura 19 - Resultado após três meses.....	50
Figura 20 - Ponto de Injeção do AH.....	51

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Unidades por tipo de toxina.....	24
Tabela 2 - Propriedades físico-químicas e reológicas do gel de AH.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS

ABO – Abobotulínica
AH – Ácido Hialurónico
BoNT-A – Toxina Botulínica tipo A
CB – Clostridium botulinum
DM – Desvio da linha média dentária
EA – Efeitos Adversos
FFL – Linha de fluxo facial
INCO – Incobotulínica
LLS - Elevadores do lábio superior
LLSAN - Elevadores do lábio superior e da asa do nariz
ML – Mililitros
NABs – Anticorpos neutralizantes
OO - Orbicular da boca
ONA – Onabotulínica
PIN – Papila Interdental
SG - Sorriso gengival
U – Unidade
UI Unidades Internacionais
ZM - Zigomático maior
ZMi - Zigomático menor

INTRODUÇÃO

Ao considerar os diferentes tipos de percepções estéticas de cada indivíduo no planeamento de uma reabilitação oral, o sucesso dos resultados dos tratamentos será favorecido. Os meios de comunicação em massa, tais como, a televisão, o cinema e as redes sociais são grandes influenciadores em demandas estéticas. Contudo, existem outros fatores que causam impacto nessas demandas. A idade, o status social, o nível de educação e as diferenças culturais são aspetos importantes a considerar na busca de um propósito estético (Sriphadungporn & Chamnannidiadha, 2017). A solicitação estética do doente deve estar de acordo com a percepção do médico dentista para melhor entender os objetivos de um tratamento (Parrini et al., 2016).

Lábios, mento e dentes são fundamentais na forma facial como um todo (Braz & de Paula Eduardo, 2020). O sorriso é um aspeto importante da estética facial e a sua análise está relacionada com a cor, forma, textura, alinhamento dos dentes e contorno gengival (Meereis et al., 2016; Sriphadungporn & Chamnannidiadha, 2017).

A estética do sorriso envolve harmonizar o tratamento dentário de maneira que o resultado seja o mais natural e impercetível possível. Diversos parâmetros são considerados essenciais para o planeamento estético, tais como, a relação da posição dos lábios com a linha do sorriso, excesso de exposição gengival ao sorrir, a quantidade de dentes mostrados em um sorriso, linha média dentária em harmonia com a linha média facial (Arroyo-Cruz et al., 2021).

A percepção estética pode ser variável, consoante as preferências individuais e influenciada pela cultura e etnia. O sorriso espontâneo é uma expressão da face que transmite emoções e sensações, o sorriso social é intencional e voluntário. Diversos parâmetros estão relacionados com a avaliação estética do sorriso e a sua análise é fundamental para o correto diagnóstico e planeamento de uma reabilitação oral (Khan et al., 2020).

A análise facial permite distinguir e avaliar as características de proporção, simetria, deformidade e volume da face do paciente. A face em geral, não é simétrica e as assimetrias não podem ser distinguidas como normais ou não. No planeamento estético de um sorriso, ao considerar a sua integração com a face, um resultado harmonioso pode ser mais favorável ao paciente, do que um resultado simétrico (Silva et al., 2019).

O planeamento do sorriso pode ser definido como uma metodologia que permite visualizar e analisar as características estéticas dos dentes, face e sorriso. Possibilita ter uma previsibilidade dos resultados do tratamento antes mesmo de iniciá-lo e melhora a comunicação do médico dentista com o doente e técnicos de prótese. Estão disponíveis diversas ferramentas e softwares para a realização do planeamento do sorriso, tais como, Smile Cloud (Biometrics), Photoshop CS6 – (Adobe Systems Incorporated), Keynote (Apple Inc.), Power Point (Microsoft Inc.), Planmeca Romexis Smile Design (PRSD) (Planmeca Romexis), CEREC SW 4.2 (Sirona Dental Systems Inc.), Aesthetic Digital Smile Design, Smile Designer Pro, DSD App (DSDApp LCC) e VisagiSMile (Web Motion LTD). Algumas dessas ferramentas de desenho fornecem um fluxo de trabalho apenas bidimensional (2D). Para produção de elementos protéticos em laboratório é necessária uma integração com outros softwares que utilizem um processo CAD/CAM (computer-aided design e computer-aided manufacturing)(Cervino et al., 2019).

Este estudo será caracterizado por uma busca bibliográfica nas bases de dados online: PubMed/Medline, Lilacs, Science Direct, B-on, limitando-se a busca ao período de 2016 a 2022. Como critérios de inclusão será adotado artigos escritos em inglês, espanhol e português, o título e o abstract do artigo, assim como o desenvolvimento e a conclusão do artigo.

DESENVOLVIMENTO

1 DEMANDAS ESTÉTICAS

Parrini et al. (2016), verificaram através de uma revisão sistemática de literatura quais elementos que mais influenciavam as pessoas na percepção estética da composição de um sorriso. Analisaram 6032 artigos e selecionaram 66 estudos. Concluíram que os fatores que mais comprometeram a estética do sorriso foram, a presença de diastemas nos incisivos centrais, sendo mais críticos na linha media, a disposição e alinhamento dos dentes nos arcos, a arquitetura e posicionamento labial, a exposição gengival e os desgastes dos incisivos centrais. Além disso, determinaram que os incisivos centrais superiores, seguido dos caninos foram os dentes mais importantes na definição da estética do sorriso.

Sriphadungporn & Chamnannidiadha (2017), avaliaram as diferenças na percepção estética do sorriso entre uma faixa etária mais jovem e mais velha. A partir de uma foto de sorriso feminino, realizaram modificações com três variantes estéticas a considerar: (1) posição da borda incisal dos incisivos centrais superiores; (2) exposição gengival dos dentes anteriores; e (3) presença de triângulos negros ou black spaces entre os incisivos centrais superiores. Concluíram que os indivíduos mais velhos, foram mais tolerantes aos triângulos negros e que tem preferência no cobrimento labial dos incisivos superiores. No grupo dos mais jovens, as exposições dos incisivos entre zero e dois milímetros em relação aos lábios superiores foram consideradas mais atraentes. O comprimento ou a posição da borda incisal não afetaram a percepção estética do sorriso em nenhum dos dois grupos.

Chan et al. (2017) investigaram como dentes e lábios afetam médicos dentistas e não médicos dentistas homens e mulheres na percepção estética de um sorriso. Foi aplicado um questionário de forma a avaliar fotografias aproximadas e do terço inferior da face de cinco indivíduos com a seguinte disposição: (1) dentes anteriores retraídos; (2) lábios em repouso; (3) sorriso ampliado; e (4) sorriso mostrando a face inferior. Como resultado do questionário, para os indivíduos não médicos dentistas, os lábios e os dentes tiveram a mesma importância estética para a composição do sorriso. Os detalhes estéticos dos dentes, tais como, posicionamento da borda incisal, translucidez e opacidade não tiveram grande importância tanto nas fotografias aproximadas ou do terço inferior da face. Os médicos dentistas tiveram uma percepção maior dos detalhes dentais nas fotografias

aproximadas, porém, nas fotografias do terço inferior, os detalhes não foram muito identificados. Concluíram que não apenas os detalhes dentários devem ser considerados em um planejamento estético do sorriso e sim o conjunto dinâmico dos lábios, tecidos moles e dentes.

Ren et al. (2021), realizaram um estudo para comparar as diferenças na avaliação da correlação entre atratividade facial e componentes faciais entre ortodontistas e pessoas não médicos dentistas. Foram analisadas 100 imagens de 50 homens e 50 mulheres através de um questionamento sobre os elementos da face, tais como, cabelos, olhos, sobrancelhas, nariz, lábios, dentes e mento. Concluíram que para as pessoas não médicos dentistas, o mento contribui mais para a atratividade facial e o para os ortodontistas foram os lábios. Para os dois grupos, a contribuição dos dentes para a atratividade facial foi significativamente menor do que lábios e mento.

Através de um estudo observacional, Arroyo-Cruz et al. (2021), investigaram as diferenças nos principais parâmetros do sorriso de indivíduos que representam uma população média e celebridades identificadas como tendo um sorriso estético. Os parâmetros analisados foram a linha do sorriso, o arco do sorriso, a relação entre as bordas incisais dos incisivos superiores e o lábio inferior, a largura do sorriso, o desvio da linha média dentária e facial, a inclinação da linha média dentária, os corredores bucais e a discrepância entre a angulação da linha interpupilar, da linha comissural e do plano oclusal. Os autores concluem que as maiores diferenças encontradas foram no arco e amplitude do sorriso, na inclinação da linha média entre a linha interpupilar e a linha comissural e entre a linha interpupilar com o plano oclusal. Em relação a linha do sorriso, bordas incisais com o lábio inferior e corredor bucal não foram encontradas diferenças significativas. Os sorrisos das celebridades foram caracterizados principalmente por não apresentar desvios ou inclinações da linha média interincisal maxilar, mostrar maior número de dentes no sorriso, terem bordas incisais paralelas ao lábio inferior (principalmente em mulheres) e terem o plano oclusal e plano comissural paralelo à linha interpupilar.

1.1 Sorriso e Face

As referências faciais podem ser determinantes no resultado do planeamento estético do sorriso. As linhas de referência da face e estruturas anatómicas possibilitam traçar eixos que servem como guia para estabelecer contorno gengival adequado, forma e alinhamento dentário. O plano horizontal e o plano sagital mediano são determinados de acordo com a linha interpupilar e referências anatómicas como glabella, nariz e mento. Dessa forma é possível estabelecer a linha média dentária e o plano oclusal. Esses parâmetros permitem traçar um esboço e relaciona a situação inicial e o desenho final. Além disso pode ser utilizado como um guia para o encerramento diagnóstico e confecção de mock-up para proporcionar uma maior previsibilidade do tratamento e melhora da comunicação com o paciente e laboratório (Meereis et al., 2016).

No planeamento estético do sorriso, além das expectativas e demandas do doente, devem ser considerados outros parâmetros estéticos para alcançar o sucesso e longevidade do tratamento. A análise facial e a relação gengiva, dentes e lábios constituem os principais aspetos a considerar em uma reabilitação. As linhas de referências horizontais dividem a face em três terços (superior, médio e inferior) e as verticais constituem a linha média facial, dentária e mandibular. Ambas determinam parâmetros estéticos que orientam a forma e tamanho dos dentes. A análise dento gengival inclui a posição do zênite, presença de triângulos negros, linha do sorriso e proporção dos corredores bucais (Omar & Duarte, 2018).

Braz & de Paula Eduardo (2020), através de um estudo sobre análise facial, discursaram sobre os aspetos importantes da estética facial e descreveram sobre os diferentes formatos faciais, tais como, ovalada, coração, arredondada e angular. Concluíram que formas faciais diferentes podem requerer abordagens diferentes e que o terço superior da face possuem aspetos semelhantes enquanto no terço inferior estão as maiores diferenças em relação a forma da face.

Cengiz et al. (2020), consideram o sorriso como uma expressão facial complexa, composta pela harmonia dos dentes, gengiva e lábios. Sendo os incisivos superiores a desempenhar um importante papel na formação da estética dentária em relação ao alinhamento, posição e tamanho. Quando em conjunto com a linha do zênite gengival e a posição deste da borda inferior do lábio superior não excede 4 mm, criam um sorriso esteticamente agradável, tanto para médicos dentistas, quanto para pacientes.

A relação entre o formato do dente e as características da face foram descritas por Romeo (2021) por meio de relatos de caso clínicos em doentes para reabilitação oral estética. O autor dividiu a face em componentes (linhas) verticais e horizontais. As linhas verticais permitem avaliar a linha média facial, a variação do deslocamento da linha média dentária e a inclinação do eixo do dente com a face. As linhas horizontais interpupilar, linha comissural e ângulo mandibular definem as relações do plano oclusal e as bordas incisais dos dentes superiores. Essa análise facial define a forma dos incisivos centrais superiores de acordo com o contorno facial de cada indivíduo. O autor conclui que no planeamento do sorriso, a harmonia dos dentes e face devem ter maior importância do que a simetria e medidas matemáticas perfeitas.

1.2 Planeamento estético do sorriso

Khan et al. (2020), realizaram um estudo transversal para avaliar as características de sorrisos não espontâneos em 157 estudantes de Medicina Dentária, 67 homens e 90 mulheres. Foram avaliadas as seguintes características (figuras 1,2):

- Linhas do sorriso: alto, médio e baixo;
- Arco do sorriso: consoante, reto e invertido;
- Tipo do sorriso: comissura, cúspide e complexo;
- Curvatura do lábio superior: para cima, para baixo e plano;
- Relação lábio dental: levemente tocante, sem tocar e coberto pelo lábio inferior;
- Dentes exibidos: caninos, primeiro pré-molar, segundo pré-molar e primeiro molar.



Figura 1- Características básicas do sorriso: (a) Linha do Sorriso Alto, (b) Linha do Sorriso Médio, (c) Linha do Sorriso Baixo, (d) Arco do Sorriso Consoante, (e) Arco do Sorriso Reto, (f) Arco do Sorriso Reverso, (g) Tipo de Sorriso da Comissura, (h) Tipo de Sorriso Cúspide, (i) Tipo de Sorriso Complexo (Khan et al., 2020).



Figura 2 - Características adicionais do sorriso: (a) Dentes exibidos até o canino, (b) Dentes exibidos até os primeiros pré-molares, (c) Dentes exibidos até segundos pré-molares, (d) Dentes exibidos até os primeiros molares, (e) Curvatura do lábio superior para cima, (f) Curvatura do lábio superior reto, (g) Curvatura do lábio superior para baixo, curvatura labial, (h) Lábio inferior tocando levemente os dentes anteriores superiores, (i) Relação labiodental sem tocar, (j) Dentes anteriores superiores cobertos pelo lábio inferior (Khan et al., 2020).

Da amostra estudada, verificaram que os sorrisos médios, sorrisos do tipo cúspide e curvatura labial para cima foram os mais frequentes. Em relação ao gênero, os sorrisos consonantais e menos amplos foram mais prevalentes nas mulheres. A curvatura do lábio superior pode afetar a posição do arco do sorriso (Khan et al., 2020).

A avaliação comparativa, realizada por Khan et al. (2020), da percepção e alterações na forma, posicionamento dos dentes, simetria facial e anormalidades oclusais demonstrou que diversos parâmetros estão relacionados com a avaliação estética do sorriso. A percepção estética pode ser variável, consoante as preferências individuais e influenciada pela cultura e etnia.

1.3 Análise Facial

Silva et al. (2019), apresentaram um novo conceito para análise facial, denominado de fluxo facial (FF). Os autores sugeriram uma nova curva de referência vertical para determinar um planeamento de sorriso de acordo com a análise facial. Essa curva conecta a glândula, nariz, filtro labial, mento e foi denominada de linha de fluxo facial (FFL) (figura 3). A direção da FFL pode ser orientada para a direita (lado verde), para a esquerda (lado vermelho) ou reta (neutro). Quando o nariz e mento fluem para lados opostos, a curva é denominada de fluxo facial curvo ou em forma de banana. A direção da curva facial permitirá a determinação de qual lado é verde ou vermelho. Quando o desvio ou inclinação da linha média tende para o lado verde, se torna menos perceptível, devido a acomodação ou encaixe com a arquitetura facial. Concluem que a face e sorriso são dinâmicos e muitas vezes assimétricos. O nariz e mento definem uma linha de referência vertical que certamente interfere com a linha média dentária. A FFL pode ser levado em consideração ao planejar sorrisos mais harmoniosos e naturais em faces assimétricas.

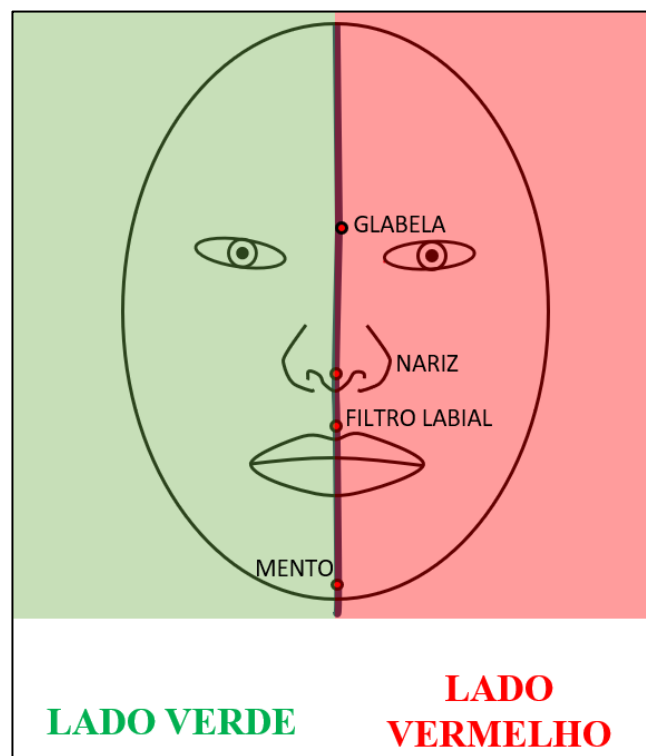


Figura 3 - Curva de referência vertical. (Adaptado de Silva et al., 2019)

2 TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica (BoNT) é uma neurotoxina, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* (CB), gram positiva e anaeróbica obrigatória. Foi usada pela primeira vez para tratar o estrabismo na década de 1970 e foi aprovado para uso humano pela Food and Drugs Safety Administration (FDA) dos EUA em 1989. Há oito sorotipos produzidos pela CB (A, B, C alfa, C beta, D, E, F e G), sendo o tipo A, o mais utilizado. Os diferentes sorotipos de BoNT possuem propriedades bioquímicas diferentes, contudo, tem um mecanismo de ação semelhante: paralisia e relaxamento muscular temporário. Esse efeito é desejado para reduzir a hiperatividade dos músculos de expressão, melhorar e eliminar linhas faciais hipercinéticas (rugas) (Cengiz et al., 2020; Duruel, 2019; Li et al., 2022; Samizadeh & de Boulle, 2018).

Atualmente, existem uma variedade de BoNT-A, produzidos por diversas empresas que diferem em termos de unidades, propriedades químicas, físicas e atividades biológicas. No entanto há três formulações conhecidas e aprovadas com limitações em vários países, tais como:

- (1) Toxina Onabotulínica A (figura 4) (ONA; Botox®/Vistabel®; Allergan Inc., Dublin, Irlanda);
- (2) Toxina Abobotulínica A (figura 5) (ABO; Dysport®/Azzalure®; Ipsen, Paris, França/Galderma, Lausanne, Suíça; e
- (3) Toxina Incobotulínica A (figura6) (INCO; Xeomin®/Bocouture®, NT 201; Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt, Alemanha) (Bellows & Jankovic, 2019; Samizadeh & de Boulle, 2018; Skaria et al., 2020).



Figura 4 - Botox®

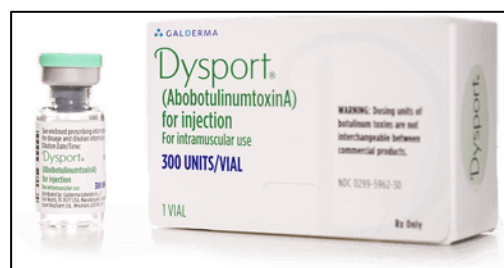


Figura 5 - Dysport®



Figura 6 - Xeomin®

A BoNT-A é apresentada comercialmente como um pó estável, estéril e seco a vácuo que é misturado com soluções salinas antes do uso, sendo a solução mais comum, o soro fisiológico estéril. Essas neurotoxinas possuem formulações e processos de fabricação diferentes com características únicas e, portanto, não devem ser intercambiáveis. Geralmente, uma unidade de Onabotulínica A é equivalente a uma unidade de Incobotulínica A e a 2,5 unidades de Abobotulínica A (tabela 1) (Bellows & Jankovic, 2019; Samizadeh & de Boulle, 2018; Skaria et al., 2020).

Tabela 1- Unidades por tipo de toxina (Adaptado de Bellows & Jankovic, 2019; Samizadeh & de Boulle, 2018; Sharia et al., 2020).

Tipo toxina	Onabotulínica A	Incobotulínica A	Abobotulínica A
Marca	Botox® / Vistabel®	Xeomin®/Bocouture®	Dysport®/Azzalure®
Unidade (U)	01	01	2,5

2.1 Mecanismo de ação e Imunogenicidade

A BoNT tem a capacidade de bloquear a libertação de neurotransmissores (acetilcolina) nas junções neuromusculares e por consequência diminuem ou reduzem a contração muscular. O principal mecanismo de ação da BoNT e mais importante para usos estéticos, envolve a paralisia neuromuscular transitória, por meio do processo de desnervação química. Ao injetar em um músculo, a BoNT-A, liga-se a um recetor pré-sináptico de alta afinidade da junção neuromuscular que permite a sua entrada por meio de endocitose. A seguir, ocorre a clivagem da proteína 25 associada ao sinaptossomal (SNAP-25) que desempenha um importante papel na libertação da acetilcolina durante a estimulação do nervo. Essa clivagem bloqueia a libertação da acetilcolina na fenda sináptica e impede que o estímulo nervoso atinja o músculo (Schlessinger et al., 2017).

Ao ocorrer a desnervação química, a reversibilidade dos efeitos causados pela BoNT-A, não será possível, até que a junção neuromuscular seja restaurada naturalmente, em aproximadamente três a seis meses. O período de duração é variado e pode depender da formulação, diluição, dosagem, técnica e local de aplicação (Pirazzini et al., 2017).

A não resposta do doente ao tratamento com BoNT-A pode estar atribuída a imunoresistência, devido a formação de anticorpos bloqueadores ou ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (NABs). A imunogenicidade refere-se à criação de anticorpos contra a medicação injetada e é conhecida como "efeito vacina". A não resposta terapêutica, pode ser primária e em todos os tratamentos subsequentes, ou secundária. A não resposta secundária ocorre em injeções subsequentes. A perda de resposta secundária pode ainda ser total ou parcial. São vários os fatores que influenciam na formação de anticorpos, tais como, propriedades de cada sorotipo, formulação, presença de proteínas acessórias não tóxicas associadas (lactose, albumina), fabricação e armazenamento da toxina. As características dos próprios doentes podem afetar as taxas de imunogenicidade. Os fatores de risco para o desenvolvimento da imunogenicidade podem incluir grandes doses por injeção, grandes doses cumulativas e além disso, intervalos de injeções de reforço cada vez mais curtos (Bellows & Jankovic, 2019).

Num estudo antigo de 1995 Jankovic & Schartz calcularam a prevalência de imunoresistência, dos pacientes tratados, é inferior a 5% (Jankovic J, 1995). Idealmente deve ser aplicado sempre uma dose mínima eficaz com o maior intervalo de tempo possível (Bellows & Jankovic, 2019).

As principais preparações de toxina, disponíveis comercialmente e comumente utilizadas (Botox®/Vistabel®, Dysport®/Azzalure®, Xeomin®/Bocouture®), envolvem proteínas não humanas que podem influenciar o sistema imunológico a formar anticorpos contra os antígenos estranhos introduzidos. A criação de anticorpos tem sido a principal causa de não resposta secundária da BoNT-A, contudo, dosagens insuficientes e injeções em sítios inadequados, também estão relacionados (Rahman et al., 2022).

A revisão sistemática de literatura e meta-análise, realizada por Rahman et al. (2022), demonstrou que diferentes tipos de BoNT-A entre indicações terapêuticas, possuem incidências imunológicas distintas. Os autores verificaram a prevalência de anticorpos formados após o tratamento com Abobotulínica A (ABO), Incobotulínica A (INCO) e Onabotulínica A (ONA). Concluíram que de acordo com a indicação de uso, a incidência de NABs foi maior nos casos de distonia (7,4%), seguido por espasticidade (6,7%) e problemas urológicos (6,2%). Ao agrupar por tipo de toxina botulínica, a ABO foi associada a maior incidência (7,4%). O tipo INCO e ONA, tiveram menor incidência de NABs, com 0,3%. A incidência geral do surgimento de anticorpos neutralizantes foi considerada relativamente baixa.

Um painel multidisciplinar internacional, revisou as evidências científicas publicadas sobre o potencial de imunoresistência da BoNT-A em aplicações estéticas e terapêuticas. O reconhecimento de que a terapia com BoNT-A é frequentemente vitalícia e que a possibilidade da sua imunogenicidade ser uma potencial complicação que pode afetar futuras opções de tratamento, estabeleceu, como senqueência, um consenso sobre a necessidade de avaliação e risco de não resposta secundária do tratamento relacionada ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes. O painel de consenso internacional defende avaliações clínicas individualizadas, planeamento do tratamento com o envolvimento do paciente desde o início e informação dos riscos de imunogenicidade da BoNT-A. A opção de tratamento contínuo deve ser preservada e sobretudo, fazer uso de produto com maior pureza e menor imunogenicidade desde o início (Ho et al., 2022) .

2.2 Indicações Clínicas

Devido as propriedades analgésicas e anti-nociceptivas, a BoNT-A, tem sido utilizada como um tratamento alternativo na disfunção temporomandibular (DTM) e na dor orofacial quando o doente não é sensível a outros tratamentos, tais como, aparelhos orais, fisioterapia e medicamentos. Nos casos de doentes com hábitos involuntários e inconscientes severos de ranger os dentes, a BoNT-A, pode ser uma alternativa satisfatória, atuando na redução dos sintomas e da hipertrofia dos músculos masséteres e temporais. A BoNT-A pode ser indicada como uma opção de tratamento minimamente invasivo, como substituto para cirurgia, nos casos de hiperatividade dos músculos elevadores do lábio superior, condição comum que causa a exposição gengival, geralmente acima de três milímetros (Silva et al., 2017) .

A BoNT-A possui uma variedade de aplicações médicas e na medicina dentária. O seu uso está disponível para diversas condições, tais como, hiperidrose, estrabismo, blefaroespasma, bruxismo, sorriso gengival, síndrome de Frey, distúrbios espáticos, hipersalivação, recidiva ortodôntica, distonias faciais e disfunções temporomandibulares. A BoNT-A tem sido frequentemente utilizada para tratamentos estéticos em conjunto com terapias para suavizar linhas de expressão, melhorar a aparência física e reverter os efeitos do envelhecimento (Saroya et al., 2021).

O relaxamento muscular causado pela BoNT-A, reduz a hiperatividade dos músculos de expressão e propicia a diminuição ou eliminação das linhas faciais hiperdinâmicas (rugas) (Li et al., 2022).

2.3 Contraindicações

O uso da BoNT-A é considerado seguro e possui poucas contraindicações, contudo, o Médico Dentista deve reunir todas as informações necessárias referente a história e exame clínico do doente, para estabelecer o correto diagnóstico, tratamento e um prognóstico previsível, alinhado com as expectativas do paciente. Os efeitos adversos e complicações são considerados transitórios, entretanto, são causas de desconforto e preocupação ao paciente. As ocorrências mais comuns são traumas no sítio da aplicação, eritema, dor e equimose. A aplicação está contraindicada em sítios com infecções, doentes com história de hipersensibilidade ou dos componentes (Albumina) utilizados na formulação da BoNT-A. Em mulheres grávidas ou em período de lactação, devido a falta de evidências clínicas suficientes que corroborem com a segurança desses pacientes, não é indicado fazer aplicações da BoNT-A (Barbosa, 2017).

Outras contraindicações a considerar, são pacientes com doenças neuromusculares, como miastenia grave (doença autoimune), síndrome de Eton-Lambert e esclerose múltipla. A aplicação também não está indicada para mulheres em período menstrual, doentes com discrasias sanguíneas, disfunções na coagulação sanguínea, diabetes não controlada, doenças no rim, fígado, pulmonares e hipertensão grave. Estão relatadas algumas complicações, relacionadas a dosagens exageradas, disseminação do produto para além da área de aplicação ou injeção em músculos não desejáveis. Nestes casos podem ocorrer a queda da pálpebra superior e sobrancelhas, diplopia, fechamento do olho, queda da pálpebra inferior, sorriso assimétrico e dificuldade ao falar (Li et al., 2022).

3 ÁCIDO HIALURÓNICO

Os produtos mais utilizados para o preenchimento facial, incluem ácido hialurónico (AH), hidroxiapatita de cálcio, ácido poli-L-láctico, colágeno, gordura autóloga e polimetilmetacrilato. O ácido hialurónico é um componente integral da matriz extracelular e está naturalmente presente nos tecidos do corpo, incluindo a pele. É o preenchedor facial mais utilizado atualmente para substituir a perda de volume da face, além disso, atrai água (equilíbrio da concentração hídrica). Devido aos processos naturais de decomposição, o AH, sofre alterações de volume, entretanto, possui uma vida útil relativamente longa. Há duas fontes de origem do AH que são utilizados para preenchimento facial (Lee et al., 2016; Wongprasert et al., 2022):

- (1) Animal: crista de galo; e
- (2) Não derivada de animal: Origem bacteriana.

Ambas podem desencadear reações alérgicas, contudo, o de origem animal, pode causar um potencial imunogénico maior (Lee et al., 2016; Wongprasert et al., 2022).

Além das características utilizadas para o preenchimento facial, o AH está envolvido no processo de cicatrização e reparo tecidual e atua como uma barreira para bactérias Gram-negativas. Estimula a proliferação celular, migração, angiogênese, reptiletização e proliferação de queratinócito. O AH presente nos tecidos tem semi-vida plasmática de dois a três dias, de acordo como é eliminado. É decomposto pela corrente sanguínea ou drenagem linfática para posteriormente ser eliminado pelo fígado. A excreção ocorre na urina (Kapoor & Dudeja, 2020; Tanwar & Hungund, 2016).

A biocompatibilidade, degradabilidade, hidrofilicidade, facilidade de administração, tempo mínimo de recuperação, resultados imediatos e baixa incidência de reações imunológicas, são características, que apoiam o crescimento do uso de injeções de preenchimento com ácido hialurónico para rejuvenescimento facial e aumento dos tecidos moles (de La Guardia et al., 2022) .

De acordo com a pesquisa realizada por ISAPS (2021), o número de procedimentos estéticos não cirúrgicos, em 2020, aumentou em 5.7%, contra 7,6% em 2019, e os procedimentos estéticos cirúrgicos, diminuíram em -10.9%, em relação ao ano anterior (2019). Essa tendência de queda entre 2019 e 2020 pode estar relacionada com as preocupações financeiras e de segurança durante a pandemia de COVID-19. No entanto, ao comparar os dados da pesquisa entre 2016 e 2020, houve um crescimento global de 20.2% no uso de AH em procedimentos estéticos não cirúrgicos.

3.1 Propriedades gerais e reológicas

O AH é um polissacarídeo e sua estrutura primária é composta por repetidas unidades dissacarídicas de ácido D-glucurônico e DN-acetilglucosamina, unidas alternadamente por ligações glicosídicas β 1,4, formando uma cadeia de AH ou unidades monoméricas (figura 7). Essa estrutura primária não é adequada para uso em preenchimentos dérmicos, pois não são estáveis no sítio da injeção e podem ser rapidamente degradados pela enzima hialuronidase (Wongprasert et al., 2022).

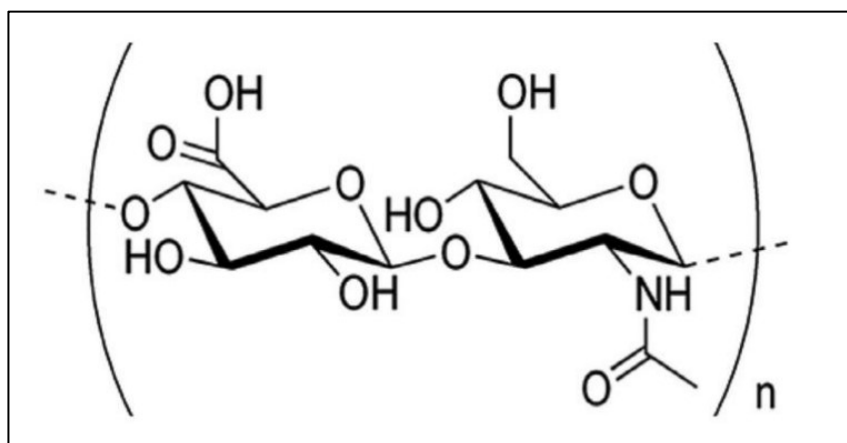


Figura 7 - Unidade Monomérica de ácido hialurônico. (Wongprasert et al., 2022)

As propriedades reológicas e físico-químicas do gel de AH que diferem para cada fabricante é influenciada por diversos fatores, tais como, o peso molecular e concentração do AH, processo de fragmentação e reticulação. O processo de fragmentação é necessário para possibilitar a injeção do AH. A reticulação além de melhorar a resistência mecânica do gel, aumenta a longevidade do produto. A quantidade de reticulação, viscoelasticidade e tamanhos das partículas influenciam os resultados a depender da área de aplicação (Philipp-Dormston et al., 2017).

O estudo da reologia permite avaliar o grau de deformação e reação sob estresse mecânico de um material. O gel de preenchimento de AH é um material viscoelástico, isto é, possui características de viscosidade e elasticidade. Durante o processo de injeção, os géis são submetidos a tensões de cisalhamento e forças verticais de compressão/alongamento, que fazem com que o volume se deforme. O processo de fabricação e as propriedades físico-químicas distintas de cada fabricante de AH, podem resultar em diferenças importantes no resultado clínico dos procedimentos de

preenchimentos para rejuvenescimento facial e aumento dos tecidos moles (tabela 2) (de La Guardia et al., 2022; Fagien et al., 2019).

Tabela 2 - Propriedades físico-químicas e reológicas do gel de AH. (Adaptado de de La Guardia et al., 2022; Fagien et al., 2019)

Propriedades	Definição	Relevância
Módulo complexo (G)	Mede a dureza do gel.	Resistência a Deformação.
Módulo de elasticidade (G')	Mede as propriedades elásticas do gel e sua capacidade de recuperar sua forma após a remoção da tensão de cisalhamento.	Firmeza do Gel.
Módulo de viscosidade (G'')	Mede a propriedade da incapacidade do gel em recuperar a forma.	Espessura do gel.
Tan Delta ($\tan \delta$)	Razão entre G'' e G'.	Predominantemente elástico ou viscoso.
Coesão do Gel	Mede a propriedade de não dissociação do Gel.	Resistência a compressão e alongamento.
Captação de água	Mede a capacidade do gel em absorver água.	Fator de dilatação.
Concentração de AH	Quantidade total de AH (solúveis e insolúveis) em 1 mg/ml do produto final	Não solúvel: Reticulado. Solúvel: Não reticulado, maior facilidade de degradação.

3.2 Processo de Reticulação

Para alcançar uma rigidez e duração adequada do AH, no local da injeção, nos preenchimentos dérmicos, o AH passa por diversos processos e modificações, tal como, o acréscimo de reticuladores (crosslinkers). Os reticuladores tem a função de ligar as cadeias de polímeros do AH e formar uma rede tridimensional. O resultado é a transformação do líquido em gel. O processo de reticulação é diferente para cada fabricante de AH e tem um impacto nas propriedades do gel resultante. Durante o processo de reticulação, o reticulador fica ligado permanentemente as cadeias de AH por meio de ligações covalentes. O reticulador pode ser ligado em ambas as extremidades da cadeia de AH ou em apenas uma (figura 8). Altos graus de reticulação podem levar a uma

rigidez muito alta e hidrofiliidade reduzida das cadeias de polímero de HA, comprometendo por sua vez, a capacidade de volumização do gel. O excesso de reticulação, pode tornar o produto não biocompatível e causar imunogenicidade ou reações adversas (Wongprasert et al., 2022).

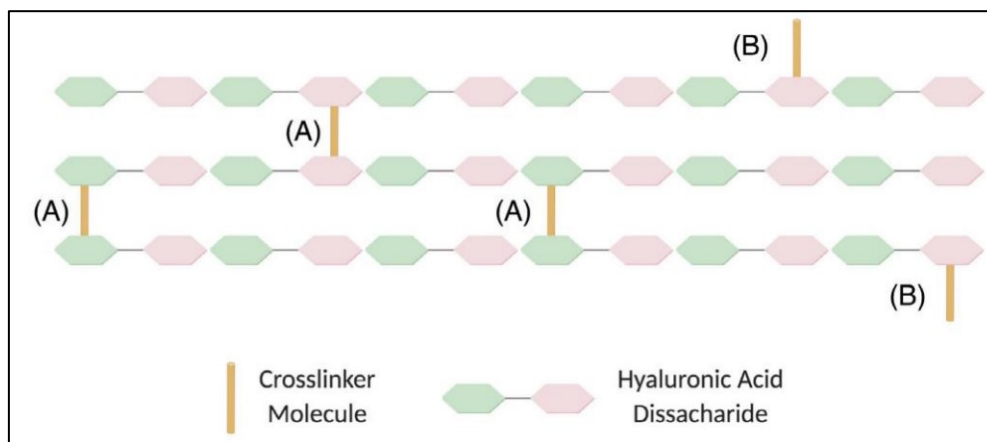


Figura 8 - Cadeias de AH: (A) reticulador com ligação em duas cadeias e (B) com ligação em uma cadeia. (Wongprasert et al., 2022)

Como referido previamente, diferentes tecnologias de fabricação resultam em processos de reticulação heterogêneos dos géis de AH, o que resulta em propriedades reológicas específicas e diferentes níveis de coesão. O processo de reticulação resulta em um hidrogel menos suscetível a degradação enzimática e tem propriedades reológicas melhoradas. As características do preenchimento são afetadas de acordo com as variações no processo de reticulação. O gel formado é fragmentado, dependendo do uso pretendido. Fragmentos maiores podem ser usados em planos mais profundos e os menores são mais adequados nos planos superficiais. A capacidade de sustentação, grau de deformação, integração tecidual, técnica de injeção e a interação com os tecidos circundantes influenciam no desempenho clínico (de La Guardia et al., 2022; Fagien et al., 2019) .

O AH não modificado tem uma semi-vida de apenas 24-48 horas, que o torna inviável para efeitos de preenchimento, dessa forma o processo de reticulação melhora a estabilidade, a elascoviscosidade e longevidade do produto. O agente de reticulação mais utilizado é o 1,4-butanodiol éter diglicidílico (BDDE) (Philipp-Dormston et al., 2017).

No processo de reticulação com BDDE, ocorrem ligações de éter (figura 9). Essas ligações são mais estáveis do que o éster ou amida e proporciona maior durabilidade nos preenchimentos. O BDDE é menos tóxico que outros agentes de reticulação por ligações

de éter. Há uma preocupação com o potencial mutagénico do BDDE, dessa forma, através de processos complexos de purificação, consegue estar presente nos preenchedores em apenas pequenas quantidades (Cassuto et al., 2021).

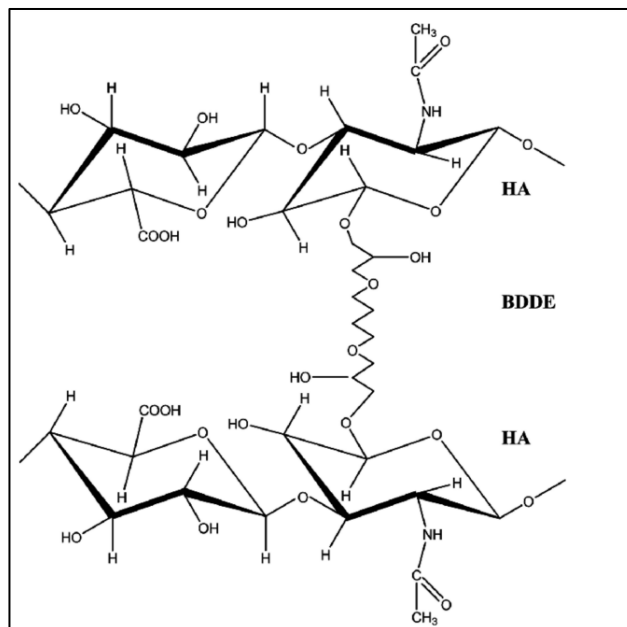


Figura 9 - Reticulação com éter diglicídico de 1,4-butanodiol (BDDE). (Cassuto et al., 2021)

3.3 Indicações Clínicas

Devido à sua propriedade altamente hidrofílica, o AH, hidrata, melhora a elasticidade e tonicidade da pele. Pode ser utilizado como material preenchedor, para atenuar os sinais de envelhecimento e devolver uma aparência natural e saudável. Com o tempo o material é degradado por processos biológicos naturais (Philipp-Dormston et al., 2017).

Alcântara et al. (2018), avaliaram através de um estudo prospetivo, os efeitos do AH na reparação óssea de alvéolo dentário pós-extração. Foram extraídos 32 pré-molares. Os alvéolos que foram preenchidos com AH apresentaram maior percentagem de osso neoformado do que os alvéolos não tratados, nos primeiros 30 dias. Após 90 dias do pós-operatório não houve diferença significativa. Os autores concluíram que o uso de AH pode acelerar o reparo ósseo em alvéolos, devido ao potencial do AH em se ligar a várias proteínas importantes da cascata de cicatrização. Além disso, pode reduzir os sinais/sintomas pós-operatórios, como trismo e edema.

A revisão sistemática de literatura, realizada por Davidopoulou et al. (2022), avaliou o uso local do AH como adjuvante na terapia periodontal. Devido à textura adesiva do AH, sugere-se que o mesmo permaneça no sítio de aplicação e possa fornecer atividades biológicas dos quais participa, tais como fagocitose, migração celular e adesão, e exercer ações anti-inflamatórias e antibacterianas desempenhando um papel significativo no reparo de feridas. Os autores concluíram que em nenhum dos estudos foram detetados efeitos adversos, demonstrando que o uso do AH na terapia periodontal pode ser considerado seguro e que pode levar à redução de prescrição de anti-inflamatórios não esteroides e melhora dos sinais/sintomas clínicos, como profundidade de sondagem periodontal, inflamação periodontal e nível de inserção clínica.

3.4 Intercorrências

As reações imunitárias adversas da estrutura natural do AH são raras. Os fabricantes alegam que seus produtos não são tóxicos e não imunogênicos e que complicações são incomuns. Contudo efeitos adversos (EA) podem ocorrer e caracterizam-se por serem imediatos a curto prazo ou tardios. Podem ser causados pelo material injetado, pela técnica de injeção ou pela resposta imunológica do paciente. Os EA de curto prazo estão relacionados a técnica e ao método de aplicação do preenchimento. Podem ocorrer hematomas, vermelhidão, inchaço e dor. Reações alérgicas ou anafiláticas são raras, mas podem acontecer devido a hipersensibilidade do paciente a algum dos componentes do material injetado. Efeitos sistêmicos, tais como, sintomas de gripe, náusea e tontura, já foram relatados. No sítio da injeção é possível suceder inflamação ou infecção. As reações tardias e por vezes crônicas devido a formação de granulomas de corpo estranho, podem existir devido a reações imunológicas tardias ou formação de biofilme (Philipp-Dormston et al., 2017).

Através de um ensaio clínico controlado randomizado, Bertl et al. (2017), relataram reações adversas na aplicação de AH no preenchimento de papila interdental entre implantes dentários unitários. A técnica de injeção, bilateral, seguiu as recomendações do fabricante: (1) injeção na ponta da papila, (2) gengiva inserida/mucosa peri-implantar; e (3) mucosa diretamente acima da junção mucogengival. Após a segunda sessão, ambos os pacientes apresentaram inchaço e sensibilidade extrema com sensação de queima no lábio próxima a área da injeção. Em um dos pacientes foi observado uma descoloração na pele semelhante a uma rede (*livedo reticulares*). Os autores concluem que a possível causa da reação adversa, foi a injeção na mucosa além da junção mucogengival. Devido a propriedade altamente hidrofílica do AH, o inchaço causado pelo acúmulo de líquido, exerceu progressivamente uma compressão vascular externa e pelo menos oclusão parcial dos vasos sanguíneos vizinhos.

4 TOXINA BOTULÍNICA E O SORRISO GENGIVAL

4.1 Classificação e Etiologia do sorriso gengival

Hexsel et al. (2021) descreveram quatro tipos de sorriso gengival (SG) ou a exposição gengival excessiva:

- Anterior: exposição gengival maior do que três milímetros entre os caninos e envolvem os músculos elevadores do lábio superior e da asa do nariz (LLSAN);
- Posterior: exposição gengival maior do que três milímetros entre caninos e dentes posteriores que envolvem os músculos zigomático maior (ZM) e zigomático menor (ZMi);
- Misto: envolve exposição gengival maior do que três milímetros na região dos dentes anteriores e posteriores com ações combinadas dos músculos LLSAN, ZM e Zmi; e
- Assimétrico: exposição gengival unilateral, causada por contração assimétrica dos músculos LLSAN, ZM e Zmi.

A etiologia, pode estar relacionado com a contração excessiva do lábio superior através dos músculos envolvidos ou pelas alterações nas características anatômicas do paciente, como comprimento labial, óssea, periodontal e de estruturas dentárias (Hexsel et al., 2021).

Para Duruel (2019), a etiologia do SG pode estar relacionada com os fatores: (1) o osso, nos casos de excesso de maxila vertical; (2) a gengiva em erupção dentária passiva tardia; e (3) hiperatividade dos músculos elevadores do lábio superior.

Segundo Skaria et al. (2020), a etiologia do SG, pode ser gengival, esquelética ou muscular. A produção do sorriso é o resultado da interação do músculo orbicular da boca com os músculos LLSAN, elevador do lábio superior (LLS), ZM, risório (menor grau) e depressores do septo nasal. O SG pode ser causado pela contração excessiva dos músculos LLS.

Cengiz et al. (2020), consideram, o lábio superior curto, coroas clínicas curtas, extrusão dento-alveolar, excesso maxilar vertical, lábio superior hipermóvel e erupção dentária passiva, como as causas mais comuns do sorriso gengival.

4.2 Opções de tratamento

De acordo com Skaria et al. (2020), os procedimentos cirúrgicos para o tratamento do SG são invasivos e apresentam alta taxa de recorrência.

A opção de tratamento varia de acordo com a etiologia do sorriso gengival. Para os casos de excesso de maxila, a principal opção é a osteotomia LeFort I, para a erupção passiva tardia, o tratamento é com cirurgia de aumento de coroa clínica. A hiperatividade dos músculos do lábio superior tem sido tratada sem intervenção cirúrgica, com aplicações de BoNT-A, uma alternativa não invasiva, segura e temporária (Duruel, 2019).

A aplicação de BoNT-A é uma alternativa não cirúrgica e bem aceita pelos doentes. Na administração do BoNT-A, ocorre o bloqueio da contração muscular e reduz a exposição gengival ao enfraquecer a contratilidade dos músculos elevadores do lábio superior: LLS, LLSAN e Zmi. A proximidade das injeções com as origens musculares pode causar a redução da marca de expressão do sulco nasolabial ou nasogeniano (bigode chinês) em alguns indivíduos (Skaria et al., 2020).

Rajagopal et al. (2021), dividiu os tratamentos de SG, como cirúrgico e cirúrgico menos invasivos ou não cirúrgicos, de acordo com a causa. Nas terapias cirúrgicas mais utilizadas, incluiu a gengivectomia, reposicionamento labial e cirurgia ortognática. Nas modalidades não cirúrgicas estão o tratamento ortodôntico, preenchimento labial com ácido hialurónico e aplicação de BoNT-A.

Para Cengiz et al., (2020), os procedimentos mais utilizados, tais como, osteotomia LeFort I, alongamento de coroa, ressecção muscular e intrusão de dentes são invasivos e menos preferidos pelos pacientes, quando comparado com tratamentos que não envolvem métodos cirúrgicos. A expressão do sorriso é formada pelos conjuntos da ação dos músculos LLS, LLAN, ZM e Zmi associados ao lábio inferior e a inserção inferior do músculo orbicular da boca (OO). Quando a causa do SG é a hiperatividade muscular, a aplicação de BoNT-A tem se mostrado eficaz e seguro, com boa aceitação dos pacientes.

Como terapia do SG, Hexsel et al. (2021), cita a possibilidade de intervenção cirúrgica e/ou aplicação de BoNT-A. Os tratamentos cirúrgicos podem ser mais complexos e duradouros e a aplicação de BoNT-A, é considerado uma terapia simples e temporária, com alta taxa de eficácia. Consideram que um tratamento eficaz do SG, é quando o mesmo atinge uma exposição gengival inferior a dois e três milímetros.

Diaspro et al (2018), propuseram através de um estudo clínico, uma nova opção de tratamento do SG, com aplicação de ácido hialurônico. O ponto de aplicação de um pequeno bolus do material preenchedor é cerca de 3 mm lateral à asa do nariz. O objetivo do preenchimento é comprimir as fibras laterais do músculo elevador do lábio superior e asa do nariz (LLSAN), que inibe a motilidade da porção profunda do LLSAN. Dessa forma, limita ou diminui a elevação do lábio superior ao sorrir, proporcionando uma melhoria imediata do SG. Concluem que o uso do AH para correção ou melhoria de casos selecionados de SG é uma alternativa a BoNT-A, com um resultado imediato, reversível e duradouro.

4.3 Terapia com toxina botulínica, dose e ponto de injeção

A contração elevada dos músculos responsáveis pela elevação do lábio superior, são frequentemente a causa da exposição excessiva de gengiva. O músculo elevador do lábio superior e da asa do nariz (LLSAN), é o principal em desempenhar essa função. A região muscular, triângulo formado pelos músculos LLSAN, elevadores do lábio superior (LLS) e zigomático menor (Zmi) é denominada de ponto de “Yonsei” (figura 10). A aplicação da BoNT-A nessa área, poderá diminuir a contração muscular excessiva e por consequência, a exposição gengival. A aplicação bilateral entre duas e cinco unidades da BoNT-A, tem sido considerada suficiente (Saroya et al., 2021).



Figura 10 - Yonsei point. (Saroya et al., 2021)

Duruel (2019) realizou uma revisão sistemática de literatura para avaliar o ponto de injeção e a dose ideal de BoNT-A para o tratamento de diferentes tipos de sorriso gengival. O autor relata que o músculo elevador do lábio superior e da asa do nariz (LLSAN) foi o principal ponto de injeção utilizado nos casos de sorriso gengival anterior, com taxas de sucesso entre 90% e 96%. Esse ponto de injeção é denominado “ponto Yonseï” e está localizado a um centímetro da asa do nariz e a três centímetros acima da linha do lábio superior. com percentuais de melhora entre 90% e 96%. A Quantidade de dose utilizada nos estudos dessa revisão foram de 2.5 UI/0,1 ml – 7.5 UI/0,1 ml. O autor concluiu que a dose ideal na primeira sessão, a ser considerada, deve ser de 5.0 UI/0,1 ml para cada lado da face, com reinjeção após 15 dias, quando necessário.

Os efeitos da aplicação de BoNT-A na redução do sorriso gengival, foi avaliado por Skaria et al. (2020), através de um estudo de caso seriado com 20 pacientes, de idade entre 18 e 40 anos. Foram considerados apenas pacientes com exposição excessiva de gengiva maior do que três milímetros e hiperfunção dos músculos elevadores do lábio superior. A quantidade de exposição gengival foi medida com fotos extra orais do sorriso do paciente, antes e após quatro semanas do tratamento, com uma régua posicionada no longo plano sagital médio entre o filtro labial e o mento (figura 11). A técnica de aplicação foi no “ponto Yonseï” e com dose de 2.5 UI/0,1 ml em cada lado da face (figura 12). Concluíram que a BoNT-A foi eficaz para o tratamento do SG e causou diminuição do sulco nasolabial com duração do efeito de aproximadamente 6 meses.

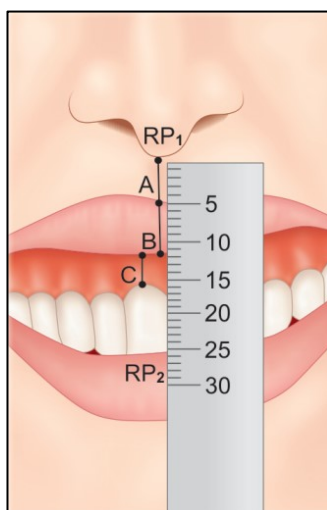


Figura 11- Representação da exibição gengival e pontos de referência. (Skaria et al., 2020)



Figura 12 - Ponto de Injeção: ponto Yonsei. (Skaria et al., 2020)

O efeito, a eficácia e a longevidade no tratamento do SG com aplicação de BoNT-A, foram analisados por Rajagopal et al. (2021), através de um estudo longitudinal. O autor dividiu 32 pacientes em dois grupos (I e II), de acordo com o tamanho da exposição gengival. No grupo I, representado pelos pacientes com menos de cinco milímetros de exposição gengival, foram aplicados 3.0 UI/0,1 ml de BoNT-A da marca Botox® em cada lado da face. No grupo II, para os pacientes com exposição gengival maior do que cinco milímetros, foram aplicados 5.0 UI/0,1 ml de BoNT-A da marca Botox® em cada lado da face. Em ambos os grupos, o ponto de eleição da aplicação foi o “ponto Yonsei”. Foram realizadas duas aplicações em um período de 14 meses com um intervalo de sete meses. Concluíram que a aplicação de BoNT-A no tratamento do SG é seguro, económico e de fácil aplicação. Para pacientes com menos de cinco milímetros de exposição gengival, a aplicação bilateral de 3.0 UI/0,1 ml de Botox® é suficiente; e em pacientes com exposição acima de cinco milímetros, deve ser aplicado uma dose maior.

O estudo prospetivo realizado por Cengiz et al. (2020), demonstrou a eficácia, segurança e aceitação dos pacientes da aplicação de de BoNT-A. Um total de 28 pacientes foram divididos em dois grupos (I e II). No grupo I foi realizada a aplicação bilateral de 2.5 UI/0,1 ml da BoNT-A nos músculos LLSAN e no grupo II receberam uma dose bilateral de 1.25 UI/0,1 ml no músculo OO (cinco milímetros inferior ao ponto central e mais inferior da narina). O acompanhamento foi realizado com fotografias feitas antes

da injeção e aos três dias, 15 dias, um mês, quatro meses, cinco meses e seis meses após a injeção. O grau de satisfação foi avaliado por meio de uma escala visual analógica. Para os dois grupos não houve regressão dos valores iniciais no sexto mês de acompanhamento. A diminuição do SG foi maior no grupo I do que o grupo II, contudo, os pacientes de ambos os grupos demonstraram um nível de satisfação elevado. Concluíram que a aplicação de BoNT-A é um método eficaz, conservador e com alta satisfação dos pacientes.

Hexsel et al. (2021), através de um estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado e duplo-cego, avaliaram a segurança e satisfação da aplicação de BoNT-A em pacientes com diferentes gravidades de SG anterior e compara a redução da exposição gengival com a utilização de três doses diferentes de BoNT-A. Classificaram o grau de exposição gengival como: (1) Leve: entre dois a menor que três mm, (2) Moderada: entre três e menor do que quatro milímetros; e (3) Grave: Acima de quatro milímetros. A dose atribuída foi de acordo com a gravidade, sendo aplicados 2.5 UI/0,1 ml de BoNT-A nos casos de SG leve e 5.0 UI/0,1 ml nos casos moderados. Para os casos de gravidades severas, foram aplicadas doses randomizadas de 2.5 UI/0,1 ml, 5.0 UI/0,1 ml e 7.5 UI/0,1 ml. Para todos os casos, as injeções foram bilaterais no sulco nasolabial, um cm abaixo da asa do nariz, na convergência dos músculos LLSAN e ZMi, com profundidade de aproximadamente 5 mm da superfície da pele. Concluíram que um aumento da dose de 7.5 UI/0,1 ml não resulta em maior redução da exposição gengival em comparação com a dose de 5.0 UI/0,1 ml. As injeções no musculo LLSAN podem ser eficazes no tratamento de SG Anterior e misto.

4.4 Critérios de decisão para utilização de toxina

O uso da BoNT-A como tratamento do SG, é uma alternativa não cirúrgica e não invasiva para os casos em que há contração excessiva dos músculos LLSAN. Nestes casos, o excesso de exposição gengival não ocorre devido a bases ósseas ou erupção passiva alterada.

A terapia com BoNT-A é uma modalidade com efeitos transitórios e uma nova aplicação deve ser realizada, quando houver retorno da função neuromuscular. O prazo de retorno pode variar de acordo com o organismo de cada paciente.

Dessa forma, é de fundamental importância, desenvolver um planejamento de tratamento adequado, de acordo com as expectativas e demandas do paciente. Antes de iniciar o tratamento com BoNT-A, o paciente deve ser informado sobre o efeito transitório e risco de imunogenicidade desse tipo de terapia.

5 ACIDO HIALURÓNICO E TRIÂNGULOS NEGROS

5.1 Etiologia e diagnóstico dos triângulos negros

A papila interdental atua como um escudo de proteção dos tecidos periodontais. Está envolvida em uma série de funções fisiológicas e a sua deficiência, pode afetar a estética do sorriso, causar impactação alimentar e dificultar a pronúncia das palavras (Lee et al., 2016).

A anatomia complexa da área interdental combinada com suprimento vascular limitado favorece a progressão da doença periodontal e causa a formação dos triângulos negros devido a perda de papila interdental (Kapoor & Dudeja, 2020).

A papila interdentária compõe positivamente a estética do sorriso e é caracterizada por uma pequena área visível entre os dentes, com coloração rosa, consistência firme e formato triangular. São responsáveis pelo impedimento de impactação alimentar, proteção periodontal e favorece a fonética. A deficiência de papila é conhecida como triângulos negros e a causa pode ser multifatorial, como, a idade do paciente, presença ou não de doença periodontal, formato da coroa dentária, angulação da raiz e distância da crista óssea entre o ponto de contato dentário, maior do que cinco milímetros (Ficho et al., 2021).

A gengiva é dividida anatomicamente em marginal livre, inserida e papila interdental (PIN). O potencial de regeneração da papila é limitado e possui propriedades celulares e moleculares distintas em comparação com outras partes da gengiva. A estrutura específica dos diferentes tipos de gengiva reflete a sua eficácia como uma barreira à penetração de microrganismos e agentes nocivos nos tecidos mais profundos (Alhabashneh et al., 2021)

Diversos motivos podem estar ligados à perda da papila interdentária, tais como, gengivite, trauma por higienização oral, formato do dente, restaurações dentárias com sobre contorno, entre outros. A perda da papila foi classificada de acordo com três pontos de referência a considerar: (1) ponto de contacto interdentário; (2) extensão coronal da junção amelo cementaria (JCE) na zona interproximal; e (3) extensão apical da junção JCE na zona facial (Tanwar & Hungund, 2016).

As quatro classes dessa classificação são:

- Normal (figura 13): A papila interdentária preenche o espaço interproximal na sua totalidade, ocupa o espaço da ameia até a parte apical do ponto de contato interdental;
- Classe I (figura 14): A ponta da papila interdental ocupa espaço entre o ponto de contato interdental e a parte mais coronal da JCE Interproximal;
- Classe II (figura 15): A ponta da papila interdental encontra-se mais coronal ou apical da JCE, mas coronal à maior parte apical da JCE vestibular;
- Classe III (figura 16): O limite da papila interdentária situa-se sobre a JCE vestibular ou numa posição apical em relação a esta (Tanwar & Hungund, 2016).

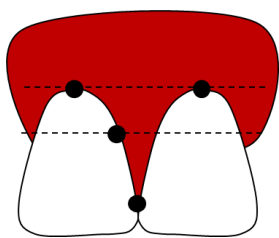


Figura 13 – Normal. (Adaptado de (Tanwar & Hungund, 2016)

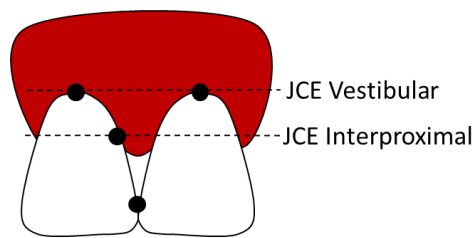


Figura 134 - Classe I. (Adaptado de (Tanwar & Hungund, 2016)

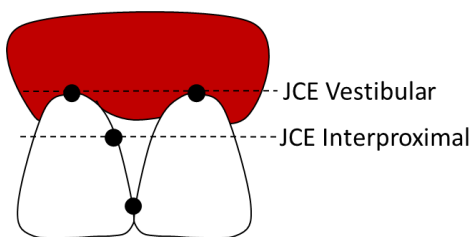


Figura 145 - Classe II. (Adaptado de (Tanwar & Hungund, 2016)

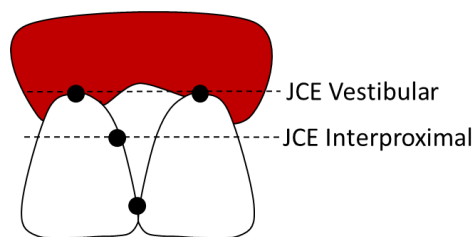


Figura 16 - Classe III. (Adaptado de (Tanwar & Hungund, 2016)

5.2 Opções de tratamento

A papila interdental é estreita e com limitação de suprimento sanguíneo para o tecido conjuntivo. Essa característica, prejudica os procedimentos cirúrgicos de enxerto, tornando-o limitado e pouca viabilidade a longo prazo. O tratamento ortodôntico preconiza fazer a aproximação dos dentes com espaçamentos largos ou com raízes divergentes, contudo, o estreitamento das raízes pode ter o risco de causar doenças periodontais. Ao encurtar a distância entre o ponto de contato e a crista óssea, o tratamento protético pode ser uma opção. Porém, são métodos mais invasivos de difícil resolução, devido a variabilidade que ocorre a partir de diferenças no tamanho e altura da papila interdental com base no indivíduo ou na região. O uso de gel de AH injetável, tem demonstrado resultados favoráveis na reconstrução de papila interdental deficiente (Lee et al., 2016).

A abordagem terapêutica, inicia-se com o correto diagnóstico e a identificação da causa da perda de papila. A decisão para a correção da deficiência de papila pode ser por uma ou várias técnicas conjugadas, a depender do critério clínico e se as condições existentes se justifiquem. De acordo com a complexidade do caso, uma abordagem multidisciplinar pode ser necessária (Durão Mauricio et al., 2019).

O tratamento dos triângulos negros consiste em métodos cirúrgicos e não cirúrgicos. Devido ao estreitamento das papilas e redução do suprimento sanguíneo, o tratamento cirúrgico, além de invasivo, pode ser imprevisível, instável e pouco satisfatório. De acordo com essas limitações, a busca por outras terapias de reconstrução de papila, tem sido cada vez maior. Entre as alternativas, surgiu a aplicação de AH (Ficho et al., 2021).

Como já foi referido estão disponíveis abordagens cirúrgicas e não cirúrgicas para a devolução das papilas perdidas. Os triângulos negros são considerados um problema estético, sendo o tratamento convencional, com terapia cirúrgica e enxerto de tecido conjuntivo. A abordagem com AH, apresenta-se como uma forma de tratamento para os problemas de recessão da gengiva interdental e favorece a migração de fibroblastos e fibrogênese (Alhabashneh et al., 2021).

As reconstruções da papila interdental, principalmente em zonas estéticas, são desafiadoras e pouco previsíveis. O tratamento com cirurgia periodontal associado a intervenção restauradora podem melhorar o resultado, contudo, podem não alcançar um

resultado ideal. Técnicas cirúrgicas complexas já foram propostas, mas devido ao menor suprimento sanguíneo na área limitada em que a papila interdental ocupa, não demonstraram estabilidade e previsibilidade a longo prazo. A aplicação de HA pode ser uma alternativa aos procedimentos cirúrgicos, com resultados significativos e imediatos, sem prejuízo periodontal (Kapoor & Dudeja, 2020).

5.3 Terapia com ácido hialurônico

Através de um relato de caso clínico Tanwar & Hungund (2016), demonstraram uma reconstrução de papila interdentária com o preenchimento de AH, entre os elementos dentários 11 e 12 (figura 17). Foram injetados, 0,2 ml de gel de AH, com dois a três milímetros de distância apical à ponta coronal da papila (figura 18). Ao todo foram feitos quatro preenchimentos de 0,2 ml de gel de AH, cada qual com um intervalo de três semanas. Após três meses, do pós-operatório verificou-se ganho de papila (figura 19). Os autores concluíram que o resultado esperado, foi obtido após múltiplas sessões de preenchimento com possível melhoria na regeneração da papila interdental.



Figura 17 - Presença de Triângulo negro entre o dente 11 e 12. (Tanwar & Hungund, 2016)



Figura 18 - Ponto de aplicação do AH. (Tanwar & Hungund, 2016)



Figura 19 - Resultado após três meses. (Tanwar & Hungund, 2016)

Por meio de um estudo clínico longitudinal prospectivo de 6 meses, Alhabashneh et al. (2021), avaliaram a eficácia do Ácido Hialurónico, como terapia para perda da papila interdental (PID) em zona estética. Foram selecionados vinte e um pacientes (14 mulheres e sete homens). O espaço vazio deixado pela papila interdental foi medido com uma sonda periodontal paralela ao longo eixo do dente, desde a ponta da papila por vestibular até o ponto de contato dos dentes. Essa distância foi fotografada e registrada antes e depois da aplicação do HA. Foram injetados, 0,2 ml de ácido hialurónico em cada papila, a agulha foi inserida em um ângulo de 45 com o bisel direcionado para o osso. As injeções foram repetidas 21 dias após a primeira injeção. Após o período de três meses foi possível notar uma redução e ao final de seis meses houve nova redução, porém menor. Concluíram que após os primeiros 3 a 6 meses após a injeção, os resultados podem ser promissores e as papilas maxilares tiveram uma redução do triangulo negro do tipo classe III, significativamente maior do que na papila mandibular.

Lee et al. (2016), realizaram um estudo clínico, para avaliar a eficiência da reconstrução de PID na região anterior da maxila, com gel de ácido hialurónico injetável em 10 pacientes (quatro homens e seis mulheres). Foi construído um dispositivo de padronização fotográfica e análise de imagem para minimizar erro durante a medição do grau de PID. A técnica de aplicação do HA, consistiu em injeções de 0,002 ml de HA, em um ponto no tecido conjuntivo da papila interdental, com o bisel voltado para cima, apontando a inclinação da agulha para cima. A agulha foi inserida em um ângulo de 45° em uma área de 2 a 3 mm abaixo da ponta da papila interdental (figura 20). Ao todo, foram aplicados 0,01 ml de HA, em até cinco vezes durante intervalos de três semanas até que nenhum PID fosse clinicamente visível. Concluíram que a reconstrução da papila

interdental, com gel de ácido hialurônico injetável, pode ser uma opção viável de tratamento em pequenas áreas e que a reconstrução está associada com o número de aplicações.

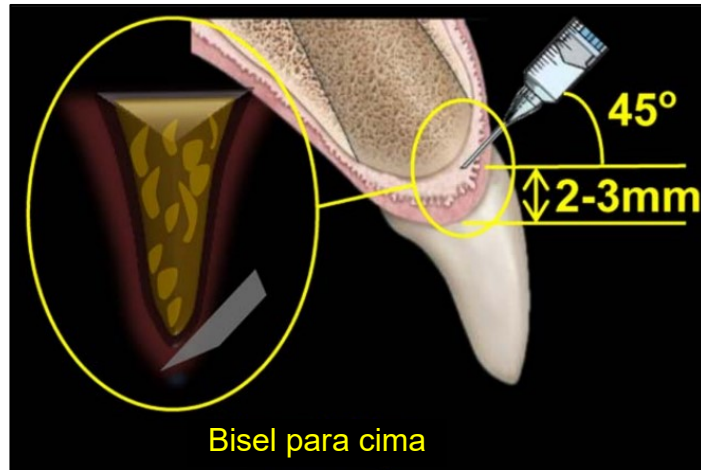


Figura 20 - Ponto de Injeção do AH. (Adaptado de Lee et al., 2016)

Kapoor & Dudeja (2020), realizaram um estudo piloto para avaliar um novo método para reduzir ou eliminar pequenos triângulos negros em papilas deficientes adjacentes aos dentes, com a aplicação clínica de HA. Seis pacientes, quatro mulheres e dois homens, sem presença de diastemas e estado periodontal das papilas em classe I e II. Foi injetado 0,2 ml de AH, dois a três milímetros apicalmente à ponta da papila. Os pacientes foram chamados em três semanas e três meses para doses de reforço e acompanhamento. Concluíram que a aplicação do gel de AH foi bem-sucedida na reconstrução da papila interdental na região anterior da maxila, aos 6 meses de seguimento, com alguns casos que atingiram 100% de preenchimento da papila.

Ficho et al. (2021) realizaram uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a estabilidade do preenchimento de papila interdental com AH. As análises dos estudos demonstraram que a taxa de reconstrução papilar teve um aumento médio de 47,33% e redução dos triângulos negros de 88,80% para 91,7%, em seis meses. Em relação a técnica de aplicação, a agulha foi posicionada em ângulo de 90 graus com a crista óssea, a uma distância de dois a três mm da ponta coronal das papilas envolvidas, em quantidade inferior a 0,2 ml de AH ou com a agulha posicionada em ângulo de 45 graus com a crista óssea e quantidade inferior a 0,02 ml de AH. Um fator determinante para a estabilidade está relacionado com grau de deficiência papilar e o grau de

reconstrução. Papilas reconstruídas completamente demonstraram ser mais estáveis, entretanto, as papilas reconstruídas parcialmente não demonstraram estabilidade durante o período de 6 meses de avaliação. Os autores concluíram que a reconstrução de papila interdental com AH é uma opção de tratamento não cirúrgico, contudo é necessária uma maior padronização da técnica de aplicação e mais ensaios clínicos randomizados devem ser realizados para aumentar a evidência científica da estabilidade do preenchimento de papila com AH.

5.4 Critérios de decisão para utilização de AH

A perda de papila pode ocorrer por diversas razões, a sua etiologia é multifatorial. Uma vez que foi estabelecido o correto diagnóstico e o conhecimento da causa da perda de papila, estão disponíveis vários tratamentos que podem ser, ortodôntico, restauradores e cirúrgicos.

A terapia com AH, é considerada segura, não evasiva, sem intervenção cirúrgica e com um alto índice de satisfação por parte dos pacientes. O AH possui características biológicas e fisiológicas que estão envolvidas no processo de cicatrização e reparação tecidual. Apresenta propriedades bacteriostáticas, anti-inflamatórias, anti edematosas, estimula a proliferação celular, migração, angiogênese e proliferação de queratinócitos.

O preenchimento de papila com AH pode além de volumizar a área injetada, induzir a regeneração, de forma a proporcionar uma melhora da harmonia do sorriso e integração tecidual.

CONCLUSÃO

Um olhar ampliado e diferenciado entre a harmonia da face e o sorriso, que inclui os lábios, dentes e gengiva pode ajudar na percepção estética do médico dentista, de acordo com as demandas estéticas do doente, que podem ser variáveis, consoante as suas preferências individuais e idade. Além disso, influenciada pela cultura e etnia.

A estética do sorriso envolve harmonizar o tratamento dentário, assim como tratamento dentário envolve harmonizar o sorriso na face do paciente. O sorriso é, portanto, um atributo importante para a harmonia da face.

Este trabalho analisou o uso e a aplicabilidade da toxina botulínica como terapia para o excesso de exposição gengival por contração muscular excessiva. Dentro das limitações deste trabalho pode-se considerar que a terapia com toxina botulínica para o tratamento do sorriso gengival é conservadora, temporariamente eficaz, segura e bem aceita pelos doentes. Contudo, devido a necessidade de aplicações ao longo da vida para a manutenção do efeito obtido, desde a primeira aplicação, o potencial imunogénico dessa substância deve ser estudado. O planeamento de tratamento deve ser individualizado e ajustado conforme as características pessoais e biológicas de cada doente.

Este trabalho analisou o uso e a aplicabilidade do ácido hialurónico como terapia para o preenchimento de papila interdentária. Dentro das limitações deste trabalho pode-se considerar que a terapia com ácido hialurónico, para o preenchimento de papila interdentária, com o objetivo de reduzir os triângulos negros, é simples, não invasiva, promissora, de baixo custo e com resultado estético satisfatório, relativamente rápido. A capacidade indutora de regeneração da papila interdentária com a aplicação do AH e resultados a longo prazo devem ser mais estudados, bem como devem ser desenvolvidos protocolos de aplicação padronizados, para o preenchimento da papila interdentária.

BIBLIOGRAFIA

- Alcântara, C. E. P., Castro, M. A. A., de Noronha, M. S., Martins-Junior, P. A., de Melo Mendes, R., Caliari, M. V., Mesquita, R. A., & Ferreira, A. J. (2018). Hyaluronic acid accelerates bone repair in human dental sockets: a randomized triple-blind clinical trial. *Brazilian Oral Research*, 32. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0084>
- Alhabashneh, R., Alomari, S., Khaleel, B., Qinawi, H., & Alzaubi, M. (2021). Interdental papilla reconstruction using injectable hyaluronic acid: A 6 month prospective longitudinal clinical study. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 33(3), 531–537. <https://doi.org/10.1111/jerd.12680>
- Arroyo-Cruz, G., Orozco-Varo, A., Vilches-Ahumada, M., & Jiménez-Castellanos, E. (2021). Comparative analysis of smile aesthetics between top celebrity smile and a Southern European population. *Journal of Prosthetic Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2021.03.019>
- BARBOSA, C. M. ;CARIA, P. H. (2017). Sorriso Gengival. Toxina Botulínica em Odontologia. *Elsevier Ed Ltda*, 272.
- Bellows, S., & Jankovic, J. (2019). Immunogenicity associated with botulinum toxin treatment. *Toxins*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/toxins11090491>
- Bertl, K., Gotfredsen, K., Jensen, S. S., Bruckmann, C., & Stavropoulos, A. (2017). Adverse reaction after hyaluronan injection for minimally invasive papilla volume augmentation. A report on two cases. *Clinical Oral Implants Research*, 28(7), 871–876. <https://doi.org/10.1111/clr.12892>
- Braz, A., & de Paula Eduardo, C. C. (2020). The facial shapes in planning the treatment with injectable fillers. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 53(2), 230–243. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715554>
- Cassuto, D., Bellia, G., & Schiraldi, C. (2021). An Overview of Soft Tissue Fillers for Cosmetic Dermatology: From Filling to Regenerative Medicine. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 14, 1857–1866. <https://doi.org/10.2147/ccid.s276676>
- Cengiz, A. F., Goymen, M., & Akcali, C. (2020). Efficacy of botulinum toxin for treating a gummy smile. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 158(1), 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2019.07.014>

- Cervino, G., Fiorillo, L., Arzukanyan, A. V., Spagnuolo, G., & Cicciù, M. (2019). Dental restorative digital workflow: Digital smile design from aesthetic to function. In *Dentistry Journal* (Vol. 7, Issue 2). MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/dj7020030>
- Chan, M. Y. S., Mehta, S. B., & Banerji, S. (2017). An evaluation of the influence of teeth and the labial soft tissues on the perceived aesthetics of a smile. In *British Dental Journal* (Vol. 223, Issue 4, pp. 272–278). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.713>
- Davidopoulou, S., Kalfas, S., & Karakostas, P. (2022). Use of Hyaluronic Acid in Periodontal Disease Treatment: A Systematic Review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 23(3), 355–370. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3308>
- de La Guardia, C., Virno, A., Musumeci, M., Bernardin, A., & Silberberg, M. B. (2022). Rheologic and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Overview and Relationship to Product Performance. *Facial Plastic Surgery*. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1741560>
- Durão Mauricio, P., Martins, F., & Reis, J. (2019). *Crítérios de decisão na abordagem terapêutica de triângulos negros*. <https://www.researchgate.net/publication/348481870>
- Duruel, O. (2019). Ideal Dose and Injection Site for Gummy Smile Treatment with Botulinum Toxin-A: A Systematic Review and Introduction of a Case Study. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 39(4), e167–e173. <https://doi.org/10.11607/prd.3580>
- Fagien, S., Bertucci, V., von Grote, E., & Mashburn, J. H. (2019). Rheologic and Physicochemical Properties Used to Differentiate Injectable Hyaluronic Acid Filler Products. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 143(4), 707E–720E. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000005429>
- Ficho, A. C., de Souza Faloni, A. P., Pennisi, P. R. C., Borges, L. G. F., de Macedo Bernadino, Í., Paranhos, L. R., Queiroz, T. P., & Santos, P. L. (2021). Is interdental papilla filling using hyaluronic acid a stable approach to treat black triangles? A systematic review. In *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* (Vol. 33, Issue 3, pp. 458–465). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jerd.12694>
- Hexsel, D., Dal’Forno, T., Camozzato, F., Valente, I., Soirefmann, M., Silva, A. F., & Siega, C. (2021). Effects of different doses of abobotulinumtoxinA for the treatment

- of anterior gingival smile. *Archives of Dermatological Research*, 313(5), 347–355. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02096-9>
- Ho, W. W. S., Albrecht, P., Calderon, P. E., Corduff, N., Loh, D., Martin, M. U., Park, J.-Y., Suseno, L. S., Tseng, F.-W., Vachiramon, V., Wanitphakdeedecha, R., Won, C.-H., Yu, J. N. T., & Dingley, M. (2022). Emerging Trends in Botulinum Neurotoxin A Resistance: An International Multidisciplinary Review and Consensus. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, 10(6), e4407. <https://doi.org/10.1097/gox.00000000000004407>
- ISAPS, International Society of Aesthetic Plastic Surgery (2021). ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2020, Accessed February 14, 2022 at: <https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2022/01/ISAPS-Global-Survey-2020.pdf>
- Jankovic J, S. K. (1995). Response and innrnunoresistance to. *Neurology*, Sep;45(9):1743-6. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.9.1743>
- Kapoor, S., & Dudeja, A. (2020). Derma fillers: Ray of light in black triangles-A pilot study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 11(1), 55–59. https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_693_18
- Khan, M., Kazmi, S. M. R., Khan, F. R., & Samejo, I. (2020). Analysis of different characteristics of smile. *BDJ Open*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41405-020-0032-x>
- Lee, W. P., Kim, H. J., Yu, S. J., & Kim, B. O. (2016). Six Month Clinical Evaluation of Interdental Papilla Reconstruction with Injectable Hyaluronic Acid Gel Using an Image Analysis System. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry: Official Publication of the American Academy of Esthetic Dentistry ... [et Al.]*, 28(4), 221–230. <https://doi.org/10.1111/jerd.12216>
- Li, K., Meng, F., Li, Y. R., Tian, Y., Chen, H., Jia, Q., Cai, H., & Jiang, H. B. (2022). Application of Nonsurgical Modalities in Improving Facial Aging. In *International Journal of Dentistry* (Vol. 2022). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2022/8332631>
- Meereis, C. T. W., de Souza, G. B. F., Albino, L. G. B., Ogliari, F. A., Piva, E., & Lima, G. S. (2016). Digital smile design for computerassisted esthetic rehabilitation: Two-year follow-up. *Operative Dentistry*, 41(1), E13–E22. <https://doi.org/10.2341/14-350-S>

- Omar, D., & Duarte, C. (2018). The application of parameters for comprehensive smile esthetics by digital smile design programs: A review of literature. In *Saudi Dental Journal* (Vol. 30, Issue 1, pp. 7–12). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2017.09.001>
- Parrini, S., Rossini, G., Castroflorio, T., Fortini, A., Deregibus, A., & Debernardi, C. (2016). Laypeople's perceptions of frontal smile esthetics: A systematic review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 150(5), 740–750. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2016.06.022>
- Philipp-Dormston, W. G., Bergfeld, D., Sommer, B. M., Sattler, G., Cotofana, S., Snozzi, P., Wollina, U., Hoffmann, K. P. J., Salavastru, C., & Fritz, K. (2017). Consensus statement on prevention and management of adverse effects following rejuvenation procedures with hyaluronic acid-based fillers. In *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (Vol. 31, Issue 7, pp. 1088–1095). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jdv.14295>
- Pirazzini, M., Rossetto, O., Eleopra, R., & Montecucco, C. (2017). Botulinum neurotoxins: Biology, pharmacology, and toxicology. In *Pharmacological Reviews* (Vol. 69, Issue 2, pp. 200–235). American Society for Pharmacology and Experimental Therapy. <https://doi.org/10.1124/pr.116.012658>
- Rahman, E., Alhitmi, H. K., & Mosahebi, A. (2022). Immunogenicity to Botulinum Toxin Type A: A Systematic Review with Meta-Analysis Across Therapeutic Indications. In *Aesthetic Surgery Journal* (Vol. 42, Issue 1, pp. 106–120). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/asj/sjab058>
- Rajagopal, A., Goyal, M., Shukla, S., & Mittal, N. (2021). To evaluate the effect and longevity of Botulinum toxin type A (Botox®) in the management of gummy smile – A longitudinal study upto 4 years follow-up. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 11(2), 219–224. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2021.02.006>
- Ren, H., Chen, X., & Zhang, Y. (2021). Correlation between facial attractiveness and facial components assessed by laypersons and orthodontists. *Journal of Dental Sciences*, 16(1), 431–436. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.07.012>
- Romeo, G. (2021). Smile makeover and the oral facial harmony concept in a new era: relationship between tooth shape and face configuration. In *The International Journal of Esthetic Dentistry* | (Vol. 202).

- Samizadeh, S., & de Boule, K. (2018). Botulinum neurotoxin formulations: Overcoming the confusion. In *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* (Vol. 11, pp. 273–287). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CCID.S156851>
- Saroya, K. K., Singh, K., Sethi, N., & Kaur, S. (2021). Botox- the wonder poisonous healer. *Journal of Dental Specialities*, 9(2), 57–62. <https://doi.org/10.18231/j.jds.2021.015>
- Schlessinger, J., Gilbert, E., Cohen, J. L., & Kaufman, J. (2017). New uses of abobotulinumtoxina in aesthetics. *Aesthetic Surgery Journal*, 37, S45–S58. <https://doi.org/10.1093/asj/sjx005>
- Silva, B. P., Mahn, E., Stanley, K., & Coachman, C. (2019). The facial flow concept: An organic orofacial analysis—the vertical component. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 121(2), 189–194. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.03.023>
- Silva¹, B. L., Fabris Paulin², R., Misson³, L. B., Lenzi De Oliveira, M., & Maranhão, C. (n.d.). *Revista Ciências e Odontologia Revisão de Literatura O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA ODONTOLOGIA THE USE OF BOTULINUM TOXIN IN DENTISTRY*.
- Skaria, J., Hegde, N., George, P. P., Michael, T., & Sebastian, J. (2020). Botulinum Toxin Type-A for the Treatment of Excessive Gingival Display on Smiling. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 21(9), 1018–1021. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2926>
- Sriphadungporn, C., & Chamnannidiadha, N. (2017). Perception of smile esthetics by laypeople of different ages. *Progress in Orthodontics*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s40510-017-0162-4>
- Tanwar, J., & Hungund, S. A. (2016). Hyaluronic acid: Hope of light to black triangles. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 6(5), 497–500. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.192948>
- Wongprasert, P., Dreiss, C. A., & Murray, G. (2022). Evaluating hyaluronic acid dermal fillers: A critique of current characterization methods. In *Dermatologic Therapy* (Vol. 35, Issue 6). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/dth.15453>

ANEXOS

Anexo I – Solicitação para uso de imagem



Igor Costa <igordc@gmail.com>

para cecile.dreiss, Gillian.m.murray ▼

Good morning, I hope you are well.

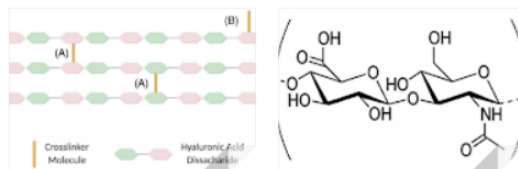
My name is Igor Costa, I am developing a graduation project to complete a course in Dentistry.

The subject of my work is related to hyaluronic acid and therefore I would like to add the following image from your great article to my thesis.

Best regards,

Igor Costa

2 anexos



Dreiss, Cecile

para Gillian, mim ▼

inglês > português Traduzir mensagem

Dear Igor

Thank you for your interest.

If the material is not published then there are no copyright issues. As long as you cite the source, I have no issues with it.

Best wishes

Anexo II – Imagens utilizadas de Artigos com licença OpenAccess

Analysis of different characteristics of smile

M Khan et al.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2020

Anexo III – Imagens utilizadas de Artigos com licença OpenAccess

Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2021:14 1857–1866

1857

© 2021 Cassuto et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

Anexo IV – Imagens utilizadas de Artigos com licença OpenAccess

Review Article

Botox- the wonder poisonous healer

Komal Kaur Saroya^{1,*}, Kavipal Singh¹, Nimish Sethi¹, Simrat Kaur¹

¹Dept. of Prosthodontics and Crown and Bridge, Sri Guru Ram Das Institute of Dental Sciences and Research, Amritsar, Punjab, India



ARTICLE INFO

Article history:

Received 21-08-2021

Accepted 30-11-2021

Available online 20-12-2021

Keywords:

Botulinum toxin

Gummy smile

Facial aesthetics

Bruxism treatment

Botox injection

Yonsei point

ABSTRACT

Botulinum toxin A has a wide variety of medical applications, which are related to the blockade of acetylcholine and often are associated with abnormal muscle contractures. The use of botulinum toxins has also revolutionised the treatment of various dental conditions like bruxism, gummy smiles, Frey's syndrome spastic disorders, hypersalivation, orthodontic relapse, facial dystonias and temporomandibular disorders. The list of possible new indications is rapidly expanding. Many of these conditions are discussed with regard to their treatment with Botox compared to conventional treatments.

This is an Open Access (OA) journal, and articles are distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License](#), which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as appropriate credit is given and the new creations are licensed under the identical terms.

For reprints contact: reprint@ipinnovative.com

Anexo V – – Imagens utilizadas de Artigos com licença OpenAccess

ORIGINAL RESEARCH

Botulinum Toxin Type-A for the Treatment of Excessive Gingival Display on Smiling

Jibin Skaria¹, Nanditha Hegde², Pradeep P George³, Tony Michael⁴, Joseph Sebastian⁵

© The Author(s). 2020 Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and non-commercial reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.